НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ЗАГАЛЬНОЇ ТА НЕОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ імені В. І. ВЕРНАДСЬКОГО
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені ТАРАСА ШЕВЧЕНКА

УКРАЇНСЬКИЙ ХІМІЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1
Том 90 / Vol. 90
2024
https://ucj.org.ua

UKRAINIAN CHEMISTRY JOURNAL

Зміст

ФІЗИЧНА ХІМІЯ

Панченко О. О., Сухина М. С.
НОВИЙ ПОГЛЯД НА ФЕРМЕНТАТИВНІ ПРОЦЕСИ ТА УРОЖАЙНІСТЬ ЗЕРНОВИХ ЗА УЧАСТІ МОЛЕКУЛЯРНОГО КИСНЮ У КОНТЕКСТІ НАЦІОНАЛЬНИХ ІНТЕРЕСІВ УКРАЇНИ 3

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

С. А. Варениченко, О. К. Фарат
ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ АМІНОХІНОЛІНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ВЕБ-РЕСУРСУ ADMET 2.0 15

С. І. Шульга, О. С. Шульга
ПОЛІМЕТИЛЕНОВІ БАРВНИКИ З 2-МЕТИЛІНДОЛО(3,2-B)ТІАЗОЛО(5,4-D) ХІНОКСАЛІНІВ, ЩО МАЮТЬ ЗАМІСНИКИ У АТОМА АЗОТУ ІНДОЛЬНОГО КІЛЬЦЯ 26

Contents

PHISICAL CHEMISTRY

Panchenko O.O., Sukhyna M. S.
A NEW VISION OF ENZYMATIC PROCESSES AND THE YIELD OF CEREALS WITH THE PARTICIPATION OF MOLECULAR OXYGEN IN THE CONTEXT OF THE NATIONAL INTERESTS OF UKRAINE.. 3

ORGANIC CHEMISTRY

S.A. Varenichenko, O.K. Farat
PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMINOQUINOLINE DERIVATIVES USING THE ADMET 2.0 WEB RESOURCE.. 15

S. I. Shulga, O. S. Shulga
POLYMETHYLENE DYES FROM 2-METHYLINDOLO(3,2-B)THIAZOLO(5,4-D) QUINOXALINES HAVING SUBSTITUENTS AT THE NITROGEN ATOM OF THE INDOLE RING.. 26

УДК 577.32;544.18;577.15. doi: 10.33609/2708-129X.90.1.2024.3-14

НОВИЙ ПОГЛЯД НА ФЕРМЕНТАТИВНІ ПРОЦЕСИ ТА УРОЖАЙНІСТЬ ЗЕРНОВИХ ЗА УЧАСТІ МОЛЕКУЛЯРНОГО КИСНЮ У КОНТЕКСТІ НАЦІОНАЛЬНИХ ІНТЕРЕСІВ УКРАЇНИ

Панченко О. О.*, Сухина М. С.

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького,
бульвар Шевченка, 81, м. Черкаси 180000, Україна
**e-mail: panchenko9b@gmail.com*

Кисень – це еліксир життя всіх аеробних організмів на Землі. Він складає 21% повітря, яким ми дихаємо, проте так було не завжди. Спочатку атмосфера нашої планети була переповнена вуглекислим газом, тому жили лише анаеробні примітивні організми, для яких не потрібен кисень. Але згодом трапилося диво: ціанобактерії, крихітні організми, розпочали засвоювати вуглекислий газ та воду за допомогою енергії сонячного світла, що зараз відомо як процес фотосинтезу, побічним продуктом якого є молекулярний кисень, який утворюється з молекули води. Період, що розпочався після цього, відомий як Велика киснева катастрофа, оскільки поява та накопичення в атмосфері нової двоатомної молекули призвела до ефекту метелика – незворотних подій, які зробили нашу планету такою, якою вона є зараз [1]. У результаті ця подія призвела до появи багатоклітинного життя, яке за допомогою кисню може існувати та процвітати на Землі. Окрім процесу дихання кисень також захищає нас від жорсткого ультрафіолетового випромінювання Сонця завдяки смузі поглинання Шумана – Рунге ($B^3\sum_u^- — X^3\sum_g^-$) в області 175–205 нм, та створює озоновий шар у стратосфері, що захищає від м'яких УФ-променів 240 нм.

Понад два століття кисень є об'єктом інтенсивних досліджень, відколи шведський хімік Шеєле вперше отримав цей чистий газ, розкладаючи чорну магнезію. Проте й до сьогодні є не повністю відомими механізми реакцій у живих організмах за участі кисню. Нині відомо, що реакції за участі кисню з органічними сполуками є забороненими за спіном, проте реакції фотосинтезу й дихання є яскравим прикладом подолання цієї заборони. Молекула O_2 має два неспарених електрони (спіни) на зовнішній електронній оболонці, тоді як майже вся органіка є діамагнітною і має спін, шо дорівнює нулю.

У цій статті ґрунтовно розглянуто способи подолання молекулярним киснем спінових заборон під час його активації ферментами-каталізаторами. Особливу увагу приділено обґрунтуванню механізмів реакцій у живих організмах на прикладі фотосинтезу та дихання. Також підкреслено актуальний напрям вивчення механізму роботи ферменту рибулозобісфосфаткарбоксилази (РуБісКо), що дає можливість розвитку нових підходів підвищення врожайності зернових культур для аграріїв.

Ключові слова: спін-каталіз, активація кисню, оксигенази, електронний спін, супероксид аніон, спін-орбітальна взаємодія, РуБісКо.

ВСТУП. Спін електрона є центральною парадигмою сучасної хімічної науки, яку часто недооцінюють, оскільки більшість речовин є діамагнітними, тобто їхній спін дорівнює нулю. Спін електрона є поняттям суто квантової механіки та не має жодного аналогу в макросвіті. Реакції, в яких беруть участь речовини з різною мультиплетністю, є забороненими за спіном. Для того, аби відбулися такі реакції, необхідним є його обертання, яке можуть здійснити лише особливі магнітні сили. Отже, для пояснення механізму таких реакцій потрібні особливі підходи, яких немає в традиційній хімії.

Зважаючи на те, що всі органічні речовини є діамагнетиками, а кисень – це типова парамагнітна сполука, то реакції в живих організмах за участі кисню є суворо забороненими за спіном. У цій публікації досліджено основні механізми активації кисню, які дають змогу подолати спінову заборону в реакціях кисню з діамагнітними речовинами. Дослідження зазначеної проблеми є важливим питанням національних інтересів, оскільки знання механізмів активації кисню дають змогу розвивати нові гіпотези у сфері фармацевтики, сільського господарства, матеріалознавства, біології, медицини тощо.

Аналіз останніх досліджень. Особливу наукову увагу кисень привертає ще з часів його відкриття. У публікаціях [2, 3] представлено аналіз ролі активації кисню в медицині, а також у [4] схарактеризовано способи подолання спінової заборони для кисню за допомогою оксигеназ та безкофакторних ферментів. У роботах [5–7] дослідники висвітлили особливості будови активної форми кисню (АФК) у вигляді супероксиданіона та роль цієї АФК у подоланні спінової заборони.

Незважаючи на умови повномасштабної війни, аграрний сектор України проявляє належну спроможність забезпечувати відповідні потреби жителів країни. Безперечно, розвиток нових стратегій є важливими для сталого розвитку. У праці [8] повідомляється, що фермент РуБісКо є найпоширенішим ферментом, що забезпечує фіксацію вуглецю з атмосферного CO_2. З іншого боку, цей фермент також відповідає за фіксацію кисню, що супроводжується одночасною втратою вуглецю. Автори роботи [8] стверджують, що пригнічення процесу оксигенації, що каталізується ферментом РуБісКо, може збільшити врожайність до 55 %. Однак впровадження методів пригнічення оксигенації наразі є неможливим за браком повного розуміння хімічного механізму роботи цього ферменту.

Метою статті є визначення ролі спін-орбітальної взаємодії в спін-заборонених реакціях та вивчення перспектив застосування цих знань у сільському господарстві.

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Як відомо, електрон можна порівняти з магнітом, який має лише дві можливі орієнтації ($S_z = \pm 1/2$). У більшості молекул усі електрони зв'язуються попарно (↑↓), тобто молекули мають синглетний стан та не мають власного магнітного моменту, бо повний спін дорівнює нулю ($S = 0$). Однак молекула кисню завдяки особливій симетрії валентної оболонки атомів Оксигену має два неспарені електрони. Такий стан O_2 називається *триплетним* (↑↑) та визначає його основний стан із ненульовим спіном – стан, у якому молекула має найменшу енергію. Парамагнетизм

кисню було давно виявлено на практиці та теоретично обґрунтовано правилом Хунда: на двох розпушуючих π_gмолекулярних орбіталях розміщуються два електрони з однаковим спіном [4]. Триплетний стан молекули має загальний спін, що дорівнює одиниці (S = ½ + ½ = 1), який призводить до утворення трьох різних проєкцій на молекулярну вісь (M_s = –1, 0, 1 в одиницях Планка), звідки й походить термін «триплетність». Така властивість кисню врятувала нашу планету, оскільки якби було навпаки, то планета «згоріла» б ще на етапі початку синтезу кисню ціанобактеріями.

Реакції між молекулами з різною мультиплетністю є забороненими, оскільки задля їхнього перебігу необхідна зміна спіну електрона, що можна здійснити лише особливими магнітними силами. Спінова заборона, звісно, легко долається в процесах горіння, бо ці процеси відбуваються за радикальним ланцюговим механізмом. Однак для живих клітин такий механізм є неприйнятним, бо є некерованим.

Фотосинтез – центральний процес для життя на Землі, оскільки він є основним джерелом енергії для живих організмів. Ця реакція (1) передбачає перетворення світлової енергії в хімічну, що акумулюється в органічних сполуках, таких як глюкоза. Ця реакція без перебільшення є найважливішою, однак вона є забороненою за спіном. Як бачимо, усі речовини, що беруть участь у реакції фотосинтезу (1), окрім кисню, мають синглетний спіновий стан (↑↓). З іншого боку, подальше окиснення утворених вуглеводів при диханні (2) теж супроводжується наявністю триплетного кисню $O_2(\uparrow\uparrow)$ серед синглетних вихідних речовин та продуктів. Отже, прямі реакції фотосинтезу та органічного окиснення під час дихання за нормальних умов заборонено за спіном:

$$6CO_2(\uparrow\downarrow) + 6H_2O(\uparrow\downarrow) + h\nu \xrightarrow{\text{хлорофіл}} C_6H_{12}O_6(\uparrow\downarrow) + 6O_2(\uparrow\uparrow); \quad (1)$$

$$C_6H_{12}O_6(\uparrow\downarrow) + 6O_2(\uparrow\uparrow) \xrightarrow{\text{ензими}} 6CO_2(\uparrow\downarrow) + 6H_2O(\uparrow\downarrow) + \text{енергія}. \quad (2)$$

Упродовж десятиліть вчені всього світу намагаються розгадати парадигму утворення парамагнітного кисню з діамагнітної води під час процесу фотосинтезу ($H_2O \rightarrow ½\ O_2 + 2$. Світлова фаза фотосинтезу здійснюється за допомогою системи з п'яти комплексів білків, які вбудовані в мембрани тилакоїдів хлоропластів. У фотосистемах I та II поглинаються кванти світла та їхню енергію передають до реакційного центру хлорофілів. Інші білкові комплекси беруть участь у перенесенні електронів завдяки встановленому протонному градієнту через мембрану тилакоїдів. Важливим центром фотосинтезу є фотосистема II, оскільки саме тут відбувається утворення кисню з молекули води [9]. Енергія світла, яку отримує фотосистема II, використовують для розщеплення молекули води на кисень та протони. Утворені протони в реакції розщеплення води використовують надалі для створення протонного градієнта вздовж тилакоїдної мембрани для хеміосмотичного синтезу АТФ.

За своєю хімічною природою фотосистема II є комплексом складу $CaMn_4O_5$[10], який ще має назву *комплекс виділення кисню* або *комплекс розщеплення води*. Уже протягом десятиліть вчені займаються вивченням структури цього комплексу для кращого розуміння його властивостей та функціонування. Вважається, що комплекс

виділення кисню є ферментом, що має неорганічний кофактор в активному центрі, який складається з чотирьох атомів Марганцю на різних ступенях окиснення, які зв'язані між собою через атоми Оксигену та Кальцію. Комплекс містить три атоми Mn^{III} та один атом Mn^{IV}. Робота цього комплексу загалом полягає в одноелектронному перенесенні електронів із $CaMn_4O_5$ на комплекс р680, унаслідок чого атоми Марганцю змінюють свій ступінь окиснення на +4. Для того щоб комплекс міг знову працювати, йому треба відновити атоми Mn до початкового стану. Це здійснюється за допомогою молекули води, яка віддає свої електрони комплексу Ca $Mn_4^{IV}O_5$, щоб відновити його до $CaMn_3^{III}Mn^{IV}O_5$, а кисень під час цього виділяється як побічний продукт. Подолання спін-заборони під час цього відбувається завдяки обмінній взаємодії між спінами іонів Mn^{IV} і утвореного кисню.

Завдання синтезу кисню рослинами та ціанобактеріями є складним, проте не простим є і засвоєння кисню живими організмами, оскільки, як повідомлялося вище, реакції за участі кисню з органічними сполуками є забороненими за спіном. Пропонуємо огляд способів подолання цієї заборони ферментами, які використовують живі системи.

Ферменти або ензими, що мають у своєму складі кофактори з парамагнітними іонами металів, допомагають долати спінову заборону за допомогою каталізу обмінного типу, за якого парамагнітний іон металу віддає свої неспарені електрони системі, щоб послабити синглетно-триплетний відбір, тобто перевернення спіну електрона додатково забезпечує атом металу. Натомість багато реакцій оксигенації каталізуються ферментами, що не містять у своєму складі парамагнітних металів, деякі навіть є безкофакторними. Такі ферменти працюють за механізмом перенесення електрона з кофактора на кисень із подальшим утворенням супероксиду. Після цього відбувається обертання спіну, що зумовлюється внутрішніми магнітними силами супероксиду, які визначаються спін-орбітальною взаємодією (СОВ). Супероксид аніон $O_2^{-\bullet}$ має відносно велике очікуване значення оператора СОВ у ^{2}П дублетному стані, який визначається наявністю одного неспареного електрона. Сутність активації кисню розглянемо на прикладі коферменту флавіну [2, 3]:

$$Fl^{red}H^-(\downarrow\uparrow) + O_2(\uparrow)(\uparrow) \rightarrow [FlH^{\bullet}\uparrow\uparrow O_2^{-\bullet}] \rightarrow [FlH^{\bullet}\uparrow\downarrow O_2^{-\bullet}] \rightarrow FlOO^-(\downarrow\uparrow) \rightarrow FlOOH \quad (4).$$

У ході реакції (4) утворюється проміжна радикальна пара [$FlH^{\bullet}\uparrow\uparrow O_2^{-\bullet}$]. На початку депротонований (reduced) аніон флавіну передає електрон кисню, утворюючи супероксид $O_2^{-\bullet}$, який має двічі вироджену відкриту оболонку. Єдиним способом, щоб відбувалася реакція (4), є залучення внутрішньої магнітної взаємодії СОВ, щоб змішати хвильові функції триплетного та синглетного станів у радикальній парі [$FlH^{\bullet}\uparrow\uparrow O_2^{-\bullet}$].

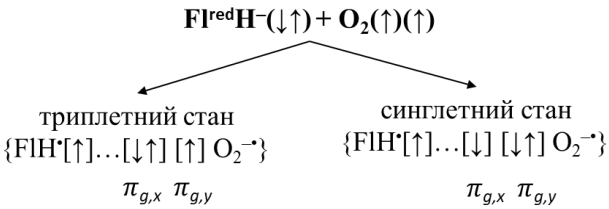


Рис. 1. Схема процесу оксигенації флавіну
Fig.1. Scheme of the oxygenation process of flavin.

Як бачимо з рис. 1, триплет-синглетний перехід визначається переходом електрона з $\pi_{g,x}$ на π_g у орбіталь $O_2^{-\bullet}$ з одночасним переворотом спіну, що зумовлюється взаємодією магнітного моменту обертання густини орбіталі π_g навколо осі z із магнітним моментом спіну. Цей механізм, відкритий у 2002 році на прикладі глюкозооксидази [2], виявився універсальним для всіх ферментів окиснення, кофактор яких не має іонів перехідних металів [3–17], що стало важливим етапом сучасної ензимології.

З іншого боку, є низка оксигеназ, що взагалі не залежать від кофактора. Наприклад, таким ензимом є бактеріальна 2,4-диоксигеназа (HOD). Цей фермент може діяти на субстрат 2-гідрокси-2-метил-4(1H)-хінолон (ГМХ). Активація кисню в цьому випадку відбувається подібним способом, як із флавінами: депротонований субстрат ГМХ зазнає перенесення електрона на кисень в активному центрі ферменту HOD із подальшим утворенням $O_2^{-\bullet}$. Далі «працює СОВ» у супероксиді та індукує T→S перехід [3, 4].

Отже, утворення супероксид аніона є важливим етапом активації кисню як коферментними ензимами, так і тими, що не мають коферменту. Спільним етапом є перенесення електрона на кисень з утворенням триплетної радикальної пари, у якій потім здійснюється T→S перехід під дією СОВ у відкритій оболонці $O_2^{-\bullet}$[5].

Каталітичні механізми реакцій РуБісКо-карбоксилази/оксигенази

Рибулозо-1,5-бісфосфаткарбоксилаза/оксигеназа (РуБісКо) є основним карбонізуючим ферментом, який є у фотосинтезуючих організмах, отже, є необхідним шлюзом для перенесення вуглецю з атмосферного неорганічного CO_2 у біосферу [11, 12]. Однак еволюцію РуБісКо протягом геологічного часу було ускладнено великими змінами абсолютних та відносних концентрацій CO_2 та O_2 в атмосфері, а також складною та важкою хімією в багатостадійному механізмі РуБісКо. Його молярна активність становить лише приблизно фіксацію трьох молекул CO_2 за секунду в рослинах із С3-фотосинтезом. У зв'язку з цим для підтримки належного фотосинтезу потрібна велика кількість РуБісКо; він складає до 50% розчинної білкової речовини в листі і є найбільш поширеним білком на Землі [12]. Ефективність РуБісКо, таким чином, є основним фактором, що обмежує фотосинтетичний потенціал рослин та врожайність. Інженерне вдосконалення РуБісКо та його впровадження в рослину з покращеною фотосинтетичною продуктивністю можна розглядати як заповітну мету в рослинній біології [13].

Корінь каталітичної дилеми РуБісКо полягає в його походженні в безкисневому світі та, здається, обмеженій здатності адаптуватися до атмосфери, що містить кисень O_2, який, що парадоксально, було створено фотосинтезом. Розвиток кисневмісної атмосфери зіткнув РуБісКо з новим газом, який ще був відсутній за часу його утворення та є конкурентоспроможним субстратом для CO_2 у реакції фіксації кисню. На жаль, отримані продукти потрібно повторно переробити за допомогою фотореспірації, що витрачає вуглець та енергію. У поточній атмосфері зі вмістом CO_2 408 млн$^{-1}$ (0,041%) та 21% O_2, фотореспірація може стримувати фотосинтез рослин типу C_3 на понад 30% за високих температур (t > 30 °C). Складність ланцюга

реакції, яку каталізує РуБісКо, що обмежує простір ланцюгоактивних центрів, доступних для мутації, є, ймовірно, основним фактором цієї еволюційної перешкоди [14]. Крім цього, до утворення та підтримки функціональної форми РуБісКо, яка є гексадекамерним комплексом із 8 великих та 8 малих підодиниць (L_8S_8), залучено кілька інших ядернокодованих ферментів. Важливість взаємодії РуБісКо з цими ферментами також обмежує простір ланцюга, що доступний РуБісКо для еволюційного переналаштування його типу каталізу.

Оскільки стабільна форма молекулярного кисню є біradикалом, який існує в триплетному стані ($^3O_2$), його реакція з молекулами в синглетному стані є забороненою за спіном. Це є типовим для більшості хімічних сполук на Землі. Як підсумок: хоча окиснення органічних субстратів киснем $^3O_2$ термодинамічно є можливим, проте кінетично воно є забороненим і повільним [7]. Відносна кінетична пасивність $^3O_2$ вимагає його активації зазвичай за допомогою серії реакцій передачі одного електрона. Природа досягла цього, залучаючи іони перехідних металів, зокрема залізо, мідь або органічні кофактори для ферментів, які каталізують реакції приєднання $^3O_2$ до органіки. Іони перехідних металів існують у багатьох окисних станах і можуть активувати $^3O_2$ за допомогою передачі одного електрона та обмінного механізму. Іони перехідних металів також мають значну спін-орбітальну взаємодію, тому ймовірність заборонених за спіном переходів у комплексах із такими іонами практично така сама, як і у дозволених за спіном переходів [15]. З іншого боку, кілька оксигеназних ферментів використовують окисно-відновні активні гетероароматичні кофактори, такі як флавіни, птерини, хінони та їхні похідні як окисно-відновні каталізатори для активації $^3O_2$ [4,16]. Додаткові або неспарені електрони в цих сполуках дуже делокалізовані, що сприяє стабільності хімічних утворень, які потім активують $^3O_2$ за допомогою передачі одного електрона на супероксид і посилення СОВ у радикальних парах типу [$FlH^{\bullet}\uparrow\uparrow O_2^{-\bullet}$].

В останні десятиліття було ідентифіковано багато ферментів, що працюють без кофакторів, наприклад, моно- та діоксигенази [16]. РуБісКо є першою діоксигеназою, вільною від кофактора [18]. У цих випадках сам субстрат є джерелом електрона для активації $^3O_2$. Однак у всіх наведених прикладах субстрат має ароматичний цикл для стабілізації негативного заряду на субстраті перед активацією $^3O_2$. З іншого боку, у РуБісКо субстратом у стадії додавання O_2 є ендіолят, який не має ароматичних фрагментів (Рис. 2). Розглянемо далі більш детально процеси каталізу РуБісКо.

Основна реакція, що каталізується РуБісКо, – це додавання CO_2 і H_2O до RuBP з утворенням двох молекул 3-фосфогліцерату (3PGA). Вона включає кілька окремих етапів і пов'язаних проміжних продуктів змінної стабільності (рис. 2). Щоб бути функціональним, РуБісКо вимагає попередньої активації за допомогою карбонілювання ε-аміногрупи активного центру білкового залишку Lys201 [17] молекулою CO_2, яка відрізняється від субстрату молекулою CO_2. Усі деталі білкової структури РуБісКо опущено на Рис. 2. Карбонільований Lys201 стабілізується зв'язуванням іона магнію з карбаматом. Карбоксилювання включає принаймні чотири, можливо, п'ять окре-

мих стадій і принаймні три перехідні стани: енолізація RuBP, карбоксилювання 2,3-ендіоляту та гідратація отриманого кетону, вуглець-вуглецеве розщеплення та стереоспецифічне протонування отриманого карбоксилату – одного з продуктів 3PGA. Деякі, якщо не всі із цих етапів включають кислотно-основну хімію. Значний час і зусилля було витрачено на ідентифікацію залишків ферментів, які беруть участь у каталізі. Кристалічні структури з високою роздільною здатністю забезпечили стеричні обмеження, тоді як хімічна модифікація, центро-спрямований мутагенез….? Розрахунки молекулярної динаміки та квантово-хімічний аналіз додали механістичних та енергетичних обмежень [18, 19]. Ми узагальнили основні моменти структури та кінетики РуБісКо тією мірою, якою їх було досліджено [19–20].

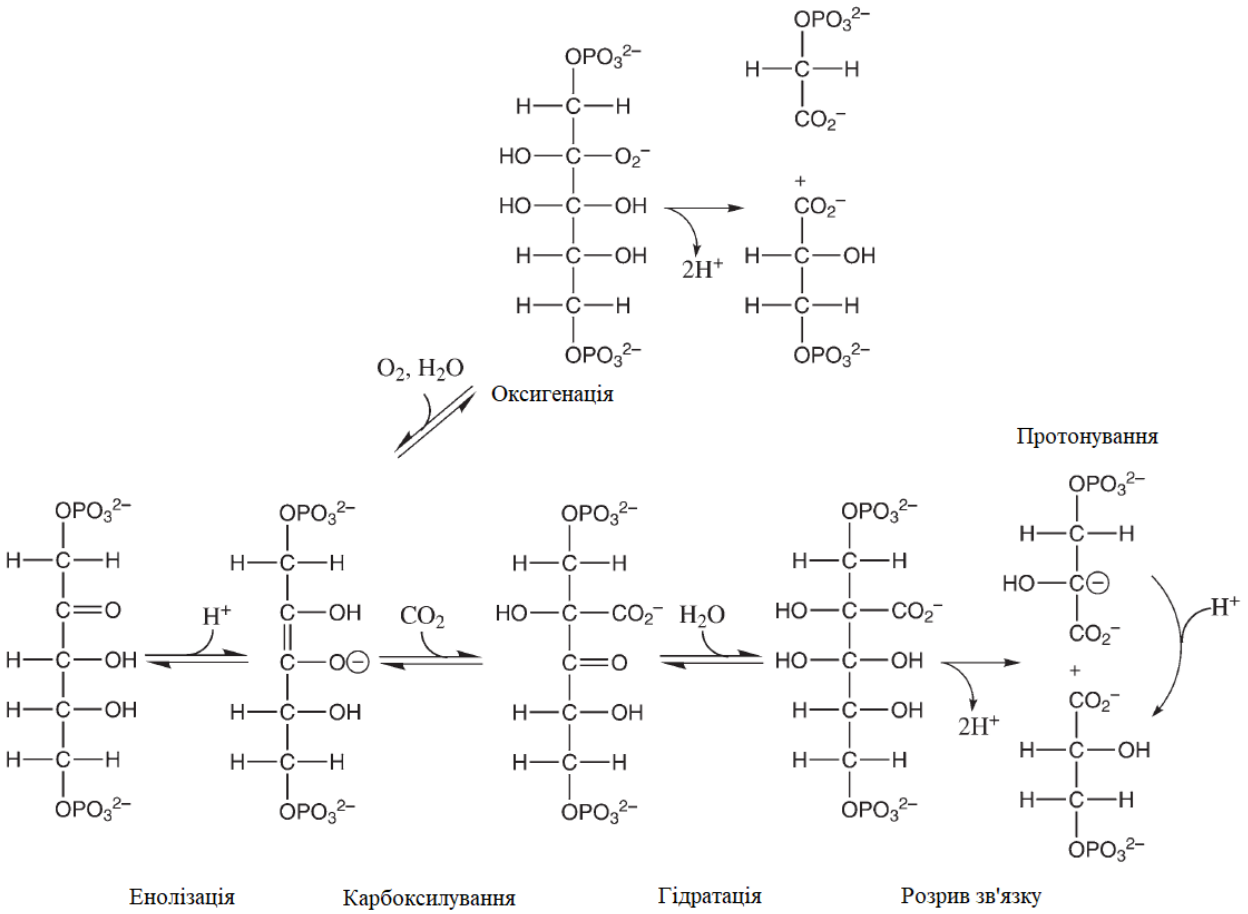


Рис. 2. Основні реакції, що каталізуються РуБісКо, карбоксилування та оксигенація RuBP
Fig. 2. The main reactions catalyzed by RuBisCo are the carboxylation and oxygenation of RuBP.

Раніше ми згадували про відомі на сьогодні нові серії діоксигеназ без кофактора, які можуть каталізувати введення молекули O_2 в ароматичні субстрати. Здатність віддавати електрон кисню є вирішальною вимогою до субстрату. Така здатність для еноляту є не дуже високою, оскільки довжина його ланцюга π-кон'югації обмежена. Основні фактори окиснювально-відновної активності в парі «енолят–O_2» залежать від фосфатних груп та від водневого зв'язку, стереохімічних та електростатичних багатофакторних обмежень в активних центрах ферменту. Ці гнучкі стереохімічні обмеження створюють належне вібронне середовище для одноелектронного перенесення та для переходу T→S у парі радикалів $E^+…O_2^-$. Можна нагадати, що ці неадіабатичні процеси дуже чутливі до коливальних мод, енергії реорганізації розчину та спін-вібронних взаємодій. Перелічені вище фактори повинні бути найбільш сприятливими в РуБісКо. Уявна константа Міхаеліса для шляху оксигенації є набагато вищою, ніж для каталізу карбоксилювання в багатьох рослинах [20]. Попередня реакція включає додатковий недолік: переворот спіну вимагає дуже специфічних обмежень у структурі активних центрів ферментів для міжмолекулярних коливань і ускладненого обертального руху O_2[21]. Розрахунок константи обертання для цієї симетричної системи повинен включати електростатичну взаємодію між іонами $O_2^{-\bullet}$ та Mg^{2+} у вузькій порожнині активного центра ферменту. Молекулярне обертання радикала $O_2^{-\bullet}$ модулює перекриття між орбіталями в радикальній парі ($RuBP^{+\bullet}… O_2^{-\bullet}$), що впливає на енергетичну щілину T–S і швидкість перевороту спіну. Головний фактор реакції – спін-орбітальна взаємодія у π-оболонці супероксиду, визначається самою структурою цієї двоатомної молекули й не залежить від іонів металу.

ВИСНОВКИ. Кисень є однією з найважливіших молекул, яка забезпечує життя на Землі. Однак у живих організмах реакції за його участю є забороненими за спіном, окрім реакцій, що відбуваються за радикальним механізмом. Згідно з результатами, генерація супероксиду $O_2^{-\bullet}$ ферментами є необхідною для подолання спінової заборони в реакціях окиснення. Радикальний супероксид $O_2^{-\bullet}$ має здатність перевертати спін завдяки внутрішнім магнітним силам у відкритій оболонці аніона через утворення триплетної радикальної пари з органічним субстратом (відновником).

Важко перебільшити важливість ферменту рибулозо-1,5-бісфосфаткарбоксилази/оксигенази. РуБісКо каталізує первинну фотосинтетичну реакцію відновлення CO_2, фіксацію атмосферного CO_2 до рибулозо-1,5-бісфосфату з утворенням двох молекул 3-фосфогліцерату, який згодом використовується для побудови органічних молекул життя. Завдяки своїй ключовій ролі у фотосинтетичній фіксації вуглецю РуБісКо зустрічається в більшості автотрофних організмів, а також у фотосинтезуючих бактеріях, ціанобактеріях, водоростях та рослинах.

Розуміння механізмів спін-орбітальної активації кисню в живих системах є важливим для розроблення стратегій підвищення врожайності сільськогосподарських культур та підвищення ефективності роботи фотосинтетичних систем під час виробленння біоенергії. Новий механізм внутрішньої СОВ у супероксиді, що визначається пере-

ходом електрона з $\pi_{g,x}$ на π_g у орбіталь $O_2^{-\bullet}$ з одночасним переворотом спіну, є ключем до розуміння критичної стадії оксигенації у ферменті РуБісКо. Знання цього механізму допоможе направити генну інженерію рибулозобісфосфатоксигенази на зменшення ролі фотодихання рослин та значного збільшення урожайності.

Висловлюємо подяку доктору хімічних наук, професору, заслуженому діячу науки та техніки України Мінаєву Борису Пилиповичу за надання наукових консультацій в ході роботи над статтею."

A NEW VISION OF ENZYMATIC PROCESSES AND THE YIELD OF CEREALS WITH THE PARTICIPATION OF MOLECULAR OXYGEN IN THE CONTEXT OF THE NATIONAL INTERESTS OF UKRAINE.

Panchenko O.O.*, Sukhyna M. S.

Bohdan Khmelnytsky Cherkasy National University,
81 Shevchenko Ave, 180000 Cherkasy, Ukraine
**e-mail: panchenko9b@gmail.com*

Oxygen is the elixir of life for all aerobic organisms on Earth. It makes up 21% of the air we breathe, but that wasn't always the case. Initially, our planet's atmosphere was full of carbon dioxide, so only primitive anaerobic organisms, which do not need oxygen for living, could survive. But then a miracle happened: cyanobacteria, tiny organisms, began to use the energy of sunlight to assimilate carbon dioxide and water, a process now known as photosynthesis, which produces molecular oxygen from a water molecule as a by-product. The period that followed is known as the Great Oxygen Catastrophe, as the emergence and accumulation of a new two-atom molecule in the atmosphere led to the butterfly effect, an irreversible event that made our planet what it is today [1]. In turn, this event led to the emergence of multicellular life, which can exist and thrive on Earth with the help of oxygen. In addition to respiration, oxygen protects us from the Sun's harsh ultraviolet radiation through the Schumann-Runge absorption and ($B^3\Sigma_u^- — X^3\Sigma_g^-$) in the 175–205 nm range and creates an ozone layer in the stratosphere that protects us from the softer UV rays of 240 nm.

Oxygen has been the subject of intense research for more than two centuries, ever since the Swedish chemist Scheele first obtained this pure gas by decomposing black magnesia. However, the mechanisms of reactions involving oxygen in living organisms are still not fully understood. It is now known that reactions of oxygen with organic compounds are forbidden by spin, but photosynthesis and respiration are vivid examples of how this prohibition can be overcome. The O2 molecule has two unpaired electrons (spins) on the outer electron shell, whereas almost all organic matter is diamagnetic and has zero spin.

How molecular oxygen overcomes spin prohibition during its activation by enzymes is discussed in this article. Particular attention is paid to understanding reaction mechanisms in living organisms, using photosynthesis and respiration as examples. Furthermore, the topical area of studying the mechanism of the Ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase (RuBisCo) is emphasized, which offers the possibility of

developing new approaches to increasing cereal yields for farmers.

Keywords: spin catalysis, oxygen activation, oxygenases, electron's spin, superoxide anion, spin-orbit interaction, RuBisCo.

ЛІТЕРАТУРА

1. Carter R. Book of the Month: Oxygen: The Molecule that Made the World. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003. Vol. 96, no. 1. P. 46–47. URL: https://doi.org/10.1177/014107680309600114
2. MinaevB. F. Spin effects in reductive activation of O_2 by oxydase enzymes. *RIKEN Review*, 2002. Vol. 44. no. 2. P. 147–149.
3. Minaev B. The spin of dioxygen as the main factor in pulmonology and respiratory care. *Archives of Pulmonology and Respiratory Care*. 2022. Vol. 8, no. 1. P. 028–033. URL: https://doi.org/10.17352/aprc.000081
4. Мінаєв Б. П. Спін-каталіз окиснення ненасичених субстратів моно- і диоксигеназами, вільними від кофатора. Як триплетний кисень може подолати спінову заборону / Б. П. Мінаєв, О. О. Панченко // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. Т. 4, № 6. С. 329–343.
5. Minaev B. Magnetc Torque in Superoxide Ion is the Main Driving Force of Dioxygen Activation in Aerobic Life. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021. Vol. 38, no. 4. URL: https://doi.org/10.26717/bjstr.2021.38.006171
6. Minaev B. F. Singlet-excited dioxygen $O_2(a^1\Delta_g)$ and organic pollutants in marine waters beneath the Sun. *Annals of Marine Science*. 2023. Vol. 7. no. 1. P. 025–033. URL: https://doi.org/10.17352/ams.000035
7. Klinman J. P. How Do Enzymes Activate Oxygen without Inactivating Themselves?. *Accounts of Chemical Research*. 2007. Vol. 40, no. 5. P. 325–333. URL: https://doi.org/10.1021/ar6000507.
8. The Costs of Photorespiration to Food Production Now and in the Future / B. J. Walker et al. *Annual Review of Plant Biology*. 2016. Vol. 67. no. 1. P. 107–129. URL: https://doi.org/10.1146/annurev-arplant-043015-111709
9. Li X., Siegbahn P. E. M. Alternative mechanisms for O_2 release and O–O bond formation in the oxygen evolving complex of photosystem II. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2015. Vol. 17, no. 18. P. 12168–12174. URL: https://doi.org/10.1039/c5cp00138b
10. Paul S., Neese F., Pantazis D. A. Structural models of the biological oxygen-evolving complex: achievements, insights, and challenges for biomimicry. *Green Chemistry*. 2017. Vol. 19, no. 10. P. 2309–2325. URL: https://doi.org/10.1039/c7gc00425g
11. Kannappan B., Cummins P. L., Gready J. E. Mechanism of Oxygenase-Pathway Reactions Catalyzed by Rubisco from Large-Scale Kohn–Sham Density Functional Calculations. *The Journal of Physical Chemistry B*. 2019. Vol. 123, no. 13. P. 2833–2843. URL: https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.9b00518
12. Wildman S. G. Alongthe Trail from Fraction I Protein to Rubisco (Ribulose Bisphosphate Carboxylase-Oxygenase). *Photosynthesis Research*. 2002. Vol. 73, no. 1/3. P. 243–250. URL: https://doi.org/10.1023/a:1020467601966
13. Gready J. E., Kannappan B. Process for Generation of Protein and Uses There of : patent US12/422190 United States. Applied on 2009; published on 2017.
14. Sage R. F. The evolution of C_4photosynthesis. *New Phytologist*. 2004. Vol. 161, no. 2. P. 341–370. URL: https://doi.org/10.1111/j.1469-8137.2004.00974.x.
15. Silva P. J. Refiningthe Reaction Mechanism of O_2TowardsitsCo-substrate in Cofactor-free Dioxygenases. *Peer J*. 2016. Vol. 4, no. e2805.

16. Fetzner S. Oxygenases without requirement for cofactors or metal ions. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2002. Vol. 60, no. 3. P. 243–257.
URL: https://doi.org/10.1007/s00253-002-1123-4.
17. Lorimer G. H., Miziorko H. M. Carbamate formation on the epsilon.-amino group of a lysyl residue as the basis for the activation of ribulosebisphosphate carboxylase by carbon dioxide and magnesium(2+). *Biochemistry*. 1980. Vol. 19, no. 23. P. 5321–5328.
URL: https://doi.org/10.1021/bi00564a027.
18. Andersson I., Taylor T. C. Structural framework for catalysis and regulation in ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2003. Vol. 414, no. 2. P. 130–140.
URL: https://doi.org/10.1016/s0003-9861(03)00164-4.
19. Andersson I. Catalysis and regulation in Rubisco. *Journal of Experimental Botany*. 2007. Vol. 59, no. 7. P. 1555–1568.
URL: https://doi.org/10.1093/jxb/ern091
20. Ribulose 1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase activates O2 by electron transfer / C. Bathellier et al. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020. Vol. 117, no. 39. P. 24234–24242.
URL: https://doi.org/10.1073/pnas.2008824117
21. Minaev B. F., Valiev R. R. Spin-orbit coupling effects in O(2) activation by cofactor-independent 2,4-dioxygenase. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. Vol. 91, no. 1. P. 38–46.
URL: https://doi.org/10.15407/ubj91.01.038

REFERENCES

1. Carter R. Book of the Month: Oxygen: The Molecule that Made the World. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2003. **96**(1): 46–47.
2. Minaev B.F. Spin effects in reductive activation of O_2 by oxydase enzymes. *RIKEN Review*. 2002. **44**(2): 147–149.
3. Minaev B. The spin of dioxygen as the main factor in pulmonology and respiratory care. *Archives of Pulmonology and Respiratory Care*. 2022. **8**(1): 28–33.
4. Minaev, B. F. & Panchenko, A. A. Spin-kataliz okysnennia nenasychenykh substrativ mono i dy-oksyhenazamy, vilnymy vid kofatoru. Yak trypletnyi kysen mozhe podolaty spinovu zaboronu [Spin–catalysis of Unsaturated Substrates Oxidation by Cofactor–free Mono– and Di–oxygenases. How Triplet Oxygen Can Overcome Spin Prohibition]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2019. **6**. 329–343 [in Ukrainian].
5. Minaev B. Magnetc Torque in Superoxide Ionis the Main Driving Force of Dioxygen Activation in Aerobic Life. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*. 2021. **38**(4).
6. Minaev B. F. Singlet-excited dioxygen $O_2(a^1\Delta_g)$ and organic pollutants in marine waters beneath the Sun. *Annals of Marine Science*. 2023. **7**(1): 025–033.
7. Klinman J.P. How Do Enzymes Activate Oxygen without Inactivating Themselves? *Accounts of Chemical Research*. 2007b. **40**(5): 325–333.
8. Walker B.J., VanLoocke A., Bernacchi C.J., & Ort D.R. The costs of photorespiration to food production now and in the future. *Annual Review of Plant Biology*. 2016. **67**(1): 107–129.
9. Li X., & Siegbahn P. E. M. Alternative mechanisms for O_2release and O–O bond formation in the oxygen evolving complex of photosystem II. *Physical Chemistry Chemical Physics/ PCCP. Physical Chemistry Chemical Physics*. 2015. **17**(18): 12168–12174.
10. Paul S., Neese F., & Pantazis D. A. Structural models of the biological oxygen-evolving complex: achievements, insights, and challenges for biomimicry. *Green Chemistry*. 2017. **19**(10): 2309–2325.
11. Kannappan B., Cummins P. L., &Gready J. E. Mechanism of Oxygenase-Pathway Reactions

Catalyzed by Rubisco from Large-Scale Kohn–Sham Density Functional Calculations. *The Journal of Physical Chemistry. B*. 2019. **123**(13): 2833–2843.
12. Wildman S.G. Along the trail from Fraction I protein to Rubisco (ribulose bisphosphate carboxylase-oxygenase). *Photosynthesis Research*. 2002. **73**: 243–250.
13. Gready J. E., Kannappan B. *Process for Generation of Protein and Uses Thereof* (U.S. Patent No. 9,598,688 B2). United States Patent. 2017.
14. Sage R. F. The evolution of C4 photosynthesis. *New Phytologist*. 2003. **161**(2): 341–370.
15. Silva P. J. Refining the reaction mechanism of O_2towards its co-substrate in cofactor-free dioxygenases. *Peer J*. 2016. **4**: e2805.
16. Fetzner S. Oxygenases without requirement for cofactors or metal ions. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2002. **60**(3): 243–257.
17. Lorimer G. H., &Miziorko H. M. Carbamate formation on the .epsilon.-aminogroup of a lysylresidue as the basis for the activation of ribulosebisphosphatecarboxylase by carbondi oxide and magnesium(2+). *Biochemistry*. 1980. **19**(23): 5321–5328.
18. Andersson I., &Taylor, T. C. Structural framework for catalysis and regulation in ribulose-1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2003. **414**(2): 130–140.
19. Andersson I. Catalysis and regulation in Rubisco. *Journal of ExperimentalBotany*. 2007. **59**(7): 1555–1568.
20. Bathellier C., Yu L.J., Farquhar G.D., Coote M.L., Lorimer G.H., &Tcherkez G. Ribulose 1,5-bisphosphate carboxylase/oxygenaseactivates O_2byelectrontransfer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2020. **117**(39): 24234–24242.
21. Minaev B.F., & Valiev R.R. Spin-orbit coupling effects in O_2 activation by cofactor-independent 2,4-dioxygenase. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2019. **91**(1): 38–46.

Стаття надійшла 23.11.2023.

UDK 547.854.856 doi: 10.33609/2708-129X.90.1.2024.15-25

PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF AMINOQUINOLINE DERIVATIVES USING THE ADMET 2.0 WEB RESOURCE.

S.A. Varenichenko, O.K. Farat

Ukrainian State University of Chemical Technology,
8 Gagarina ave, 49005 Dnipro, Ukraine
**e-mail: svetlanavarenichenko@gmail.com*

The objective of this study was to predict the pharmacokinetic parameters of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amine derivatives using the ADMET 2.0 web resource and compare them with 4-aminoquinoline and chloroquine. The tested substances exhibited favorable indicators of intestinal absorption, clearance, half-life, and liver damage, mutagenicity, and carcinogenicity. The derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-amine studied here have increased indicators of blood-brain barrier penetration. Therefore, they cannot be recommended for the production of drugs that act on the central nervous system. Based on the prediction results, the compounds with tert-butyl and tert-amyl substituents in the 7th position were found to be the most effective. The SuperPred 3.0 web resource was used to predict the molecular targets for binding of derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amine. The aminoquinolines and chloroquine studied in this research have common binding targets, including tyrosyl-DNA-phosphodiesterase 1, DNA-(apurine or apyrimidine site) lyase, neuronal acetylcholine receptor alpha3/beta4, and cathepsin D. These predicted binding targets play important roles in regulating cell function. The derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amines presented in this study are promising compounds for further pharmacological research due to their effective synthesis method and pharmacokinetic properties.

Keywords: 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amine derivatives, electrophilic rearrangement, spiroimidazolidones, in silico, ADMET 2.0, SuperPred 3.0

INTRODUCTION. Quinoline derivatives have a broad range of pharmacological activity, and the quinoline core is present in many drugs. Classical antimalarial drugs, such as 4-aminoquinoline [1], chloroquine [2], and hydroxychloroquine [3], are well-known examples. Although these compounds were tested for the treatment of COVID-19, they exhibited high toxicity and several side effects [4]. Dequalinium, the basis of a synthetic antibiotic, has antifungal and antiprotozoal effects and contains a quinoline core. Although hydroquinolines are not included in active drugs, there are examples of their pharmacological

activity. However, the lack of available methods for the synthesis of hydroquinoline derivatives has led scientists to focus on finding and developing effective synthesis methods. A previous method for synthesizing hydroquinolines with good yields was published, which resulted from the electrophilic rearrangement of spiroimidazolidones [12–13].

The aim of this article is to predict the biological activity of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amine derivatives 1–8 (Figure 1) using in silico methods.

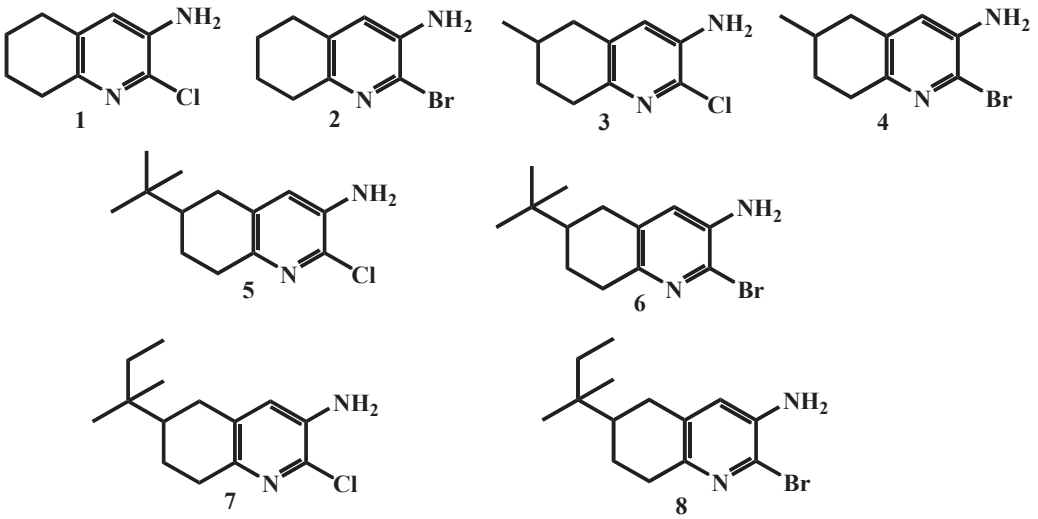


Figure 1. Synthesized derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amine.

EXPERIMENT AND RESULTS DISCUSSION. The ADMETlab 2.0 software resource [14] was used to assess the capabilities of compounds 1–8 to bind to biological targets and predict their metabolic profile, excretion, toxicity, and ADMET ligand properties. The predicted values for compounds 1–8 were compared to those of active drugs containing the quinoline core, 4-aminoquinoline 9, and chloroquine 10 (Figure 2).

During the comparative analysis, visualization of the results is presented in the form of "spider web" graphs in Figure 3.

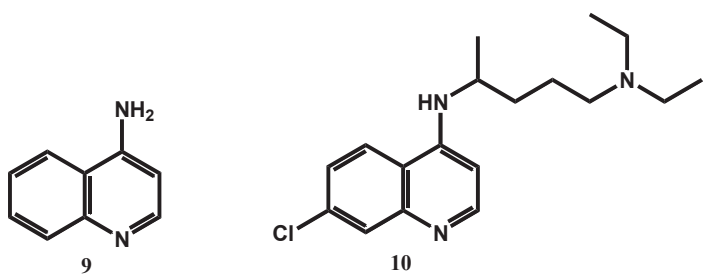
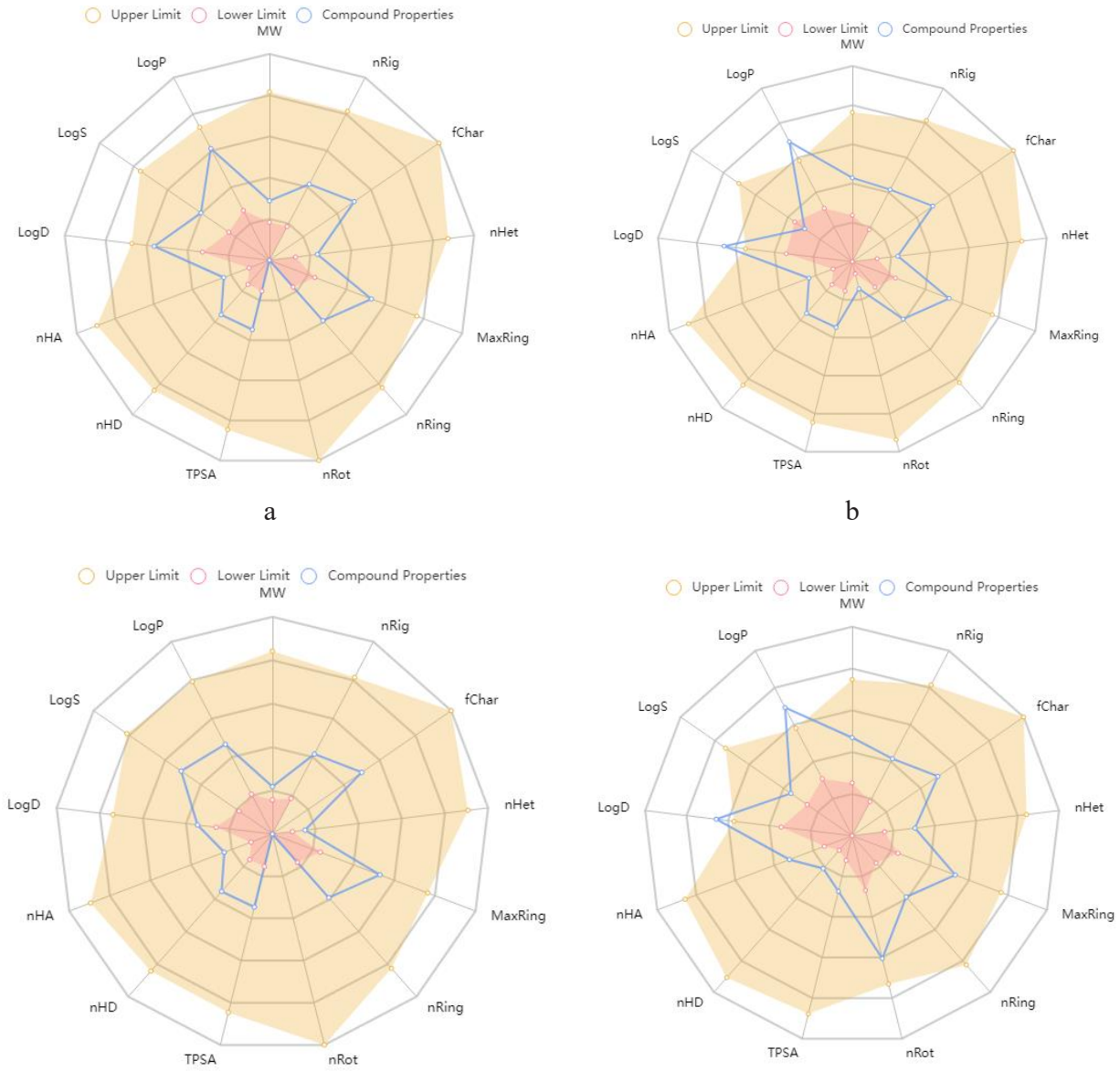


Figure 2. Comparison drugs, 4-aminoquinoline and chloroquine.



a – compound 1; b – compound 6; c – compound 9; d – compound 10

Figure 3. Graphic images of the analysis of physical and chemical authorities 1, 6, 9 and 10.

Table 1 presents prediction data for 13 physicochemical compounds 1–10. For clinical trial applicants, it is essential to comply with the Lipinski rule [15]. Additionally, topological polar surface area (TPSA), number of rotatable bonds (nRot), and lipid solubility parameter (Log P) at physiological pH = 7.4 Log D are also crucial in predicting the oral bioavailability of a substance.

Таблиця 1. **Фізико-хімічні показники сполук 1–10 за допомогою ADMETlab 2.0**
Table 1. **Physico-chemicalindicatorsofcompounds 1–10 using ADMETlab 2.0.**

Compound	MW	Log P	nHA	nHD	TPSA	nRot	Log D
Normativeindicators	<500	<5	<10	<5	<140	<11	<3
1	182	2.233	2	2	38.91	0	2.366
2	226	2.554	2	2	38.91	0	2.509
3	196	2.629	2	2	38.91	0	2.631
4	240	2.951	2	2	38.91	0	2.799
5	238	3.873	2	2	38.91	1	3.962
6	282	4.192	2	2	38.91	1	4.046
7	252	4.244	2	2	38.91	2	4.184
8	296	4.601	2	2	38.91	2	4.287
9	144	1.327	2	2	38.91	0	1.361
10	319	4.217	3	1	28.16	8	3.755

Upon analyzing the results, it is evident that 4-aminoquinoline and compounds 1–4 meet the required standards, while synthesized compounds 5, 6, 7, 8, and chloroquine 9 demonstrate a Log D parameter slightly outside the required range.

Subsequently, we conducted an analysis of the pharmacokinetic parameters, which are presented in Table 2.

Таблиця 2. **Фармакокінетичні показники сполук 1–10**
Table 2. **Pharmacokinetic parameters of compounds 1–10.**

Compound	HIA	BBB	CL	$T_{1/2}$
Normativeindicators	0–0.3 excellent 0.3–0.7 medium 0.7–1.0 poor	0–0.3 excellent 0.3–0.7 medium 0.7–1.0 poor	>5	0–0.3 excellent 0.3–0.7 medium 0.7–1.0 poor
1	0.003	0.99	8.248	0.337
2	0.004	0.995	4.336	0.289
3	0.004	0.986	9.976	0.286
4	0.007	0.992	5.437	0.251
5	0.007	0.966		0.177
6	0.031	0.977	4.966	0.145
7	0.07	0.967	8.242	0.154
8	0.029	0.981	4.475	0.12
9	0.006	0.402	6.122	0.32
10	0.002	0.679	6.818	0.134

The human intestinal absorption (HIA) parameter is considered an alternative indicator for oral bioavailability because good intestinal absorption is necessary for the effectiveness of an oral drug in humans. It is assumed that all compounds tested have good absorption.

Drugs that act on the central nervous system must cross the blood-brain barrier (BBB) to reach their molecular target. For peripherally targeted drugs, little or no BBB penetration may be required to avoid CNS side effects. Compounds 1–8 cannot be recommended for manufacturing drugs that act on the central nervous system due to their increased BBB values. Control drugs 9 and 10 show average values.

When comparing clearance (CL), only compounds 2, 6, and 8 will be excreted less in urine.

The half-life of all tested compounds falls within normal limits.

Table 3 presents predicted toxicities for compounds 1–10, an important safety indicator.

Таблиця 3. **Показники токсичності, мутагенності і канцерогенності сполук 1–10**
Table 3. **Indicators of toxicity, mutagenicity and carcinogenicity of compounds 1–10.**

Compound Normative indicators	DILI	AMES 0–0.3 excellent 0.3–0.7 medium 0.7–1.0 poor	CARC
1	0.334	0.554	0.621
2	0.336	0.158	0.599
3	0.307	0.629	0.702
4	0.33	0.147	0.654
5	0.236	0.018	0.081
6	0.102	0.015	0.07
7	0.291	0.035	0.094
8	0.166	0.018	0.079
9	0.802	0.849	0.564
10	0.733	0.634	0.089

Drug-induced liver injury (DILI) is a major safety concern in drug withdrawal. The connections with the safest parameters are 5, 6, 7, and 8, while the control connections 9 and 10 have high readings.

The mutagenic effect (AMES) is closely related to carcinogenicity and is the most widely used method for testing the mutagenicity of compounds. The compounds with the best indications for predicting mutagenicity among those tested were compounds 2 and 4–8. For drugs 9 and 10, mutagenicity indicators are within normal limits, but may be overestimated.

Carcinogenicity (CARC) of chemical compounds is due to their ability to damage the genome and disrupt cellular metabolic processes. Compounds 5, 6, 7, 8, and 10 are expected to have the least carcinogenic effect. It is important

to note that toxicity of the compounds decreases with increasing branching of the alkyl substituent.

Based on the data analysis, compounds 5, 6, 7, and 8 show the most promise for further research.

The SuperPred 3.0 web resource (https://prediction.charite.de/index.php) was used to predict the binding of the tested compounds to molecular targets.

This web server compares the structural fingerprint of an incoming molecule with a database of drugs associated with their targets and pathways. The web server allows for predictions about the medical indication domain of new compounds to be made and new leads to be found for known targets, based on the highly predictable biological effect when the structural similarity is sufficient. This information can be useful for drug classification and target prediction [16, 17], as well as assisting in the drug development process by predicting ATC codes or small molecule targets and obtaining compound information. The web server's ATC forecast and target prediction are based on a machine learning model that uses logistic regression and Morgan fingerprints of length 2048. The ChEMBL version 29 database was used to identify the target.

Binding predictions were performed for compound 6 (Table 4) and chloroquine 10 (Table 5). The analysis considered results up to 80%.

Таблиця 4. **Прогнозовані цілі зв'язування з молекулою сполуки 6**
Table 4. **Predicted targets of binding to the compound 6.**

TargetName	ChEMBL-ID	PDB Visualization	Probability	Indications of predicted targets
Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1	CHEMBL1075138	6N0D	97.48%	
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	CHEMBL5619	6BOW	93.29%	Glioma, Melanoma, Ocularcancer, Solid tumor/ cancer
Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	CHEMBL3251	1SVC	92.74%	
Phosphodiesterase 3A	CHEMBL241	7LRC	92.51%	Bronchial asthma, Cardiacfailure, Cardiovascular disease, Cardiovasculardisease, Congestive heart failure, Intermittent claudication, Thrombocythemia
Neuronal acetylcholine receptor; alpha3/beta4	CHEMBL1907594	6PV7	90.11%	Alzheimerdisease, Tobaccodependence
LSD1/CoRESTcomplex	CHEMBL3137262	5L3D	89.15%	
G-proteincoupledreceptor 55	CHEMBL1075322	–	88.78%	Attentiondeficithyperactivity disorder

Таблиця 4.
Table 4.

TargetName	ChEMBL-ID	PDB Visualization	Probability	Indications of predicted targets
Endoplasmic reticulum-associated amyloid beta-peptide-binding protein	CHEMBL4159	2O23	85.82%	
Cannabinoid CB2 receptor	CHEMBL253	6KPF	84.56%	
Eglninehomolog 1	CHEMBL5697	4BQY	83.88%	
NT-3 growthfactorreceptor	CHEMBL5608	6KZD	83.38%	
Transcriptionintermediaryfactor 1-alpha	CHEMBL3108638	4YBM	83.06%	
Cathepsin D	CHEMBL2581	4OD9	82.5%	Hypertension, Multiplesclerosis
Kruppel-likefactor 5	CHEMBL1293249	–	82.02%	
Tyrosine-proteinkinase FYN	CHEMBL1841	2DQ7	81.88%	Chronic myelogenousleukaemia, Multiple myeloma, Solid tumour/cancer
LysosomalPro-X carboxypeptidase	CHEMBL2335	3N2Z	81.15%	
Proteinkinase N1	CHEMBL3384	4OTH	80.8%	
Sodium/hydrogenexchanger 1	CHEMBL2781	7DSX	80.44%	Angina pectoris, Cardiacarrhythmias, Heart arrhythmia, Myocardial infarction

Таблиця 5. **Прогнозовані цілі зв'язування сполуки 10**
Table 5. **Predicted targets of binding to the compound 10.**

TargetName	ChEMBL-ID	PDB Visualization	Probability	Indications of predicted targets
Sigma opioid receptor	CHEMBL287	5HK1	99%	
Sigmaintracellularreceptor 2	CHEMBL4105907	–	99%	
Tyrosyl-DNAphosphodiesterase 1	CHEMBL1075138	6N0D	99%	
HERG	CHEMBL240	5VA1	98.19%	Malaria, Angina pectoris,Cardiac failure, Heartarrhythmia, Pain, Ovariancancer
Pregnane X receptor	CHEMBL3401	6TFI	97.01%	Arteriosclerosis,

Таблиця 5.
Table 5.

TargetName	ChEMBL-ID	PDB Visualization	Probability	Indications of predicted targets
Cathepsin D	CHEMBL2581	4OD9	96.6%	Hypertension, Multiplesclerosis
Dual specificity protein kinase CLK4	CHEMBL4203	6FYV	93.63%	
Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	CHEMBL3251	1SVC	93.32%	
DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase	CHEMBL5619	6BOW	92.82%	Glioma, Melanoma, Ocular cancer
LysosomalPro-X carboxypeptidase	CHEMBL2335	3N2Z	91.57%	
Telomerasereversetranscriptase	CHEMBL2916	7BG9	90.86%	Acute myeloid leukaemia, Brain cancer, Breast cancer, Essentialthrombocythemia, Headand neck cancer
Dihydrofolatereductase	CHEMBL202	1KMV	90.57%	Acute bacterial skininfection, Bacterialinfection, Bladder cancer
Neuronal acetylcholine receptor; alpha3/beta4	CHEMBL1907594	6PV7	90.26%	Alzheimerdisease, Tobaccodependence
Adenosine A1 receptor	CHEMBL226	T92072	89.85%	Acute and chronic heart failure, Atrial fibrillation, Autoimmune diabetes
Serotonin 7 (5-HT7) receptor	CHEMBL3155	T79062	89.21%	Alzheimer disease, Attention deficit hyperactivity disorder, Major depressive disorder
Nuclear factor erythroid 2-related factor 2	CHEMBL1075094	–	88.99%	
Cyclooxygenase-1	CHEMBL221	–	88.27%	
Histonedeacetylase 7	CHEMBL2716	–	87.5%	
Glutathione S-transferasePi	CHEMBL3902	T21669	87.35%	
Sodium channel protein type III alpha subunit	CHEMBL5163	T76937	87.17%	
G-proteincoupledreceptor 55	CHEMBL1075322	T87670	86.82%	
Adenosine A2b receptor	CHEMBL255	T86679	85.96%	Acute and chronic heart-failure, Alzheimer disease, Asthma
Dipeptidylpeptidase II	CHEMBL3976	–	85.95%	

ISSN 2708-129X. Укр. хім. журн., 2024

Common binding targets for compound 6 and chloroquine 10 include Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1, DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase, Neuronal acetylcholine receptor alpha3/beta4, and Cathepsin D. These predicted targets play important roles in regulating cell activity. For example, DNA-(apurinic or apyrimidinic site) lyase is a multifunctional protein that plays a central role in the cellular response to oxidative stress during oxidative stress, melanoma, and cancer of the eye [18].

CONCLUSIONS. A prediction of the pharmacological activity of previously synthesized 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amine derivatives was conducted in silico. The results of the prediction were compared to those of the active drugs, 4-aminoquinoline and chloroquine. All synthesized compounds comply with Lipinski's rule and exhibit good intestinal absorption, clearance, and half-life. The synthesized compounds exhibit lower predicted toxicity, mutagenicity, and carcinogenicity compared to the comparison drugs. Additionally, the study predicts future molecular targets for the synthesized substances in living cells. The derivatives of 5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-amines presented in this study are promising compounds for further pharmacological studies due to their effective synthesis method and pharmacokinetic properties.

ACKNOWLEDGMENTS.
Authors are thankful to the Ministry of education and science of Ukraine (project № 0123U101168) and scholarship of the Cabinet of Ministers of Ukraine for the financial support.

ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ПОХІДНИХ АМІНОХІНОЛІНУ ЗА ДОПОМОГОЮ ВЕБ-РЕСУРСУ ADMET 2.0

С. А. Вареничeнко, О. К. Фарат

Український державний хіміко-технологічний університет,
просп. Гагаріна, 8, Дніпро 49005, Україна
**e-mail: svetlanavarenichenko@gmail.com*

Метою цього дослідження було прогнозування фармакокінетичних параметрів похідних 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-аміну за допомогою веб-ресурсу ADMET 2.0 та порівняння їх із 4-амінохіноліном і хлорохіном. Досліджувані речовини продемонстрували сприятливі показники кишкової абсорбції, кліренсу, періоду напіввиведення та пошкодження печінки, мутагенності та канцерогенності. Досліджені похідні 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-аміну мають підвищені показники проникнення через гематоенцефалічний бар'єр. Тому їх не можна рекомендувати для розроблення препаратів, що діють на центральну нервову систему. За результатами прогнозу найефективнішими виявилися сполуки з трет-бутильним і трет-амільним замісниками в 7-му положенні. Веб-ресурс SuperPred 3.0 використовували для прогнозування молекулярних мішеней зв'язування похідних 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-аміну.

Амінохіноліни та хлорохін, досліджені в цій роботі, мають загальні мішені зв'язування, включаючи тирозил-ДНК-фосфодіестеразу 1, ДНК-(апуриновий або апіримідиновий сайт) ліазу, нейрональний ацетилхоліновий рецептор альфа3/бета4

та катепсин D. Ці передбачені мішені зв'язування відіграють важливу роль у регуляції роботи клітин. Представлені в цьому дослідженні похідні 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-амінів є перспективними сполуками для подальших фармакологічних досліджень завдяки їхньому ефективному методу синтезу та фармакокінетичним властивостям.

Ключові слова: Похідні 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-аміну, електрофільне перегрупування, спіроімідазолідони, insilico, ADMET 2.0, SuperPred 3.0.

REFERENCES

1. Bourne S.A., DeVilliers K., Egan T.J. Three 4-aminoquinolines of antimalarial interest. *Acta Crystall ogr C*. 2006. **62**(2): 53–7.
2. Plowe C.V. "Antimalarial drug resistance in Africa: strategies for monitoring and deterrence". Malaria: Drugs, Disease and Post-genomic Biology. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2005. **295**: 55–79.
3. Krogstad D.J., Schlesinger P.H. "The basis of antimalarial action: non-weak base effects of chloroquine on acid vesicle pH". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1987. **36** (2): 213–220.
4. Juurlink D.N. "Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection". *CMAJ*. 2020. **192**. (17): E450–E453.
5. Babbs M., Collier H.O., Austin W.C., Potter M.D., Taylor E.P. "Salts of decamethylene-bis-4-aminoquinaldinium (dequadin); a new antimicrobial agent". *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1956. **8** (2): 110–119.
6. Mendling W., Weissenbacher E.R., Gerber S., Prasauskas V., Grob P. "Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review". *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2016. **293** (3): 469–484.
7. Moustafa A.H., Said A.S., Abd-El F. Z. H., Rajab Abu-El-H., Rimaa T. Abd-El. K. Synthesis and biological activity of some nucleoside analogs of hydroquinoline-3-carbonitrile. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2014. **33**(3):111–28.
8. Haythem A S., Kamal A. S., Mohammad S. M. Recent Advances in the Synthesis and Biological Activity of 8-Hydroxyquinolines. *Molecules*. 2020. **25** (18): 4321.
9. Ahad A., Maqdoom F. Hydroquinolines via the Hantzsch Reaction Promoted by SiO_2-I. *Organic Preparations and Procedures International.* 2016. **48** (5): 371–376.
10. Kai W., Xiangfeng L., Yan L., Can L. Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylic C–H Functionalization for the Synthesis of Hydroquinolines through Intermolecular [4+2] Cycloadditions. *ACS Catal*. 2021. **11**(17): 10913–10922.
11. Shao D-Y., Qiu B., Wang Zi-K., Liu Z-Y., Xiao J. An, Xiao-De. 1,7-Hydride Transfer-Involved Dearomatization of Quinolines to Access C3-Spiro Hydroquinolines. *Green Synthesis & Catalysis*, 2023, in press.
12. Smetanin N.V., Varenichenko S.A., Zaliznaya E.V., Mazepa A.V., Farat O.K., Markov V.I. Novel rearrangement of substituted spiroimidazolidinones into quinoline derivatives via Vilsmeier-Haack reagent. *Tetrahedron Letters*. 2021. **85**(23): 153464.
13. Smetanin N.V., Varenichenko S.A., Kharchenko A.V., Farat O.K., Markov V.I. Synthesis of new substituted pyridinesvia Vilsmeier-Haackreagent. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2023. **1**: 34–39.
14. Dong J., Wang N., Yao Z. Zhang L., Cheng Y., Ouyang. D., Lu A., Cao D. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database. *Journal of cheminformatics*. 2018.**10**: 29.

15. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W. Feeney P.J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2001. **46**(1): 3–26.
16. Dunkel M., Günther S., Ahmed J., Wittig B., Preissner R. SuperPred: drug classification and target prediction *Nucleic Acids Research*. 2008. **1**: 36.
17. Gallo K., Goede A., Preissner R., Gohlke B-O. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction – a machine learning approach *Nucleic Acids Research*. 2022. **50**(W1): W726–W731.
18. Aihua J., Hua G., Mark R.K., Xiaoxi Q. Inhibition ofAPE1/Ref-1 redox activity with APX3330 blocks retinal angiogenesis invitro and in vivo. *Vision Res*. 2011. **51** (1): 93–100.

Стаття надійшла 24.09.2023.

УДК 547.97+547.753+547.789:547.863 doi: 10.33609/2708-129X.90.1.2024.26-37

ПОЛІМЕТИЛЕНОВІ БАРВНИКИ З 2-МЕТИЛІНДОЛО(3,2-B)-ТІАЗОЛО(5,4-D)ХІНОКСАЛІНІВ, ЩО МАЮТЬ ЗАМІСНИКИ У АТОМА АЗОТУ ІНДОЛЬНОГО КІЛЬЦЯ

С. І. Шульга, О. С. Шульга

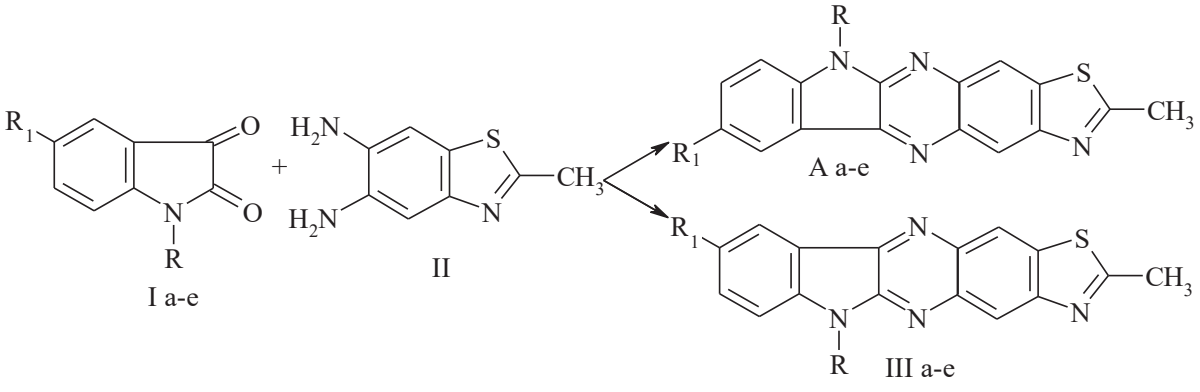
Національний університет харчових технологій,
вул. Володимирська 68, Київ 01601, Україна
E-mail: shulgasi2015@gmail.com

Конденсацією ізатину N-метилізатину, N-етилу, N-пропілу, N-бутилу, N-фенілу, N-бензоїлу і 5-нітроізатину з 2-метил 5,6-діамінобензтіазолом отримано 2-метил-індоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксаліни із заміщеним атомом азоту в індольному кільці. Під час нагрівання їх з алкілтозілатами утворюються четвертинні солі, з яких синтезовано різні ціанінові барвники: стирили, монометинціаніни, несиметричні карбоціаніни. Визначено і проаналізовано максимуми поглинання кожного барвника та наведено результати елементного аналізу по Карбону, Гідрогену та Сульфуру. Встановлено вплив замісників у нітрогену індольного кільця на максимуми поглинання синтезованих барвників. Під час переходу від метилу до етилу і далі до пропілу, бутилу, фенілу і бензоїлу спостерігаємо батохромний зсув максимуму поглинання барвника на декілька наномерів (для стиролів 2–6 нм, для монометинціанінів 1–10 нм і несиметричних карбоціанінів 2–7 нм) наступного барвника порівняно з попереднім. Найбільший вплив батохромного зсуву максимумів поглинання барвників (до 7 нм) належить N-замісникам у індольного кільця фенілу, бензоїлу та нітрогрупі. Максимуми поглинання отриманих ціанінових барвників у кислому середовищі проявляють сильне батохромне зміщення (до 93 нм) порівняно з нейтральними розчинами, що можна пояснити збільшенням ланцюга кон'югації за рахунок протонування одного з атомів нітрогену феназинового циклу. З аналізу максимумів поглинання барвників видно, що найбільше батохромне зміщення дають N-феніл, N-бензоїл та нітрогрупа в 5-положенні індольного циклу. Так, за наявності фенілу і бензоїлу в індольному циклі максимуми поглинання становлять 456 і 460 нм, відповідно, проти незаміщеного атома Нітрогену в індольному кільці 440 нм.

Ключові слова: 2-метиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалін, діамінобензтіазол, ізатин, поліметинові барвники.

ВСТУП. Поліметинові барвники – це іонні сполуки із забарвленим катіоном, у якому двоє гетероциклічних ядер зв'язані поліметиленовим ланцюгом у єдину хромофорну π-систему. Залежно від довжини поліметинового ланцюга, що зв'язує гетероциклічні залишки, барвники поділяють на монометинціаніні, або ціаніни, триметилціаніни, або дикарбоціаніни і т. і. Ціанінові барвники забарвлені від жовтого до зеленого. Вони відрізняються яскравим і чистим кольором, але не стійкі до дії лугів, мінеральних кислот і світла. Структурні зміни в ядрах та ланцюзі призводять до зміни кольору [1]. Поліметинові барвники застосовують у медицині та в біології як оптичні індикатори, у виробництві фотографічних товарів та інших галузях техніки, які використовують сенсибілізуючі властивості цих барвників [2–8].

ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ. Раніше ми шляхом конденсації ізатину та його N-алкільних похідних з 2-метил-4,5-діамінобензтіазолом синтезували багатоядерні гетероциклічні основи, до складу яких входили тіазольний, хіноксаліновий і індольний цикли, з яких і було отримано ціанінові барвники [9]. У цій роботі наведено результати конденсації ізатину, N-метилу, N-етилу, N-пропілу, N-бутилу, N-фенілу, N-бензоїлу і 5-нітроізатину з 2-метил-5,6-діамінобензтіазолом. У результаті реакції в одну стадію отримано похідні 2-метиліндоло(3,2-b)тіазоло(5-4-d)хіноксаліну з N-замісниками у індольного кільця. N-Алкілізатини, N-фенілізатин, N-бензоїлізатин і 5-нітроізатин синтезували за відомими методиками [10]. 2-Метил-5,6-діамінобентіазол синтезували за [11, 12]. Конденсація ізатину, N-алкілізатинів, N-фенілізатину, N-бензоїлізатину і 5-нітроізатину з 2-метил-5,6-діамінобензтіазолом проходила за схемою наведеною на рис. 1.



R=H(а); R=CH_3(б); R=C_2H_5(в); R=C_3H_7(г); R=C_4H_9(д);
R=C_6H_5(ж); R=$OCOC_6H_5$(з); R_1=NO_2(е)

Рис 1. Схема синтезу 2-метиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалінів
Figure 1. The 2-methylindolo(3,2-b)thiazolo(5,4-d)quinoxalines synthesis scheme

У результаті реакції є можливим утворення двох сполук A(a-e) і III(a-e). Але при хроматографуванні продуктів реакції щоразу виділяли тільки один ізомер, який відповідав елементарному складу основ III(a-e). Відомо, що в ізатині більш електрофільною є b-карбонільна група, а в 5,6-діамінобензтіазозолі більш нуклеофільна аміногрупа в положенні 6. Таким чином конденсація ізатину і діамінобензтіазолу повинна проходити по зазначеним групам і більш реальнішим кінцевим продуктом реакції є утворення основи структури III(a-e). Синтезовані основи – це жовті кристалічні речовини. В мінеральних кислотах вони утворюють оранжеві розчини з максимумами поглинання за довжини хвилі 420–440 нм. Під час нагрівання з алкілтозілатами утворюються четвертинні солі за схемою наведеною на рис. 2.

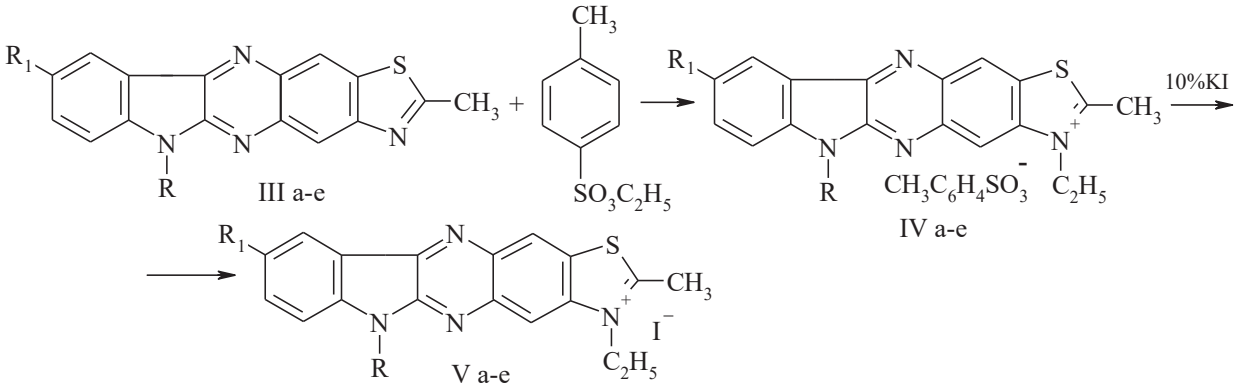


Рис 2. Схема синтезу четвертинних солей 2-метиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалінів
Figure 2. Synthesis of quatemary salts of 2-methylindolo(3,2-b)thiazolo(5,4-d)quinoxalines

Конденсацією четвертинних солей з п-диметиламінобензадегідом синтезували барвники – стирили VI a-e за схемою 3.

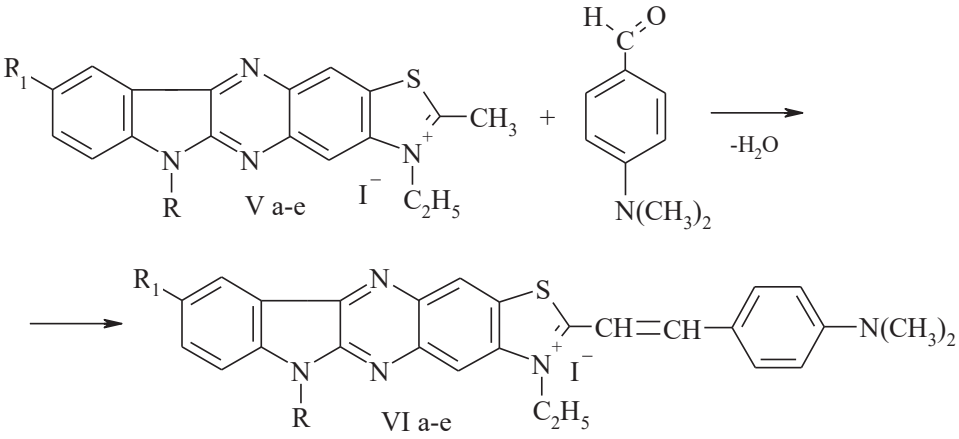


Рис 3. Схема синтезу стиролів
Figure 3. The styrenes synthesis scheme

Отримали 8 барвників – стирилів, які мають різні замісники в атома азоту індольного кільця:

VIa R=R=H; VIб R=CH_3, R_1=H;

VIв R=C_2H_5 R_1=H; VIг R=C_3H_7, R1=H;

VIд R=C_4H_9, R_1=H; VIж R=C_6H_5 R_1=H;

VIз R=C_6H_5CO, R_1=H; VIe R=H, R_1=NO_2.

Визначено і проаналізовано максимуми поглинання кожного барвника та наведено результати елементного аналізу по Карбону, Гідрогену і Сульфуру. Виявлено вплив замісників у атома азоту індольного кільця на максимуми поглинання барвників. За умови переходу від метилу до етилу-, пропілу-, бутилу-, фенілу і бензоїлу спостерігаємо батохромний зсув максимумів поглинання барвників на 2–5 нм наступного барвника порівняно з попереднім. Барвники-стирили з N-замісником в індольному кільці мають наступні максимуми поглинання: незаміщений ізатин 542 нм, N-метил 540 нм, N-етил 541 нм, N-пропіл 543 нм, N-бутил 546 нм, N-феніл 551 нм, N=бензоїл 553 нм, N-5-нітроізатин 549 нм. Батохромний зсув є невеликим, але послідовним.

З аналізу максимумів поглинання видно, що найбільше батохромне зміщення дають феніл і бензоїл, оскільки порівнюючи різницю величин максимумів барвників, які містять феніл і бензоїл, із максимумом барвника, що має незаміщений атом азоту в індольному кільці, а саме: 551-542=9 нм (для феніла) і 553-542=11 нм (для бензоїла). Нітрогрупа також батохромно впливає на максимуми поглинання барвників.

У результаті реакції взаємодії йодиду 2-метил-3-етиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d) хіноксаліна з йодидом 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолію за схемою 4 утворюються монометинціаніни VIIa-e: VIIa R=R_1=H; VIIб R=CH_3 R_1=H; VIIв R=C_2H_5, R_1=H; VIIг R=C_3H_7, R_1=H; VIIд R=C_4H_9 R1=H; VIIж R=C_6H_5, R_1=H; VIIз R=C_6H_5CO, R_1=H; VIIe R=H, R_1=NO_2.

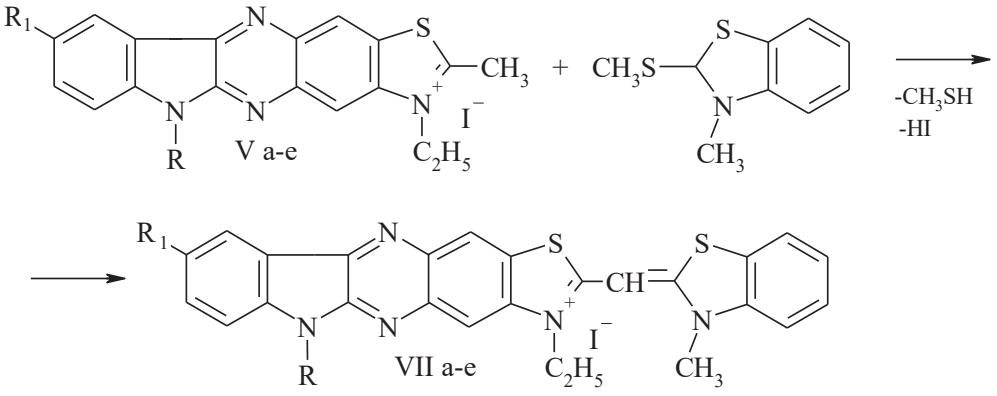


Рис 4. Схема синтезу моноціанінів
Figure 4. The monocyanine synthesis scheme

Визначено максимуми поглинання синтезованих барвників: незаміщений ізатин 440 нм, N-метил 439 нм, N-етил 441 нм, N-пропіл 443 нм, N-бутил 446 нм, N-феніл 452 нм. N-бензоїл 455 нм і 5-нітроізатин 452 нм. Спостерігаємо невеликий 2–6 нм

батохромний зсув максимумів поглинання барвниками залежно від замісників у атома азоту індольного кільця.

Аналіз максимумів поглинання барвників показав, що аналогічно низці стиролів для монометинціанінів найбільший батохромний вплив надає також наявність фенілу і бензоїлу в індольному кільці. На відміну від низки барвників стиролів батохромне зміщення максимумів поглинання для барвників з N-алкільними замісниками в індольному кільці не зовсім послідовне. За умови взаємодії йодиду четвертинної солі 2-метил-3-етиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d) хіноксаліну з 1,3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21) утворюються несиметричні карбоціаніни за схемою 5: VIIIа R=R_1=H; VIIIб R=CH_3, R_1=H; VIIIв R=C_2H_5, R_1=H; VIIIг R=C_3H_7, R_1=H; VIIIд R=C_4H_9, R_1=H; VIII;ж R=C_6H_5, R_1=H; VIIIз R=C_6H_5CO, R_1=H; VIIIе R=H, R_1=NO_2.

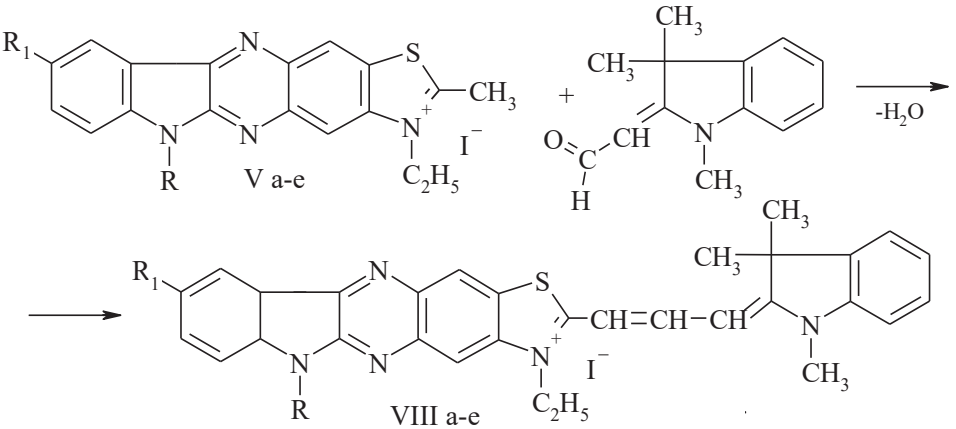


Рис 5. Схема синтезу несиметричних карбоціанінів
Figure 5. The asymmetric carbocyanines synthesis scheme

Визначено і проаналізовано максимуми поглинання синтезованих барвників: незамі щений ізатин 560 нм, N-метил 563 нм, N-етил 563 нм, N-пропіл 565 нм, N-бутил 567 нм, N-феніл, 572 нм, N-бензоїл 571 нм, 5-нітроізатин 568 нм. У несиметричних карбоціанінах спостерігаємо невеликий послідовний зсув максимумів поглинання барвників залежно від замісників у атома азоту індольного циклу.

Максимуми поглинання синтезованих ціанінових барвників у кислому середовищі проявляють сильне батохромне зміщення (до 87 нм) порівняно з нейтральними розчинними, що спостерігали також автори [13]. Це можна пояснити збільшенням ланцюгу кон'югації за рахунок протонування одного з азотів індолофеназинового ядра, в результаті чого утворився новий довший хромофорний ланцюг, що показано на рис. 6.

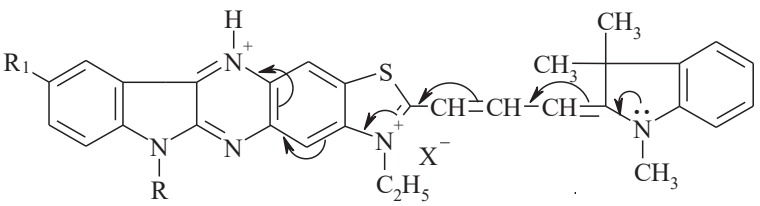


Рис 6. Структура карбоціаніна в кислому середовищі
Figure 6. Stucture of carbocyanine in an acidic environment

Спектри барвників записано на «СФ-10». Концентрація $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л у етанолі. Елементний аналіз виконано CHNOS, елементний аналізатор Vario MICRO Cube фірми EIementas.

Синтез основ

IIIа – 2-метиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d) хіноксалін (R=R_1=H). Суміш 1,47 г (0,01 моль) ізатину (Ia R=R_1=H), 1,79 г (0,01 моль) 2-метил-5,6-діамінобензтіазолу (II) і 25 мл льодової оцтової кислоти кип'ятять 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і виливають в 150 мл води. Утворився жовтий осад. Фільтрують, промивають водою, спиртом, ефіром і кристалізують із диметилформаміду. Вихід становить 2,6 г (89,7%). Т. пл. 293 °С. Знайдено, %: С 66,32; Н 3,60; S 11,37. $C_{16}H_{10}N_4S$. Розраховано,%: С 66,20; Н 3,45, S 11,29.

IIIб – 2,10-диметиліндоло(3,2-b)тіазоло-(5,4-d)хіноксалін (R=CH_3, R_1=H) з 1,61 г (0,01 моль) N-метилізатину (Iб, R=CH_3, R=H), 1,79 г (0,01 моль) 2-метил-5,6-діамінобензтіазолу (II) і 25 мл оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 2,84 г (93,5 %) Т. пл. 295 °С. Знайдено,%: С 66,93; Н 4,0; S 10,65; $C_{17}H_{12}N_4S$. Розраховано,%: С 67,10; Н 3,95; S 10,52.

IIIв – 2-метил-10-етиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалін (R=C_2H_5, R_1=H) з 1,67 г (0,01 моль) N-етилізатину (Iв R=C_2H_5, R_1=H), 1,79 г (0,01 моль) 2-метил-5,6 діамінобензтіазолу (II) і 25 мл льодової оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 2,95 г (92,7 %). Т. пл. 295 °С. Знайдено, %: С 67,92; Н 2,83; S 10,06. $C_{18}H_{14}N_4S$. Розраховано, %: С 67,80; Н 2,71; S 9,57.

IIIг – 2-метил-10-пропіліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалін (R=C_3H^7, R1=H) з 1,89 г (0,01 моль) N-пропілізатину (Iг N-C_3H_7), R_1=H), 1,79 г (0,01 моль) 2-метил-5,6-діамінобензтіазолу (II) і 25 мл льодової оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 3,04 г (91,1 %). Т .пл. 297 °С. Знайдено, %: С 68,47; Н 4,62; S 9,39. $C_{19}H_{16}N_4S$. Розраховано, %: С 68,67; Н 4,82; S 9,39.

IIIд – 2-метил-10-бутиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалін (R=C_4H_9, R_1=H) з 2,03 г (0,01 моль) N-бутилізатину (Iд N-C_4H_9, R_1=H) 1,79 г (0,01 моль) 2-метил-5,6-діамінобензтіазолу (II) і 30 мл льодової оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 3,15 г (90,3 %). Т. пл. 300 °С. Знайдено, %: С 69,09; Н 5.35; S 9,02. $C_{20}H_{19}N_4S$. Розраховано, %: С 69,16; Н 5,47; S 9,22.

IIIж – 2-метил-10-феніліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d)хінокіалін (R=C_6H_5, R_1=H), з 2,23 г (0,01 моль) N-фенілізатину (Iж R=C_6H_5, R_1=H), 1,79 г (0,01 моль) 2-амінобензтіазолу (II) і 30 мл льодової оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 3,13 г (93,2 %). Т. пл. 302 °С. Знайдено, %: С 78,50; Н 5,21; S 9,38. $C_{22}H_{14}N_4S$. Розраховано, %: С 78.57; Н 5,06; S 9,52.

IIIз – 2-метил-10-бензоїліндоло(3.2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалін (R=C, R_1=H) з 2,51 г (0,01 моль) N-бензоїлізатину (R_6H_5CO R_1=H), 1,79 г (0,01) і 40 мл льодової оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 3,53 г (89,7%). Т. пл 300 °С. Знайдено, %: С 69,1; Н 3,43; S 8,27. $C_{23}H_{14}N_4OS$. Розраховано, %: С 69,22; Н 3,55; S 8,12.

IIIе – 2-метил-7-нітроіндоло (3,2-b)тіазоло(5,4-d)хіноксалін (R=H, R_1=NO_2) з 1,92 (0,01 молm) 5-нітроізатину (Ie R=H, R_1=NO_2), 1,79 г (0,01 моль) 2-метил 5,6-діамінобензтіазолу (II) і 45 мл льодової оцтової кислоти синтезували аналогічно. Вихід становить 2,65 г (79,0 %). Т. пл. 299 °С. Знайдено, %: С 57,21 Н 2,52; S 9,43.

$C_{16}H_9N_5O_2S$. Розраховано, %: C 57,31; H 2,69; S 9,55.

Синтез четвертинних солей

Йодид Va. Суміш 2,9 г (0,01 моль) основи IIIa і 4 г (0,02 моль) етилтозілату нагрівали за температури 145–150 °C упродовж 1 год. Утворилася в'язка маса, яка легко розчиняється у гарячому спирті. Фільтрували і до фільтрату додали 5 мл 10% йодистого калію, утворений осад охолоджували до кімнатної температури. Осад відфільтрували, промили спиртом, ефіром, кристалізували з етанолу. Вихід 2,78 г (62,3 %). Т. пл. 245-246 °C. Знайдено, %: N 12,38; S 7,03. $C_{18}H_{15}IN_4S$. Розраховано, %: N 12,56; S 7,17.

Йодид Vб із 3,04 г (0,01 моль) основи IIIб і 4 г (0,02 моль) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 2,92 г (63,5 %). Т. пл. 248 °C. Знайдено, %: N 12,0; S 6,73. $C_{19}H_{17}IN_4S$. Розраховано, %: N 12,17; S 6,95.

Йодид Vв із 3,18 г (0,01 моль) основи IIIв і 4 г (,02 моль) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 3,07 (64,7 %). Т. пл. 227 °C. Знайдено, %: N 11,60; S 6,52. $C_{20}H_{19}IN_4S$. Розраховано, %: N 11,81; S 6,75.

Йодид Vг із 3,32 г (0,01 моль) основи IIIг і 4 г (0,02) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 3,28 г (67,3 %). Т. пл. 229 °C. Знайдено, %: N 11,26; S 6,34. $C_{21}H_{21}IN_4S$. Розраховано, %: N 11,47; S 6,57.

Йодид Vд із 3,47 г (0,01моль) основи IIIд і 4 г (0,01 моль) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 3,18 г (63,3%). Т. пл. 228–230 °C. Знайдено. %: N 11,0; S 6,32. $C_{22}H_{23}IN_4S$. Розраховано, %: N 11,15; S 6,55.

Йодид Vж із 3,66 г (0,01 моль) основи IIIж і 4 г (0,02 моль) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 3,51 г (67,3 %). Т. пл. 235 °C. Знайдено, %: N 10,54; S 5,97. $C_{24}H_{19}IN_4S$. Розраховано, %: N 10,73; S 6,13.

Йодид Vз із 3,94 г (0,01 моль) основи IIIз і 4 г (0,02 моль) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 3,26 г (59,3 %). Т. пл. 231 °C. Знайдено, %: N 10,0; S 5,70. $C_{25}H_{19}IN_4S$. $C_{25}H_{19}IN_4OS$. Розраховано, %: N 10,18; S 5,82.

Йодид Ve із 3,35 г (0,01 моль) основи IIIe і 4 г (0,02 моль) етилтозілату синтезували аналогічно. Вихід 3,32 г (67,7 %). Т. пл. 233–234 0C Знайдено, %: N 14,03; S 6,30. C18H14IN5O2S. Розраховано, %: N 14,26; S 6,52.

Синтез стирилів

Стирил VIa. Суміш 0,45 г (0,001 моль) солі Va і 0,15 г (0,001 моль) п-диметиламінобензальдегіду та 3-5 мл оцтового ангідриду кип'ятять 15–20 хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, промивають спиртом, ефіром і кристалізують з оцтового ангідриду. Вихід 0,44 г (77,0 %). Т. пл. 256–257 °C. λ 537 нм. Знайдено, %: C 55,89; H 4,05; S 5,30. $C_{27}H_{24}IN_4S$. Розраховано, %: C 56,05; H 4.17; S 5,54.

Стирил VIб з йодиду 0,46 г (0,001 моль) солі Vб і 0,15 г (0,001 моль) п-диметиламінобензальдегіду синтезували аналогічно. Вихід 0,43 г (72,7 %). Т. пл. 249–250 °C. λ 540 нм. Знайдено, %: C 56,60; H 4,43; S 5,23. $C_{28}H_{26}IN_4S$. Розраховано, % :5 C 56,85; H 4,40; S 5,41.

Стирил VIв з йодиду 0,47 г (0,001 моль) солі Vв і 0,15 г (0,001 моль) п-диметиламіно бензальдегіду синтезували аналогічно. Вихід 0,53 г (89,0 %). Т. пл. 230-231 °C. λ 542 нм. Знайдено, %: C 57,32; H 4,47; S 5,12. $C_{29}H_{28}IN_4S$. Розраховано, %: C 57,52; H 4,63; S 5,2I.

Стирил VIг з йодиду 0,49 г (0,001 моль)

ISSN 2708-129X. Укр. хім. журн., 2024

солі Vг і 0,15 г (0,001 моль) п-диметиламінобензальдегіду синтезували аналогічно. Вихід 0,42 г (67,7 %). Т. пл. 242–243 °С. λ 543 нм. Знайдено, %: С 58,49; Н 4,72; S 5,07. $C_{30}H_{30}IN_5S$. Розраховано. %: С 58,56; Н 4,85; S 5,17.

Стирил VIд з йодиду 0,50 г (0,001 моль) солі Vг і 0,15 г (0,001 моль) п-диметиламінобензальдегіду синтезували аналогічно. Вихід 0,49 г (77,7 %). Т. пл. 253–254 0С. λ 548 нм. Знайдено, %: С 58,53; Н 5,16; S 5,05. $C_{31}H_{32}IN_5S$. Розраховано, %: С 58,53; Н 5,16; S 5,23.

Стирил VIж з йодиду 0,52 г (0,001 моль) солі Vж і 0,15 г (0,001 моль) п-диметиламінобенальдегіду синтезували аналогічно. Вихід 0,45 г (71 %). Т. пл. 260–261 °С. λ 551 нм. Знайдено, %: С 60,41; Н 4.10; S 4,77. $C_{33}H_{28}IN_5S$. Розраховано, %: С 60,64; Н 4,27; S 4,90.

Стирил VIз з йодиду 0,53 г (0,001 моль) солі Vз і 0,15 г (0,001) п-диметиламінобензальдегіду синтезували аналогічно. Вихід 0,45 г (65,7 %). Т. пл. 263–264 °С. λ 554 нм. Знайдено, %: С 59,83; Н 4,07; S 4,93. $C_{34}H_{28}IN_5OS$. Розраховано,%: С 59,91; Н 4,11; S 4,70.

Стирил VIе з йодиду 0,49 г (0,001 моль) солі Ve і 0,15 г (0,001 моль) п-дімеламінобензальдегіду ситензували аналогічно. Вихід 0,46 г (73,3 %). Т. пл. 259–260 °С. λ 559 нм. Знайдено, %: С 52,17; Н 3.57; S 4,92. $C_{27}H_{23}IN_6O_2S$. Розраховано, %: С 52,09; Н 3,70; S 5,14.

Синтез монометинціанінів

Монометинціанін VIIа. Суміш йодиду 0,45 г (0,001 моль) солі Va і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолія.7–10 мл абсолютного етанолу і декілька крапель триетиламіну кип'ятять на водяній бані впродовж години. Реакційну суміш охолоджують, відфільтровують продукт реакції, промивають спиртом, ефіром і перекристалізовують з оцтового ангідриду. Вихід 0,23 г (48,4 %). Т. пл. 283 °С. λ 439 нм. Знайдено, %: С 52,43; Н 3,22 S 10,38. $C_{26}H_{20}IN_5S_2$. Розраховано, %: С 56,61; Н 3,37; 10,29.

Монометинціанін VIIб із йодиду 0,46 г (0,001 моль) солі Vб і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолія синтезували аналогічно. Вихід 0,29 г (47,5 %). Т. пл. 284 °С. λ 442 нм. Знайдено, %: С 53,21; Н 3,38; S 10,31. $C_{27}H_{22}IN_5S_2$. Розраховано, %: С 53,38; Н 3,62; S 10,54.

Монометинціанін VIIв із йодиду 0,46 г (0,001 моль) солі Vв і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолія синтезували аналогічно. Вихід 0,30 г (49 %). Т. пл. 286 °С. λ 445 нм. Знайдено, %: С 54,31; Н 3,70; S 10,12. $C_{28}H_{24}IN_5S_2$. Розраховано, %: С 54,11; Н 3,86; S 10,31.

Монометинціанін VIIг із йодиду 0,49 г (0,001 моль) солі Vг і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолія синтезували аналогічно. Вихід 0,36 г (57 %). Т. пл. 286–287 °С. λ 447 нм. Знайдено, %: С 54,70; Н 4,17; S 10,22. $C_{29}H_{26}IN_5S_2$. Розраховано, %: С 54,80; Н 4,09; S 10,08.

Монометинціанін VIIд із йодиду 0,50 г (0,001 моль) солі Vд і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-меркаптобензтіазолія синтезували аналогічно. Вихід 0,39 г (59,7 %). Т. пл. 269 °С. λ 449 нм. Знайдено, %: С 55,33; Н 4,31; S 9,63. $C_{30}H_{28}IN_5S_2$. Розраховано, %: С 55,47; Н 4,31; S 9,86.

Монометинціанін VIIж з йодиду 0,52 г (0,001 моль) солі Vж і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолію синтезували аналогічно. Вихід 0,41 г (61,3 %). Т. пл. 290 °С. λ 454 нм. Знайдено, %:

С 57,22; Н 3,37; S 9,40. $C_{32}H_{24}IN_5S_2$. Розраховано, %: С 57,40; Н 3,59; S 9,57.

Монометинціанін VIIз із йодиду 0,53 г (0,001 моль) солі Vз і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолію синтезували аналогічно. Вихід 0,42 г (61 %). Т. пл. 293 °С. λ 546 нм. Знайдено, %: С 58,04; Н 3,41; S 9,37. $C_{33}H_{24}IN_5OS_2$. Розраховано, %: С 58,15; Н 3,52; S 9,40.

Монометинціанін VIIе із йодиду 0.49 г (0,001 моль) солі Ve і 0,32 г (0,001 моль) йодиду 3-метил-2-метилмеркаптобензтіазолію синтезували аналогічно. Вихід 0,34 г (53,2 %). Т. пл. 296–297 0С. λ 459 нм. Знайдено, %: С 48,87; Н 2,88; S 10,14. C26H19IN6O2S2. Розраховано, % : С 48,90; Н 2,98; S 10,03.

Синтез несиметричних карбоціанінів

Несиметричний карбоціанін VIIIа. Суміш йодиду 0,45 г (0,001 моль) солі Va і 0,22 г (0.001 моль) 1,3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну, 5-7 мл оцтового ангідриду і декілька крапель триетиламіну кип'ятять 15–20 хв. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, відфільтровують осад, промивають спиртом, ефіром і перекр исталізовують з оцтового ангідриду. Вихід 0,41 г (65,7 %). Т. пл. 246 ^{0}С. λ 560 нм. Знайдено, %: С 59,10; Н 4,15; S 5,21. $C_{31}H_{27}IN_5S$. Розраховано, %: С 59,23; Н 4,30; S 5,09.

Несиметричний карбоціанін VIIIб із йодиду 0,46 г (0,001 моль) солі Vб і 0,22 г (0,001 моль) 1,3,3- триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну синтезували аналогічно. Вихід 0,43 г (65,8 %). Т. пл. 226–227 °С. λ 561 нм. Знайдено, %: С 59,69; Н 4,58; S 4,87. $C_{32}H_{30}IN_5S$. Розраховано, %: С 59,72; Н 4,67; S 4,98.

Несиметричний карбоціанін VIIIв із йодиду 0.46 г (0,001 моль) солі Vв і 0,22 г (0,001 моль) 1,3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну синтезували аналогічно. Вихід 0,44 г (61,3 %). Т. пл. 228-229 °С. λ 565 нм. Знайдено, %: С 60,16; Н 4,62; S 4,77. $C_{33}H_{32}IN_5S$. Розраховано, % : С 60,27; Н 4,87; S 4,87.

Несиметричний карбоціанін VIIIг з йодиду 0,49 г (0,001 моль) солі Vг і 0,22 г (0,001 моль) 1,3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну синтезували аналогічно. Вихід 0,42 г (63,3 %). Т. пл. 232 °С. λ 565 нм. Знайдено, %: С 60,67; Н 5.19; S 4,68. $C_{33}H_{32}IN_5S$. Розраховано, %: С 60,80; Н 5,07; S 4,87.

Несиметричний карбоціанін VIIIд із йодиду 0,50 г (0,001 моль) солі Vд і 0,22 г (0,001 моль) 1,3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну синтезували аналогічно. Вихід 0,46 г (66,7 %). Т. пл. 230 °С. λ 566 нм. Знайдено %: С 61,20; Н 5.16; S 4,44. $C_{35}H_{36}IN_5S$. Розраховано, %: С 61,31; Н 5,26; S 4,67.

Несиметричний карбоціанін VIIIж із йодиду 0.52 г (0,001 моль) солі Vж і 0,22 г (0,001 моль) 1.3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну синтезували аналогічно. Вихід 0,47 г (63,7%). Т. пл. 233 °С. λ 569 нм Знайдено, %: С 62,81; Н 4,37; S 4,40. $C_{37}H_{32}IN_5S$. Розраховано, %: С 62,98; Н 4,54; S 4,54.

Несиметричний карбоціанін VIIIз із йодиду 0,53 г (0,001 моль) солі Vз і 0,22 г (0,001 моль) 1,3,3-триметил-2-(етен-11-аль-21)індоліну синтезували аналогічно. Вихід 0,50 г (66,7 %). Т. пл. 235 °С. λ 570 нм. Знайдено, %: С 61,27; Н 4,22; S 4,15. $C_{38}H_{32}IN_5OS$. Розраховано, %: С 61,46; Н 4,31; S 4,31.

Несиметричний карбоціанін VIIIе із йодиду 0,49 г (0,001 моль) солі Ve і 0,22 г (0,001 моль) 1,3,3-2-(етен-11-аль-21)індолі ну синтезували аналогічно. Вихід 0,38 г (57 %). Т. пл. 237 °С. λ 573 нм. Знайдено, % : С 55,07; Н 4.11; S 4,64. $C_{31}H_{27}IN_6O_2S$. Розраховано, %:С 55.19; Н 4,0; S 4,75

ВИСНОВОК. У результаті проведеного дослідження синтезовано N-заміщені ізатини: N-алкили (-CH3, -C_2H_5, -C_3H_7, -C_4H_9) і N-феніл, N-бензоїл, 5-нітроізатин, які в реакції конденсації з 2-метил-5,6-діаміноті-азолом утворюють низку гетероциклічних основ, до складу яких входять тіазольне, хіноксалінове та індольне кільця. Отримані основи 2-метиліндоло(3,2-b)тіазоло(5,4-d) хіноксаліни під час нагрівання з алкилтозі-латами утворюють четвертинні солі, з яких синтезовано 24 поліметинових барвників різного типу: 8 стирилів, 8 монометинціа-нінів, 8 несиметричних карбоціанінів.

Встановлено, що заміщення Гідрогену при атомі азоту індольного кільця призво-дить до батохромного зміщення максимуму поглинання для кожного барвника на пев-ну величину: 2–6 нм для стиролів, 1–10 нм для монометинціанінів і 2–7 нм для несим-метричних карбоціанінів.

З аналізу максимумів поглинання барв-ників видно, що найбільше батохромне зміщення дають N-феніл, N-бензоїл та нітро-група в 5-положенні індольного циклу. Так, за наявності фенілу і бензоїлу в індольному циклі максимуми поглинання становлять 456 і 460 нм, відповідно, проти незаміщеного атома Нітрогену в індольному кільці 440 нм.

Максимуми поглинання синтезованих ціанінових барвників у кислому середови-щі проявляють сильне батохромне зміщен-ня (до 93 нм) порівняно з нейтральними розчинами, що можна пояснити збільшен-ням ланцюга кон'югації за рахунок прото-нування одного з атомів Нітрогену індофе-назинового ядра.

Наведено результати елементного ана-лізу по Карбону, Гідрогену, Нітрогену та Сульфуру залежно від типу сполук, які до-сліджували.

Роботу виконано в межах держбю-джетної теми: «Хімічний дизайн та вивчення властивостей сполук ге-тероциклічної будови», державний реєстраційний номер 0119U103520.

POLYMETHYLENE DYES FROM 2-METHYLINDOLO(3,2-B)THIAZOLO(5,4-D) QUINOXALINES HAVING SUBSTITUENTS AT THE NITROGEN ATOM OF THE INDOLE RING.

S. I. Shulga, O. S. Shulga

National University of Food Technologies, 68 str. Volodymyrska, 01601 Kyiv, Ukraine
E-mail: shulgasi2015@gmail.com

Condensation of isatin with N-methylisatin, N-ethyl, N-propyl, N-butyl, N-phenyl, N-ben-zoyl and 5-nitroisatin with 2-methyl 5,6-diami-nobenzthiazole gave 2-methyl-indolo(3,2-b) thiazolo(5,4-d)quinoxalines with a substituted nitrogen atom in the indole ring. When they are heated with alkyltosylates, quaternary salts are formed from which various cyanine dyes are synthesized: styryls, monomethinecyani-nes, asymmetric carbocyanines. The absorp-tion maxima of each dye were determined and analyzed, and the results of elemental analysis for Carbon, Hydrogen, and Sulfur were given. The influence of substituents at the nitrogen of the indole ring on the absorption maxima of the synthesized dyes was established. During the transition from methyl to ethyl and further to propyl, butyl, phenyl, and benzoyl, a ba-thochromic shift of the absorption maximum of the dye is observed by several nanometers (for styrenes 2–6 nm, for monomethinecya-nines 1–10 nm and asymmetric carbocyanines

2–7 nm) of the next dye compared to the previous one. The greatest influence of the absorption maxima bathochromic shift of dyes (up to 7 nm) belongs to N-substituents in the phenyl indole ring, benzoyl, and nitro group. The absorption maxima of the obtained cyanine dyes in an acidic environment show a strong bathochromic shift (up to 93 nm) compared to neutral solutions, which can be explained by an increase in the conjugation chain due to the one protonation of the phenazine cycle nitrogen atoms. It can be seen that N-phenyl, N-benzoyl, and the nitro group in the 5-position of the indole ring give the largest bathochromic shift from the analysis of the dyes absorption maxima. Thus, in the presence of phenyl and benzoyl in the indole ring, the absorption maxima are 456 and 460 nm, respectively, against the unsubstituted nitrogen atom in the indole ring at 440 nm.

Keywords: 2-methylindolo(3,2-b)thiazolo-(5,4-d)quinoxaline, diaminobenzthiazole, isatin, polymethine dyes.

ЛІТЕРАТУРА

1. Іщенко О. О., Сломінський Ю. Л., Толмачов О. І. Сучасні досягнення в галузі поліметинових барвників школи А. І. Кіпріанова. Журнал органічної та фармацевтичної хімії. 2009. 3(27). С. 3–24.
2. Кочешев І. О., Ковальська В. Б., Ярмолюк С. М. Взаємодія ціанінових барвників з нуклеїновими кислотами. Синтез та спектральні властивості нових 2,6-диметил-4-[(3-метил-1,3-бензтіазол-3-іум-2-їл)метилен]-1,4-дигідро-1-піримідинієвих гомодимерних ціанінових барвників. Биополимеры и клетка, 1999. 15(6). С. 557–567.
3. Костенко О. М., Дмітрієва С. Ю. Ярмолюк С. М. Білки та ціанінові барвники. Застосування реакції пірилієвих барвників з амінами для ковалентного мічення амінокислот і пептидів. Біополімери і клітина. 2001. 17(1). С. 80–84.
4. Кропельницька Ю. В. Поліметинові барвники як потенційні сенсибілізатори гетеро структур на основі титан (IV) оксиду. 2017. (Doctoral dissertation, БДМУ).
5. Кобаса І. М., Воробець М. М., Сема О. В., Кропельницька Ю. В. Нові світлочутливі матеріали на основі TiO2 і мероціанінового барвника. Наук. вісник Чернівецького ун-ту. Хімія. 2019. 8(18). С. 66–71.
6. Вишневський С. Ю., Дмитрук І. М., Науменко А. П., Брікс Ю. Л., Сломінський Ю. Л. Особливості взаємодії поліметинових барвників із напівпровідниковими наночастинками за низьких температур. Вісник Київського національного ун-ту ім. Тараса Шевченка, Серія: Фіз.-мат. н. 2013. 4. С. 217–222.
7. Бучик С., Іщенко О., Тананайко О. Спектрофотометричні та люмінесцентні властивості поліметинових барвників можуть бути перспективними оптичними зондами при дослідженні поверхні гібридних плівок. Вісник Київського нац. ун-ту ім. Тараса Шевченка, Хімія. 1(50). С. 46–50.
8. Простата Я. О., Качковський О. Д., Кропачев О. В., Лисицький М. Ю., Тарнавський С. С., Ярмолюк С. М. Ukrainica Bioorganica Acta. 2007. 1. С. 32–42.
9. Розум Ю. С., Шульга С. І. 2-Метилиндоло-(3,2-b)тиазоло(5,4-e)хиноксалини и цианиновие красители из них. Сб. статтей «Химия, строение и реактивность органических соединений». Укр. хим. журнал. 1969. 35. С. 35–38.
10. Жунгиету Г. И., Рехтер М. А. Изатин и его производные. Кишинев: Штиница, 1977. 229 с.
11. Фрідман С. Г., Ушенко И. К. ЖОХ. 1958. 28. 3078 с.
12. Фрідман С. Г. ЖОХ, 1960. 30. 1685 с.

13. Розум Ю. С., Гладкая В. А. Синтез 1,2-диметил-6,7,8,9–тетрахлоримидазо(4,5-b) феназина и получение из него цианинових красителей. Укр. хим. журнал. 1969. 35(62).

REFERENCES

1. Ishchenko O.O., Slominskyi Yu.L., Tolmachov O.I. Suchasni dosiahnennia v haluzi polimetynovykh barvnykiv shkoly A.I. Kiprianova. *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtychnoi khimii*. 2009. **3**(27): 3–24.
2. Kocheshev I.O., Kovalska V.B., Yarmoliuk S.M. Vzaiemodiia tsianinovykh barvnykiv z nukleinovymy kyslotamy. Syntez ta spektralni vlastyvosti novykh 2,6-dymetyl-4-[(3-metyl-1,3-benztiazol-3-ium-2-yil)metylen]-1,4-dyhidro-1-pirymidiniievykh homodymernykh tsianinovykh barvnykiv. *Byopolymeru y kletka*. 1999. **15**(6): 557–567.
3. Kostenko O.M., Dmitriieva S.Iu. Yarmoliuk S.M. Bilky ta tsianinovi barvnyky. Zastosuvannia reaktsii piryliievykh barvnykiv z aminamy dlia kovalentnoho michennia aminokyslot i peptydiv. *Biopolimery i klityna*. 2001. **17**(1): 80–84.
4. Kropelnytska Yu.V. Polimetynovi barvnyky yak potentsiini sensybilizatory hetero struktur na osnovi tytan (IV) oksydu. 2017. (Doctoral dissertation, BDMU).
5. Kobasa I.M., Vorobets M.M., Sema O.V., Kropelnytska Yu.V. Novi svitlochutlyvi materialy na osnovi TiO_2 i merotsianinovoho barvnyka. *Naukovyi visnyk Chernivetskoho universytetu. Khimiia*. 2019. **8**(18): 66–71.
6. Vyshnevskyi S.Iu., Dmytruk I. M., Naumenko A.P., Briks Yu.L., Slominskyi Yu.L. Osoblyvosti vzaiemodii polimetynovykh barvnykiv iz napivprovidnykovymy nanochastynkamy za nyzkykh temperatur. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka, Seriia: Fizyko-matematychni nauky*. 2013. **4**: 217–222.
7. Buchyk S., Ishchenko O., Tananaiko O. Spektrofotometrychni ta liuminestsentni vlastyvosti polimetynovykh barvnykiv mozhut buty perspektyvnymy optychnymy zondamy pry doslidzhenni poverkhni hibrydnykh plivok. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu imeni Tarasa Shevchenka, Khimiia.* **1**(50): 46–50.
8. Prostata Ya.O., Kachkovskyi O.D., Kropachev O.V., Lysytskyi M.Iu., Tarnavskyi S.S., Yarmoliuk S.M. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2007. **1**: 32–42.
9. Rozum Yu.S., Shulha S.I. 2-Metylyndolo(3,2-b) tyazolo(5,4-e)khynoksalyny y tsyanynovye krasytely yz nykh. Sbornyk stattei «Khymyia, stroenye y reaktyvnost orhanycheskykh soedynenyi». *Ukr. khym. zhurnal*. 1969. **35**: 35–38.
10. Zhunhyetu H.Y., Rekhter M.A. Yzatyn y eho proyzvodnыe. Kyshynev: Shtynytsa. 1977: 229.
11. Fridman S.H., Ushenko Y. K. ZhOKh. 1958. **28**: 3078.
12. Fridman S.H. ZhOKh, 1960. **30**: 1685.
13. Rozum Yu.S., Hladkaia V.A. Syntez 1,2-dymetyl-6,7,8,9–tetrakhlorymydazo(4,5-b) fenazyna y poluchenye yz neho tsyanynovykh krasytelei. Ukr. khym. zhurnal. 1969. **35**(62).

Стаття надійшла 20.11.2023.