

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.752
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-1-41-47>

Поступила в редакцию 08.10.2020
Received 08.10.2020

Т. П. Северинчик, Д. В. Цавловский, О. Л. Шарко, В. В. Шманай

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИ(ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ) В СИНТЕЗЕ
ВОДОРАСТВОРИМОГО ЦИАНИНОВОГО КРАСИТЕЛЯ Cy5**

Аннотация. Предложен эффективный метод получения водорастворимого цианинового красителя Cy5 при помощи жидкофазного синтеза на водорастворимых полимерных носителях (ЖСВП). В качестве полимерной подложки использовали метиловый эфир поли(этиленгликоля) с молекулярной массой 2000, что позволило упростить процесс характеристики продуктов на промежуточных стадиях синтеза ЯМР-спектроскопией. Данный подход позволяет легко получить необходимые цианиновые красители, которые широко используются в качестве флуоресцентных меток и являются востребованными модифицирующими реагентами в биохимии и медицине.

Ключевые слова: жидкофазный синтез, метиловый эфир поли(этиленгликоля), водорастворимый цианиновый краситель Cy5

Для цитирования. Производные поли(этиленгликоля) в синтезе водорастворимого цианинового красителя Cy5 / Т. П. Северинчик [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2021. – Т. 57, № 1. С. 41–47. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-1-41-47>

T. P. Seviarynchyk, Dz. V. Tsaulouski, O. L. Sharko, V. V. Shmanai

Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

PEG DERIVATIVES FOR THE SYNTHESIS OF WATER-SOLUBLE CYANINE DYE Cy5

Abstract. An effective method for the preparation of water-soluble cyanine dye Cy5 using the soluble polymers supported liquid-phase organic synthesis (LPOS) was proposed. Poly (ethylene glycol) methyl ether with a molecular weight of 2000 was used as a polymer substrate, which allowed us to simplify the characterization of products at intermediate stages of synthesis by NMR spectroscopy. This approach makes it easy to obtain the necessary cyanine dyes, which are widely used as fluorescent labels and are popular modifying reagents in biochemistry and medicine.

Keywords: liquid-phase synthesis, poly(ethelenglycol) methyl ester, water-soluble cyanine dye Cy5

For citation. Seviarynchyk T. P., Tsaulouski D. V., Sharko O. L., Shmanai V. V. PEG derivatives for the synthesis of water-soluble cyanine dye Cy5 // *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 1, pp. 41–47 (In Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-1-41-47>

Введение. В настоящее время востребованность реагентов для введения флуоресцентных меток в синтетические нуклеиновые кислоты и белки обусловлена интенсивным развитием медицинской диагностики, иммунохимии, протеомики и др. [1–8]. Широкое применение в данных областях нашли цианиновые красители. Наиболее важными характеристиками данных соединений являются разнообразие и вариабельность их структуры, благодаря чему они поглощают от ближнего ультрафиолетового света до ближней инфракрасной области (350–1200 нм) и характеризуются очень высокими коэффициентами экстинкции (более 100 000 л·см⁻¹·моль⁻¹), что позволяет разработать хорошие методы их детектирования. Несмотря на ряд достоинств, они обладают некоторыми недостатками: при введении в анализируемый биологический образец может происходить агрегация красителя и/или его неспецифическое связывание с содержащимися

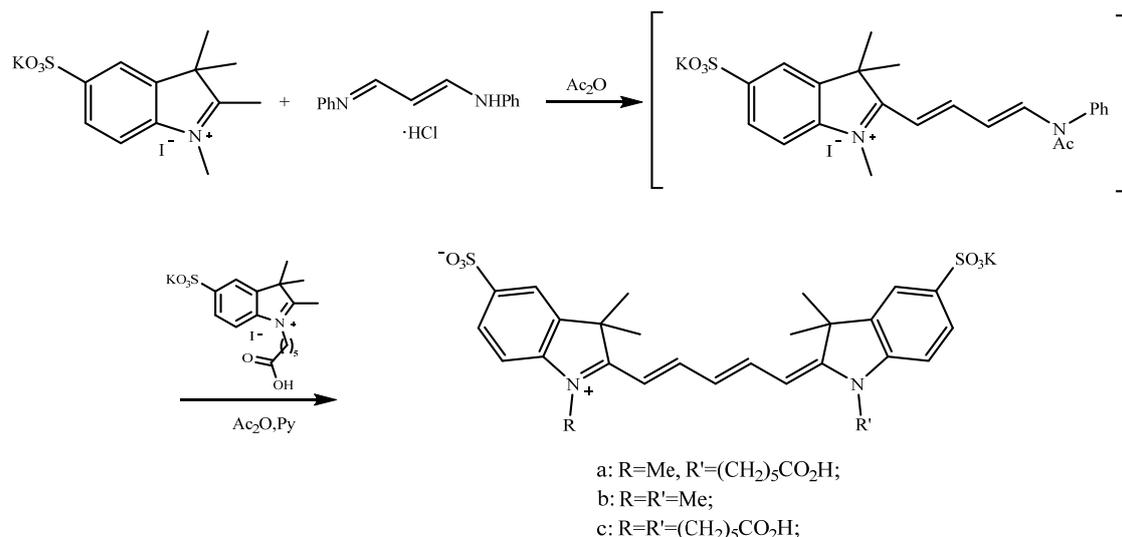


Рис. 1. Основной синтетический путь получения водорастворимого цианинового красителя Cy5

Fig. 1. The main synthetic way to obtain water-soluble cyanine dye Cy5

в нем компонентами. Введение нескольких сульфогрупп в красители данного типа дает возможность варьировать их водорастворимость, что в свою очередь позволяет избегать нежелательных сопутствующих процессов. Спектральные и фотофизические характеристики водорастворимых цианиновых красителей при этом незначительно отличаются от их классических аналогов [9].

Основной синтетический путь получения водорастворимых пентаметиновых цианиновых красителей с функциональной группой для последующей модификации включает поэтапную конденсацию катионных гетероциклов с производными малондиальдегида (рис. 1) [10]. В процессе реакции также образуются симметричные цианиновые красители, что затрудняет выделение требуемого продукта из многокомпонентной реакционной смеси и усложняет изначально нетривиальную хроматографическую очистку.

Одной из попыток упростить получение сульфоцианиновых красителей являлось применение твердофазного синтеза. Впервые в качестве твердофазной подложки были использованы сульфонилхлоридная смола и полистирол [11, 12]. Однако данный метод позволил получить красители, которые содержали только одну сульфогруппу, чего было недостаточно для хорошей растворимости соединений при мечении биомолекул.

Следующим этапом стала разработка стратегии, которая совместила бы в себе преимущества гомогенного протекания реакции и твердофазного синтеза [10]. Был разработан подход, в основе которого лежит жидкофазный синтез на водорастворимых полимерных носителях (ЖСВП). В качестве подложки использовали модифицированный полиэтиленгликоль. Он хорошо растворим при комнатной температуре во многих органических растворителях (дихлорметан, диметилформамид, тетрагидрофуран и др.), при этом продукты промежуточных стадий могут быть выделены посредством высаживания в диэтиловый эфир, гексан или изопропиловый спирт [13]. К основным преимуществам данного метода можно отнести простоту и легкость очистки полупродуктов на различных стадиях (избежание трудоемких хроматографических процедур), а также, в отличие от твердофазного синтеза, возможность использования рутинных методов анализа (ЯМР- и/или ИК-спектроскопии) для определения структур синтезированных соединений. Таким образом, это объясняет наш интерес к использованию метилового эфира поли(этиленгликоля) в качестве носителя для ЖСВП.

Экспериментальная часть

Материалы и оборудование. Коммерчески доступные реактивы (*n*-гидразинбензолсульфоновая кислота (Merck), 6-бромгексановая кислота (Merck), иодид натрия (Sigma Aldrich) эпихлоргидрин (Fluka), 4-нитрофенол (Merck), метиловый эфир поли(этиленгликоля) с молекулярной

массой 2000 (Merck), *n*-толуолсульфонилхлорид (Sigma Aldrich), гидрид натрия (Fluka), гидразин (Реахим), тетраметоксипропан (Merck) и растворители (пропанол-2 и уксусная кислота (Реахим)) были использованы без дополнительной очистки. 2,3,3-триметил-5-сульфоиндоленин и 1,3-бис(4-нитрофенокси)-пропанол-2 были синтезированы по описанным методикам [14, 15]. Ацетон, *o*-дихлорбензол, триэтиламин и иодметан были перегнаны. Хлористый метилен (CH_2Cl_2) и пиридин (Py) перегнаны над CaH_2 , этилацетат (EtOAc) и уксусный ангидрид (Ac_2O) – над P_2O_5 , тетрагидрофуран (ТГФ) и диэтиловый эфир (Et_2O) – над LiAlH_4 . ^1H (500 МГц) и ^{13}C (126 МГц) спектры ЯМР были зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500; ИК-спектры (ν , cm^{-1} , таблетки KBr) – на спектрометре Protégé 460 (Nicolet). Для проведения аналитической тонкослойной хроматографии использовали пластинки Kieselgel RP- C_{18} F254 (Merck), для колоночной хроматографии – сорбент LPS-500-H.

1,2,3,3-тетраметилиндоленин-5-сульфонат калия (2). Смесь 3,88 г (14 ммоль) 2,3,3-триметилиндоленин-5-сульфоната калия и 105 мл (330 ммоль) иодметана кипятили в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 120 мл ацетона, выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 3,38 г (58 %), светло-розовый порошок. ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц): δ 7,78–7,71 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,24 (с, 3H) 1,21 (с, 6H).

6-иодгексановая кислота (4). К раствору 1,5 г (7,7 ммоль) 6-бромгексановой кислоты в 15 мл ацетона добавляли 5,34 г (38,5 ммоль, 5 экв.) иодида натрия и перемешивали в течение 18 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали. Остаток разбавляли 30 мл CH_2Cl_2 , выпавший осадок отфильтровывали, маточный раствор упаривали. Выход 1,74 г (93 %), коричневое твердое вещество. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 3,19 (т, 2H), 2,38 (т, 2H), 1,85 (п, 2H), 1,66 (п, 2H), 1,46 (п, 2H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 126 МГц): δ 102,88, 66,27, 66,11, 65,31, 63,72, 59,40.

1-карбокисептил-2,3,3-триметилиндоленин-5 сульфонат калия (5). К раствору 0,73 г (2,63 ммоль) 2,3,3-триметилиндоленин-5 сульфоната калия в 1,5 мл *o*-дихлорбензола добавляли 0,7 г (2,9 ммоль) 6-иодгексановой кислоты и перемешивали в течение 32 ч при температуре 110 °С. Охлаждали до комнатной температуры, добавляли 25 мл пропанола-2, выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 1,88 г (93 %), темно-фиолетовое твердое вещество. ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц): δ 8,12 (д, 1H); 8,02–7,99 (м, 1H); 7,89–7,86 (м, 1H); 4,5 (т, 2H); 2,372 (т, 2H); 1,97 (п, 2H); 1,64 (п, 2H); 1,59 (с, 6H); 1,49–1,41 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (D_2O , 126 МГц): δ 199,01; 178,55; 144,16; 142,78; 142,58; 130,01; 127,28; 126,89; 120,9; 115,93; 54,90; 48,19; 33,37; 26,77; 25,24; 23,74; 21,56.

Тозилпроизводное метилового эфира поли(этиленгликоля) (7). К раствору 2 г (1 ммоль) соединения **6** в 20 мл CH_2Cl_2 добавляли 0,25 г (1,3 ммоль, 1,3 экв.) *n*-толуолсульфонилхлорида и 0,3 г (3 ммоль, 3 экв.) триэтиламина. Перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Промывали реакционную смесь 1M водным раствором HCl, затем 5 %-ным водным раствором NaHCO_3 . Раствор упаривали, остаток высаждали 50 мл Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 2,15 г (87 %), белый порошок. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 7,765 (д, 2H); 7,33 (д, 2H); 4,125 (т, 2H); 3,75 (т, 2H); 3,73–3,5 (м, 177 H); 3,37 (с, 3H); 2,43 (с, 3H).

Метилловый эфир поли(этиленгликоля), содержащего остаток 1,3-бис(4-нитрофенокси)-пропанола-2 (9). К раствору 0,5 г (1,5 ммоль) 1,3-бис(4-нитрофенокси)-пропанола-2 в 25 мл ТГФ добавляли 0,09 г (2 ммоль) гидрида натрия и перемешивали в течение 1 ч, затем к смеси добавили 0,97 г (0,45 ммоль) соединения **7**. Смесь кипятили в течение 24 ч, охлаждали до комнатной температуры, упаривали растворитель. Остаток растворяли в 10 мл воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×15 мл). Растворитель упаривали, продукт высаждали Et_2O . Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0,76 г (73 %), желтый порошок. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 8,18 (д, 2H); 7,03–6,97 (м, 2H); 4,3–4,17 (м, 4H); 3,67–3,55 (м, 177H); 3,36 (с, 3H).

Метилловый эфир поли(этиленгликоля), содержащий остаток 1,3-бис(4-аминофенокси)-пропанола-2 (10). К смеси 0,5 г (0,216 ммоль) соединения **9**, 0,05 г (0,17 ммоль) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и 0,04 г (3,3 ммоль) активированного угля в 10 мл EtOH в течение часа прикапывали 3 мл гидразина. Смесь кипятили в течение 24 ч, растворитель упаривали. К остатку добавляли 25 мл Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали и затем растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 . Растворитель упаривали, остаток высаждали 25 мл Et_2O на ледяной бане. Выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0,35 г (73 %), светло-серый порошок. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 500 МГц): δ 6,76–6,69 (м, 4H),

6,62–6,58 (м, 4Н), 4,10–4,01 (м, 2Н), 3,97–3,87 (м, 1Н), 3,86–3,82 (м, 2Н), 3,72–3,44 (м, 177Н); 3,35 (с, 3Н). ИК (KBr): 3425, 3360, 2921, 1630, 1513, 1468, 1242, 1109, 1059, 963, 842 cm^{-1} .

Предшественник гемицианина, связанного с производным метилового эфира поли(этиленгликоля) (11). К 0,226 г (0,1 ммоль) соединения **10** добавляли раствор 1,65 мл (10 ммоль) 1,1,3,3-тетраметоксипропана в 4 мл уксусной кислоты. Смесь перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Упаривали две трети части растворителя и прикапывали к смеси 25 мл Et_2O . Выпавший осадок отфильтровывали с последующим растворением в 10 мл CH_2Cl_2 . Полученный раствор высаждали 30 мл Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0,176 г (74 %), темно-оранжевый порошок. ИК (KBr): 3425, 2889, 1662, 1512, 1467, 1343, 1111, 963, 842 cm^{-1} .

Гемицианин, связанный с производным метилового эфира поли(этиленгликоля) (12). К смеси 0,117 г (0,049 ммоль) соединения **11** и 0,04 г (0,098 ммоль) соединения **2** в атмосфере Ar добавляли 2 мл уксусной кислоты. Полученный раствор перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры и прикапывали 25 мл Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали и растворяли в 5 мл MeOH. К полученной смеси прикапывали 20 мл Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали и растворяли в 10 мл CH_2Cl_2 . К полученному раствору добавляли 20 мл Et_2O , выпавший осадок отфильтровывали и высушивали. Выход 0,104 г (67 %), темно-фиолетовый порошок. ИК (KBr): 3456, 2881, 1660, 1629, 1510, 1467, 1344, 1220, 1114, 1028, 953, 843, 637 cm^{-1} .

Цианиновый краситель Су5 (13). К смеси 0,066 г (0,021 ммоль) соединения **12** и 0,011 г (0,022 ммоль) соединения **5** в атмосфере Ar добавляли 0,45 мл As_2O и 0,21 мл Ru. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 60 ч, прикапывали к ней 5 мл EtOAc. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 20 мл CH_2Cl_2 и хроматографировали. Выход 0,007 г (16 %), синее твердое вещество. ^1H ЯМР (D_2O , 500 МГц): δ 7,94 (т, 2Н), 7,83–7,75 (м, 4Н), 7,34–7,28 (м, 2Н), 6,48 (т, 1Н), 6,21–6,13 (м, 2Н), 4,05 (т, 2Н), 3,57 (с, 3Н), 2,21–2,15 (м, 2Н), 1,80 (п, 2Н), 1,66–1,56 (м, 14Н), 1,43 (п, 2Н).

Результаты и их обсуждение. В качестве исходного соединения для синтеза предшественников цианинового красителя был выбран 2,3,3-триметилиндоленин-5-сульфонат калия **1**, кватернизация которого метилиодидом и 6-йодгексановой кислотой привела к получению соответствующих солей **2** и **5** (рис. 2).

Синтетическая схема получения сульфированного цианинового красителя Су5 по методологии ЖСВП представлена на рис. 3. В качестве полимерного носителя использовали метиловый эфир поли(этиленгликоля) с молекулярной массой 2000. Наличие метоксигруппы в структуре данного соединения позволило оценивать степень модификации полимерной подложки при помощи ЯМР-спектроскопии на промежуточных стадиях синтеза. Было показано, что уменьшение молекулярной массы использованного полимера в 2 раза по сравнению с описанными ранее [13] оправдано экономически и не приводит к существенным изменениям в выходах реакций на промежуточных стадиях синтеза.

Для повышения эффективности использования полимерной подложки в ее структуру был введен 1,3-бис(4-нитрофенокси)-пропанол-2, который синтезировали исходя из эпихлоргидрина и *n*-нитрофенола. Наличие данного фрагмента позволило увеличить количество реакционноспособных центров в 2 раза и соответственно повысить выход целевого продукта за один синтетический цикл. Тозилирование исходного метилового эфира поли(этиленгликоля) с последующим

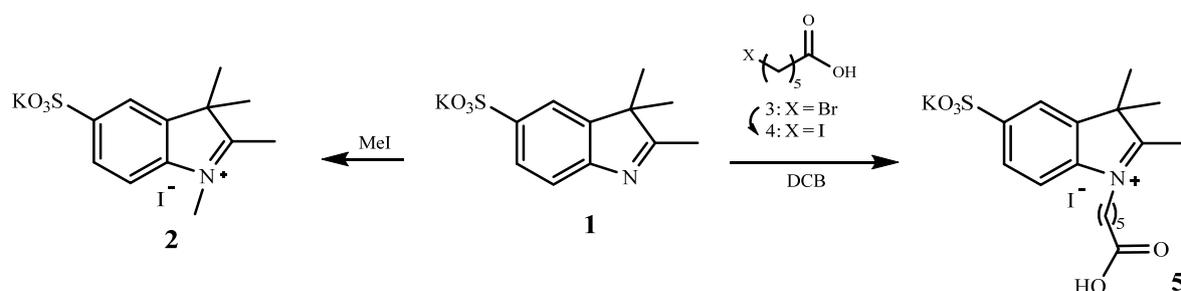


Рис. 2. Синтез производных 2,3,3-триметилиндоленин-5-сульфоната калия
Fig. 2. Synthesis of potassium 2,3,3-trimethyl-3H-indole-5-sulfonate derivatives

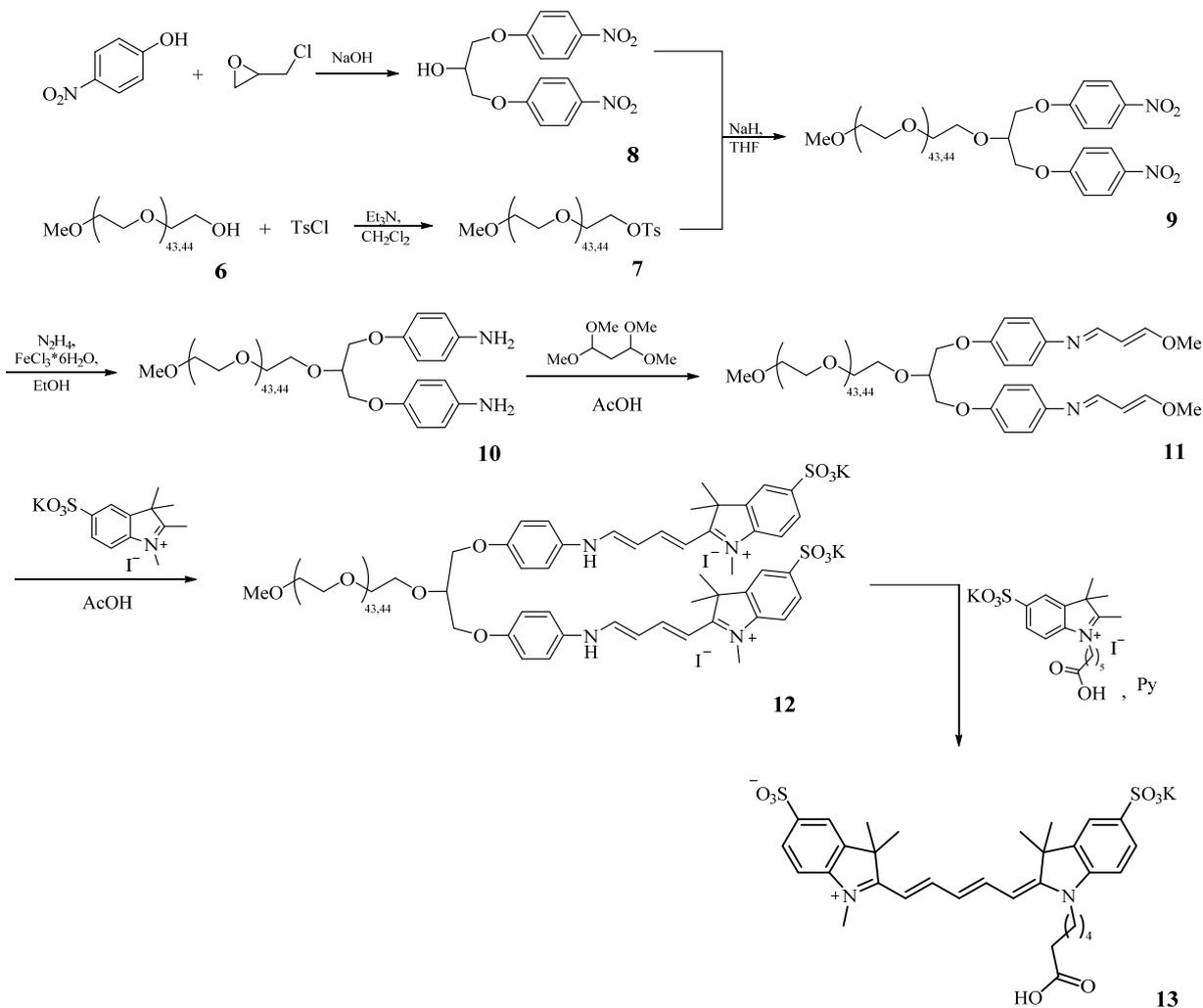


Рис. 3. Жидкофазный синтез водорастворимого цианинового красителя Cy5

Fig. 3. Liquid-phase synthesis of water-soluble cyanine dye Cy5

введением в реакцию с разветвителем **8** позволило получить носитель для ЖСВП, содержащий две функциональные группы для последующих превращений. Далее нитрогруппа в структуре **9** была восстановлена с образованием диаминосоединения **10**. Взаимодействие последнего с 1,1,3,3-тетраметоксипропаном дало продукт **11**, введение которого в реакцию с солью **2** позволило получить связанный с носителем гемицианин **12**. Протекание вышеописанной реакции было подтверждено наличием пиков в ИК-спектре на 1220 и 637 см^{-1} , свидетельствующих о наличии сульфогруппы в полученном соединении. Введение на последней стадии синтеза гетероцикла **5** в реакцию с гемицианином, связанным с полимерной подложкой, в присутствии пиридина привело к получению водорастворимого цианинового красителя Cy5 (**13**), что отражено на схеме (рис. 3).

Заключение. При помощи усовершенствованной схемы жидкофазного синтеза был получен водорастворимый цианиновый краситель Cy5. Продемонстрирована возможность повышения эффективности использования твердофазного носителя на основе метилового эфира поли(этиленгликоля) за счет введения разветвителя. Упрощение характеристики структуры продуктов на промежуточных стадиях было достигнуто за счет наличия метоксигруппы в исходном полимере.

Список использованных источников

1. Novel asymmetric Cy5 dyes: Synthesis, photostabilities and nigh sensitivity in protein fluorescence labiling / L. Wang [et al.] // Journal of photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2010. – Vol. 210. – P. 168–172. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2010.01.002>

2. Fluorescent labeling of proteins with amine-specific 1,3,2-(2H)-dioxaborine polymethine dye / A. Gerasov [et al.] // *Analytical Biochemistry*. – 2012. – Vol. 420. – P. 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.09.018>
3. Cy5/BHQ dye-quencher pairs in fluorogenic qPCR probes: effects of charge and hydrophobicity / V. M. Farzan [et al.] // *Anal. Methods*. – 2016. – Vol. 8. – P. 5826–5831. <https://doi.org/10.1039/C6AY01304J>
4. Photophysical characterization and BSA interaction of the direct ringcarboxy functionalized unsymmetrical NIR cyanine dyes / M. Saikiran [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2017. – Vol. 140. – P. 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.01.015>
5. A multicolor riboswitch-based platform for imaging of RNA in live mammalian cells. *Nature Chemical Biology* / E. Braselmann [et al.] // *Nature Chemical Biology*. – 2018. – Vol. 14(10). – P. 964–971. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2020.03.004>
6. Cellular uptake of N-acetyl-D-galactosamine-, N-acetyl-D-glucosamine- and D-mannose-containing fluorescent glycoconjugates investigated by liver intravital microscopy / S. Yu. Maklakova [et al.] // *Carbohydrate Research*. – 2020. – Vol. 489. – P. 107928. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01948>
7. A novel cancer immunotherapy utilizing autologous tumour tissue / H. Park [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 2020. – P. 1–11. <https://doi.org/10.1111/vox.12935>
8. Fluorescent Aminoglycoside Antibiotics and Methods for Accurately Monitoring Uptake by Bacteria / S. Azad [et al.] // *ACS Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 6(5). – P. 1008–1017. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.9b00421>
9. Water soluble indodicarbocyanine dyes based on 2,3-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-3H-indole-5-sulfonic acid / L. I. Markova [et al.] // *Dyes and Pigments*. – 2013. – Vol. 96. – P. 535–546. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.09.007>
10. An efficient approach to the synthesis of water-soluble cyanine dyes using poly(ethylene glycol) as a soluble support / L. Jiang [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – Vol. 48. – P. 5825–5829. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.06.060>
11. Solid-Phase Catch, Activate, and Release Synthesis of Cyanine dyes / S. J. Mason [et al.] // *Org. Lett.* – 2002. – Vol. 4. – P. 4261–4264. <https://doi.org/10.1021/ol026836j>
12. Solid-Phase Method for the Synthesis of Cyanine Dyes / S. J. Mason [et al.] // *Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 2939–2949. <https://doi.org/10.1021/jo0479415>
13. Synthesis of PEG derivatives bearing aminophenol and their application for liquid-phase synthesis of water-soluble unsymmetrical cyanine dyes / L. Jiang [et al.] // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65. – P. 5257–5264. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.086>
14. Cyanine compound for labeling biomolecule and preparation method thereof: pat. US20120095187 / Dong Jin, Young Soo, Jong Joo, Jin Woo, Ki Won. – Publ. date 02.04.2010.
15. Synthesis and antileishmanial activity of 1,3-bis(aryloxy)propan-2-amines / S. N. Lavorato [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2017. – Vol. 26. – P. 1052–1072. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1805-1>

References

1. Wang L., Fan J., Qiao X., Peng X., Dai B., Wang B., Sun S., Zhang L., Zhang Y. Novel asymmetric Cy5 dyes: Synthesis, photostabilities and high sensitivity in protein fluorescence labeling. *Journal of photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 2010, vol. 210, pp. 168–172. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2010.01.002>
2. Gerasov A., Shandura M., Kovtun Y., Losytskiy M., Negrutka V., Dubey I. Fluorescent labeling of proteins with amine-specific 1,3,2-(2H)-dioxaborine polymethine dye. *Analytical Biochemistry*, 2012, vol. 420, pp. 115–120. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2011.09.018>
3. Farzan V. M., Aparin I. O., Veselova O. A., Podkolzin A. T., Shipulin G. A., Korshun V. A., Zatsepina T. S. Cy5/BHQ dye-quencher pairs in fluorogenic qPCR probes: effects of charge and hydrophobicity. *Analytical Methods*, 2016, vol. 8, pp. 5826–5831. <https://doi.org/10.1039/C6AY01304J>
4. Saikiran M., Sato D., Pandey S. S., Ohta T., Hayase S., Kato T. Photophysical characterization and BSA interaction of the direct ringcarboxy functionalized unsymmetrical NIR cyanine dyes. *Dyes and Pigments*, 2017, vol. 140, pp. 6–13. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2017.01.015>
5. Braselmann E., Palmer A. E. A multicolor riboswitch-based platform for imaging of RNA in live mammalian cells. *Nature Chemical Biology*. *Nature Chemical Biology*, 2018, vol. 14(10), pp. 964–971. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2020.03.004>
6. Maklakova S. Yu., Naumenko V. A., Chuprov A. D., Mazhuga M. P., Zyk N. V., Beloglazkina E. K., Majouga A. G. Cellular uptake of N-acetyl-D-galactosamine-, N-acetyl-D-glucosamine- and D-mannose-containing fluorescent glycoconjugates investigated by liver intravital microscopy. *Carbohydrate Research*, 2020, vol. 489, pp. 107928–107933. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01948>
7. Park H., Gladstone M., Shanley C., Goodrich R., Guth A. A novel cancer immunotherapy utilizing autologous tumour tissue. *Vox Sanguinis*, 2020, pp. 1–11. <https://doi.org/10.1111/vox.12935>
8. Azad M. S., Okuda M., Cyrenne M., Bourge M., Heck M.-P., Yoshizawa S., Fourmy D. Fluorescent Aminoglycoside Antibiotics and Methods for Accurately Monitoring Uptake by Bacteria. *ACS Infectious Diseases*, 2020, vol. 6, pp. 1008–1017. <https://doi.org/10.1021/acscinfecdis.9b00421>
9. Markova L. I., Fedyunyayeva I. A., Povozin Y., Semenova O. M., Khabuseva S. U., Terpetschnig E., Patsenker L. Water soluble indodicarbocyanine dyes based on 2,3-dimethyl-3-(4-sulfobutyl)-3H-indole-5-sulfonic acid. *Dyes and Pigments*, 2013, vol. 96, pp. 535–546. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2012.09.007>
10. Jiang L., Dou L., Li B. An efficient approach to the synthesis of water-soluble cyanine dyes using poly(ethylene glycol) as a soluble support. *Tetrahedron Letters*, 2007, vol. 48, pp. 5825–5829. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.06.060>
11. Mason S. J., Balasubramanian S. Solid-Phase Catch, Activate, and Release Synthesis of Cyanine dyes. *Organic Letters*, 2002, vol. 4, pp. 4261–4264. <https://doi.org/10.1021/ol026836j>

12. Mason S. J., Hake J. L., Nairne J., Cummins W. J., Balasubramanain S. Solid-Phase Method for the Synthesis of Cyanine Dyes. *The Journal of Organic Chemistry*, 2005, vol. 70, pp. 2939–2949. <https://doi.org/10.1021/jo0479415>
13. Jiang L.-L., Li B.-L., Lv F.-T., Dou L.-F., Wang L.-C. Synthesis of PEG derivatives bearing aminophenol and their application for liquid-phase synthesis of water-soluble unsymmetrical cyanine dyes. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, pp. 5257–5264. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2009.04.086>
14. Dong Jin, Young Soo, Jong Joo, Jin Woo, Ki Won. *Cyanine compound for labeling biomolecule and preparation method thereof*: pat. no. US20120095187. Publ. date 02.04.2010.
15. Lavorato S. N., Duarte M. C., Lage D. P., Tavares C. A. P., Coelho E. A. F., Alves R. J. Synthesis and antileishmanial activity of 1,3-bis(aryloxy)propan-2-amines. *Medicinal Chemistry Research*, 2017, vol. 26, pp. 1052–1072. <https://doi.org/10.1007/s00044-017-1805-1>

Информация об авторах

Северинчик Татьяна Петровна – мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tanyaseverinchik@gmail.com

Цавловский Дмитрий Валентинович – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: tsaulouski@gmail.com

Шарко Ольга Леонидовна – канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: olsharko@gmail.com

Шманай Вадим Владимирович – канд. хим. наук, зав. лаб. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: shmanai@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Tatsiana P. Seviarynchyk – Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tanyaseverinchik@gmail.com

Dzmitry V. Tsaulouski – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsaulouski@gmail.com

Olga L. Sharko – Leading Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: olsharko@gmail.com

Vadim V. Shmanai – Ph. D. (Chemistry), Head of the Laboratory. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: shmanai@ifoch.bas-net.by