

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

БІААРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ
BIOORGANIC CHEMISTRY

УДК 547.74/75; 544.169; 532.73-3
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-2-150-161>

Поступила в редакцию 27.01.2023
Received 27.01.2023

М. С. Хорецкий, Н. С. Фролова, В. М. Шкуматов

*Научно-исследовательский институт физико-химических проблем Белорусского
государственного университета, Минск, Беларусь*

**ЛИПОФИЛЬНОСТЬ BODIPY ФЛУОРОФОРОВ И ИХ РАСПРЕДЕЛЕНИЕ
В СИСТЕМЕ ОКТАНОЛ-1–ВОДА**

Аннотация. Выполнен синтез нескольких BODIPY флуорофоров и рассмотрено их распределение в системе октанол-1–вода. Для оценки эффективности использования расчетных методов при описании липофильности BODIPY производных обсуждены такие подходы, как XLogP3, ALogPS, WLogP, SILICOS-IT и MLogP. С помощью квантово-механических расчетов найдены гидрофобная и полярная площади молекулярных поверхностей соединений. Это позволило установить корреляцию между коэффициентом LogP и топологией молекулярной поверхности, а также определить соответствующие величины инкрементов для метильного, ацетильного и фенильного заместителей.

Ключевые слова: BODIPY, липофильность, DFT, фрагментарные методы, инкременты, молекулярная поверхность

Для цитирования. Хорецкий, М. С. Липофильность BODIPY флуорофоров и их распределение в системе октанол-1–вода / М. С. Хорецкий, Н. С. Фролова, В. М. Шкуматов // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2023. – Т. 59, № 2. – С. 150–161. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-2-150-161>

M. S. Horetski, N. S. Frolova, V. M. Shkumatov

*Research Institute for Physical-Chemical Problems of the Belarusian State University,
Minsk, Belarus*

**LIPHILICITY OF BODIPY FLUOROPHORES
AND THEIR DISTRIBUTION IN 1-OCTANOL–WATER SYSTEM**

Abstract. The work covers synthesis and lipophilicity estimation of several BODIPY dyes. For these compounds, the distribution between 1-octanol and water layers is experimentally described and the corresponding partition coefficients LogP are calculated. The experimental LogP values are compared with popular fragment-based methods XLogP3, ALogPS, WLogP, SILICOS-IT and MLogP. Additionally, the hydrophobic and polar surface areas are found with quantum-mechanical calculations. That allowed to find a correlation between the LogP coefficient and the molecular surface topology, as well as to determine the corresponding incremental values of the methyl, acetyl, and phenyl substituents.

Keywords: BODIPY, lipophilicity, DFT, fragment-based methods, increments, molecular surface

For citation. Horetski M. S., Frolova N. S., Shkumatov V. M. Lipophilicity of BODIPY fluorophores and their distribution in 1-octanol–water system. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2023, vol. 59, no. 2, pp. 150–161 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2023-59-2-150-161>

Введение. Поведение и действие любого попадающего в организм соединения может быть разделено на такие этапы, как всасывание, распределение, метаболизм и выведение (ADME) [1]. Данные о каждом из этапов являются значимыми для усиления терапевтического эффекта препарата и правильного молекулярного конструирования биологически активных веществ. ADME анализ активно используется при разработке лекарств и позволяет упростить поиск возможных

новых структур биоактивных соединений [2]. В связи с этим существует необходимость в методах позволяющих дать качественную и количественную оценку каждого из этапов ADME.

Всасывание описывает поступление вещества в организм, а также его перемещение от места введения к кровотоку. Факторы, оказывающие эффект на всасывание, также влияют на биодоступность соединения, что является особенно актуальным при способах введения препарата отличных от прямого введения в кровоток [3]. К факторам, влияющим на всасывание и биодоступность, можно отнести лекарственную форму препарата, молекулярные размеры и структуру действующего вещества, его липофильность и т. д. Некоторые молекулярные параметры заранее известны, другие же требуют экспериментальной оценки. Примером экспериментально определяемых величин является липофильность.

Липофильность выступает одним из ключевых физико-химических свойств соединения, определяющее его всасывание, распределение и выведение [4, 5]. Количественно липофильность выражается через меру распределения соединения между фазами октанола-1 и воды (LogP). Величина LogP может быть определена непосредственно изучением распределения соединения между указанными растворителями с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, а также расчетными методами [6–8]. При правильном применении последние позволяют получать точные результаты с минимальными затратами ресурсов и времени. В то же время возникает вопрос о выборе подходящего теоретического метода вычисления LogP. Конструкционные методы, методы основанные на вкладах определенных атомов или молекулярных фрагментов, а также комбинированные методы, основанные на поиске количественных соотношений структура–свойство, обладают преимуществом скорости расчета, однако требуют более тщательного выбора исходя из структуры исследуемого соединения [9–12]. Квантово-механические методы расчета более ресурсозатратны, но являются универсальными и позволяют напрямую оценить величину энергии сольватации соединения [13].

При изучении распределения и метаболизма соединений остро стоит вопрос визуализации биообъекта. Так, многие клетки и некоторые внутриклеточные структуры могут наблюдаться с помощью микроскопа благодаря рассеянию света, а также различия в показателях преломления клеточной мембраны и среды. Однако зачастую этих эффектов недостаточно для детального изучения органелл, включений и других особенностей строения клетки. Для решения данной проблемы широкое применение находят различные красители и контрасты [14]. Еще более эффективным является использование флуоресцентных красителей. Флуоресценция позволяет добиться лучшего контраста, а также визуализировать распределение исследуемого соединения и его возможных метаболитов [15].

В качестве флуорофоров могут выступать разнообразные органические соединения, среди которых одними из наиболее востребованных являются производные бордипиррометена (BODIPY). Данные флуорофоры, как правило, обладают хорошей фотостабильностью, большими квантовыми выходами флуоресценции, высокими коэффициентами экстинкции, небольшими молекулярными размерами [16]. Это позволяет использовать их в качестве индивидуальных красителей для флуоресцентной микроскопии, биосовместимых флуоресцентных сенсоров, флуоресцентных меток в составе различных соединений, таких как стероиды, пептиды, β -лактамы антибиотики и т. д. Также возможно создание биологически активных соединений непосредственно на основе BODIPY фрагмента [17–28]. Несмотря на разнообразие применений BODIPY флуорофоров, данные о липофильности соединений представлены лишь для некоторых производных, при этом не дана сравнительная оценка возможности использования расчетных методов определения коэффициента LogP [29–31]. Поэтому актуальным является изучение распределения BODIPY производных в системах октанола-1–вода, что расширит их области применения и упростит получение флуорофоров с заданными свойствами.

Цель данной работы – изучение эффективности применения различных методов расчета коэффициента LogP для BODIPY производных. На примере BODIPY флуорофоров не содержащих специфических заместителей выполнено взаимное сравнение результатов теоретических методов расчета коэффициента LogP. Рассмотренные соединения синтезированы, а соответствующие им величины коэффициента LogP определены экспериментально.

Материалы и методы. В настоящей работе применены такие эмпирические методы оценки липофильности соединений, как XLogP3, ALogPS, WLogP, SILICOS-IT и MLogP [12, 32–35]. Данные модели используют различные дескрипторы и подходы к описанию коэффициента LogP, а их применение осуществлено со стандартными параметрами с помощью соответствующих онлайн сервисов [36–38].

Для нахождения площадей молекулярных поверхностей и описания их топологии использованы методы квантовой механики. Оптимизация молекулярных геометрий и расчеты частот молекулярных колебаний осуществлялись в рамках теории функционала плотности в программе ORCA 4.2.1 с использованием гибридного PBE0 функционала, def2-SVP базисного набора, D3BJ коррекции дисперсионных взаимодействий и сольватационной модели SMD для водной фазы [39–44]. Найденные частоты молекулярных колебаний не содержали отрицательных значений. Конечный расчет электронных плотностей выполнен для полученных при оптимизации молекулярных геометрий аналогичным методом с def2-TZVP базисным набором.

Экспериментально величина LogP определялась непосредственным изучением распределения соединений между водой и октанолом-1. Так как рассмотренные на практике соединения не содержат ионогенных групп, то в качестве водной фазы использовалась бидистиллированная вода. Обе фазы были предварительно взаимно насыщены при температуре эксперимента. Для каждого из соединений эксперимент осуществлялся с различным объемным соотношением фаз воды и октанола-1, равными 1 : 1, 1 : 2 и 2 : 1. К 20 мкМ растворам соединений в октанол-1 добавили соответствующий объем воды и интенсивно перемешивали в течение 2 ч при 25±1 °С. Затем образцы центрифугировали (5 мин, 1000 г), остаточное содержание соединений в органической фазе определяли с помощью спектрофотометрии. Конечные концентрации соединений в обеих фазах и коэффициент LogP вычислялись через изменение оптической плотности исследуемых растворов на длине волны максимума поглощения относительно исходного 20 мкМ раствора.

Использованные в работе реактивы и растворители очищены непосредственно перед применением, согласно стандартным методикам [45]. Спектры ЯМР ¹H регистрировались на спектрометре BrukerAvance 500 в хлороформе-*d* с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта и рабочей частотой 500 МГц. Спектрофотометрический анализ осуществлялся с помощью прибора SOLAR PB 2201. Структурные формулы рассмотренных BODIPY производных представлены на рис. 1.

Экспериментальная часть. Методики синтеза BODIPY производных.

8-метилBODIPY (1). Раствор ацетилхлорида (C₂H₃OCl, 1 мл, 14 ммоль) в 5 мл хлористого метилена (DCM) добавляли к раствору пиррола (C₄H₅N, 2 мл, 29 ммоль) в 5 мл DCM на ледяной бане. Через 15 мин реакционную массу нагрели до 25±1 °С и перемешивали в течение 24 ч. Затем к синтезу добавляли триэтиламин (C₆H₁₅N, 8 мл, 58 ммоль) и эфират трифторида бора (BF₃·Et₂O, C₄H₁₀OB₃, 8 мл, 65 ммоль). Кипятили смесь в течение 1 ч с обратным холодильником. К синтезу добавляли 15 мл воды, отделяли органический слой. Водную фазу дополнительно промывали 10 мл DCM. Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и хлорида натрия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали на ротационном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием

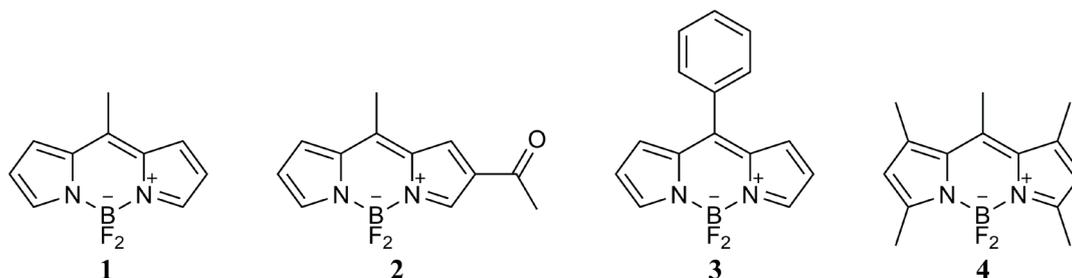


Рис. 1. Структурные формулы рассмотренных в работе BODIPY производных

Fig. 1. Structures of BODIPY derivatives considered in this work

смеси *n*-гексан–этилацетат (10 : 1) в качестве элюента. Получили твердое вещество темно-красного цвета. Выход 400 мг (13 %).

^1H ЯМР (хлороформ-*d*, δ м.д.): 7,84 (2H, с); 7,29 (2H, д, J 4,03 Гц); 6,53 (2H, д, J 3,94 Гц); 2,62 (3H, с).

2-ацетил-8-метилBODIPY (2). К раствору **1** ($\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BF}_2\text{N}_2$, 100 мг, 0,5 ммоль) в 5 мл 1,2-дихлорэтана (DCE) добавляли ацетилхлорид ($\text{C}_2\text{H}_3\text{OCl}$, 0,035 мл, 0,5 ммоль) и триэтиламин ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 0,070 мл, 0,5 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Охлаждали смесь до комнатной температуры и выливали в 15 мл насыщенный раствор гидрокарбоната натрия. Отделяли органический слой. Водную фазу дополнительно промывали 5 мл DCE, объединяли органические фазы, промывали их насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Полученный раствор отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием *n*-гексан–этилацетат (3 : 1) в качестве элюента. Получили твердое вещество темно-красного цвета. Выход 102 мг (83 %).

^1H ЯМР (хлороформ-*d*, δ м.д.): 8,17 (1H, с); 8,05 (1H, с); 7,63 (1H, с); 7,48 (1H, д, J 4,44 Гц); 6,68 (1H, д, J 4,4 Гц); 2,69 (3H, с); 2,48 (3H, с).

8-фенилBODIPY (3). К раствору пиррола ($\text{C}_4\text{H}_5\text{N}$, 1 мл, 15 ммоль) в 5 мл DCM добавляли бензальдегид ($\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$, 0,8 мл, 8 ммоль) и трифторуксусную кислоту ($\text{C}_2\text{HO}_2\text{F}_3$, 0,01 мл, 0,13 ммоль). Перемешивали реакционную массу при температуре 25 ± 1 °C в течение 3 ч. Затем промывали синтез 10 мл насыщенного раствора гидрокарбоната натрия. Отделяли органический слой. Водную фазу дополнительно промывали 10 мл DCM, объединяли органические фазы, промывали их насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом магния. Полученный раствор отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении. Полученный дипиррометан очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси *n*-гексан–этилацетат–триэтиламин (4 : 1, триэтиламин 1 об.%) в качестве элюента. Получили маслянистое вещество желтого цвета. Полученный дипиррометан растворяли в 5 мл DCM. К раствору добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон ($\text{C}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, 1,8 г 8 ммоль). Через 10 мин добавляли к синтезу триэтиламин ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 1,1 мл, 8 ммоль) и эфират трифторида бора ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{OBF}_3$, 1,2 мл, 10 ммоль), перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. К синтезу добавляли 15 мл воды, отделяли органический слой. Водную фазу дополнительно промывали 10 мл DCM. Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очистили методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси *n*-гексан–этилацетат (10 : 1) в качестве элюента. Получили твердое вещество темно-красного цвета. Выход 1 г (26 %).

^1H ЯМР (хлороформ-*d*, δ м.д.): 7,95 (2H, с); 7,64 – 7,48 (5H, м); 6,94 (2H, д, J 4,2 Гц); 6,55 (2H, д, J 3,7 Гц).

1,3,5,7,8-пентаметилBODIPY (4). Раствор ацетилхлорида ($\text{C}_2\text{H}_3\text{OCl}$, 1 мл, 14 ммоль) в 5 мл DCM добавляли к раствору 2,4-диметилпиррола ($\text{C}_6\text{H}_9\text{N}$, 3 мл, 29 ммоль) в 5 мл DCM на ледяной бане. Через 15 мин реакционную массу нагрели до 25 ± 1 °C и перемешивали в течение 24 ч. Затем к синтезу добавляли триэтиламин ($\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}$, 8 мл, 58 ммоль) и эфират трифторида бора ($\text{C}_4\text{H}_{10}\text{OBF}_3$, 8 мл, 65 ммоль). Кипятили смесь в течение 1 ч с обратным холодильником. К синтезу добавляли 15 мл воды, отделяли органический слой. Водную фазу дополнительно промывали 10 мл DCM. Объединенные органические фазы последовательно промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и хлорида натрия. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении. Продукт очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси *n*-гексан–этилацетат (10:1) в качестве элюента. Получили твердое вещество темно-красного цвета. Выход 1,27 г (34 %).

^1H ЯМР (хлороформ-*d*, δ м.д.): 6,05 (2H, с); 2,57 (3H, с); 2,51 (6H, с); 2,41 (6H, с).

Результаты и их обсуждение. Для соединений **1–4** величина LogP определена экспериментально и с помощью различных фрагментарных методов расчета XLogP3, SILICOS-IT, ALogPS, WLogP, MLogP. Полученные значения представлены в таблице.

Экспериментальные и рассчитанные коэффициенты LogP соединений 1–4
Experimentally determined and predicted LogP partition coefficients for 1–4

Номер соединения	Эксп. LogP	XLogP3	ALogPS	WLogP	SILICOS-IT	MLogP
1	0,44 ± 0,08	1,99	1,68	2,57	0,27	1,25
2	0,60 ± 0,09	1,88	1,73	2,53	0,61	0,84
3	1,33 ± 0,11	3,25	2,57	3,60	1,30	2,33
4	2,41 ± 0,15	2,98	2,36	3,97	2,19	2,32

Введенные заместители значительно влияют на липофильность рассмотренных BODIPY флуорофоров. В сравнении с **1** дополнительные метильные группы соединения **4** увеличивают липофильность соединения. Для **4** усредненный инкремент вводимого в метильного заместителя составляет $\approx 0,49$ LogP. Также на примере производного **3** показано, что замена метильной группы на фенильный заместитель ведет к увеличению липофильности в несколько раз с LogP 0,44 до 1,33. Как метильные, так и фенильные группы представляют собой углеводородные фрагменты, не имеющие выраженного дипольного момента связей и не способные участвовать в специфических взаимодействиях с рассмотренными растворителями. Поэтому формирование сольватной оболочки преимущественно происходит благодаря неспецифическим силам Ван-дер-Ваальса. Данные изменения приводят к уменьшению энергии Гиббса сольватации ($\Delta G_{\text{сол}}$) в случае октанола-1, ее увеличению для воды и увеличению LogP.

Несмотря на наличие ацетильного фрагмента и увеличение площади полярной поверхности молекулы за счет атома кислорода карбонильной группы соединение **2** характеризуется небольшим увеличением коэффициента LogP по сравнению с **1**. Это может быть связано с электронными эффектами ацетильного заместителя. Соединение **1** имеет точечную группу симметрии C_{2h} , при этом вдоль оси задающей плоскость симметрии с разных концов молекулы находятся электронодонорная метильная группа и электроноакцепторный фрагмент $-BF_2-$. Данные структурные элементы определяют дипольный момент молекулы. Введение электроноакцепторного ацетильного заместителя вносит локальный дипольный момент вдоль образующейся C–C связи. Вводимый таким образом дополнительный векторный компонент дипольного момента ортогонален изначальному моменту в соединении **1**, что уменьшает общий дипольный момент молекулы. Рассчитанный SAM-B3LYP def2-TZVPP дипольный момент для **1** в газовой фазе составляет 5,07 Д, в то время как для ацетилированного производного **2** его величина снижается до 4,27 Д. Это делает молекулу менее полярной и снижает ее растворимость в воде. Подобный эффект может наблюдаться для простых молекул, имеющих принципиально схожее строение и направление дипольных моментов. В качестве примеров можно привести такие пары соединений, как пиррол–2-ацетилпиррол (XLogP3 0,71 и 0,73), фенол–2-ацетилфенол (XLogP3 1,46 и 1,92), 4-хлоранилин–2-ацетил-4-хлоранилин (XLogP3 1,88 и 2,42).

Для таких соединений введение ацетильного заместителя под большим углом относительно электронодонорного заместителя наоборот приводит к увеличению дипольного момента молекулы и уменьшению липофильности. Примерами являются пиррол–3-ацетилпиррол (XLogP3 0,71 и 0,39), фенол–3-ацетилфенол (XLogP3 1,46 и 1,39), 4-хлоранилин–3-ацетил-4-хлоранилин (XLogP3 1,88 и 1,55).

Полученные значения коэффициентов LogP сравнены с результатами различных фрагментарных методов расчета XLogP3, ALogPS, WLogP, SILICOS-IT и MLogP. Абсолютная ошибка данных методов, а также сравнение предсказанных и экспериментальных величин LogP представлены на рис. 2.

Наилучшее соответствие экспериментальным данным показывает SILICOS-IT со средней абсолютной ошибкой вычислений ΔLogP 0,11. Это гибридный метод, основанный на 27 фраг-

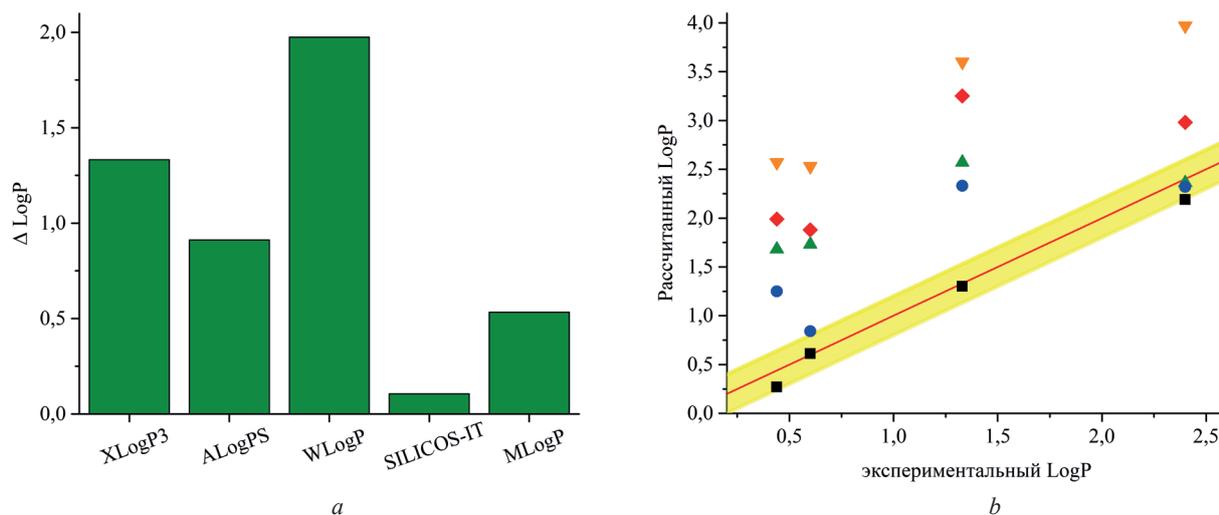


Рис. 2. *a* – Абсолютная ошибка (ΔLogP) рассмотренных фрагментарных методов расчета для производных 1–4; *b* – корреляция между экспериментальными и рассчитанными XLogP3 (♦), ALogPS (▲), WLogP (▼), SILICOS-IT (■) и MLogP (●) значениями. Желтая область соответствует отклонению $\text{LogP} \pm 0,2$ относительно эксперимента

Fig. 2. *a* – An absolute error (ΔLogP) of considered fragment-based methods for compounds 1–4; *b* – Correlation between experimental and predicted XLogP3 (♦), ALogPS (▲), WLogP (▼), SILICOS-IT (■) and MLogP (●) values. The yellow span covers $\text{LogP} \pm 0,2$ deviation from experiment

ментарных и 7 топологических дескрипторах [34]. Линейная корреляция между расчетными и экспериментальными значениями для рассмотренных производных 1–4 имеет $r^2 = 0,98$. Благодаря этому SILICOS-IT может рассматриваться в качестве метода для непосредственной оценки липофильности BODIPY флуорофоров.

ΔLogP для аддитивного метода $\text{XLogP3} = 1,33$. При расчете XLogP3 липофильности избирается максимально схожая с исследуемым веществом структура соединения с известной величиной LogP , затем добавлением или сокращением структурных фрагментов и учетом их инкрементов вычисляется конечная величина LogP . Несмотря на обширную базу из 8199 тренировочных соединений их основная часть не описывает борорганические соединения, содержащие связь N–B–F. Это может вызывать сложности с подбором близкой референсной структуры и сказывается на результате расчета. ALogPS расчет использует различные виды электротопологических карт и основан на работе ассоциативной нейронной сети. Формирование электротопологической структуры соединения осуществляется исходя из информации базы данных соединений PHYSPROP 2001 без учета борсодержащих соединений. Соответственно описание фрагмента –N–BF₂–N– осуществляется благодаря эмпирическим поправкам, позволяющим экстраполировать результаты на использованную тренировочную базу данных. В случае BODIPY флуорофоров такое описание –N–BF₂–N– фрагмента может приводить к отклонению результатов расчета. Несмотря на оригинальность подходов XLogP3 и ALogPS в значительной степени зависят от структур соединений, на основе которых осуществлялась оптимизация работы методов. Поэтому недостаточное описание непосредственно BODIPY красителей при разработке методов можно рассматривать как основную причину отклонения.

При описании липофильности с помощью WLogP подхода в качестве фрагментов рассматриваются индивидуальные атомы в молекуле. Рассмотрение отдельных атомов делает расчет более универсальным и результат в меньшей степени зависит от конкретных структур соединений, входящих в тренировочную базу данных метода. Метод описывает 68 основных типов атомов, в том числе атомы B, F и других менее распространенных *p*-элементов. Среди рассмотренных моделей WLogP больше всех завышает значения коэффициента LogP . Однако между WLogP рассчитанными и экспериментальными данными наблюдается линейная корреляция с $r^2 = 0,86$ ($\text{WLogP} = 2,243 + 0,775 \text{LogP}$). Например, аналогичная линейная корреляция для XLogP3 имеет $r^2 = 0,39$. Это позволяет рассматривать WLogP в качестве расчетного метода определения липофильностей BODIPY флуорофоров с учетом соответствующей поправки.

MLogP представляет собой топологический метод, использующий в качестве дескрипторов липофильную и гидрофильную поверхности молекулы, которые определяются исходя из типов атомов, входящих в состав соединения. Затем учитывается ряд коррекционных факторов и вычисляется конечная величина LogP. Так как построение топологий поверхности молекулы осуществляется благодаря рассмотрению вкладов отдельных атомов, то данный метод в меньшей степени чем XLogP3 и ALogPS зависит от структур соединений, которые использовались для оптимизации работы программы. Однако учет параметров атома *B* напрямую невозможен в рамках MLogP. Также вклад в построение необходимых топологий может вносить само строение BODIPY флуорофоров. Связь атома *B* с одним из атомов *N* представляют как условно ионную с изображением соответствующих зарядов. В то же время положительный заряд на одном из атомов *N* благодаря системе сопряжения делокализован и может быть представлена резонансная структура, при которой он располагается на другом *N* атоме. Для MLogP расчета соединения представляется в формате SMILES, где такие возможные резонансные структуры не учитываются. В отличие от методов, основанных на более разнообразных дескрипторах, это также может вызывать расхождение между рассчитанными и экспериментальными величинами.

С помощью квантово-механических расчетов найдены полярная (PSA) и гидрофобная (HSA) составляющие площади поверхности молекул **1–4**. Данные характеристики являются важными дескрипторами при оценке способности веществ проникать через биологические мембраны [46]. Зависимость LogP от величины HSA **1–4** совместно с картой электронной плотности соединения **1** представлены на рис. 3.

При рассмотрении влияния природы молекулярной поверхности на липофильность BODIPY флуорофоров более удобным является использование HSA, так как ее численное изменение среди рассмотренных соединений является более значимым. Согласно результатам расчетов, при увеличении HSA наблюдается тенденция к росту величины коэффициента LogP, что коррелирует с экспериментальными данными. Для **1** площадь HSA составляет 201 \AA^2 . При переходе к соединению **3** и замене метильного остатка на фенильный заместитель HSA увеличивается до 266 \AA^2 . Соответствующий инкремент увеличения HSA при взаимной замене данных заместителей составляет 65 \AA^2 . Аналогичным образом для **4** неполярная площадь поверхности составляет 283 \AA^2 , а усредненный инкремент замены водорода в молекуле BODIPY на метильную группу составляет 20 \AA^2 . Примерный вклад замены атома водорода на фенильный остаток можно оценить в 85 \AA^2 . Относительно соединения **1** введение ацетильного заместителя увеличивает HSA для **2** до 227 \AA^2 .

Согласно представленной на рис. 3, *b* карте электронной плотности соединения **1** в случае BODIPY флуорофоров, содержащих только углеводородные заместители, площадь PSA опре-

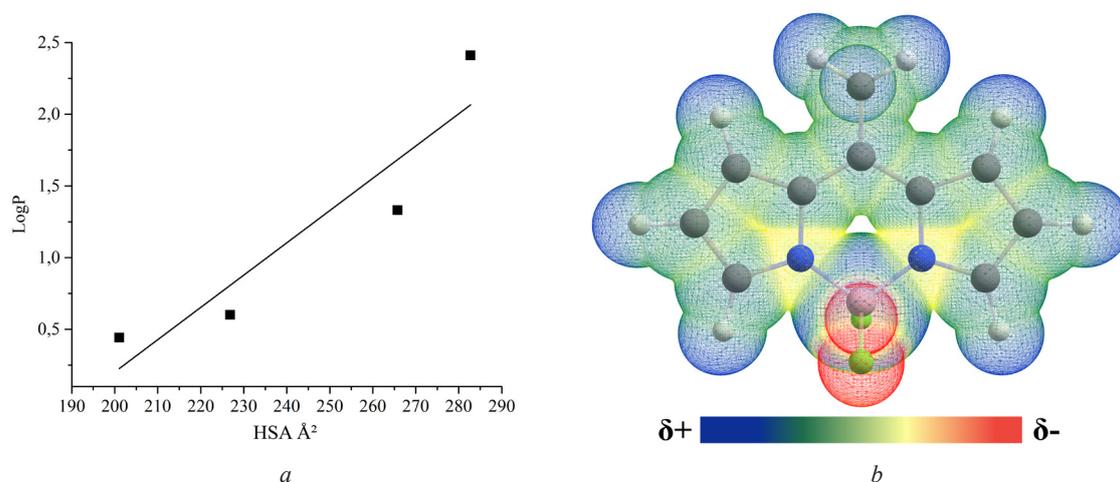


Рис. 3. *a* – зависимость LogP от площади HSA для производных **1–4**; *b* – проекция PBE0 def2-TZVP электронной плотности соединения **1** на Ван-дер-Ваальсовую поверхность

Fig. 3. *a* – LogP versus HSA plot for **1–4**; *b* – PBE0 def2-TZVP electrostatic potential map of **1** on the Van der Waals molecular surface

деляется доступностью $-N-BF_2-N-$ фрагмента. Для основанных на незамещенном пирроле соединений **1** и **3** площадь PSA составляет 51 \AA^2 . При переходе к **4** дополнительные метильные заместители создают стерические затруднения, тем самым сокращая PSA до 41 \AA^2 . Поэтому увеличение LogP для производного **4** связано не только с увеличением HSA, но и с сокращением PSA. В случае ацетилированного соединения **2** величина PSA увеличивается до 75 \AA^2 за счет атома кислорода ацетильной группы. Однако этого оказывается недостаточным для компенсации влияния уменьшения дипольного момента молекулы и увеличения HSA, вследствие чего наблюдается увеличение липофильности соединения. Для всех рассмотренных производных $\text{PSA} < 140 \text{ \AA}^2$, что также указывает на сохранение проницаемости биологических мембран для данных соединений [47].

Заключение. Выполнен синтез нескольких BODIPY флуорофоров. Для полученных веществ экспериментально рассмотрено их распределение в системе октанол-1–вода. Флуорофоры являются липофильными соединениями с коэффициентами LogP в диапазоне от 0,44 до 2,41. Описано влияние введенных заместителей на липофильность соединений и роль молекулярного дипольного момента для ацетилированного производного **2**. В сравнении с экспериментальными данными дана оценка возможности применения различных теоретических методов расчета LogP . Среди рассмотренных расчетных методов наиболее точным оказался SILICOS-IT с абсолютной ошибкой вычислений $\Delta\text{LogP} = 0,11$. Модель WLogP также показала хорошую линейную корреляцию с экспериментальными данными. Поэтому несмотря на высокие значения абсолютных ошибок вычислений, данные WLogP могут быть эффективно сопоставлены с экспериментальными при учете соответствующей поправки $\text{WLogP} = 2,243 + 0,775\text{LogP}$. С помощью квантово-механических вычислений найдены гидрофобная и полярная площади молекулярных поверхностей соединений. Экспериментальные величины LogP находятся в линейной корреляции с площадью гидрофобных участков молекул, а соответствующая площадь может быть использована в качестве дескриптора для определения липофильности BODIPY флуорофоров. Площадь фрагмента $-N-BF_2-N-$ составляет 51 \AA^2 для BODIPY флуорофоров, построенных на незамещенном пирроле. Данный участок определяет площадь полярной поверхности BODIPY производных, содержащих только углеводородные группы. Определены величины инкрементов метильного и фенильного заместителя для описания изменения соответствующей топологии поверхности молекулы. Полученные данные количественно описывают как саму липофильность выборки BODIPY, так и влияющие на нее структурные эффекты заместителей. Результаты могут быть использованы для рационального дизайна BODIPY красителей, а также получения флуоресцентно-меченых соединений с заданными свойствами.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований «Наука-М X21M-059».

Acknowledgements. This work was financially supported by the Belarusian republican foundation for fundamental research grant «X21M-059».

Список использованных источников

1. Mini-Review: Comprehensive Drug Disposition Knowledge Generated in the Modern Human Radiolabeled ADME Study / D. K. Spracklin [et al.] // *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 9, N 8. – P. 428–434. <https://doi.org/10.1002/psp4.12540>
2. Kassel, D. B. Applications of high-throughput ADME in drug discovery / D. B. Kassel // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2004. – Vol. 8, N 3. – P. 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2004.04.015>
3. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption / A. Y. Abuhelwa [et al.] // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* – 2017. – Vol. 112. – P. 234–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.034>
4. Arnott, J. A. The influence of lipophilicity in drug discovery and design / J. A. Arnott, S. L. Planey // *Expert. Opin. Drug Discov.* – 2012. – Vol. 7, N 10. – P. 863–875. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>
5. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C. A. Lipinski [et al.] // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46, iss. 1–3. – P. 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
6. Experimental determination of octanol-water partition coefficient (K_{OW}) of 39 liquid crystal monomers (LCMs) by use of the shake-flask method / M. Zhu [et al.] // *Chemosphere.* – 2022. – Vol. 287, Part 4. – P. 132407. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132407>
7. High-Throughput logP Determination by Ultrapformance Liquid Chromatography: A Convenient Tool for Medicinal Chemists / Y. Henchoz [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 51, N 3. – P. 396–399. <https://doi.org/10.1021/jm7014809>

8. Cumming, H. Octanol–Water Partition Coefficient Measurement by a Simple ^1H NMR Method / H. Cumming, C. Rücker // *ACS Omega*. – 2017. – Vol. 2, N 9. – P. 6244–6249. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01102>
9. Fujita, T. A. New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients / T. Fujita, J. Iwasa, C. Hansch // *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. – Vol. 86, N 23. – P. 5175–5180. <https://doi.org/10.1021/ja01077a028>
10. Prediction of Hydrophobic (Lipophilic) Properties of Small Organic Molecules Using Fragmental Methods: An Analysis of ALOGP and CLOGP Methods / A. K. Ghose [et al.] // *J. Phys. Chem. A*. – 1998. – Vol. 102, N 21. – P. 3762–3772. <https://doi.org/10.1021/jp980230o>
11. Meylan, W. M. Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients / W. M. Meylan, P. H. Howard // *J. Pharm. Sci.* – 1995. – Vol. 84, N 1. – P. 83–92. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840120>
12. Tetko, I. V. Prediction of n-octanol/water partition coefficients from PHYSPROP database using artificial neural networks and E-state indices / I. V. Tetko, V. Y. Tanchuk, A. E. P. Villa // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – Vol. 41, N 5. – P. 1407–1321. <https://doi.org/10.1021/ci010368v>
13. Kundi, V. Predicting Octanol–Water Partition Coefficients: Are Quantum Mechanical Implicit Solvent Models Better than Empirical Fragment-Based Methods? / V. Hundi, J. Ho // *J. Phys. Chem. B*. – 2019. – Vol. 123, N 31. – P. 6810–6822. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b04061>
14. Kiernan, J. A. Dyes and other colorants in microtechnique and biomedical research / J. A. Kiernan // *Color. Technol.* – 2006. – Vol. 122, N 1. – P. 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x>
15. Combs, C. A. Fluorescence microscopy: a concise guide to current imaging methods / C. A. Combs // *Curr. Protoc. Neurosci.* – 2010. – Vol. 50, N 1. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0201s50>
16. Loudet, A. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties / A. Loudet, K. Burgess // *Chem. Rev.* – 2007. – Vol. 107, N 11. – P. 4891–4932. <https://doi.org/10.1021/cr078381n>
17. Varied Length Stokes Shift BODIPY-Based Fluorophores for Multicolor Microscopy / A. M. Bittel [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – P. 4590. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22892-8>
18. A review: Red/near-infrared (NIR) fluorescent probes based on nucleophilic reactions of H_2S since 2015 / J. P. Wang [et al.] // *Luminescence*. – 2020. – Vol. 35, N 8. – P. 1156–1173. <https://doi.org/10.1002/bio.3831>
19. Minchin, J. E. N. Chapter 3 – In vivo Analysis of White Adipose Tissue in Zebrafish / J. E. N. Minchin, J. F. Rawls // *Methods Cell Biol.* – 2011. – Vol. 105. – P. 63–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381320-6.00003-5>
20. Recent progress in the development of fluorescent probes for hydrazine / K. H. Nguen [et al.] // *Luminescence*. – 2018. – Vol. 33, N 5. – P. 816–836. <https://doi.org/10.1002/bio.3505>
21. Vedamalai, M. Design and synthesis of the BODIPY–BSA complex for biological applications / M. Vedamalai, I. Gupta // *Luminescence*. – 2018. – Vol. 33, N 1. – P. 10–14. <https://doi.org/10.1002/bio.3365>
22. Near-Infrared Two-Photon Fluorescent Chemodosimeter Based on Rhodamine-BODIPY for Mercury Ion Fluorescence Imaging in Living Cells / B. Chen [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2017. – Vol. 2, N 31. – P. 9970–9976. <https://doi.org/10.1002/slct.201702092>
23. Synthesis of Fluorescent BODIPY-Labeled Analogue of Miltefosine for Staining of *Acanthamoeba* / E. Courrier [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2018. – Vol. 3, N 27. – P. 7674–7679. <https://doi.org/10.1002/slct.201801159>
24. Chloro-Functionalized Photo-crosslinking BODIPY for Glutathione Sensing and Subcellular Trafficking / D. P. Murale [et al.] // *ChemBioChem*. – 2018. – Vol. 19, N 10. – P. 1001–1005. <https://doi.org/10.1002/cbic.201800059>
25. Development of a bifunctional BODIPY probe for mitochondria imaging and in situ photo-crosslinking in live cell / D. P. Murale [et al.] // *Dye. Pigment*. – 2021. – Vol. 196. – P. 109830. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109830>
26. Synthesis and biological evaluation of cationic TopFluor cholesterol analogues / M. Jurásek [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2021. – Vol. 117. – P. 105410. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105410>
27. Transition-Metal-Free CO-Releasing BODIPY Derivatives Activatable by Visible to NIR Light as Promising Bioactive Molecules / E. Palao [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 138, N 1. – P. 126–133. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b10800>
28. Synthesis, Optical Properties, Preliminary Antimycobacterial Evaluation and Docking Studies of Trifluoroacetylated 3-Pyrrolyl Boron-Dipyromethene / M. Horetski [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2022. – Vol. 7, N 22. – P. e202200506. <https://doi.org/10.1002/slct.202200506>
29. The first comparative study of the ability of different hydrophilic groups to water-solubilise fluorescent BODIPY dyes / A. Romieu [et al.] // *New J. Chem.* – 2013. – Vol. 37. – P. 1016–1027. <https://doi.org/10.1039/C3NJ41093E>
30. Specific Two-Photon Imaging of Live Cellular and Deep-Tissue Lipid Droplets by Lipophilic AIEgens at Ultralow Concentration / G. Niu [et al.] // *Chem. Mater.* – 2018. – Vol. 30, N 14. – P. 4778–4787. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b01943>
31. Monoalkoxy BODIPYs—A Fluorophore Class for Bioimaging / A. M. Courtis [et al.] // *Bioconjugate Chem.* – 2014. – Vol. 25, N 6. – P. 1043–1051. <https://doi.org/10.1021/bc400575w>
32. Computation of octanol-water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge / T. Cheng [et al.] // *J. Chem. Inf. Model.* – 2007. – Vol. 47, N 6. – P. 2140–2148. <https://doi.org/10.1021/ci700257y>
33. Wildman, S. A. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions / S. A. Wildman, G. M. Crippen // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 1999. – Vol. 39, N 5. – P. 868–873. <https://doi.org/10.1021/ci700257y>
34. Silicos-IT/Filter-IT [Electronic Resource]. – Mode of access: <https://github.com/silicos-it/filter-it>. – Date of access: 2 February 2023.
35. Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient / I. Moriguchi [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1992. – Vol. 40, N 1. – P. 127–130. <https://doi.org/10.1248/cpb.40.127>
36. XLOGP3 online [Electronic Resource]. – Mode of access: <http://www.sioc-ccbq.ac.cn/skins/ccbqwebsite/software/x>. – Date of access: 2 February 2023.

37. ALogPS 2.1 [Electronic Resource]. – Mode of access: <http://www.vcclab.org/lab/alogps/>. – Date of access 3 February 2023.
38. SwissADME. [Electronic Resource]. – Mode of access: <http://www.swissadme.ch/index.php>. – Date of access: 3 February 2023.
39. Neese, F. The ORCA program system / F. Neese // WIREs Comput. Mol. Sci. – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
40. Neese, F. Software update: the ORCA program system, version 4.0 / F. Neese // WIREs Comput. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 8, N 1. – P. e1327. <https://doi.org/10.1002/wcms.1327>
41. Adamo, C. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model / C. Adamo, V. Barone // J. Chem. Phys. – 1999. – Vol. 110, N 13. – P. 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>
42. Weigend, F. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy / F. Weigend, R. Ahlrichs // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2005. – Vol. 7. – P. 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>
43. Tsuzuki, S. Accuracy of intermolecular interaction energies, particularly those of hetero-atom containing molecules obtained by DFT calculations with Grimme's D2, D3 and D3BJ dispersion corrections // S. Tsuzuki, T. Uchimaru // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2020. – Vol. 22. – P. 22508–22519. <https://doi.org/10.1039/D0CP03679J>
44. Marenich, A. V. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions / A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar // J. Phys. Chem. B. – 2009. – Vol. 113, N 18. – P. 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>
45. Armarego W. L. F, Purification of Laboratory Chemicals / W. L. F Armarego, C. Chai. – Elsevier Inc. All, 2013. – 1002 p. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64000-9>
46. Correlation of drug absorption with molecular surface properties / K. Palm [et al.] // J. Pharm. Sci. – 1996. – Vol. 85, N 1. – P. 32–39. <https://doi.org/10.1021/js950285r>
47. Matsson, P. How Big Is Too Big for Cell Permeability? / P. Matsson, J. Kihlberg // J. Med. Chem. – 2017. – Vol. 60, N 5. – P. 1662–1664. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00237>

References

- Spracklin D. K., Chen D., Bergman A. J., Callegari E., Obach R. S. Mini-Review: Comprehensive Drug Disposition Knowledge Generated in the Modern Human Radiolabeled ADME Study. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology*, 2020, vol. 9, no 8, pp. 428–434. <https://doi.org/10.1002/psp4.12540>
- Kassel D. B. Applications of high-throughput ADME in drug discovery. *Current Opinion in Chemical Biology*, 2004, vol. 8, no 3, pp. 339–345. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2004.04.015>
- Abuhelwa A. Y., Williams D. B., Upton R. N., Foster D. J. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2017, vol. 112, pp. 234–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.11.034>
- Arnott J. A., Planey S. L. The influence of lipophilicity in drug discovery and design. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2012, vol. 7, no 10, pp. 863–875. <https://doi.org/10.1517/17460441.2012.714363>
- 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. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2001, vol. 46, iss. 1-3, pp. 3–26. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00129-0)
- Zhu M., Su H., Bao Y., Li J., Su G. Experimental determination of octanol-water partition coefficient (K_{ow}) of 39 liquid crystal monomers (LCMs) by use of the shake-flask method. *Chemosphere*, 2022, vol. 287, part 4, pp. 132407. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132407>
- Henchoz Y., Guillaume D., Rudaz S., Veuthey J.-L., Carrupt P.-A. High-Throughput logP Determination by Ultra-performance Liquid Chromatography: A Convenient Tool for Medicinal Chemists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 51, no 3, pp. 396–399. <https://doi.org/10.1021/jm7014809>
- Cumming H., Rücker C. Octanol–Water Partition Coefficient Measurement by a Simple ^1H NMR Method. *ACS Omega*, 2017, vol. 2, no 9, pp. 6244–6249. <https://doi.org/10.1021/acsomega.7b01102>
- Fujita T., Iwasa J., Hansch C. A New Substituent Constant, π , Derived from Partition Coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 1964, vol. 86, no 23, pp. 5175–5180. <https://doi.org/10.1021/ja01077a028>
- Ghose A. K., Viswanadhan V. N., Wendoloski J. J. Prediction of Hydrophobic (Lipophilic) Properties of Small Organic Molecules Using Fragmental Methods: An Analysis of ALOGP and CLOGP Methods. *The Journal of Physical Chemistry A*, 1998, vol. 102, no 21, pp. 3762–3772. <https://doi.org/10.1021/jp980230o>
- Meylan W. M., Howard P. H. Atom/fragment contribution method for estimating octanol-water partition coefficients. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1995, vol. 84, no 1, pp. 83–92. <https://doi.org/10.1002/jps.2600840120>
- Tetko I. V., Tanchuk V. Y., Villa A. E. P. Prediction of n-octanol/water partition coefficients from PHYSPROP database using artificial neural networks and E-state indices. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences*, 2001, vol. 41, no 5, pp. 1407–1321. <https://doi.org/10.1021/ci010368v>
- Kundi V., Ho J. Predicting Octanol–Water Partition Coefficients: Are Quantum Mechanical Implicit Solvent Models Better than Empirical Fragment-Based Methods?. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2019, vol. 123, no 31, pp. 6810–6822. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.9b04061>

14. Kiernan J. A. Dyes and other colorants in microtechnique and biomedical research. *Coloration Technology*, 2006, vol. 122, no 1, pp. 1–21. <https://doi.org/10.1111/j.1478-4408.2006.00009.x>
15. Combs C. A. Fluorescence microscopy: a concise guide to current imaging methods. *Current Protocols in Neuroscience*, 2010, vol. 50, no 1. <https://doi.org/10.1002/0471142301.ns0201s50>
16. Loudet A., Burgess K. BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chemical Reviews*, 2007, vol. 107, no 11, pp. 4891–4932. <https://doi.org/10.1021/cr078381n>
17. Bittel A. M., Davis A. M., Wang L., Nederlof M. A., Escobedo J. O., Strongin R. M., Gibbs S. L. Varied Length Stokes Shift BODIPY-Based Fluorophores for Multicolor Microscopy. *Scientific Reports*, 2018, vol. 8, pp. 4590. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22892-8>
18. Wang J. P., Huo F., Yue Y., Yin C. A review: Red/near-infrared (NIR) fluorescent probes based on nucleophilic reactions of H₂S since 2015. *Luminescence*, 2020, vol. 35, no 8, pp. 1156–1173. <https://doi.org/10.1002/bio.3831>
19. Minchin J. E. N., Rawls J. F. Chapter 3 - In vivo Analysis of White Adipose Tissue in Zebrafish. *Methods in Cell Biology*, 2011, vol. 105, pp. 63–86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381320-6.00003-5>
20. Nguyen K. H., Hao Y., Chen W., Zhang Y., Xu M., Yang M., Liu Y. N. Recent progress in the development of fluorescent probes for hydrazine. *Luminescence*, 2018, vol. 33, no 5, pp. 816 – 836. <https://doi.org/10.1002/bio.3505>
21. Vedamalai M., Gupta I. Design and synthesis of the BODIPY–BSA complex for biological applications. *Luminescence*, 2018, vol. 33, no 1, pp. 10–14. <https://doi.org/10.1002/bio.3365>
22. Shen B., Qian Y., Qi Z., Lu C., Cui Y. Near-Infrared Two-Photon Fluorescent Chemodosimeter Based on Rhodamine-BODIPY for Mercury Ion Fluorescence Imaging in Living Cells. *ChemistrySelect*, 2017, vol. 2, no 31. pp. 9970–9976. <https://doi.org/10.1002/slct.201702092>
23. Courrier E., Maret C., Charaoui-Boukerzaza S., Lambert V., De Nicola A., Muzuzu W., Ulrich G., Raberin H., Flori P., Moine B., He Z., Gain P., Thuret G. Synthesis of Fluorescent BODIPY-Labeled Analogue of Miltefosine for Staining of Acanthamoeba. *ChemistrySelect*, 2018, vol. 3, no 27, pp. 7674–7679. <https://doi.org/10.1002/slct.201801159>
24. Murale D. P., Hong S. C., Haque M. M., Lee J.-S. Chloro-Functionalized Photo-crosslinking BODIPY for Glutathione Sensing and Subcellular Trafficking. *ChemBioChem*, 2018, vol. 19, no 10, pp. 1001–1005. <https://doi.org/10.1002/cbic.201800059>
25. Murale D. P., Haque M. M., Hong S. C., Jang S., Lee J. H., An S. J., Lee J.-S. Development of a bifunctional BODIPY probe for mitochondria imaging and in situ photo-crosslinking in live cell. *Dyes and Pigments*, 2021, vol. 196, pp. 109830. <https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2021.109830>
26. Jurášek M., Valečka J., Novotný I., Kejík Z., Fährnich J., Marešová A., Tauchen J., Bartůněk P., Dolenský B., Jakubek M., Drašar P. B., Králová J. Synthesis and biological evaluation of cationic TopFluor cholesterol analogues. *Bioorganic Chemistry*, 2021, vol. 117, pp. 105410. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105410>
27. Palao E., Slanina T., Muchová L., Šolomek T., Vítek L., Klán P. Transition-Metal-Free CO-Releasing BODIPY Derivatives Activatable by Visible to NIR Light as Promising Bioactive Molecules. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, vol. 138, no 1, pp. 126–133. <https://doi.org/10.1021/jacs.5b10800>
28. Horetski M., Gorlova A., Plocińska R., Brzostek A., Faletrov Y., Dziadek J., Shkumatov V. Synthesis, Optical Properties, Preliminary Antimycobacterial Evaluation and Docking Studies of Trifluoroacetylated 3-Pyrrolyl Boron-Dipyrromethene. *ChemistrySelect*, 2022, vol. 7, no 22, pp. e202200506. <https://doi.org/10.1002/slct.202200506>
29. Romieu A., Massif C., Rihn S., Ulrich G., Ziessel R., Renard P.-Y. The first comparative study of the ability of different hydrophilic groups to water-solubilise fluorescent BODIPY dyes. *New Journal of Chemistry*, 2013, vol. 37, pp. 1016–1027. <https://doi.org/10.1039/C3NJ41093E>
30. Niu G., Zhang R., Kwong J. P. C., Lam J. W. Y., Chen C., Wang J., Chen Y., Feng X., Kwok R. T. K., Sung H. H.-Y., Williams I. D., Elsegood M. R. J., Qu J., Ma C., Wong K. S., Yu X., Tang B. Z. Specific Two-Photon Imaging of Live Cellular and Deep-Tissue Lipid Droplets by Lipophilic AIEgens at Ultralow Concentration. *Chemistry of Materials*, 2018, vol. 30, no 14, pp. 4778–4787. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b01943>
31. Curtis A. M., Santos S. A., Guan Y., Hendricks J. A., Ghosh B., Szantai-Kis D. M., Reis S. A., Shah J. V., Mazitschek R. Monoalkoxy BODIPYs—A Fluorophore Class for Bioimaging. *Bioconjugate Chemistry*, 2014, vol. 25, no 6, pp. 1043–1051. <https://doi.org/10.1021/bc400575w>
32. Cheng T., Zhao Y., Li X., Lin F., Xu Y., Zhang X., Li Y., Wang R., Lai L. Computation of octanol-water partition coefficients by guiding an additive model with knowledge. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 2007, vol. 47, no 6, pp. 2140–2148. <https://doi.org/10.1021/ci700257y>
33. Wildman S. A., Crippen G. M. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 1999, vol. 39, no 5, pp. 868–873. <https://doi.org/10.1021/ci700257y>
34. *Silicos-IT/Filter-IT*. Available at: <https://github.com/silicos-it/filter-it> (accessed 2 February 2023).
35. Moriguchi I., Hirono S., Liu Q., Nakagome I., Matsushita Y. Simple Method of Calculating Octanol/Water Partition Coefficient. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1992, vol. 40, no 1, pp. 127–130. <https://doi.org/10.1248/cpb.40.127>
36. *XLOGP3 online*. Available at: <http://www.sioc-ccb.ac.cn/skins/ccbwebsite/software/xlogp3/> (accessed 3 February 2023).
37. *ALogPS 2.1*. Available at: <http://www.vclab.org/lab/alogps/> (accessed 3 February 2023).
38. *SwissADME*. Available at: <http://www.swissadme.ch/index.php> (accessed 3 February 2023).
39. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comput Mol Sci*, 2011, vol. 2, no 1, pp. 73–78. <https://doi.org/10.1002/wcms.81>
40. Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. *WIREs Computational Molecular Science*, 2018, vol. 8, no 1, pp. e1327. <https://doi.org/10.1002/wcms.1327>
41. Adamo C., Barone V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. *The Journal of Chemical Physics*, 1999, vol. 110, no 13, pp. 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>

42. Weigend F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2005, vol. 7, pp. 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>

43. Tsuzuki S., Uchimaru T. Accuracy of intermolecular interaction energies, particularly those of hetero-atom containing molecules obtained by DFT calculations with Grimme's D2, D3 and D3BJ dispersion corrections. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2020, vol. 22, pp. 22508–22519. <https://doi.org/10.1039/D0CP03679J>

44. Marenich A. V., Cramer C. J., Truhlar D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2009, vol. 113, no 18, pp. 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>

45. Armarego W. L. F., Chai C. *Purification of Laboratory Chemicals*. Elsevier Inc. All, 2013. 1002 p. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-64000-9>

46. Palm K., Luthman K., Unge A.-L., Strandlund G., Artursson P. Correlation of drug absorption with molecular surface properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1996, vol. 85, no 1, pp. 32–39. <https://doi.org/10.1021/js950285r>

47. Matsson P., Kihlberg J. How Big Is Too Big for Cell Permeability?. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol. 60, no 5, pp. 1662–1664. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00237>

Информация об авторах

Хорецкий Матвей Сергеевич – мл. науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: matvey.horetski@gmail.com

Фролова Нина Степановна – науч. сотрудник. Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: biopharm@bsu.by

Шкуматов Владимир Макарович – член-корреспондент, д-р биол. наук, профессор, зав. лаб. Научно-исследовательский институт физико-химических проблем БГУ (ул. Ленинградская, 14, 220006, Минск, Республика Беларусь). E-mail: biopharm@bsu.by

Information about the authors

Horetski Matvey S. – Junior Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: matvey.horetski@gmail.com

Frolova Nina S. – Researcher. Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: biopharm@bsu.by

Shkumatov Vladimir M. – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Biology), Professor, Head of the Laboratory. Research Institute for Physical-Chemical Problems of the Belarusian State University (14, Leningradskaya Str., 220006, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: biopharm@bsu.by