



UDC 547.673+547.793

## SEARCH OF REGULATORS AMONG (7-CHLOROQUINOLINE-4-YLTHIO)CARBOXYLIC ACIDS AND TRIAZOLES OF ANTHRACENDIONE FOR MICROCLONAL PROPAGATION OF PLANTS

Vasyl I. Shupeniuk<sup>\*1</sup>, Mikhail P. Zavhorodnii<sup>2</sup>, Natalia P. Derevianko<sup>2</sup>, Tetyana N. Taras<sup>1</sup>,  
Tatiana Ye. Shkopynska<sup>3</sup>, Oleksandr A. Brazhko<sup>4</sup>, Mykola P. Matkivskiy<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vasyl Stefanyk Precarpathian National University, st. Shevchenko, 57, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

<sup>2</sup>Khortytsia National Academy, 69017, Naukove Mistechko Str., 55, Khortytsia Island, Zaporizhzhya, Ukraine

<sup>3</sup>Medical Professional College Zaporozhye State Medical University, 2V Kosmichna St., 69027 Zaporizhzhia, Ukraine

<sup>4</sup>Zaporizhzhya National University, Faculty of Biology, 69095, Zhukovs'ky Str. 66, Zaporizhzhya, Ukraine

Received 8 January 2023; accepted 21 February 2023; available online 25 April 2023

### Abstract

The use of rhizogenesis stimulators during microclonal propagation of plants significantly increases efficiency and reduces costs. The modern direction in the design of effective non-toxic substances is molecular modeling based on known natural and synthetic compounds. An important place as synthons for development is occupied by nitrogen-containing heterocycles, in particular, pyridine, quinoline, anthracenedione. The growth-stimulating properties of (7-chloroquinoline-4-ylthio)carboxylic acids and new triazole derivatives based on anthracenedione were investigated. Lipophilicity was analyzed using the ACD-I-Labs computer program. The log P for neutral forms and the value of the distribution coefficient log D at pH = 7 for the investigated compounds were determined. Determination of the precise action of compounds *in silico* was carried out with the help of computer programs GUSAR (Germany), TEST (USA) and on the *in vitro* model of the study of progressive sperm motility. The effect on rhizogenesis was evaluated by the method of microclonal propagation of plants in the conditions of an *in vitro* microclonal laboratory of pink rose (*Rosa damascena* Mill.) explants of the Lada variety.

**Keywords:** microclonal reproduction; triazoles; quinoline carboxylic acids; toxicity; growth regulators.

## ПОШУК РОСТРЕГУЛЯТОРІВ СЕРЕД (7-ХЛОРОХІНОЛІН-4-ІЛТІО)КАРБОНОВИХ КИСЛОТ ТА ТРИАЗОЛІВ АНТРАЦЕНДІОНУ ДЛЯ МІКРОКЛОНАЛЬНОГО РОЗМНОЖЕННЯ РОСЛИН

Василь І. Шупенюк<sup>\*1</sup>, Михайло П. Завгородній<sup>2</sup>, Наталя П. Дерев'янок<sup>2</sup>, Тетяна М. Тарас<sup>1</sup>,  
Тетяна Є. Шкопінська<sup>3</sup>, Олександр А. Бражко<sup>4</sup>, Микола П. Матківський<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Прикарпатський національний університет ім. Василя Стефаника, вул. Шевченка, 57, Івано-Франківськ, 76018, Україна

<sup>2</sup>Хортицька національна академія, 69017, вул. Наукове містечко, 55, острів Хортиця, Запоріжжя, Україна

<sup>3</sup>Медичний фаховий коледж Запорізький державний медичний університет, вул. Космічна, 2В, 69027 Запоріжжя, Україна

<sup>4</sup>Запорізький національний університет, біологічний факультет, 69095, вул. 66, Запоріжжя, Україна

### Анотація

Використання стимуляторів ризогенезу для мікроклонального розмноження рослин значно підвищує його ефективність та зменшує витрати. Сучасним напрямком у конструюванні ефективних нетоксичних речовин є молекулярне моделювання на основі відомих природних та синтетичних сполук. Важливе місце в якості синтонів для розробки займають азотовмісні гетероцикли, зокрема піридин, хінолін, антрацендіон. Досліджено рiстстимулюючі властивості (7-хлорохінолін-4-ілтiо)карбонoвих кислот та нових похідних триазолу на основі антрацендіону. Проведено аналіз ліпофільності за допомогою комп'ютерної програми ACD-I-Labs. Визначено log P для нейтральних форм та значення коефіцієнту розподілу log D за pH = 7 для досліджуваних сполук. Визначення токсичної дії сполук *in silico* проведено за допомогою комп'ютерних програм GUSAR (ФРН), TEST (США) та на моделі *in vitro* дослідження прогресивної рухливості сперматозоїдів. Вплив на ризогенезу оцінено за методом мікроклонального розмноження рослин в умовах мікроклональної лабораторії *in vitro* експлантатів троянди рожевої (*Rosa damascena* Mill.) сорту Лада.

**Ключові слова:** мікроклональне розмноження; триазолі; хінолінкарбонoві кислоти; токсичність; рiстрегулятори.

\*Corresponding author: e-mail address: tel.: (068)882-99-16; e-mail: vasyi.shupeniuk@pnu.edu.ua

© 2023 Oles Honchar Dnipro National University;

doi: 10.15421/jchemtech.v31i1.271400

## Вступ

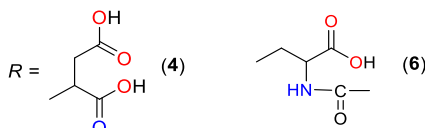
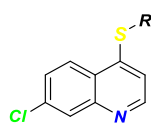
Одним із перспективних напрямків у створенні біорегуляторів для клонального мікророзмноження рослин є моделювання сполук, що поєднують у своєму складі декілька фармакофорів. Дизайн нових високоефективних і малотоксичних регуляторів росту рослин із селективними механізмами дії значною мірою ведеться серед природних та штучних сполук на основі дериватів азотовмісних гетероциклів, серед них значне місце посідає хінолін та антрацендіон [1–10]. Різноманітні похідні хіноліну та антрацендіону знаходять застосування у якості як синтонів в органічному синтезі та молекулярному дизайні, так і відомих ефективних біологічно активних сполук. Їх гетероциклічна система має високореакційні положення (2 та 4 в

хіноліні та 1, 4 в антрацендіоні), що дозволяє модифікувати молекули й одержувати нові ефективні біорегулятори [11–18].

Метою цієї роботи стало дослідження впливу (7-хлорохінолін-4-ілтію) карбонових кислот та триазолів на основі антрацендіону на ризогенез в умовах *in vitro* у експлантатів Павловнія клон 112 і троянди рожевої (*Rosa damascena* Mill.) сорту Лада та подальшу адаптацію мікророслин до умов *in vivo*; визначення дискрипторів молекулярної будови, які впливають на збільшення активності сполук, та зменшення їх токсичності.

## Результати та їх обговорення

**Синтез.** Похідні (7-хлорохінолін-4-ілтію) карбонових кислот були отримані раніше [19–20] і наведені на схемі 1.



R = CH<sub>2</sub>COOH (1), CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH (2), CH(COOHCH<sub>2</sub>COOH) (3), CH<sub>2</sub>CH(NH<sub>2</sub>)COOH (5)

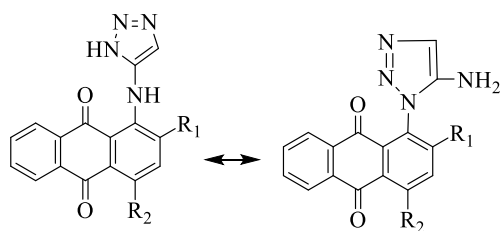
**Scheme 1. The studied compounds were synthesized earlier [19-20]**

**Схема 1. Досліджувані сполуки синтезовані раніше [19-20]**

Отримання нових похідних триазолу на основі антрацендіону проведено внутрішньою циклізацією ціанометилантрацендіонових триазенів в присутності етанолу. З цієї метою ціанометилтриазени **9** і **10** отримували діазосполученням катіонів антрацендіондіазонію **7** та **8** з 1-аміноацетонітрилом у водному

середовищі в присутності натрій ацетату і буфера (оцтова кислота). Перетворення триазенів до триазолів **11** і **12** було досягнуто за перемішування триазенів в абсолютному етанолі протягом 1–2 годин до зникнення слідів ізомерних триазолів **13** та **14** (схема 2).

Смуги поглинання (см <sup>-1</sup> )
3530-3580 (триазоловий цикл)
3100-3200 (NH)
1600-1650 (C=O)
1645 (C=C)



**11** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Br

**12** R<sub>1</sub> = SO<sub>3</sub>H, R<sub>2</sub> = imidazol

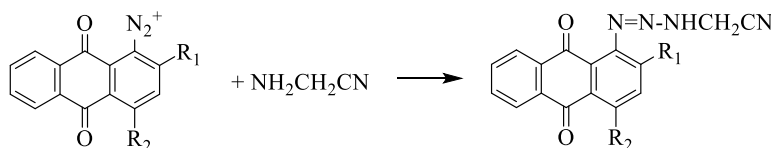
60 - 70%

**13** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Br

**14** R<sub>1</sub> = SO<sub>3</sub>H, R<sub>2</sub> = imidazol

imidazol

C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH



R<sub>1</sub> = SO<sub>3</sub>H, R<sub>2</sub> = imidazol **7**

R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Br **8**

**9** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = Br

**10** R<sub>1</sub> = SO<sub>3</sub>H, R<sub>2</sub> = imidazol

**Scheme 2. Synthesis of triazoles**

**Схема 2. Синтез триазолів**

Стійкість триазолів **11** і **12** можна обґрунтувати наявністю в молекулі водневого зв'язку. ІЧ-спектри ізомерів є діагностично різними в області поглинання NH. Загалом, триазол **11** містить три смуги поглинання NH на 3410, 3320 і 3180–3240  $\text{cm}^{-1}$ , тоді як смуги NH триазолу **13** прогнозовано з'являються на 3360–3310, 3240–3180 і 3200–3100  $\text{cm}^{-1}$ . У випадку 2-аміноантранцендіону ситуація буде протележною через відсутність стабілізуючого фактору. Крім того, ІЧ-спектри утворених триазолів мають смугу середньої інтенсивності приблизно 1645  $\text{cm}^{-1}$ , ймовірно, викликану коливанням зв'язку C=C в триазольному кільці. Присутність кристалізаційної води в триазолах **11** і **12** діагностували через наявність смуги в ІЧ-спектрах вище 3500  $\text{cm}^{-1}$ . За допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів визначено наявність екзоциклического протону NH, у триазолах [21], він виражений широким синглетом в діапазоні 9.30–9.70 м.ч., в той час як NH протон у кільці

спостерігається в слабшій області за 14.50–14.80 м.ч.

*In silico* дослідження. Для розрахунку фізико-хімічних характеристик сполук застосували ряд програмних засобів: JSDraw, OpenBabel, PaDEL-Descriptor, McQSAR, Pandoc, ACD-I-Labs [1]. Були розраховані такі молекулярні дескриптори будови: брутто-формула, елементний склад, молекулярна маса, коефіцієнт молекулярної рефракції, Log P, Log D, ClogP (Table 1). З отриманих даних можна зробити висновок, що введення у положення 7 хлору у структурі (7-хлорохінолін-4-ілтіо)карбонових кислот призводить до підвищення молярної рефракції, а у синтезованих триазолах такого підвищення не спостерігається. Ця тенденція легко пояснюється тим, що за такої зміни структури молекули збільшуються ефективні радіуси молекул, молярна маса, а відтак збільшується і молярна рефракція.

Physicochemical constants of the studied compounds

Table 1

Таблиця 1

Фізико-хімічні константи досліджених сполук

Сполуки	$M_r$ , г/моль	log P (нейтральна форма)	log D (pH = 7)	ClogP	MR, $\text{cm}^3/\text{моль}$
1	253.27	2.38± 1.04	-1.01	2.73	63.41
2	267.73	2.67± 1.01	0.02	3.06	70.34
3	267.73	2.87± 1.02	0.01	3.04	71.68
4	311.74	2.09± 1.02	-2.14	2.03	76.92
5	282.75	1.64± 1.02	-0.06	0.47	74.12
6	324.78	1.57± 1.01	-1.46	2.21	83.75
11	448.70	2.02± 1.01	-0.07	2.12	73.01
12	436.58	2.11± 1.01	0.05	2.03	70.12

Ліпофільність (log D) є важливою характеристикою для оцінки здатності проникнення крізь біологічні мембрани клітин та стимулювати коренеутворення. Виявлено, що значення log D для досліджених сполук значно менші, ніж значення log P, і це пов'язано з врахуванням у другому випадку кислотно-основної рівноваги, в якій знаходяться в розчині досліджувані речовини. Усі досліджувані сполуки (**1–6**, **11–12**) згідно з «правилом п'яти» можуть проявити високу біологічну активність.

*Токсичність.* Дослідження токсичності проведено як віртуально, так і експериментально. За допомогою програм TEST (USA) і GUSAR (ФРН) проведено комп'ютерні розрахунки, які показали, що сполуки малотоксичні (Table 2). Експериментальні

дослідження токсичності сполук за методикою визначення загальної кількості сперматозоїдів з прогресивною рухливістю корелюють із віртуальними дослідженнями. Загальна кількість сперматозоїдів з прогресивною рухливістю є важливим показником токсичної дії сполук, величина якої прямо пропорційно корелює з величиною токсичної дії речовини.

Серед (7-хлорохінолін-4-ілтіо)карбонових кислот за хемометричними розрахунками та експериментальними дослідженнями найбільш токсичні сполуки мали в положенні 4 залишки оцтової та пропанової кислот, а серед триазолів – сполука, яка містила бром в положенні 4 антрацендіонового кільця. Це пов'язано зі збільшенням біодоступності більш ліпофільних сполук.

Table 2

## Indicators of toxicity of the studied compounds

Таблиця 2

## Показники токсичності досліджених сполук

Сполуки	Розрахунки в комп'ютерній програмі TEST (USA)	Розрахунки в комп'ютерній програмі GUSAR (Germany)	Прогресивна рухливість сперматозоїдів, %
	LD <sub>50</sub> , mg/kg	LD <sub>50</sub> , mg/kg	
1	352.90	715.00	29.2
2	452.69	976.41	26.5
3	610.12	758.55	21.4
4	879.47	866.04	36.0
5	386.76	308.41	39.1
6	402.42	608.21	41.4
11	1015.30	1407.00	20.0
12	421.67	707.90	30.0
Intact	-	-	37.0

Також сполуки **1-3** та **11** знижували показник прогресивної рухливості на 20–25 % порівняно з інтактом (Табл. 3). (7-Хлорохінолін-4-ілтію) карбонові кислоти, які містять в 4-му положенні залишок L-цистеїну (5) та N-ацетил-L-цистеїну (6), проявляли значно меншу токсичність і мали показник прогресивної рухливості на рівні інтакту.

Оцінка впливу на ризогенезу в умовах *in vitro*.

Найбільш відповідальним моментом клонального мікророзмноження будь-якої культури є висадка рослин у субстрат, саме на цьому етапі існує небезпека загибелі рослин-регенерантів, тому важливо отримати оптимальну кореневу систему, яка забезпечить живлення і ріст регенерантів. На живильному середовищі без гормонів МС<sub>0</sub> експлантати троянди рожевої (*Rosa damascena Mill*) за 28 днів не утворює коренів. За умови

висаджування рози без коренів у субстрат приживлення становило 34 % рослин, що робить виробництво нерентабельним, на відміну від випадку застосування живильних середовищ, що містили синтезовані сполуки (табл. 3). Всі досліджені сполуки впливали на ризогенез і сприяли подовженню коренів і подальшому приживленню експлантатів рослин.

Так, на живильному середовищі похідних **1-2** троянди утворює  $3.7 \pm 0.7$  та  $4.8 \pm 0.6$  коренів ( $p < 0.001$ ), але середовище **2** максимально сприяло утворенню 7–8 коренів і частота ризогенезу склала 86 %. Достовірно довші корені спостерігали на середовищі **1** ( $p < 0.001$ ), **2** ( $p < 0.001$ ) та **12** ( $p < 0.001$ ). Приживлення рослин на субстраті торф універсальний: пісок: вермікулит у співвідношенні 2 : 1 : 1 складало 82 %.

Table 3

## Indicators of plant root formation on the 28th day of cultivation

Таблиця 3

## Показники коренеутворення рослин на 28 добу культивування

Варіанти середовищ	Павловнія			Роза		
	Кількість коренів, шт.	Довжина коренів, мм	Частота ризогенезу, %	Кількість коренів, шт.	Довжина коренів, мм	Частота ризогенезу, %
МС <sub>0</sub> (контроль)	0.91±0.63	2.23±0.44	68	0	0	0
1	3.50±0.21**	5.72±0.40**	86	3.81±0.62**	1.50±0.50**	82
2	4.22±0.31**	5.90±0.42**	92	4.11±0.12**	1.83±0.31**	84
3	2.30±0.71**	2.13±0.74*	73	1.95±0.70*	1.20±0.62*	66
4	3.15±0.31**	4.34±0.44**	82	3.70±0.40**	1.66±0.34**	76
5	2.33±0.54	2.61±0.81	71	2.83±0.64*	1.37±0.72*	54
6	2.58±0.80**	2.51±0.22*	76	2.93±0.60**	1.25±0.53*	56
11	2.23±0.64	2.33±0.40	70	2.00±0.50	1.03±0.40	51
12	2.43±0.57	2.53±0.50	80	2.50±0.60	1.35±0.50	60
НАА (референс-препарат)	2.75±0.41**	2.87±0.41**	77	3.8±0.6**	1.45±0.71**	74

\* – Різниця статистично достовірна ( $p < 0.05$ ), \*\* – ( $p < 0.001$ ) у порівнянні з контролем (живильне середовище МС<sub>0</sub>).

Павловнія клон 112 на живильному середовищі без гормонів ініціює мінімальну кількість та довжину коренів з усіх досліджуваних варіантів середовищ. Натомість середовища, що містили сполуки 1-2 та 4,

викликали достовірно більшу кількість коренів ( $p < 0.001$ ), а середовища зі сполуками 1-2 мали максимальну кількість ( $p < 0.001$ ) коренів у порівнянні з контролем (рис. 1).



Fig. 1. Pavlovnia plants clone 112 for 28 days: K- control on nutrient medium without growth regulators; with the addition of 1 and 2

Рис. 1. Рослини Павловнія клон 112 на 28 добу: К- контроль на живильному середовищі без регуляторів росту; з додаванням 1 і 2

Таким чином, сполука 2, додана у живильне середовище для ризогенезу, в обох культур сприяла достовірному збільшенню кількості та довжині коренів ( $p < 0.001$ ) з максимальним відсотком частоти ризогенезу (рис 2).

Таким чином, сполука 2, додана у живильне середовище для ризогенезу, у обох культур сприяла достовірному збільшенню кількості та довжині коренів ( $p < 0.001$ ) з максимальним відсотком частоти ризогенезу (рис 2).

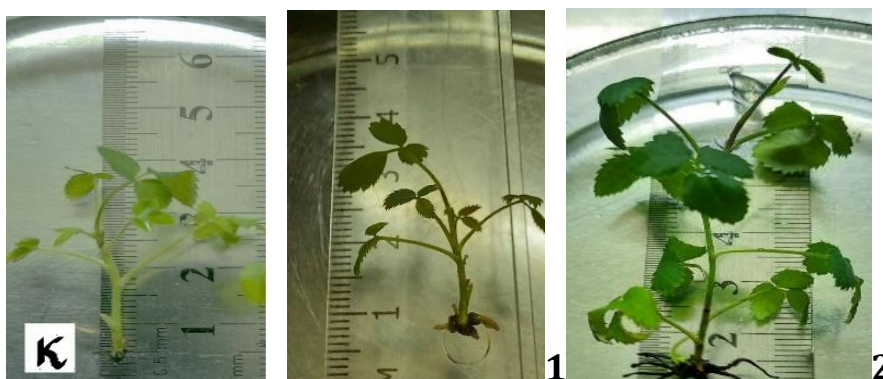


Fig. 2. *Rosa damascena* plants (28 days) on nutrient medium: K - control on nutrient medium without growth regulators; with the addition of 1 and 2

Рис. 2. Рослини *Rosa damascena* (28 доба) на живильному середовищі: К- контроль на живильному середовищі без регуляторів росту; з додаванням 1 і 2

### Експериментальна частина

Для контролю перебігу реакцій та чистоти синтезованих речовин використовували метод ТШХ на пластинках (DC-Fertigfolien ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, Germany) із застосуванням елюентів різного складу. Спектри  $^1\text{H}$  ЯМР синтезованих сполук отримані на спектрометрі Varian Mercury-400 (400 МГц) у розчинах  $\text{DMSO-d}_6$  та суміші  $\text{DMSO-d}_6 + \text{CCl}_4$ , внутрішній стандарт ТМС. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на вискоєфективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором

Agilent LC\MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI).

**Синтез триазенів.** Похідне аміну (0.015 моль) розчиняли в воді, або спирті (20 мл) охолоджували до 0–5 °C у льодяній ванні. При перемішуванні додавали сіль діоксоантраценілдіазонію 7–8 протягом 10–15 хвилин, для підтримання рН 8.0–8.5 додавали  $\text{CH}_3\text{COONa}$  та буфер (оцтову кислоту). Температуру реакційної суміші піднімали до 60 °C протягом 1 години і фільтрували. Продукти виділяли з фільтрату хлоридною кислотою, за переходу рН від 9 до 4 триазени 9–10 випадали в осад.

**1-[(1E)-метилацетонітрил]триаз-1-ен-1-ол]-4-бромантрацен-9,10-діон (9).** Вихід – 44 %.  $T_{пл}$  280 °C.  $^1H$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 4.10 д (2H, CH<sub>2</sub>), 7.70–8.20 м (6H, H<sub>ар.</sub>), 8.80 с (1H, NH).

**1-[(1E)-метилацетонітрил]триаз-1-ен-1-ол]-4-(1H-імідазол-1-ол)-2-сульфо-9,10-діон (10).** Вихід – 60 %.  $T_{пл}$  290 °C.  $^1H$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 1.07 т (6H, CH<sub>3</sub>), 2.50–2.70 м (4H, CH<sub>2</sub>), 3.70 д (2H, CH), 7.01–8.02 м (8H, H<sub>ар.</sub>). LC-MS: m/z 436 [M + H]<sup>+</sup>

*Синтез триазолів.* Ціанометилтриазени **9** і **10** (0.005 моль) кип'ятили зі зворотним холодильником в абсолютному етанолі (50–100 мл) протягом 1–2 год. Розчин упарювали насухо у вакуумі і залишок очищали з одержанням триазолів **11** і **12** з виходом 60–70 %.

**5-аміно(4-бромантрацендіон)-1,2,3-триазол (11).** Вихід – 62%.  $T_{пл}$  > 300 °C.  $^1H$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 6.00 с (1H, CH), 7.01–8.02 м (6H, H<sub>ар.</sub>), 9.30–9.70 ш.с. (1H, NH), 14.50–14.80 ш.с. (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1600–1650 (C=O), 1650 (C=N), 3100–3200 (NH), 3530–3580 (триазольне кільце). LC-MS: m/z 448 [M + H]<sup>+</sup>.

**5-аміно(4-імідазолантрацендіон)-2-сульфо)-1,2,3-триазол (12).** Вихід – 67 %.  $T_{пл}$  > 300°C.  $^1H$  ЯМР (DMSO-d6)  $\delta$ , м.ч.: 6.50 с (1H, CH), 7.30–8.20 м (8H, H<sub>ар.</sub>), 9.30–9.70 ш.с. (1H, NH), 14.50–14.80 ш.с. (1H, NH). ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1620–1650 (C=O), 1640 (C=N), 3150–3200 (NH), 3530–3580 (триазольне кільце). LC-MS: m/z 436 [M + H]<sup>+</sup>.

*Оцінка токсичної дії досліджених речовин за функціональним станом сперматозоїдів чоловіків in vitro.*

Для проведення дослідження токсичної дії сполук використовують нативний матеріал – еякуляти фертильних чоловіків (нормозооспермія). Для цього попередньо проводять оцінку показників стандартної спермограми за загальноприйнятими методиками відповідно до критеріїв ВООЗ [22–23]. Вимірювання проводили на аналізаторі фертильності сперми «АФС-500-2» («НПФ Біола»). Обраний еякулят аліквотують по 100 мкл, аліквоти нумерують та окремо, по черзі, додають:

До першої – фізіологічний розчин – 10 мкл (інтакт);

До другої – *Acidum ascorbinicum* (AA) в концентрації 10<sup>-6</sup> М – 10 мкл;

До третьої – АЦЦ в концентрації 10<sup>-6</sup> М – 10 мкл;

До четвертої – досліджувану речовину (похідна хіноліну) в концентрації 10<sup>-6</sup> М – 10 мкл;

До п'ятої – фізіологічний розчин – 10 мкл, потім перекис водню в концентрації 200 мкМ – 0.5 мкл (контроль);

До шостої – гідроген пероксид в концентрації 200 мкМ – 0.5 мкл, потім AA в концентрації 10<sup>-6</sup> М – 10 мкл;

До сьомої – гідроген пероксид в концентрації 200 мкМ – 0.5 мкл, потім АЦЦ в концентрації 10<sup>-6</sup> М;

До восьмої – гідроген пероксид в концентрації 200 мкМ – 0.5 мкл, потім досліджувану речовину в концентрації 10<sup>-6</sup> М – 10 мкл;

Отримані зразки інкубували при 37 °C протягом 2 годин. Відразу після інкубації досліджували критерії якості сперматозоїдів: концентрацію, рух, життєдіяльність. Оцінюють токсичну дію сполук за прогресивною рухливістю сперматозоїдів.

*Дослідження ризогенезу.* З отриманими сполуками проведено дослідження ризогенезу *in vitro*, з додаванням синтезованих сполук **1–6**, **11–12** у концентрації 1 мг/л у живильне середовище, для отримання концентрації сполук у живильному середовищі 0.0001 мг/мл. Для ризогенезу готували живильне середовище Мурасиге-Скуга [24], що містило половинну концентрацію макросолей і мікроелементів та 2 % цукрози. Сполуки додавалися перед стерилізацією живильного середовища. Контролем слугували живильні середовища без регуляторів росту (МС<sub>0</sub>). Живильне середовище стерилізували під тиском 0.11 МПа протягом 30 хв. Експлантати культивували за температури повітря 22–24 °C з фотоперіодом 16 годин, відносній вологості повітря 65–70 % та освітленні 2.5 тис. лк. Результати фіксували на 28 добу і враховували кількість, довжину коренів, частоту ризогенезу.

## Висновок

Одержано триазоли на основі похідних антрацендіону та обгрутовано стійкість їх ізомерних форм **11** і **12**. Проведено відбір сполук – лідерів для подальшого тестування потенційних стимуляторів ризогенезу для мікроклонального розмноження декоративних рослин. Досліджені сполуки виявили високу стимулюючу дію щодо ризогенезу в умовах *in vitro* у експлантатів у *Paulownia Clone 112* та у *Rosa damascena* сорт Лада. Деякі досліджені сполуки перевищували препарат порівняння – 2-(нафтален-5-ол)ацетатну кислоту на величину від 10 до 20 %. Встановлено, що найбільшими

стимуляторами ризогенезу є: **1** (2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)оцтова кислота) та **2** (2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)пропанова кислота). Наявність L-цистеїну, N-ацетилу в положенні 4 хінолінового циклу зменшувало активність. Введення замісників в антрацендіонове кільце суттєво не впливало на активність триазолів.

Отримані результати мають високе практичне значення для отримання та подальшого впровадження нових ефективних, малотоксичних, менш коштовних речовин для розмноження рослин в умовах мікроклонального виробництва.

## References

- [1] Zavorodnii, M.; Derevianko, N.; Shkopynska, T.; Kornet, M.; Brazhko O. (2022). Influence of derivatives of 2-((6-r-quinolin-4-yl)thio)acetic acid on rhizogenesis of Paulownia clones. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 13(3), 213-218. <https://doi.org/10.15421/022227>
- [2] Malik, E.; Muller, C. (2016). Anthraquinones As Pharmacological Tools and Drugs. *Medicinal research reviews*. 36(4), 705–748. <https://doi.org/10.1002/med.21391>
- [3] Abu-Hashem, A. A., Abdelgawad, A. A. M., Hussein, H. A. R., Gouda, M. A. (2022). Synthetic and Reactions Routes to Tetrahydrothieno 3,2-b Quinoline Derivatives (Part IV). *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, 19(1), 74–91. <https://doi.org/10.2174/1570193x18666210218212719>
- [4] Hassan, M. M., Alzandi, A. R. A. (2020). Synthesis, structure elucidation and plants growth promoting effects of novel quinolinyl chalcones. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(7), 6184-6190. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.05.024>
- [5] Metelytsia, L., Hodyna, D., Dobrodub, I., Semenyuta, I., Zavorodnii, M., Blagodatny, V., Brazhko, O. (2020). Design of (quinolin-4-ylthio)carboxylic acids as new Escherichia coli DNA gyrase B inhibitors: machine learning studies, molecular docking, synthesis and biological testing. *Computational Biology and Chemistry*, 85, 107224. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107224>
- [6] Kang, S.K., Woo, J., Cho, S., Lee, S.E., Kim, Y.K., Yoon, S.S. (2019). Synthesis of Benzo[g]quinoline Derivatives and Their Electroluminescent Properties. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 19(8), 4543-8 <https://doi.org/10.1166/jnn.2019.16687>
- [7] Koprulu, T. K., Okten, S., Atalay, V. E., Tekin, S., & Cakmak, O. (2021). Biological activity and molecular docking studies of some new quinolines as potent anticancer agents. *Medical Oncology*, 38(7), 84. <https://doi.org/10.1007/s12032-021-01530-w>
- [8] Namitha, R., Priyadarshini, G. S., & Selvi, G. (2021). Pharmacological Studies on Novel Triazino Quinolines. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, 9(4), 81–86. <https://doi.org/10.13189/app.2021.090401>
- [9] Stasevich, M.V.; Zvarich, V.I.; Novikov, V.P.; Zagorodnya, S.D.; Povnitsa, O.Y.; Chaika, M.A.; Nesterkina, M.V.; Kravchenko, I.A.; Druzhilovskiy, D.S.; Poroikov, V.V. (2020). 9,10-Anthraquinone Dithiocarbamates as Potential Pharmaceutical Substances with Pleiotropic Actions: Computerized Prediction of Biological Activity and Experimental Validation. *Pharm. Chem. J.*, 53, 905–913. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02098-x>
- [10] Shupeniuk, V.I., Taras, T.N., Sabadakh, O.P., Luchkevich, E.R., Matkivsky, N.P. (2020). Synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds based on 9,10-anthraquinone derivatives. *Journal of Chemistry and Technologies*, 28(2), 122–132. [doi: 10.15421/082013](https://doi.org/10.15421/082013)
- [11] Kornet, M.M., Brazhko, O.A., Zavorodnii, M.P., Tkach, V.V., Kruglyak, O.S., de Oliveira, S.C. (2021). Electrochemical determination of antioxidant activity of new 4-thiosubstituted quinoline derivatives with potential radioprotecting properties. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 11(2), 9148–9156. <https://doi.org/10.33263/BRIAC112.91489156>
- [12] Shupeniuk, V., Taras, T., Sabadakh, O., Luchkevich, E., Matkivsky, M. (2021). Methods of synthesis of hydroxyanthraquinone derivatives and their biological activity. *Journal of Chemistry and Technologies*, 29(2), 219–231. [doi: 10.15421/jchemtech.v29i2.225941](https://doi.org/10.15421/jchemtech.v29i2.225941)
- [13] Shupeniuk, V., Nepalraj, A., Taras, T., Sabadakh, O., Matkivsky, M., Luchkevich, E. (2022). In-silico study of anthraquinone derivatives as probable inhibitors of COVID-19. *Journal of Chemistry and Technologies*, 30(2), 151–158. [doi: 10.15421/jchemtech.v30i2.244728](https://doi.org/10.15421/jchemtech.v30i2.244728)
- [14] Shupeniuk, V., Taras, T., Sabadakh, O., Luchkevich, E., Matkivskyi, M., Kutsyk R. (2022). Synthesis and antimicrobial activity of nitrogen-containing anthraquinone derivatives. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences* 31(2), P. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.31351/vol31iss2pp193-201>.
- [15] Komiyama, T., Takaguchi, Y., Tsuboi, S. (2006). Synthesis of anthraquinone derivatives: Tandem Diels-Alder-decarboxylation-oxidation reaction of 3-hydroxy-2-pyrone with 1,4-naphthoquinone. *Synlett*, 1, 124-126. [doi: 10.1055/s-2005-922769](https://doi.org/10.1055/s-2005-922769)
- [16] Shupeniuk, V. I., Mamykin, S. V., Taras, T. N., Matkivskyi, M. P., Sabadakh, O. P., & Matkivskyi, O. M. (2020). Structure and Morphology of Anthraquinone Triazene Films on Silicon Substrate. *Physics and Chemistry of Solid State*, 21(1), 117–123. <https://doi.org/10.15330/pcss.21.1.117-123>
- [17] Sabadakh, O., Lozynskiy, A., Luchkevych, E., Taras, T., Vynnytska, R., Karpenko, O., Novikov, V., Lesyk R. (2018). The application of anthraquinone-based triazenes as equivalents of diazonium salts in reaction with methylene active compounds. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 193, 409–414. <https://doi.org/10.1080/10426507.2018.1452236>

- [18] Zeleke, D., Eswaramoorthy, R., Belay, Z., Melaku, Y. (2020). Synthesis and Antibacterial, Antioxidant, and Molecular Docking Analysis of Some Novel Quinoline Derivatives. *Journal of Chemistry*, 1–16, <https://doi.org/10.1155/2020/1324096>.
- [19] Brazhko, O. A., Zavgorodniy, M. P., Dobrodub, I. V., Omelyanchik, L.O., Gencheva, V.I., Novosad, N.V., Brazhko, O.O., Stalemate. on utility model 60110 Ukraine, IPC (2011). Method of obtaining  $\alpha$ -(heteryl-(thio))-succinic acid; declared u201013975, 23.1.
- [20] Brazhko, O.A., Zavgorodniy, M.P., Kornet, M.M., Lagron, A.V., Dobrodub, I.V. (2018). Synthesis and biological activity of derivatives (2-methyl(phenyl)-6-r-quinolin-4-yl-sulphonyl)carboxylic acid. *Science Review*. 7(7), 8–10.
- [21] Gilchrist, T. L., Gymer, G. E. (1974). 1,2,3-Triazoles. *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 16, 33–85. [https://doi.org/10.1016/S0065-2725\(08\)60459-6](https://doi.org/10.1016/S0065-2725(08)60459-6)
- [22] Tiuzikov, I. A. (2013). Metabolic syndrome and male infertility (literature review). *Andrology and Genital Surgery*. 2, 5–10. [doi: 10.17650/2070-9781-2013-2-7-10](https://doi.org/10.17650/2070-9781-2013-2-7-10)
- [23] Stefanov, O.V., editor. (2001). Preclinical study of drugs (methodical recommendation). Kyiv, Avitsena. Ukrainian.
- [24] Murashige T., Scoog F. (1962). A revised medium for rapid, growth and bioassays with tobacco tissue cultures. *Physiol. Plantarum*, 15(3), 473.