

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проєкт
магістра**

на тему СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ 4-ГІДРАЗИНОХІНОЛІНІВ ТА ЇХ
ІЛІДЕНОГІДРАЗИНОПОХІДНИХ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.1029
спеціальності 102 Хімія

освітньої програми 102 Хімія

Лагрон А.В.

Керівник зав. каф. хімії, професор,
д.б.н. Бражко О.А.

Рецензент декан біологічного факультету,
професор, д.фарм.н. Омелянчик Л.О.

Запоріжжя
2020

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Біологічний факультет

Кафедра хімії

Рівень вищої освіти магістр

Спеціальність 102 Хімія

Освітня програма Хімія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри хімії,
д.б.н., проф.

О.А. Бражко

«28» жовтня 2019 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТЦІ

Лагрон Алісі Вадимівні

-
- | | |
|----------------|---|
| 1. Тема роботи | Синтез і властивості 4-гідразиноїнолінів та їх
іліденогідразиноїпохідних |
|----------------|---|
-
- | | |
|-----------------|---|
| керівник роботи | Бражко Олександр Анатолійович, д.б.н., професор |
|-----------------|---|
-
- | | | | | |
|-----------------------------|--------------|---------|---|--------|
| затверджена наказом ЗНУ від | « 13 » липня | 2020 р. | № | 1027-с |
|-----------------------------|--------------|---------|---|--------|
-
- | | |
|-----------------------------------|---------------------|
| 2. Строк подання студентом роботи | 10 грудня 2020 року |
|-----------------------------------|---------------------|
-
- | | |
|---------------------------|---|
| 3. Вихідні дані до роботи | огляд наукової літератури щодо методів синтезу,
фізико-хімічних властивостей і біологічної активності 4-гідразиноїнолінів. |
|---------------------------|---|
-
- | | |
|---|---|
| 4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): | розробити оптимальні методики синтезу 4-гідразиноїнолінів;
розробити метод синтезу (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх
функціональних похідних (солей, естерів) і провести їх ідентифікацію;
вивчити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук та визначити їх
перспективність, як потенційних біологічно активних речовин. |
|---|---|
-
- | | |
|---|-------------------------|
| 5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): | 38 рисунків, 2 таблиці. |
|---|-------------------------|
-

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Петруша Ю.Ю., к.б.н., доцент		

7. Дата видачі завдання 28.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи.	жовтень 2019 – листопад 2019	Виконано
2.	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи.	грудень 2019 – жовтень 2020	Виконано
3.	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи.	травень 2020 – жовтень 2020	Виконано
4.	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки); написання відповідного розділу роботи.	травень 2020 – листопад 2020	Виконано
5.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи.	вересень – листопад 2020	Виконано
6.	Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2020	Виконано
7.	Захист кваліфікаційної роботи	грудень 2020	Виконано

Студентка

А.В. Лагрон

Керівник роботи

О.А. Бражко

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

Ю.Ю. Петруша

РЕФЕРАТ

В роботі 72 сторінки, 2 таблиці, 38 рисунків, було використано 65 літературних джерела, 20 з них на іноземній мові.

Об'єктом дослідження є (хінолін-4-ілгідразон)-карбонові кислоти та їх функціональні похідні.

Предметом дослідження є синтез, ідентифікація та фізико-хімічні властивості (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх солей, естерів (температура плавлення, ТШХ).

Мета роботи: синтезувати та вивчити фізико-хімічні властивості (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх похідних, як потенційних біорегуляторів.

Методи досліджень та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний, ваги, піщана баня, хімічний посуд, прилад для визначення температури плавлення, хроматографічна камера, програмне забезпечення ACD-i-LABS, ChemOffice, PASS Online.

В результаті експериментальної було розроблено оптимальні методики синтезу 4-гідразинохінолінів та (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот і їх функціональних похідних (солей, естерів), також проведено ідентифікацію отриманих сполук. Було вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих сполук та їх перспективність, як потенційно біологічно активних речовин.

(ХІНОЛІН-4-ІЛГІДРАЗОН)-КАРБОНОВІ КИСЛОТИ,
4-ГІДРАЗИНОХІНОЛІНИ, ХЕМОМЕТРИЧНІ МЕТОДИ, БІОЛОГІЧНО
АКТИВНІ РЕЧОВИНИ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

ABSTRACT

This work consists of 72 pages, 2 tables, 38 figures, 65 literary sources were used, of which 20 were in a foreign language.

The object of the study is (quinolin-4-ylhydrazone)-carboxylic acids and their functional derivatives.

The subject of the study is the synthesis, identification and physicochemical properties of (quinolin-4-ylhydrazone) -carboxylic acids and their salts, esters (melting point, TLC).

The aim of the work was to synthesize and study the physicochemical properties (quinolin-4-ylhydrazone)-carboxylic acids and their derivatives as potential bioregulators.

Research methods and equipment – theoretical, estimated, experimental, scales, sand bath, chemical utensils, melting temperature determination device, chromatographic chamber, ACD-i-LABS software, ChemOffice, PASS Online.

As a result of experimental research, optimal methods for the synthesis of 4-hydrazinoquinolines and (quinolin-4-ylhydrazone) -carboxylic acids and their functional derivatives (salts, esters) were developed, and the obtained compounds were identified. The physicochemical properties of the synthesized compounds and their prospects as potentially biologically active substances were studied.

(QUINOLINE-4-ILHYDRAZONE)-CARBONIC ACIDS,
4-HYDRAZINOCHINOLINES, CHEMOMETRIC METHODS, BIOLOGICALLY
ACTIVE SUBSTANCES, PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	8
ВСТУП	9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Хіноліни – важливі сполуки для дослідження в галузі хімії	11
1.2 Гідразин і препарати на його основі	13
1.3 Методи синтезу 4-гідразинохінолінів	17
1.4 Біологічна активність похідних 4-гідразинохінолінів	19
1.5 Методи хемоінформатики	22
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	24
2.1 Об’єкти дослідження	24
2.2 Якісний аналіз функціональних груп.....	24
2.3 Капілярний метод визначення температури плавлення.....	25
2.4 Тонкошарова хроматографія.....	26
2.5 Мікрохвильовий синтез	28
2.6 Дослідження біологічної активності	29
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	31
3.1 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот	31
3.1.1 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти	32
3.1.2 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти	33
3.1.3 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-щавлевооцтової кислоти	33
3.1.4 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти.....	34
3.2 Синтез солей (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот	34
3.2.1 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти	35
3.2.2 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти ..	36
3.2.3 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-щавлевооцтової кислоти ...	36
3.2.4 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти .	37

3.3 Синтез естерів (хінолін-4-іл)гідразиніліденів	38
3.3.1 Синтез 2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)ацетат	38
3.3.2 Синтез 3-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)бутаноат	39
3.3.3 Синтез 3-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)-3-фенілпропаноат	39
3.4 Мікрохвильовий синтез 2-метил-6-етокси-4-хлорохіноліну з гідразин гідратом	40
3.5 Якісна реакція з п-диметиламінобензальдегідом	40
3.6 Фізико-хімічні властивості отриманих речовин	41
3.7 Біологічна активність за PASS-Online	45
3.8 Ідентифікація отриманих речовин.....	47
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ	48
ВИСНОВКИ.....	56
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	57
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ	58
ДОДАТКИ.....	65

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АБС – аміотрофічний бічний склероз

АКГК – α -кетоглутарова кислота

АО – антиоксиданти

АОА – антиоксидантна активність

БА – біологічна активність

ВАДА – всесвітня антидопінгова агенція

ВР – вільнорадикальне

ЖК – жирні кислоти

ЛД₅₀ – летальна доза 50%

ЛП – лікарський препарат

ПВК – піровиноградна кислота

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ФАР – фізіологічно активні речовини

ФХ – фізико-хімічні

ЯМР – ядерно-магнітний резонанс

CM & S – комп'ютерне моделювання та симуляція

PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances

ВСТУП

Синтез нових речовин, з подальшим дослідженням їх будови та фізико-хімічних (ФХ) властивостей, а також встановленням їх біологічної активності (БА) і використанням завжди буде актуальним для створення нових біологічно активних сполук.

Не тільки речовини, що мають природне походження, а й синтетичні модифікатори використовуються для створення біоактивних молекул. Зокрема, похідні хінолінової гетероциклічної системи приваблюють увагу багатьох дослідників з моменту їх відкриття і по теперішній час завдяки високій біологічній активності природних і синтетичних представників азагетероциклів. За останні два десятиріччя з'явилася значна кількість публікувань про різноманітну БА похідних хіноліну.

Значний потенціал демонструють похідні хіноліну: антималярійні, антимікробні, фунгістатичні та протипаразитичні препарати. Деривати цього азагетероциклу також проявляють нейротропну, анальгетичну та протизапальну дії. Є сполуки із протипухлинною та імуномодельюючою властивостями, відомі як високоефективні антиоксиданти.

Мета роботи: синтезувати і вивчити фізико-хімічні властивості (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх похідних, як потенційних біорегуляторів.

Задля досягнення поставленої цілі необхідно виконати наступні завдання:

- 1) огляд наукової літератури щодо методів синтезу, фізико-хімічних властивостей і біологічної активності 4-гідразинохінолінів;
- 2) розробити оптимальні методики синтезу 4-гідразинохінолінів;
- 3) розробити метод синтезу (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх функціональних похідних (солей, естерів) і провести їх ідентифікацію;
- 4) вивчити фізико-хімічні властивості синтезованих сполук та визначити їх перспективність, як потенційних біологічно активних речовин.

Об'єктом дослідження є (хінолін-4-ілгідразон)-карбонові кислоти та їх функціональні похідні.

Предметом дослідження є синтез, ідентифікація та фізико-хімічні властивості (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх солей, естерів (температура плавлення, ТШХ).

Методи досліджень та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний, терези, піщана баня, хімічний посуд, прилад для визначення температури плавлення, хроматографічна камера, програмне забезпечення ACD-i-LABS, ChemOffice, PASS-Online.

За матеріалами проведених досліджень опубліковано статтю у журналі «Біологія та валеологія» (Харків, квітень 2020 р.) [1], тези доповіді на VIII регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» (м. Запоріжжя, грудень 2019 р.) [2], та на Університетській конференції «Молода наука – 2020» (м. Запоріжжя, квітень 2020 р.) [3].

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Хіноліни – важливі сполуки для досліджень в галузі хімії

Хінолін був виділений вперше в забрудненому стані вченим Рунге ще в 1834 р. Це був один з продуктів перегонки кам'яновугільної смоли. Речовина, що отримав Рунге, була названа Лейколом; вона містила помітні кількості алкілхінолів і ізохіноліна. Наступним отримав хінолін вчений Жерар (ймовірно, що мав домішки лепід) при перегонці Хініну і Цинхоніна з їдкими лугами та назвав його Хінолейном. Берцеліус згодом запропонував назву Хінолін [4]. Синтетичний хінолін було вперше отримано Кенігсом (1879) пропусканням над нагрітим оксидом свинцю пари етиланіліну і інших алкіланілінів [5].

Хіноліни – важливі сполуки для дослідження в галузі хімії, з численними похідними, що широко поширені в природі. Хінолін (бензо[b]піридин) – це конденсована система, яка створена гетероциклічним піридиновим циклом та ароматичним бензольним ядром; є одним з трьох можливих азанафталінів. Вперше ця біциклічна система була запропонована Кьорнером (рис. 1.1) [6]. Система хінолінового кільця **1** представляє собою один з трьох можливих азанафталінів, назви інших двох – ізохінолін **2** та катіон хінолізій **3** (рис. 1.1) [7].

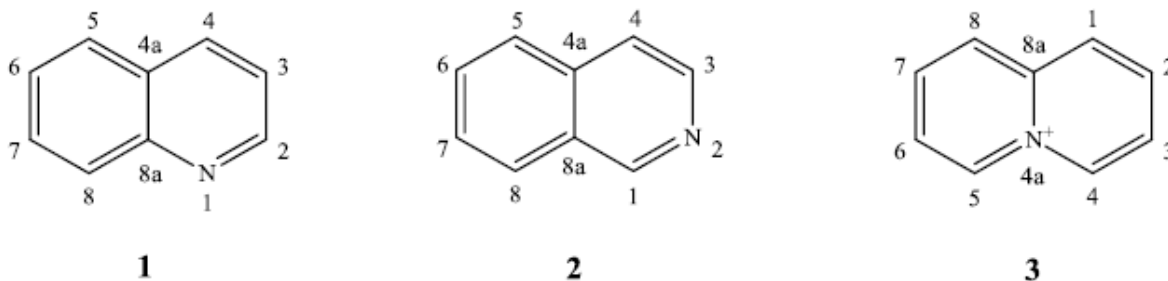


Рисунок 1.1 – Система хінолінового кільця

Будова хіноліну була доведена через визначення хімічних властивостей і встановлення елементного складу самої основи, реакціями розмикання циклу, деградаційним закисанням, включаючи озоноліз. Вивчення властивостей простих похідних хіноліну і відповідних реакцій ізомеризації зіграло важливу роль. У подальшому структура хіноліну була підтверджена спектральними засобами і рентгеноструктурним аналізом, частково УФ-спектром.

Хінолін – це основа, яка сильніша за анілін, але слабкіша за піридин, $pK_a = 4,9$.

За хімічними властивостями хінолін подібний до піридину. Йому Характерними реакціями є реакції за участю гетероатома, електрофільного та нуклеофільного заміщення атомів водню хінолінового ядра, а також реакції окиснення та відновлення [8, 9].

Електрофільні реагенти легше реагують з бенzenом ніж з піридином. Вони атакують бензольну половину молекули хіноліну. Активними положеннями в реакціях електрофільного заміщення є положення 5 і 8 [10].

При дії нуклеофільних реагентів відбувається заміщення у піридиновому кільці. Атом азоту вибірково активує циклічну систему для атаки нуклеофілів. Так дані реакції однаково легко протікають по електронодефіцитним положенням 2 і 4 (рис. 1.2) [11, 12].

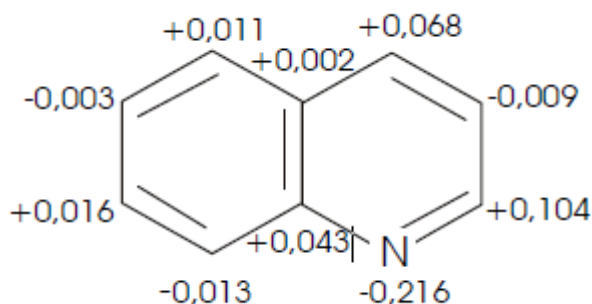


Рисунок 1.2 Ефективні заряди хіноліну

Вже давно відомо, що в структуру багатьох біологічно активних речовин входить хінолін. Так, існує понад 300 представників групи хінолінових алкалоїдів, виділених з рослин 14 родин (Rutaceae, Rubiaceae, Compositae та ін.), деяких мікроорганізмів і тварин. Ці алкалоїди мають широкий спектр біологічної дії: зниження збудливості серцевого м'яза, пригнічення центральної нервової системи і центрів терморегуляції, порушення мускулатури матки. Разом з цим в медичній практиці застосовується ряд препаратів, що містять цикл хіноліну в структурі активної речовини: Хлорохін (імуносупресивна, протизапальна, протималярійна дія), Хінідин (антиаритмічна), Ехінопсин (тонізуюча), Нітроксолін (5-НОК, антибактеріальна), Фторхінолони (антибактеріальна дію) [10].

1.2 Гідразин та препарати на його основі

Гідразин (рис. 1.3) відомий вже майже півтора століття. До 1875 року були відомі тільки його симетричні дизаміщені похідні, однак, в тому ж році Емілем Фішером були виділені його прості органічні похідні, а в 1887 році був виділений також чистий гідразин [12].

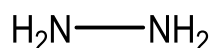


Рисунок 1.3 – Молекула гідразину

Гідразин (N_2H_4 , диамід) при звичайних температурах являє собою безбарвну, маслянисту, дуже гігроскопічну рідину з характерним запахом аміаку, що володіє здатністю поглинати з повітря вуглекислий газ і кисень [12, 13]. Летючий, щільність парів гідразину в 1,1 рази більша за густину повітря [14]. Гідразин є полярною речовиною, його молекула складається з двох груп

NH₂, повернених один відносно другого, внаслідок чого він здатний змішуватися тільки з полярними розчинниками, такими як вода, спирти, аміак і аміни і не розчиняється в неполярних розчинниках, таких як вуглеводні і їх галогенопохідні. Гідразин – легкозаймиста речовина, на повітрі горить синім полум'ям з виділенням значної кількості енергії [15] і отриманням високотоксичних летючих нітросполук [13].

Гідразин застосовується в якості компонента ракетного палива, а також при виробництві лікарських препаратів, пластмаси, гуми, інсектицидів і вибухових речовин, а також в якості консерванту [12, 13, 15].

Для людини ЛД₅₀ гідразину не визначена, для гризунів смертельна доза при внутрішньошлунковому введенні становить близько 60 мг/кг маси тіла. Інгаляція парів гідразину протягом 4 годин смертельна при його концентрації 0,32 г/м³ [16-18].

Похідні гідразину використовуються в якості лікарських препаратів. Протитуберкульозний засіб ізоніазид займає одне з перших місць серед лікарських препаратів, що викликають гострі медикаментозні ураження печінки, що спостерігаються у 2,7% госпіталізованих хворих.

Ізоніазид (рис. 1.4) (тубазид, гідразид ізонікотиновоїкислоти, гінкго) – протитуберкульозний лікарський препарат. Показанням до застосування є туберкульоз будь-якої локалізації [19]. Є препаратом першого ряду, застосовується в складі комбінованих схем лікування спільно з рифампіцином, піразинамідом, стрептоміцином і етамбутолом [20].

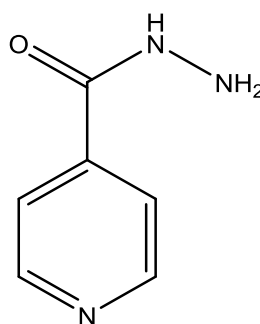


Рисунок 1.4 – Ізоніазид

Ізоніазид являє собою білий кристалічний порошок без запаху, гіркий на смак, чутливий до впливу повітря і світла. Легко розчинний у воді, важко – в етиловому спирті, дуже мало – в хлороформі, практично не розчинний в ефірі, бензолі. рН 1% водного розчину від 5,5 до 6,5. Молекулярна маса 137,14. Випускається у формі таблеток і розчину для ін'єкцій, приймається всередину (таблетки), внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньокавернозно (розчин). Максимальна добова терапевтична доза – 900 мг (не більше 15 мг/кг/добу) [17-20].

Едаравон (радикат) (рис. 1.5) є внутрішньовенним препаратом, який використовується для [відновлення](#) після [інсульту](#) [21] і для лікування [аміотрофічного бічного склерозу](#) (АБС), відомого також як хвороба Лу Геріха [22]. Це перший лікарський засіб, зареєстрований в США за багато років для використання за даним показанням.

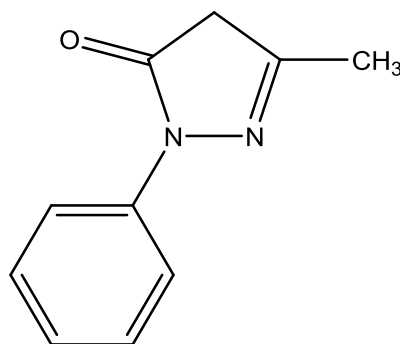


Рисунок 1.5 – Формула едаравону

Механізм, за допомогою якого едаравон може бути ефективним при АБС, невідомий. Препарат використовується як антиоксидант (АО) і саме окислювальний стрес, гіпотетично, є частиною процесу, який вбиває нейрони у людей з АБС [21, 22].

Такрин (рис. 1.6) є парасимпатоміметиком – оборотним інгібітором холінестерази, який показаний для лікування легкої та помірної деменції типу Альцгеймера. Препарат є антихолінестеразним агентом, який оборотно

зв'язується та інактивує холінестерази. Це пригнічує гідроліз ацетилхоліну, що виділяється з функціонуючих холінергічних нейронів, що призводить до накопичення ацетилхоліну в холінергічних синапсах. В результаті отримують пролонговану дію ацетилхоліну [23].

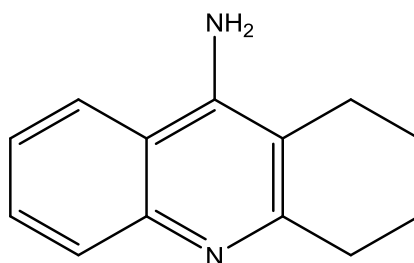


Рисунок 1.6 – Такрин

Мелдоній (торгова назва Мілдронат) (рис. 1.7) є фармацевтичною продукцією з обмеженим ринком, розробленою в 1970 році Іваром Калвіном в Інституті органічного синтезу Латвії СРСР, і тепер виробляється латвійською фармацевтичною компанією *Grindeks* і ще кількома виробниками. Він в основному поширюється у східноєвропейських країнах як антиішемічний препарат.

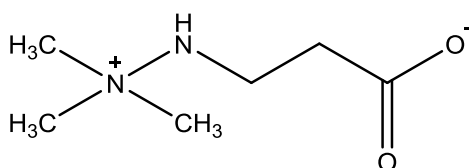


Рисунок 1.7 – Мілдронат

З 1 січня 2016 року він був включений до списку Всесвітньої антидопінгової агенції (ВАДА) речовин, заборонених до використання спортсменами. Проте, існують дебати щодо його використання в якості підсилювача спортивної продуктивності. Відомо, що деякі спортсмени використовували його перед заборонаю [24, 25].

Мелдоній може бути використаний для лікування ішемічної хвороби серця. Оскільки цей препарат розширює артерії, він допомагає збільшити потік крові, а також збільшити потік кисню по всьому тілу. Мелдоній може бути корисним для лікування судом та інтоксикації алкоголем [25-28].

Щоб забезпечити безперервне енергозабезпечення, організм окислює значні кількості жиру, крім глюкози. Транспортування карнітину активує довголанцюгові жирні кислоти (ЖК) з цитозолу клітини в мітохондрії і тому є необхідним для окислення ЖК (відоме як бета-окислення). Карнітин в основному абсорбується з раціону, але може бути сформований шляхом біосинтезу.

Вважається, що мелдоній постійно фармакологічно тренує серце, навіть за відсутності фізичної активності, викликаючи підготовку клітинного метаболізму і мембранних структур, щоб вижити в умовах ішемічного стресу [29, 30].

У дослідженні трансгенної моделі миші хворобою Альцгеймера мелдоній збільшив пізнання і розумову працездатність за рахунок зменшення відкладення бета-амілоїду в гіпокампі [30].

1.3 Методи синтезу 4-гідразінохінолінів

Існує безліч методів синтезу хінолінового ядра. В якості вихідних сполук, у класичних методах, використовують похідні ароматичних амінів, а піридинове ядро утворюється внаслідок реакції циклізації.

Синтезом Конрада-Лімпаха шляхом взаємодії ароматичних амінів з β -кетоестерами, такими як ацетооцтовий естер одержують 4-хінолони. Вони під дією хлорокису фосфору легко перетворюються у хлорхіноліни, які далі можна відновити до хіноліну. При низьких температурах (200 °C) аміни конденсуються по більш реакційно здатній кетогрупі, утворюючи аніліно-кетоновий естер,

який при нагріванні циклізується в хінолон-4 [31, 34, 39, 41] (рис. 1.8).

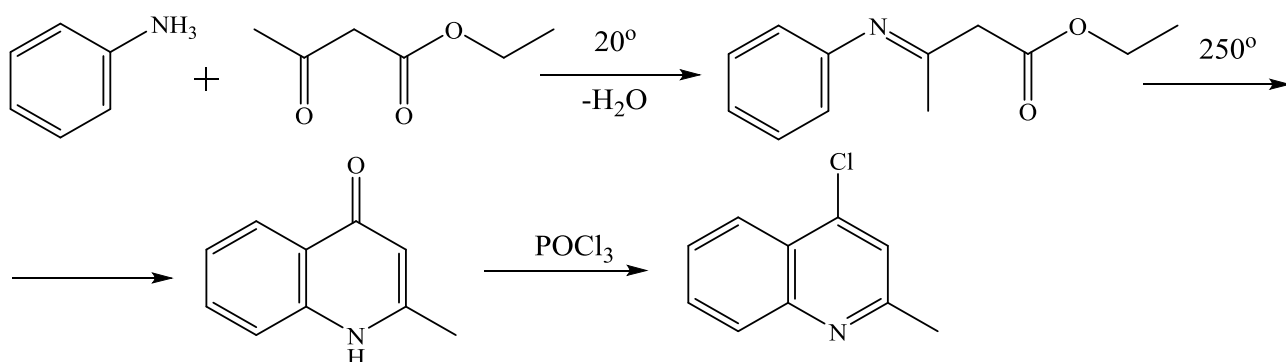


Рисунок 1.8 – Синтез Конрада-Лімпаха із подальшим перетворенням хінолону у хлорохінолін

4-Галогенохіноліни, внаслідок зниженої електронної густини у 4-му положенні хінолінового циклу, легко реагують із нуклеофільними реагентами і є вихідними сполуками для синтезу різних 4-похідних хіноліну [32, 33, 35-41]. Так, при обробці 4-хлорохінолінів надлишком гідразину гідрату у спиртовому середовищі утворюються 4-гідразинозаміщені (рис. 1.9). Необхідно зазначити, що нуклеофільне заміщення під дією гідразину досить важко відбувається, реакцію проводять відповідно 6-8 годин. Використання меншої кількості гідрзингідрату приводить до збільшення виходу побічного “зшитого” продукту – N,N^1 -біс(2-метилхінолін-4-іл)гідразину. Застосування для синтезу

4-гідразинохіноліну розчинника з більшою температурою кипіння дозволяє дещо збільшити вихід кінцевих продуктів реакції, а також зменшити тривалість реакції у чотири рази [42].

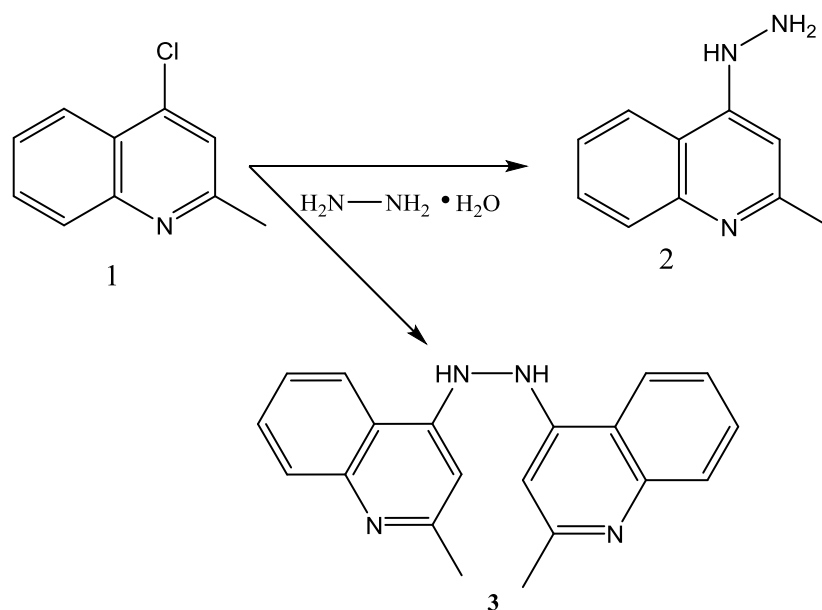


Рисунок 1.9 – Схема синтезу 4-гідразінохіноліну (2) з утворенням «зшитого» продукту (3)

4-Гідразінохіноліни – безбарвні кристалічні речовини добре розчинні в гарячій воді, спиртах, ацетоні. Вони дають характерну реакцію із солями двохвалентної міді з утворенням бурого осаду міді (І) оксиду і виділенням азоту, а також з п-диметиламінобензальдегідом.

1.4 Біологічна активність похідних 4-гідразінохінолінів

З метою пошуку біологічно активних сполук у ряду похідних 4-гідразінохінолінів було синтезовано (хінолін-4-іл)гідразони деяких оксосполук і вивчено вплив іліденового фрагмента на фізико-хімічні властивості і біологічну дію [32, 33]. Сполуки виділяють після охолодження реакційної суміші та розведення її водою.

Серед хінолін-4-ілгідразонів, як потенційних біологічно активних речовин, привертають до себе увагу похідні оксокислот (піровиноградної (ПВК) та α -кетоглутарової (АКГК) (рис. 1.10)). Це пов'язано з тим, що вони приймають участь у важливих біохімічних процесах. Значний інтерес, як для

синтезу, так і для біологічних досліджень, являє структурна схожість хінолін-4-ілгідразонів оксокислот з інтермедіатами (основами Шіффа) процесу трансамінування, який перебігає з участю вітаміну В₆.

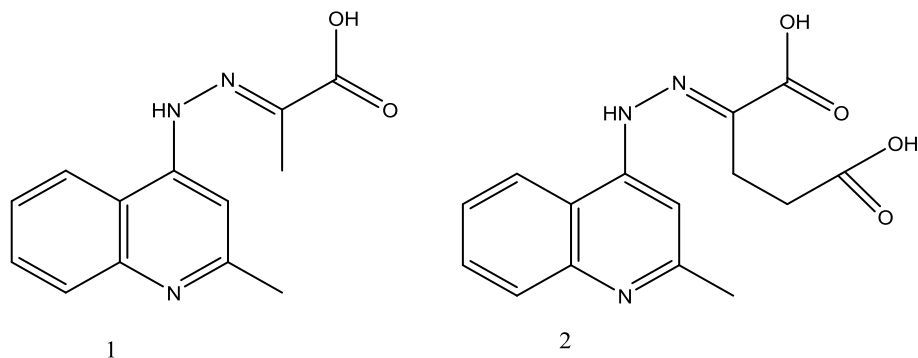
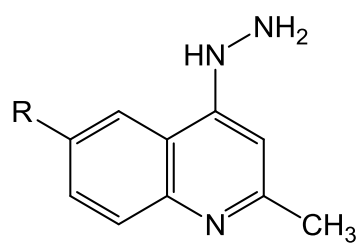


Рисунок 1.10 – Похідні оксокислот (1 – ПВК, 2 – АКГК)

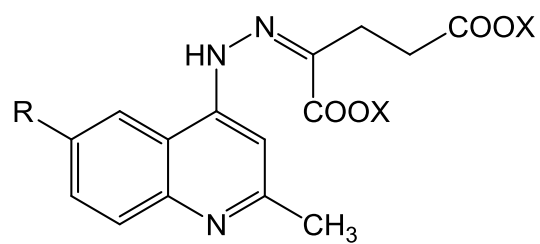
Одними з важливих представників гідразинозаміщених є похідні 7-хлоро-4-гідразинхіноліну, які проявляють протитуберкульозну та антималярійну активності, є гарними протигрибковими засобами [34-40].

При вивченні фармакологічних властивостей 4-гідразинхінолінів було встановлено, що вони володіють не тільки антималярійною, а й протибактеріальною активностями. Наявність замісника в 6 та 8 положенні хінолінової системи підвищує активність системи, а в положенні 5 і 7 знижує активність [38, 41].

На моделях ініціації вільнорадикального (ВР) окиснення досліджено АОА 4-гідразинопохідних хіноліну. За результатами дослідження можна зробити висновки, що дія гідразонів (IV-VI, рис.1.11) значною мірою визначається характером катіонів у залишку α -кетоглутарової кислоти.



I-III



IV-VI

I-R=H;

II-R=OCH₃;

III-R=OC₂H₅;

IV-R=H, X=H;

V-R=OCH₃, X=H;

VI R=OC₂H₅, X=H;

Рисунок 1.11 – Похідні 4-гідразинхінолінів та гідразонів α -кетоглутарової кислоти та її солей

4-Гідразинохіноліни (I-III) проявляють виражену АО дію, а сполуки IV-VI за рахунок блокування гідразиногрупи на залишку α -кетоглутарової кислоти зменшує АО ефект. При заміні протонів гідрогену на катіони натрію або калію (солі) у карбоксильних групах зростає АOA та розчинність даних сполук [40-42].

Дилітієва сіль 2-метилхінолін-4-ілгідразону α -кетоглутарової кислоти (рис. 1.12) проявляє деприміруючу активність. Наявність двох літієвих катіонів призводить до підвищення деприміруючої дії за рахунок покращення розчинності [41].

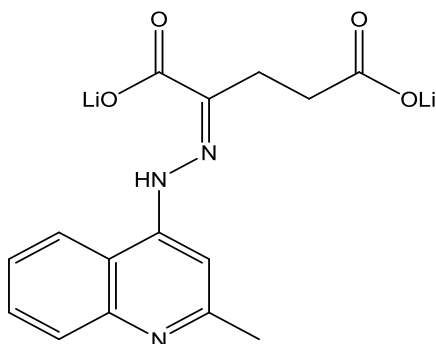


Рисунок 1.12 – Дилітієва сіль 2-метилхінолін-4-ілгідразону α -кетоглутарової кислоти.

1.5 Методи хемоінформатики

Цифрова революція розширює межі медицини і медичних технологій. Комп'ютерне моделювання та симуляція (CM & S) або *in silico* технології об'єднують обчислювальні засоби з біологією, щоб інтуїтивно та точно проводити складний аналіз прикладних наук про життя. За допомогою цієї

моделі можуть бути створені експериментальні операції, які неможливо здійснити в реальних експериментах, зберігаючи експериментальний контроль: ідеальне доповнення до досліджень *in vivo* та *in vitro*.

Методи *in silico* використовують підхід застосування комп'ютерних програм для виявлення, аналізу та узагальнення отриманої з різних джерел біологічної і медичної інформації. Отримана інформація використовується у створенні комп'ютерних моделей, що є підґрунтям для прогнозування, створення гіпотез та здійснення відкриттів у біоорганічній хімії та фармакології [43].

Використання методів квантово-хімічного моделювання і молекулярної механіки разом із додатковими математичними моделями на основі існуючих вже експериментальних результатів, які систематизовано у базах даних, і програмованими фільтрами є прикладною сферою хемоінформатики. Прикладом цього є віртуальний скринінг – це підхід у раціональному дизайні нових лікарських засобів, який полягає у налаштованому автоматизованому пошуку серед відомих хімічних сполук таких, що відповідають заздалегідь обраним критеріям [44-48].

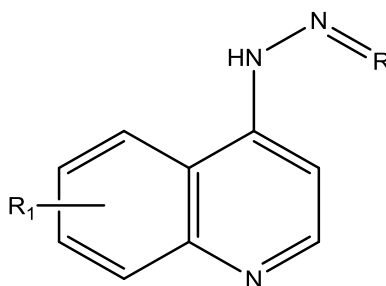
З появою вільно-доступних програм ми маємо змогу отримувати інформацію про структуру та біологічну активність хімічних сполук, прогнозувати профілі біологічної активності для нових речовин і створювати необхідні передумови для розвитку методів дизайну ліків, заснованих на структурі лігандів [49].

PASS Online прогнозує понад 4000 видів біологічної активності, включаючи фармакологічні ефекти, механізми дії, токсичні та несприятливі ефекти, взаємодію з метаболічними ферментами і транспортерами, вплив на експресію генів тощо. Для отримання профілю біологічної активності сполуки, що прогнозується необхідна лише структурна формула. Таким чином, прогнозування можливе навіть для віртуальної структури, розробленої в комп'ютері, але ще не синтезованої [50].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт дослідження

Об'єктом досліджень є похідні (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот, їх солей та естерів, які були синтезовані в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету (рис. 2.1).



$\text{R} = \text{CH}-\text{COOH}$ (1), $\text{CH}-\text{COONa}$ (2), $\text{CH}-\text{COOCH}_3$ (3); $\text{C}(\text{COOH})-\text{CH}_2-\text{COOH}$ (4), $\text{C}(\text{COONa})-\text{CH}_2-\text{COONa}$ (5); $\text{C}(\text{COOH})-(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$ (6), $\text{C}(\text{COONa})-(\text{CH}_2)_2-\text{COONa}$ (7); $\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$ (8); $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3$ (9), $\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COOH}$ (10), $\text{C}(\text{CH}_3)-\text{COONa}$ (11)
 $\text{R}_1 = 2-\text{CH}_3$; 7-Cl

Рисунок 2.1 – Загальна структура похідних хінолін-4-ілгідразону карбонових кислот, їх солей та ефірів

2.2 Якісний аналіз функціональних груп

Гідразин має цілу низку специфічних властивостей, які можна використовувати при його відкритті та ідентифікації. Якісні проби в більшості випадків засновані на тому, що гідразин є потужним відновлювальником. Якісною реакцією на гідразин є утворення забарвлених гідразонів з деякими альдегідами, зокрема — з п-диметиламінобензальдегідом

(реакція Ерліха) (рис. 2.2). Первинні аміни утворюють жовті або оранжево-червоні основи Шиффа за цією реакцією [51].

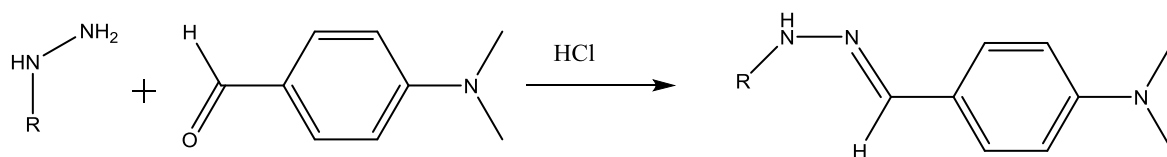


Рисунок 2.2 – Загальна схема якісної реакції на гідразин

2.3 Капілярний метод визначення температури плавлення

Температура плавлення визначається як температура, при якій відбувається фазовий перехід з твердого стану в рідину при атмосферному тиску, і така температура повністю відповідає температурі затвердіння.

Точку плавлення органічних речовин визначають за допомогою капілярів. Слід заздалегідь підготувати капіляри, які можна зробити з скляних трубочок. Капіляри повинні мати внутрішній діаметр в межах 0,5-0,8 мм і довжину в межах 70-90 мм, один з їхніх кінців повинен бути герметичним. Речовину сушать, подрібнюють і вводять в капіляр, для цього набирають її у відкритий кінець в невеликій кількості і, постукуючи, переміщують до закритого кінця капіляра. Так повторюється до отримання на дні капіляру стовпа речовини висотою 3-5 мм [51, 52].

Перед визначенням точки плавлення капіляр з речовиною прикріплюють до термометра так, щоб стовпчик речовини знаходився на рівні середини ртутного резервуару термометра. Якщо речовина має температуру плавлення не вище 150°C , то для прикріплення капіляра до термометра доцільно використувати гумові кільця, вирізані з гумової трубки невеликого діаметру. Термометр з капіляром вставляють в суху чисту пробірку (на відстані 0,5-1 см

над дном) разом із пробкою з отвором.

Пробірка з капіляром і термометром нагрівається у металевому блоці, і через отвори у блоці за ними можна спостерігати. Підвищення температури встановлюється менше, ніж 1 К/хв. протягом всього плавлення. Визначаються початкова та кінцева температури плавлення. Зазвичай температура плавлення реєструється як інтервал температур між початком та кінцем плавлення речовини [51].

2.4 Тонкошарова хроматографія

Тонкошарова хроматографія (ТШХ) – це площинним різновид рідинної хроматографії, при якому рухлива фаза переміщається у пористому середовищі шару адсорбенту. Поділ в цьому методі в основному базується на сорбції-десорбції.

Крапля розчину досліджуваної речовини наноситься на лінію старту пластини, яка встановлюється вертикально у кювету з розчинником. Розчинник піднімається по пластині за рахунок капілярності та переносить розчинені в ньому компоненти, але з різною швидкістю, тому що вони по-різному адсорбуються. У результаті виходить послідовність смуг, які можна ідентифікувати по реактиву або по відстані, яку вони пройшли з плином часу. При використанні придбаних пластинок, їх необхідно попередньо підготувати для хроматографування. Це пов'язано з тим, що адсорбенти пластинок при зберіганні поглинають не тільки вологу, але і інші речовини, що містяться в повітрі. При використанні непідготовлених пластин в процесі хроматографії з'являється «брудний» фронт, який може перешкодити визначенню речовин. Для поділу речовин використовувалися пластини «Сорбитон».

Для проведення ТШХ певну кількість речовини (20 мг) розчиняють в 0,5 см³ суміші оцет-вода (1:1) або метанол-хлороформ (1:4) і наносять на лінію

старту. Після нанесення досліджуваних речовин на пластину необхідно домогтися повного видалення розчинників, оскільки навіть невеликий вміст розчинника в досліджуваній речовині може вплинути на розподіл. Видалення розчинників зазвичай здійснюється шляхом природного сушіння пластин протягом 5-10 хв., або в сушильній шафі. Потім пластину поміщають в хроматографічну камеру, частково заповнену сумішшю оцет-вода (1:1) або метанол-хлороформ (1:4) приблизно на 20 хв., поки лінія розчинника не досягне лінії фінішу. Після поділу досліджуваних речовин платівки сушать, тому що, якщо на платівці є навіть сліди розчинника, можна отримати недостовірні результати хроматографування.

Якщо хроматографічна система містила тільки легкокиплячі компоненти у своєму складі, то достатньо природної сушки протягом 3-5 хвилин. Якщо ж в систему входять висококиплячі рідини (спирти, вода, органічні кислоти, тощо), пластину необхідно просушити не менше 10 хв. або поставити платівку у сушильну шафу. Висушена платівка являє собою хроматограму досліджуваних речовин [52, 53].

Щоб визначити розташування плям розділених речовин на хроматографічній платівці, розглядаємо її за допомогою ультрафіолетового світла. Таким чином, визначаючи якість хроматографії (відсутність «хвостів» розділених речовин або перекриття їх плям, правильну форму і розмір, відсутність злиття хроматографічних доріжок, тощо) і розпізнаючи відповідний поділ для подальшого дослідження визначають виявлений R_f плями. Цей параметр є аналогом часу утримування і залежить від властивостей речовин, що розділяються, складу рухомої фази і сорбенту, а також фізичних параметрів. Спочатку визначаємо відстань, пройдену фронтом розчинника від лінії старту до місця, де знаходився фронт в кінці хроматографії. Потім визначаємо відстань від лінії старту до центру плями відокремленої речовини і обчислюємо значення R_f даних сполук як співвідношення між відстанню, яку пройшли дані сполуки (L) і відстанню, яку пройшов фронт розчинника (L_0), за формулою 2.1:

$$R_f = L / L_0 \quad (2.1)$$

де R_f – величина безрозмірна і має значення від 0 до 1.

Проте у літературі найчастіше використовується такий показник як $R_f \cdot 100$, який є тим же R_f , але помноженим на 100 для того, щоб не оперувати десятковими значеннями.

На значення R_f не впливає відстань, пройдена фронтом розчинника, однак у багатьох методиках описується проходження фронту на відстань 10 см. Це використовується тільки для полегшення розрахунків R_f [53].

2.5 Мікрохвильовий синтез

Мікрохвильовий синтез – це метод синтезу, при якому мікрохвильове випромінювання забезпечує швидкий і рівномірний нагрів реакційної суміші без контакту з нагрівальним елементом, що надає високу відтворюваність і селективність, тому метод незамінний для тривалих і прецизійних синтезів. Крім того, мікрохвильовий реактор дозволяє ретельно стежити і контролювати параметри реакційного середовища (температура, тиск, потужність випромінювання і т. д.) [54].

Перша робота з використання мікрохвильової активації в органічному синтезі була опублікована в 1986 р. У них вивчалися реакції Дільса-Альдера, Клейзена, окислення, етерифікації тощо. Згодом виявили, що час цих реакцій в умовах мікрохвильового опромінення зменшується. З тих пір кількість публікацій на цю тему швидко зростала і зараз постійно збільшується приблизно на 1000 статей на рік.

У більшості випадків використання мікрохвильового нагрівання призводить до значного (до тисячі разів) збільшення швидкості реакції

порівняно з традиційними методами нагрівання, що скорочує час процесу з кількох годин або днів до декількох хвилин. Оскільки чистота продуктів зазвичай також вища, загальний час експерименту значно скорочується [55-57].

Техніка мікрохвильового синтезу також зменшує кількість розчинника, і в багатьох випадках повністю відмовляється від його використання. Відомі приклади мікрохвильових синтезів, які неможливі в класичних умовах.

У порівнянні з традиційними методами обігріву мікрохвильове нагрівання має кілька безсумнівних переваг. При традиційному нагріванні спочатку нагріваються стінки посудини, а потім енергія поширюється на весь обсяг. Як результат: час реакції збільшується; можливі процеси розкладання на стінках посудини, температура яких може бути вище температури кипіння розчинника; після припинення реакції посудину слід охолодити до кімнатної температури.

При нагріванні в мікрохвильовці стінки посудини не нагріваються, нагрівається лише реакційна суміш. Як результат: скорочується час реакції (в 10-1000 разів!); цілеспрямована активація реагуючих молекул; відсутність побічних процесів руйнування на стінках посудини; перегрів розчинника вище температури кипіння; після припинення реакції потік енергії припиняється [57].

2.6 Дослідження біологічної активності

Одним із методів дослідження перспективності біологічної дії сполук є віртуальний скринінг (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх функціональних похідних (солей, естерів) з використанням комп'ютерної програми PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

Для моделювання властивостей хімічних сполук традиційно використовувалися методи квантової хімії, молекулярного моделювання для інтерпретації уже відомих явищ і хімічної інформатики, яка заснована на власній моделі і розглядає молекули як об'єкти в просторі хімічних

дескрипторів, а властивість, яка моделюється, представлена як функція цих дескрипторів. У даний час методи хімічної інформатики використовуються для вирішення таких завдань, як моделювання і прогнозування БА та розробка нових ЛП [48].

Створення нових потенційних БАР відбувається на основі речовин як природного походження, так і синтетичних аналогів.

Комп'ютерна система PASS дозволяє здійснити прогноз спектру біологічної активності речовин на базі їх структурної формули, включаючи фармакологічні ефекти й механізми дії [50].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот

Синтез 4-гідразиніл-2-метилхіноліну проводився у декілька стадій. Ці стадії можна представити у загальному вигляді, в результаті наведених реакцій спершу одержуємо 2-метил-4-хлорохінолін (див. підрозділ 1.3, рис. 1.8).

Під час взаємодії 4-хлорохіноліну з гідразин гідратом утворюється 4-гідразинохінальдин (рис. 3.1). Для найбільшого виходу була підібрана методика синтезу 4-хлорохіноліну з десятикратним надлишком гідразин гідрату у середовищі пентанолу. У круглодонній колбі змішують розчинник та гідразин гідрат, доводять до кипіння. Після цього починають по краплям додавати розчинений у тому ж розчиннику 4-хлорохінолін. Реакція відбувається протягом 3 годин.

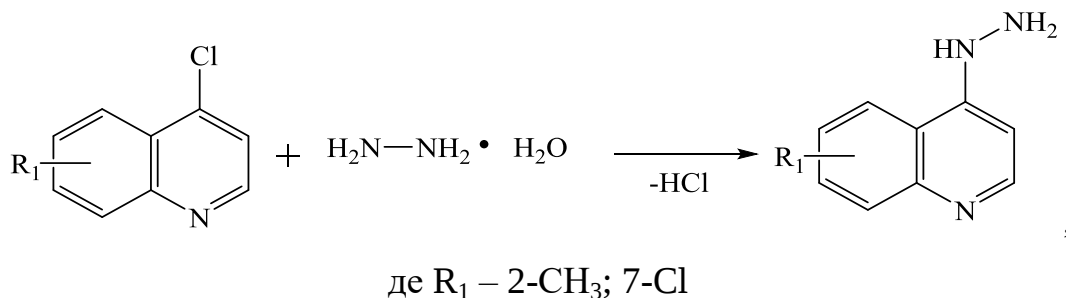


Рисунок 3.1 – Синтез 4-гідразинохінолінів

Під час взаємодії 4-гідразинохінолінів із відповідними карбоновими кислотами утворюються заміщені (хінолін-4-ілгідразон)-карбонові кислоти (рис. 3.2).

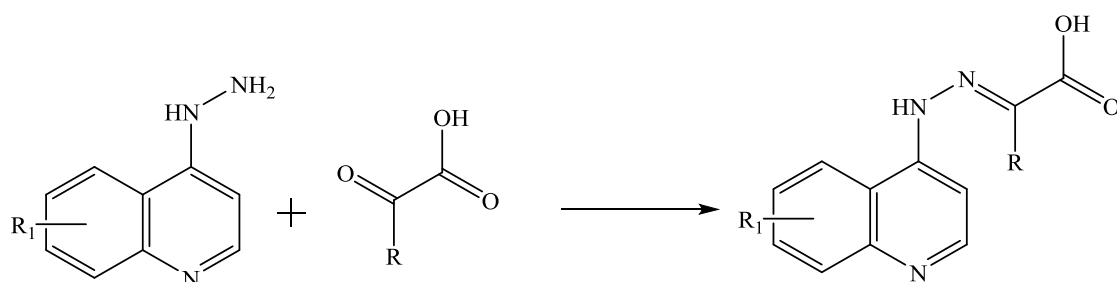


Рисунок 3.2 – Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот (де: R = H; CH₃; CH₂-COOH; C₂H₅-COOH)

3.1.1 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти

До розчину хінолін-4-ілгідразину у 5 мл метанолу додають невеликий надлишок гліоксилової кислоти (рис. 3.3). Суміш нагрівають до 50 °С та перемішують на магнітній мішалці 5 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з необхідного розчинника. Сушать.

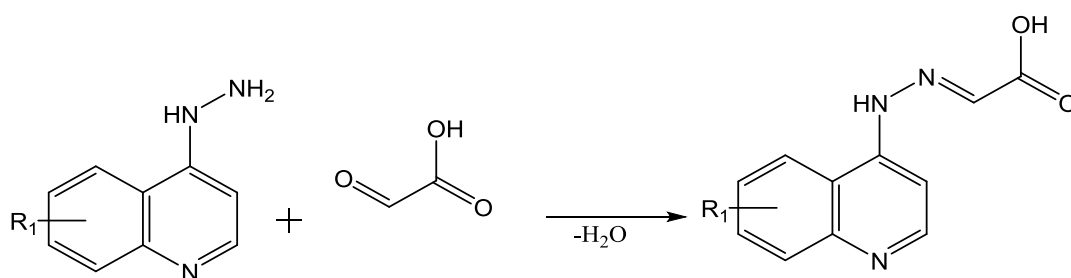


Рисунок 3.3 – Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти

3.1.2 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти

До розчину хінолін-4-ілгідразину у 5 мл метанолу додають піровиноградної кислоти (рис. 3.4). Суміш нагрівають до 50 °С та перемішують на магнітній мішалці 5 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з необхідного розчинника. Сушать.

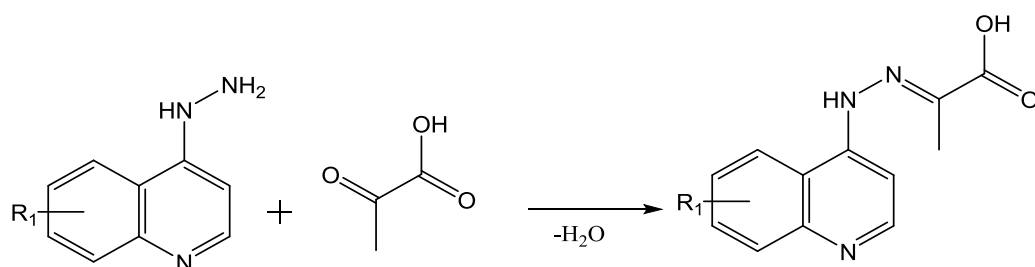


Рисунок 3.4 – Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти

3.1.3 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-щавлевооцтової кислоти

До розчину хінолін-4-ілгідразину у 5 мл метанолу додають щавлевооцтової кислоти (рис. 3.5). Суміш нагрівають до 50 °С та перемішують на магнітній мішалці 5 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з необхідного розчинника. Сушать.

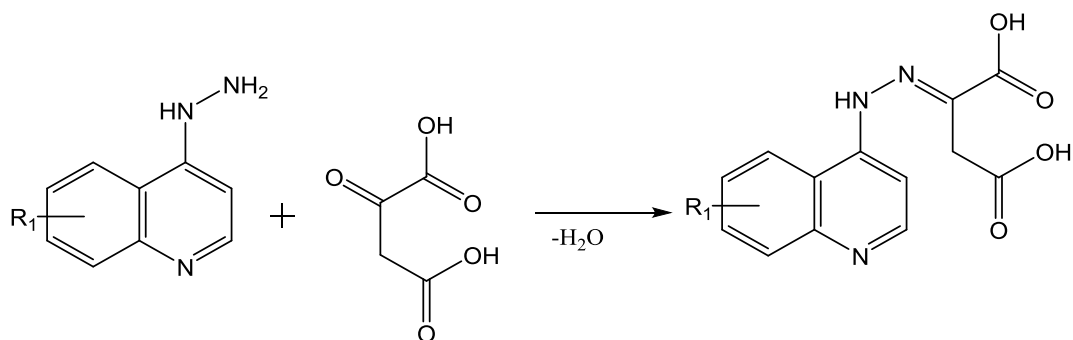


Рисунок 3.5 – Синтез (хінолін-4-ілгідразон)-щавлевооцтової кислоти

3.1.4 Синтез (хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти

До розчину хінолін-4-ілгідразину у 5 мл метанолу додають α -кетоглутарової кислоти (рис. 3.6). Суміш нагрівають до 50 °С та перемішують на магнітній мішалці 5 годин, охолоджують. Осад відфільтровують, промивають водою та кристалізують з необхідного розчинника. Сушать.

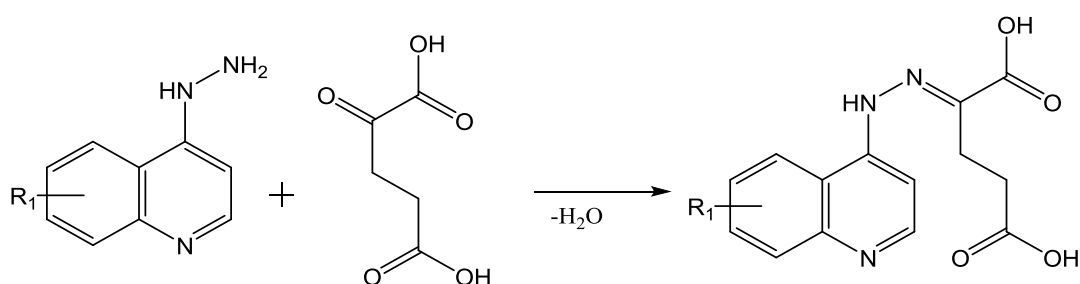


Рисунок 3.6 – Синтез (хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти

3.2 Синтез солей (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот

Під час взаємодії (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот з натрій метилатом утворюються їх натрієві солі (рис. 3.7).

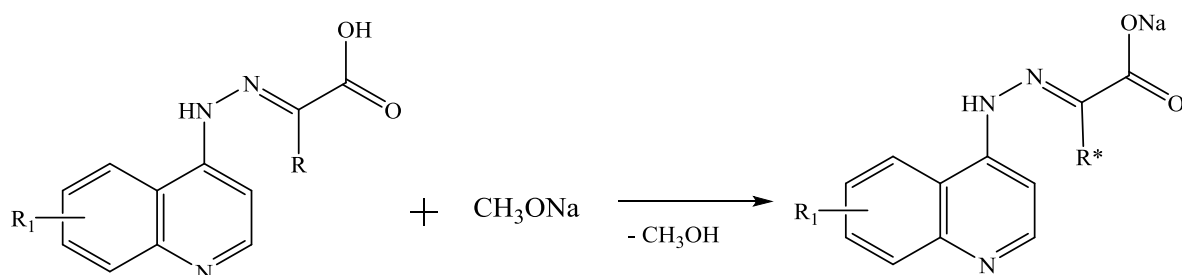


Рисунок 3.7 – Синтез солей (хінолін-4-ілгідразону)-карбонових кислот
(де: R = H; CH₃; CH₂–COOH; C₂H₅–COOH)

3.2.1 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти

До розчину (2-метилхінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти у 15 мл метанолу додають невеликий надлишок натрію метилату в 5 мл метанолу (рис. 3.8). Суміш перемішують на магнітній мішалці 30 хвилин, та виливають в ацетон-ефірну суміш (1:1). Осад відфільтровують, промивають ефіром. Сушать.

Усі похідні (7-хлорохінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот малорозчинні у метанолі, тому беремо десятикратний надлишок метанолу від розчинів (2-метилхінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот.

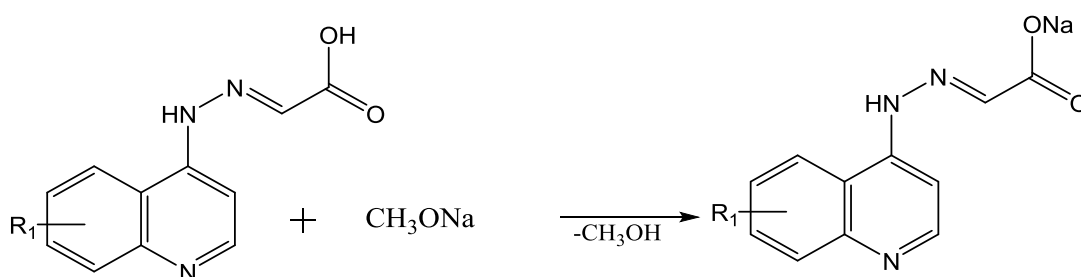


Рисунок 3.8 – Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової
кислоти

3.2.2 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти

До розчину (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти у 15 (150) мл метанолу додають натрію метилату в 5 мл метанолу (рис. 3.9). Суміш перемішують на магнітній мішалці 30 хвилин, та виливають в ацетон-ефірну суміш (1:1). Осад відфільтровують, промивають ефіром. Сушать.

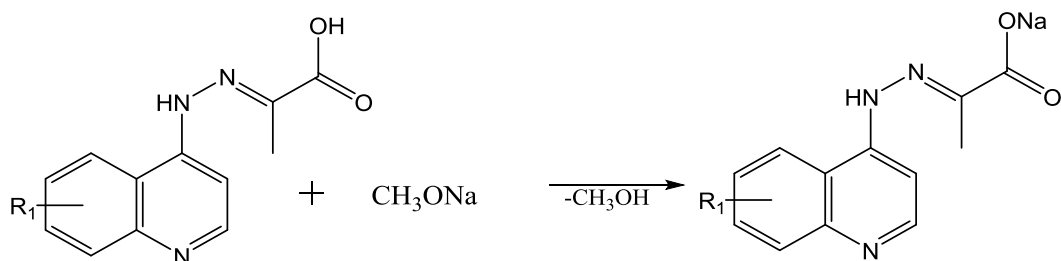


Рисунок 3.9 – Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-піровиноградної кислоти

3.2.3 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-щавлевооцтової кислоти

До розчину (хінолін-4-ілгідразон)-щавлевооцтової кислоти у 15 (150) мл метанолу додають подвійний надлишок натрій метилату в 5 мл метанолу (рис. 3.10). Суміш перемішують на магнітній мішалці 30 хвилин, та виливають в ацетон-ефірну суміш (1:1). Осад відфільтровують, промивають ефіром. Сушать.

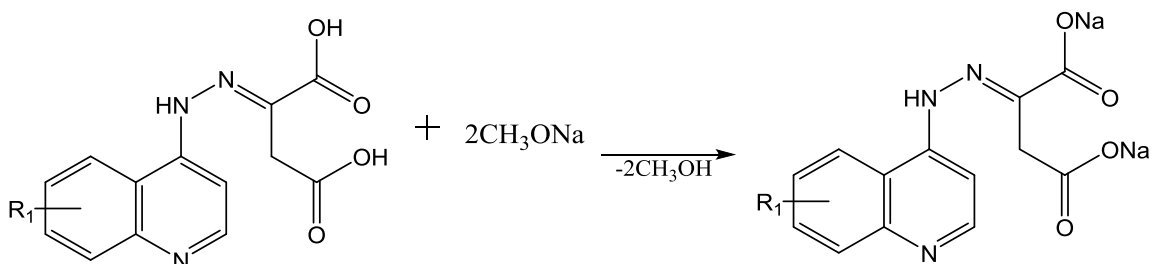


Рисунок 3.10 – Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)-

3.2.4 Синтез натрієвої солі (хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти

До розчину (хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти у 150 мл метанолу додають подвійний надлишок натрій метилату в 5 мл метанолу (рис. 3.11). Суміш перемішують на магнітній мішалці 30 хвилин, та виливають в ацетон-ефірну суміш (1:1). Осад відфільтровують, промивають ефіром. Сушать.

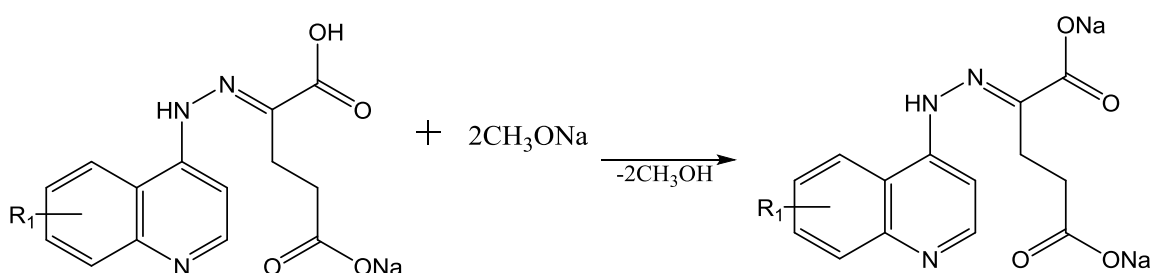


Рисунок 3.11 – Синтез натрієвої солі
(хінолін-4-ілгідразон)- α -кетоглутарової кислоти

3.3 Синтез естерів (хінолін-4-іл)гідразиніліденів

3.3.1 Синтез 2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)ацетату

При взаємодії (7-хлорохінолін-4-ілгідразон)-гліоксилової кислоти з тіоніл

хлоридом у присутності метанолу утворюється 2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)ацетат (рис. 3.12).

До 1 г вихідної сполуки, розчиненої у 30 мл метанолу по краплям додавали еквівалентну кількість тіоніл хлориду. Суміш кип'ять протягом 8 годин. Осад відфільтровують та сушать.

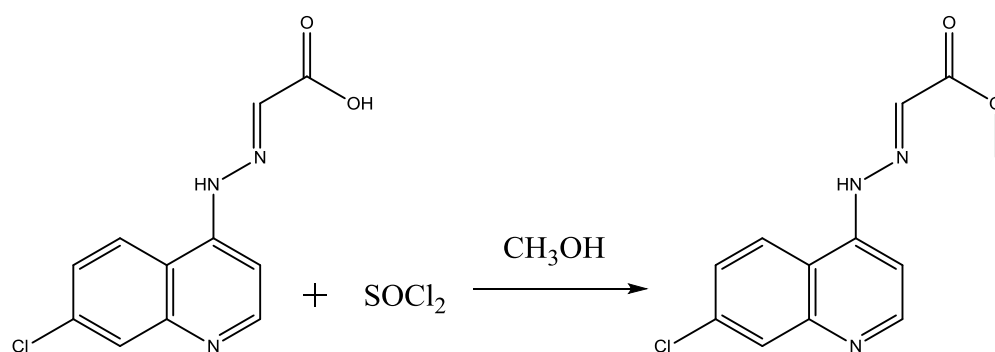


Рисунок 3.12 – Синтез 2-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)ацетату

3.3.2 Синтез 3-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)бутаноату

При взаємодії 1 г 7-хлоро-4-гідразиноїноліну з ацетооцтовим ефіром в еквімолярному співвідношенні у середовищі концентрованої оцтової кислоти отримуємо 3-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)бутаноат (рис. 3.13). Реакція йде при температурі 40-50° С. Починається реакція вже через 1 годину, але для більшого виходу її необхідно проводити протягом 5 днів.

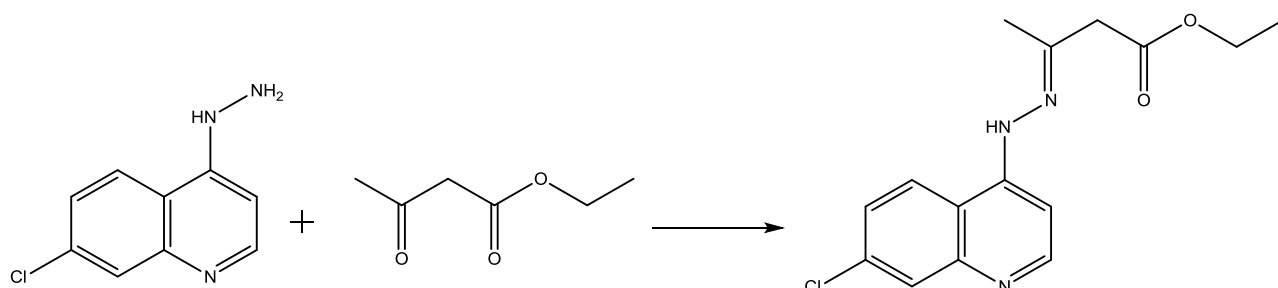


Рисунок 3.13 – Синтез 3-(2-(7-хлорохінолін-4-іл)гідразиніліден)бутаноату

3.3.3 Синтез 3-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)-3-фенілпропаноату

При взаємодії 1 г 2-метил-4-гідразінохіноліну з етил-3-оксо-3-фенілпропаноатом в еквімолярному співвідношенні у середовищі концентрованої оцтової кислоти отримуємо 3-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)-3-фенілпропаноат (рис. 3.14). Реакція йде при температурі 40-50° С. Починається реакція вже через 1 годину, але для більшого виходу її необхідно проводити протягом 5 днів.

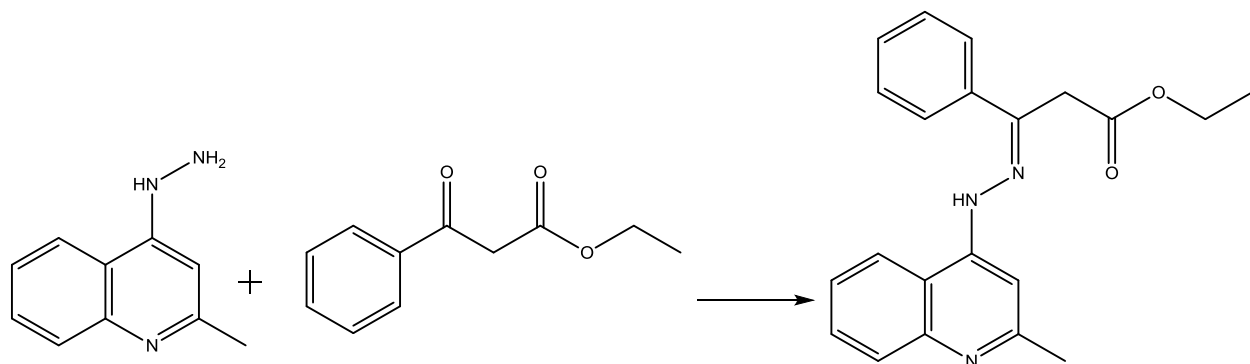
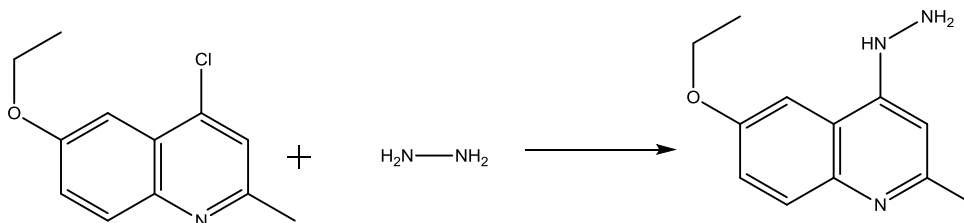


Рисунок 3.14 – Синтез 3-(2-(2-метилхінолін-4-іл)гідразиніліден)-3-фенілпропаноату

3.4 Мікрохвильовий синтез 6-етокси-2-метил-4-хлорохіноліну з гідразин гідратом

Було проведено пошук синтезу 6-етокси-2-метил-4-хлорохіноліну з

У спеціальну пробірку додали 0,5 г вихідної речовини та 3 мл ізопропанового спирту. До цього розчину додали 0,8 мл гідразин гідрату. Реакція йшла у мікрохвильовці впродовж 15 хвилин при температурі 150° С (рис. 3.15). Отримали речовину з виходом близько 95%.



3.5 Якісна реакція з п-диметиламінобензальдегідом (реакція Ерліха)

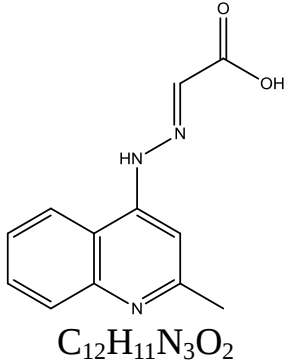
Chemical reaction scheme showing the synthesis of compound 10. The reaction involves 2-amino-3-methylquinoline reacting with 4-(dimethylamino)benzoyl chloride in the presence of HCl, with the loss of H₂O, to form 2-((dimethylamino)benzylideneamino)-3-methylquinoline (10).

Рисунок 3.16 – Реакція Ерліха

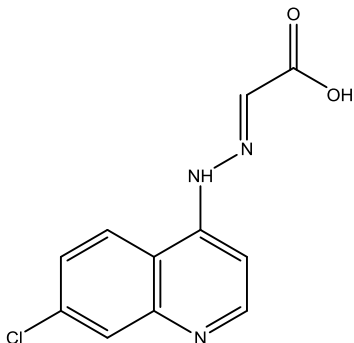
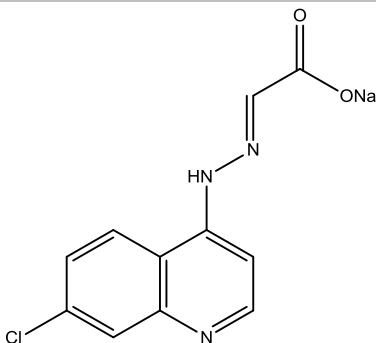
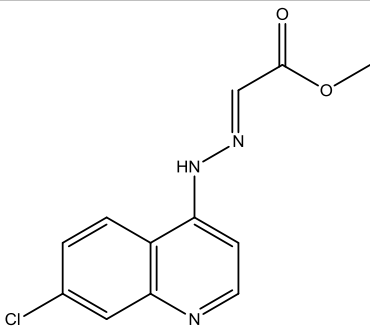
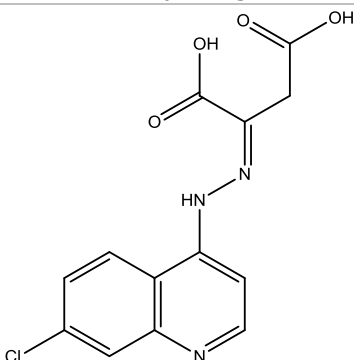
3.6 Фізико-хімічні властивості отриманих речовин

За допомогою пакетів програм ChemOffice 2016 та ACD/Labs 6.0 шляхом використання фізико-хімічних дескрипторів для знаходження кількісного співвідношення «структура-властивість» було отримано такі фізико-хімічні показники досліджуваних сполук (табл. 3.1).

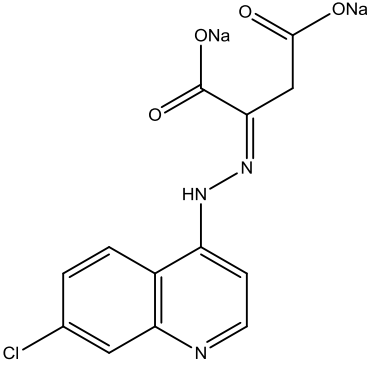
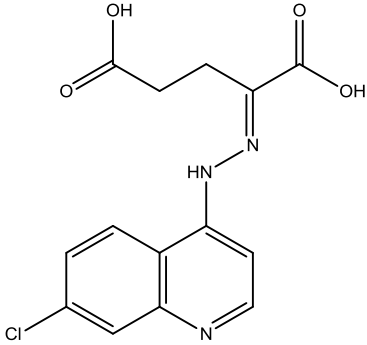
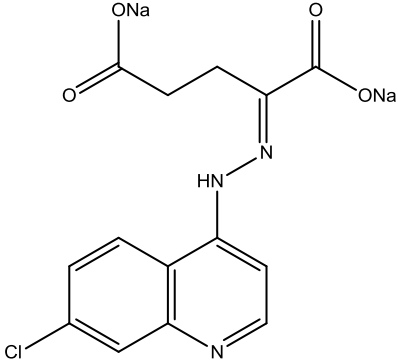
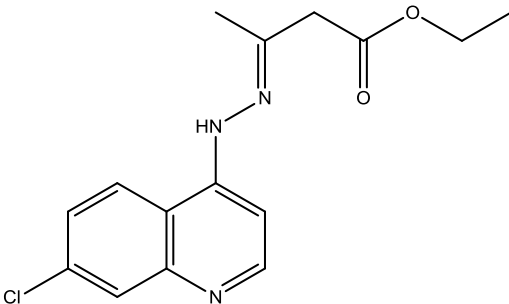
Таблиця 3.1 – Фізико-хімічні характеристики досліджуваних речовин

№	Структура та формула	Mr	T _{пл.} , °C	LogP/ CLogP	LogD	Rf
1	2	3	4	5	6	7
1	 C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	229	220	1.98/ 1.2	-0.55	—

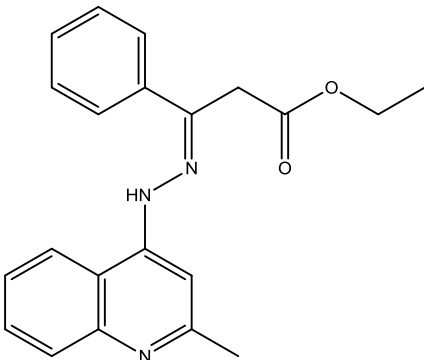
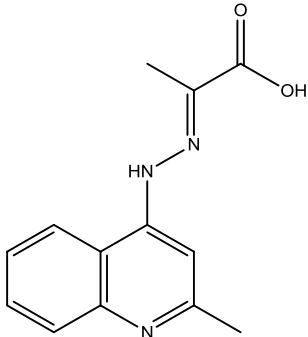
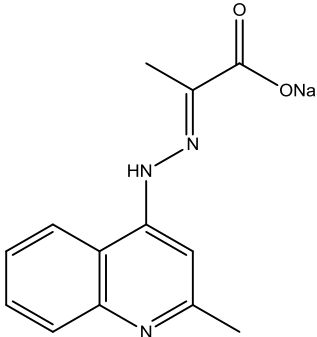
Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
2	 $C_{11}H_8ClN_3O_2$	250	180	1.83/ 1.47	-0.41	—
3	 $C_{11}H_7ClN_3O_2Na$	272	175	— /1.47	2.89	—
4	 $C_{12}H_{10}ClN_3O_2$	264	225	2.09/ 2.23	3.12	0.54
5	 $C_{13}H_{10}ClN_3O_4$	308	252	1.32/ 1.76	-3.37	—

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
6	 $C_{13}H_8ClN_3O_4Na_2$	352	267	– /1.34	4.18	–
7	 $C_{14}H_{12}ClN_3O_4$	322	257	1.27/ 1.91	-3.3	–
8	 $C_{14}H_{10}ClN_3O_4Na_2$	366	245	– /1.73	4.11	–
9	 $C_{15}H_{16}ClN_3O_2$	306	–	2.15/ 3.7	3.35	0.74

Кінець таблиці 3.1

1	2	3	4	5	6	7
10	 $C_{21}H_{21}N_3O_2$	347	—	4.1/ 4.8	3.83	0.64
11	 $C_{13}H_{13}N_3O_2$	243	233	1.75/ 1.95	-0.18	—
12	 $C_{13}H_{13}N_3O_2Na$	265	243	— /1.95	4.01	—

3.7 Біологічна активність за PASS-Online

Було проведено дослідження перспективності біологічної дії сполук (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх функціональних похідних (солей, естерів) за допомогою віртуального скринінгу використанням комп'ютерної системи PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Скринінг (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх функціональних похідних (солей, естерів) за допомогою програми PASS

№ сполуки	Формула	Біологічна активність ($P_a > 0,7$)
1	2	3
1	$C_{12}H_{11}N_3O_2$	Інгібітор кортикостероїдного бічного ланцюга ізомерази; Інгібітор тауриндегідрогенази; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор аспартат-фенілпіруват трансамінази
2	$C_{11}H_8ClN_3O_2$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор кортикостероїдного бічного ланцюга ізомерази; Інгібітор тауриндегідрогенази; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; Інгібітор нікотинатдегідрогенази; Інгібітор фталату 4,5-діоксигенази
3	$C_{11}H_7ClN_3O_2Na$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; Інгібітор фталату 4,5-діоксигенази
4	$C_{12}H_{10}ClN_3O_2$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор нікотинатдегідрогенази; Антипротозойний

Кінець таблиці 3.2

1	2	3
5	$C_{13}H_{10}ClN_3O_4$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; Інгібітор нікотинатдегідрогенази; Інгібітор фталату 4,5-діоксигенази; Інгібітор 4-гідроксипролін-епімерази; Лікування фобічних розладів
6	$C_{13}H_8ClN_3O_4Na_2$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор)
7	$C_{14}H_{12}ClN_3O_4$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор 2-гідроксихіноліну 8-монооксигенази; Інгібітор фруктози 5-дегідрогенази; Інгібітор нікотинатдегідрогенази; Інгібітор фталату 4,5-діоксигенази
8	$C_{14}H_{10}ClN_3O_4Na_2$	Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор)
9	$C_{15}H_{16}ClN_3O_2$	Інгібітор глікозилфосфатидилінозитолфосфоліпази D; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор)
10	$C_{21}H_{21}N_3O_2$	Інгібітор тауриндегідрогенази; Інгібітор амінодегідрогенази; Лікування передпухлинних станів; Циклічний інгібітор фосфодіестерази АМР; 1,4-інгібітор лактонази; Інгібітор глюконат 2-дегідрогенази (акцептора); Регулятор нуклеотидного обміну; Протиезематичний
11	$C_{13}H_{13}N_3O_2$	Інгібітор кортикостероїдного бічного ланцюга ізомерази; Інгібітор тауриндегідрогенази; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Регулятор нуклеотидного обміну
12	$C_{13}H_{13}N_3O_2Na$	Інгібітор кортикостероїдного бічного ланцюга ізомерази; Інгібітор тауриндегідрогенази; Інгібітор амінодегідрогенази; Інгібітор глюконат-2-дегідрогенази (акцептор); Інгібітор реакції Майяра

3.8 Ідентифікація отриманих сполук

У ^1H -спектрах ЯМР (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх функціональних похідних (солей, естерів) виявлено:

- 1) складний мультиплет протонів ароматичних ядер ($\delta=6,44-8,36$ м.д.).
- 2) сигнали протонів гідразину в четвертому положенні хінолінового циклу;
- 3) сигнали протонів замісників у гетероциклах.

Синглет протонів гідразину в четвертому положенні хінолінового циклу представлений в інтервалі $\delta = 10,36$ м.д.

Сигнали протонів замісників у гетероциклі представлені синглетом метильної групи у другому положенні $\delta = 2,53$ м.д.

Результати експериментальної ЯМР-спектроскопії представлені у Додатку А.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Охорона праці в галузі являє собою систему законодавчих актів, соціально-економічних, організаційних, технічних і лікувально-профілактичних заходів та засобів, що забезпечують безпеку, збереження здоров'я і працездатності людини в процесі праці.

Об'єктами дослідження були (2-метилхінолін-4-ілгідразон)-карбонові кислоти та їх солі. Досліди, необхідні для написання дипломної роботи, проводились у лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету. Небезпечними та шкідливими факторами є: хімічні реактиви, скляний посуд, електроприлади та електронагрівачі, робота з комп'ютером.

Перед початком роботи науковим керівником були проведені інструктажі з охорони праці за інструкціями №115, №158 і з пожежної безпеки за інструкцією №62.

I. Загальні вимоги до безпечного проведення робіт.

Для забезпечення максимального рівня безпеки під час роботи в хімічній лабораторії виконувалися вимоги техніки безпеки за ДСТУ 3789-98 «Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки».

Так як під час дослідів, передбачених темою дипломної роботи, використовувалися різноманітні органічні речовини (леткі речовини, органічні кислоти, розчинники), які за певних умов можуть забруднювати повітря, було виконано наступні дії:

- використання природної вентиляції;
- проведення робіт з леткими та отруйними речовинами у витяжній шафі [58].

Виробничий шум є критерієм безпечного проведення робіт в лабораторії, а отже підлягає нормуванню. Перед початком робіт були застосовані міри зниження рівню шуму за ДСН 3.3.6.037-99 «Санітарні норми виробничого шуму, ультразвуку та інфразвуку» і ДСТУ 2325-95 «Шум. Загальні вимоги

безпеки»:

- використання шумобезпечної техніки;
- застосування засобів і методів колективного засобу;
- застосування засобів індивідуального захисту .

Для забезпечення вібраційної безпеки використовувалися ДСН 3.3.6.039-99 «Державні санітарні норми виробничої, загальної та локальної вібрації» [59].

Для забезпечення безпечних умов проведення дослідів користувалися ДБН В.2.5-28-2006 «Природне і штучне освітлення». За його допомогою було нормовано природне та штучне освітлення лабораторії. Коефіцієнт природного освітлення повинен складати не менше 1,5 %.

II. Вимоги безпеки перед початком робіт.

Згідно правил техніки безпеки виконання експериментів, передбачених темою дипломної роботи, відбувалося під керівництвом наукового керівника.

Відповідно до НПАОП 73.1-1.11-12 «Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях» перед початком роботи потрібно одягнути спецодяг. Тип спецодягу і потреба його заміни визначається характером і складністю дослідів. Він зберігається окремо від верхнього одягу в індивідуальних шафах [60].

III. Вимоги безпеки під час роботи.

Безпека життєдіяльності під час виконання дослідів забезпечувалась НПАОП 73.1-1.11-12 «Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях».

1. В лабораторії кожен працівник повинен мати закріплене за ним робоче місце, яке він зобов'язаний підтримувати у чистоті під час виконання дослідів, а після закінчення роботи прибрати.

2. Необхідно дотримуватися правил безпеки при роботі зі скляними приладами:

- необхідно захищати руки рушником при зборі скляних приладів або з'єднанні окремих їх частин за допомогою каучуку або гуми;

– при закриванні колби, пробірки або іншої тонкостінної посудини пробкою, тримати посудину за верхню частину горловини ближче до місця, куди повинна бути вставлена пробка, при цьому захищаючи руку рушником.

3. При перенесенні посуду із гарячою рідиною потрібно користуються рушником; посуд при цьому тримають обома руками (однією за дно, а другою за горловину).

4. Нагрівати рідину в пробірці або іншому посуді потрібно за допомогою спеціальних утримувачів. При цьому хімічний посуд необхідно тримати так, щоб отвір був спрямований від себе і працюючих поруч.

5. Не можна закривати притертою пробкою нагрітий посуд поки він не охолоне.

6. При роботі з кислотами та лугами виконують наступні заходи техніки безпеки:

– всю роботу з концентрованими кислотами та лугами проводять у витяжній шафі;

– при приготуванні розчинів кислот, спочатку в посудину наливають необхідну кількість води, а потім додають кислоту; забороняється додавати воду в кислоту;

– при приготуванні розчинів лугів наважку поміщають у великий посуд з широким горлом, додають необхідну кількість води і ретельно перемішують; при цьому спостерігається нагрівання хімічного посуду;

– при кип'ятінні кислотних і лужних розчинів не можна щільно закривати посуд (пробірки і колби) пробкою до повного їх охолодження;

– концентровані кислоти відбирають із посуду тільки за допомогою спеціальної піпетки з грушею;

– концентровані кислоти і луги виливають у раковину після попередньої їх нейтралізації;

– при митті посуду хромовою сумішшю запобігають попаданню її на шкіру, одяг, взуття.

7. При роботі з легкозаймистими речовинами, такими як ефір, бензин, бензол, ацетон, спирт тощо, дотримуються наступних вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнених газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;
- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані із закритим електронагрівом.

8. Переливання рідин, окрім тих, що містять біологічний матеріал, виконують за допомогою лійки.

9. При змішуванні або розведенні речовин, що супроводжується виділенням тепла, використовують термостійкий хімічний посуд.

10. При закупорюванні пробками посудин із реактивами враховують їх властивості. Під дією таких реактивів, як спирт, бензол, ацетон, ефір гумові пробки сильно набухають, а під дією галогенів (бром, йод) втрачають еластичність. Саме тому хімічний посуд з даними реактивами слід закупорювати скляними притертими пробками. Посуд з розчинами лугів не можна закупорювати притертою пробкою, тому що карбонати, які утворюються між пробкою і горлом, щільно заклинюють пробку [61].

IV. Пожежна безпека.

Для забезпечення максимального рівня пожежної безпеки в лабораторії нами були використані «Правила пожежної безпеки в Україні».

В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння:

- вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії;
- покривало з вогнетривкого матеріалу;
- ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м²) і совком.

До них повинен бути забезпечений вільний доступ.

Загорання в лабораторії слід відразу ліквідувати. У разі пожежі необхідно:

- повідомити пожежну охорону;
- вжити заходів щодо евакуації людей з приміщення;
- вимкнути електромережу;

- використати засіб пожежогасіння відповідно до типу пожежі [62].

V. Правила електробезпеки.

Електричний струм є одним з найнебезпечнішим фактором при виконанні дослідів, передбаченими темою кваліфікаційної роботи. Під час роботи з електроприладами в хімічній лабораторії виконувалися правила електробезпеки згідно з ДНАОП 0.00-1.21.-98 «Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів».

В хімічній лабораторії потрібно використовувати електричні нагрівачі закритого типу. Використання іншого електричного обладнання можливе за умови його заводського виготовлення.

Для забезпечення захисту від випадкового дотику до струмоведучих частин необхідно застосовувати наступні способи і засоби:

- захисні оболонки;
- безпечне розташування струмоведучих частин;
- ізоляція струмоведучих частин (робоча, додаткова, посилена, подвійна);
- ізоляція робочого місця;
- мала напруга;
- захисне відключення;
- попереджувальна сигналізація, блокування, знаки безпеки.

Для забезпечення захисту від ураження електричним струмом при дотику до металевих частин, які не проводять струм, що можуть опинитися під напругою в результаті пошкодження ізоляції, застосовують такі способи:

- захисне заземлення;
- занулення;
- вирівнювання потенціалу;
- захисне відключення;
- ізоляція частин, які не проводять струм;
- мала напруга;
- контроль ізоляції;

- компенсація струмів замикання на землю;
- засоби індивідуального захисту.

Технічні засоби способи і засоби застосовують окремо або у поєднанні один з одним таким чином, щоб забезпечити максимальний захист [63].

VI. Техніка безпеки під час роботи на персональному комп'ютері (ПК).

Персональний комп'ютер – це складна апаратура, яка потребує акуратного й обережного ставлення до неї на всіх етапах експлуатації. Знання та виконання правил техніки безпеки сприяє уникненню нещасних випадків, а також гарантує збереження апаратури.

Під час написання кваліфікаційної роботи дотримувалися правил техніки безпеки, які викладені в розділі «Безпека при роботі з електронно-обчислювальними машинами (ЕОМ)» в підручнику «Охорона праці».

Перед початком роботи на комп'ютері необхідно отримати дозвіл на роботу в уповноважених осіб педагогічно-лаборантського складу. Під час роботи на комп'ютері необхідно:

- дотримуватися інструкції з експлуатації апаратури;
- працювати на клавіатурі чистими сухими руками, не натискаючи на клавіші без потреби чи навмання;
- працюючи з дискетами, оберігати їх від ударів, дії магнітного поля й тепла, правильно вставляти дискети в дисковод;
- коректно завершувати роботу з тим чи іншим програмним забезпечення.

Напруга живлення ПК складає 220 В і є небезпечною для життя людини. Тому необхідно знати та чітко виконувати ряд правил техніки безпеки.

При роботі з ПК забороняється:

- порушувати порядок увімкнення й вимикання апаратних блоків;
- працювати на комп'ютері у вологому одязі та вологими руками;
- класти на апаратуру сторонні предмети;

– торкатися екрана і тильного боку дисплея, проводів живлення та заземлення, з'єднувальних кабелів.

Під час роботи комп'ютера екран дисплея є джерелом електромагнітного випромінювання. Воно спричиняє руйнуванню зору, викликає втому, знижує працездатність. Зважаючи на ці фактори потрібно слідкувати за відстанню між очима користувача і екраном (60-70 см). Тривалість безперервної роботи за комп'ютером повинна складати не більше 40-45 хв.

Так як електронно-променева трубка дисплея використовує високу напругу і є джерелом електромагнітного випромінювання, то порушення вимог техніки безпеки може призвести до уражень електричним струмом, спричинити загоряння апаратури.

У разі появи горілого запаху, самовільного вимикання апаратури або незвичних звуків потрібно негайно повідомити про це обслуговуючий персонал та вимкнути комп'ютер [64].

VII. Вимоги безпеки в екстремальних ситуаціях. Перша медична допомога.

При написанні кваліфікаційної роботи можливе виникнення екстремальних ситуацій, які загрожують здоров'ю. А отже ми повинні вміти надати першу медичну допомогу. Для оволодіння певними навиками був використаний розділ «Надання першої допомоги при нещасних випадках» підручника «Основи охорони праці».

Ураження електричним струмом.

При ураженні потерпілого звільняють від контакту з електрострумом. Для цього вимикають джерело електроживлення, а якщо це неможливо, то скидають обірваний провід дерев'яним сухим предметом. При зупинці дихання роблять штучне дихання, яке не припиняють протягом певного часу. При зупинці серця – непрямий масаж серця. На електроопікову рану потрібно накласти стерильну пов'язку для попередження зараження. При необхідності госпіталізації потерпілого транспортують на носилках.

Отруєння лугами.

Ознаками є неприємний лужний смак у роті, кашель, печіння слизових оболонок очей і гортані, розширення зіниць, різка слабкість, загальні судоми. При появі таких симптомів потерпілому необхідно забезпечити приплив свіжого повітря, звільнити його від одягу, який ускладнює дихання, дати понюхати нашатирний спирт. У разі припинення дихання необхідно проводити штучне дихання.

Опіки шкіри.

При опіках шкіри I і II ступенів слід негайно покласти на уражене місце примочку зі спиртом, горілкою, одеколоном або слабким розчином калію перманганату. При опіках III-IV ступенів на уражені місця накладають стерильні пов'язки. При великих опіках використовують чисті, випрасувані простирадла. Потерпілого слід напоїти чаєм або мінеральною водою і терміново доставити до лікарні.

При сильних опіках потрібно перевірити дихання і роботу серця. Якщо відсутнє дихання чи пульс, потрібно негайно зробити штучне дихання рот в рот і масаж серця. Потрібно переконатися, чи не перебуває потерпілий в стані шоку. Після цього промивають уражену ділянку тіла чистою водою; при відсутності достатньої кількості води опік накривають вологим тампоном. Категорично забороняється змазувати опік кремом або маззю для уникнення появи твердої шкірки. Дозволяється використовувати дезінфікуючі засоби. На опік необхідно накласти чисту стерильну пов'язку [65].

Отже, під час виконання дослідів, передбачених темою дипломної роботи, були практично використанні знання, отримані під час проходження курсу «Охорона праці в галузі». Їх застосування дозволило забезпечити максимальний рівень безпеки при роботі з реактивами, електроприладами, персональним комп'ютером.

ВИСНОВКИ

1. Проведено огляд наукової літератури щодо методів синтезу і біологічної активності похідних 4-гідразінохінолінів. Визначено перспективні методики синтезу 4-гідразінохінолінів.

2. Вдосконалено методику синтезу 4-гідразінохінолінів шляхом нуклеофільного заміщення хлорогетерилів із гідразингідратом, підібрано оптимальний розчинник та час проведення цієї реакції. Розроблено методику мікрохвильового синтезу 4-гідразінохінолінів.

3. Розроблено методи синтезу гідразонів реакцією нуклеофільного заміщення 4-гідразінохінолінів з оксокислотами в середовищі метанолу. Отримано солі (2-метилхінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот нейтралізацією останніх у лужному середовищі. А також розроблено методи естерів (хінолін-4-іл)гідразинілідів. Проведено ідентифікацію отриманих сполук хімічними реакціями та за допомогою спектроскопії ^1H ЯМР.

4. Визначено фізико-хімічні показники синтезованих речовин: теоретично ($\log P$, $\log D$) та експериментально (температура плавлення, R_f).

Визначено за допомогою комп'ютерної програми PASS Online їх перспективність, як потенційних біологічно активних речовин.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Провести дослідження інших (хінолін-4-ілгідразон)-карбонових кислот та їх функціональних похідних, вивчити їх експериментально (*in vitro*) та хеометрично (*in silico*) з метою збільшення вибірки досліджених речовин і виявлення перспективних молекулярних дескрипторів, для виявлення найбільш біологічно активних сполук цього ряду.

Отримані результати можуть бути впроваджено для викладання студентам-хімікам відповідних розділів у дисциплінах освітньої програми Хімія, бакалавр «Хеометричні та статистичні методи досліджень» та освітньої програми Хімія, магістр «Сучасні методи досліджень в хімії».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Романенко Я. І., Лагрон А. В. Похідні 4-гідразиноїноліну та їх біологічна активність (огляд літератури). *Біологія та валеологія*. 2020. № 21. С. 6-14.
2. Лагрон А. В. Хемометричні дослідження похідних 4-гідразиноїноліну. VIII регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» : збірник тез (30 листопада 2019 року). Запоріжжя : Сору Art, 2019. С. 16-18.
3. Лагрон А. В., Сільванович О. О. Методи *in silico* при пошуку потенційних протирадіаційних субстанцій. «Молода наука-2020» : збірник наукових праць студентів, аспірантів і молодих вчених (м. Запоріжжя, 13-15 квітня 2020 р.). Запоріжжя : ЗНУ, 2020. Т. 3. С. 280-281.
4. Грищук Л. В. Синтез 2,3,4,6-заміщених хінолінів та їх біологічні властивості. *Вісник ОНУ*. 2007. Т. 12. № 2. С. 144-161.
5. Jayram J. Synthesis of quinoline derivatives by a Döebner-von Miller reaction using a Ag(I)-exchanged Montmorillonite K10 catalyst : diss. ... degree of master of science (In Chemistry). 2016. 151 p.
6. Завгородній М. П., Бражко О. А., Омелянчик Л. О. Біологічна активність нових 4-тіопохідних хіноліну. *Актуальні питання біології, екології та хімії*. 2009. Т. 1. № 1. С. 86-97.
7. Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений : пер. с англ. Москва : Мир. 1996. 464 с.
8. Падейская Г. Н. Антибактериальные препараты. Группа хинолонов/фторхинолонов : практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск : МАКМАХ, 2007. С. 94-100.

9. Генчева В. І., Омелянчик Л. О., Бражко О. А. Біологічна активність S-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну. *Вісник ДоНУ*. 2010. № 2. С. 224-228.

10. Генчева В. І., Пархоменко М. В. Перспективність пошуку біологічно активних речовин серед похідних хіноліну та комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності. *Актуальні питання біології, екології та хімії*. 2017. Т. 14. № 2. С. 70-81.

11. Гейн В. Л., Марьясов М. А., Гейн Л. Ф. Синтез 6-амино- и 6-гидрокси-1-арил-2-(тиазол-2-ил)-9-(2-тиеноил)-1,2-дигидро-3Н-пирроло [3,4-*b*]хинолин-3-онов. *Химия гетероциклических соединений*. 2014. № 12. С. 1841-1846.

12. Бугаев П. А., Антушевич А. Е., Рейнюк В. Л., Башарин В. А., Зацепин В. В. Гидразин и его производные : токсикологическая характеристика. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 4.

13. Абдурахманов Э. И., Саттарова М. Д. Полупроводниковый сенсор гидразина. *Вестник науки и образования. Серия: Научно-методический журнал*. 2015. Вып. 2. С. 9-13.

14. Иванова Л. А. Влияние ракетного топлива на организм человека на объектах его использования, хранения и утилизации. *Россия молодая 2015. Серия: Передовые технологии в промышленность*. Вып. 3. С. 153-158.

15. Лавриненко И. А., Лавриненко В. А. 1,1-диметилгидразин: мутагенные и общетоксические свойства. *Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина*. 2012. Т. 10. № 3. С. 229-236.

16. Справочник лекарств РЛС : инструкция, применение и описание вещества Изониазид [Электронный ресурс]. Режим доступа : http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_627.htm (дата обращения: 20.04.2016).

17. Бун М. М. Морфофункциональные изменения у экспериментальных животных при воздействии изониазида и изониазида с витамином В6. *Вестник*

бурятской государственной сельскохозяйственной академии имени В. Р. Филиппова. 2008. № 4. С. 3-9.

18. Иванова Д. А. Нежелательные побочные реакции при лечении больных туберкулёзом. *Туберкулёз и болезни лёгких*. 2011. Т. 88. №. 6. С. 60-69.

19. Лукьянчук В. Д., Внукова М. А. Противотуберкулёзные средства: Побочные реакции и осложнения фармакотерапии. *Украинский медицинский альманах*. 2008. Т. 11. № 3. С. 205-207.

20. Суханов Д. С., Оковитый С. В. Гепатотропные средства в терапии поражений печени противотуберкулёзными препаратами. Санкт-Петербург : Тактик-Студио, 2012. 60 с.

21. Miyaji Y., Yoshimura S., Sakai N., Yamagami H., Egashira Y., Shirakawa M. Effect of edaravone on favorable outcome in patients with acute cerebral large vessel occlusion: subanalysis of RESCUE-Japan Registry. *Neurol. Med. Chir.* 2015. Vol. 55. №3. P. 241-247.

22. Grady D. A Second Drug Is Approved to Treat A.L.S. [*The New York Times*](#). 2017.

23. Tacrine: DrugBank. URL: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00382>

24. Prohibited List. *World Anti-Doping Agency*. 14 November 2013.

25. All About Meldonium, the Banned Drug Used by Sharapova. *New York Times*. Associated Press. 8 March 2016.

26. Sjakste N., Gutcaits A., Kalvinsh I. Mildronate : an antiischemic drug for neurological indications. *CNS Drug Reviews*. 2004. Vol. 11 № 2. P. 151-168.

27. Dambrova M., Makrecka-Kuka M., Vilskersts R., Makarova E., Kuka J., Liepinsh E. Pharmacological effects of meldonium: Biochemical mechanisms and biomarkers of cardiometabolic activity. *Pharmacological Research*. 2016. Vol. 113. P. 771-780.

28. Zvejniece L., Svalbe B., Makrecka M., Liepinsh E., Kalvinsh I., Dambrova M. Mildronate exerts acute anticonvulsant and antihypnotic effects. *Behavioural Pharmacology*. 2010. Vol. 21. № 5-6. P. 548-555.

29. Kuka J., Vilskersts R., Cirule H., Makrecka M., Pugovics O., Kalvinsh I., Dambrova M., Liepinsh E. The cardioprotective effect of mildronate is diminished after co-treatment with L-carnitine. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2012. Vol. 17. № 2. P. 215-222.

30. Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2002. Vol. 12. № 6. P. 275-279.

31. Мартыновский А. А., Бражко А. А., Булах В. Г., Панасенко Т. В., Самура Б. А., Красных Е. А. Синтез и биологическая активность бензоилметилтиопроизводных пиридина, хинолина и акридина. *Хіміко-фармацевтичний журнал*. 1991. Т. 25. № 4. С. 20-22.

32. Синяк Р. С., Коваленко С. І., Панасенко О. І., Бражко О. А., Панасенко Т. В., Стеблюк П. М. Синтез і протимікробна активність іліденгідразинів 2-гідразинохіноліну та 4-гідразинохіназоліну. *Фармацевтичний журнал*. 1997. № 1. С. 76-79.

33. Коваленко С. І., Бражко О. А., Мазур І. А. Синтез, фізико-хімічні властивості $\alpha(\beta)$ -[S-(4-хіназоліл)]-, [S-(4-хіноліл)]-тіоалкілкарбонових кислот та їх ефірів. *Фізіологічно активні речовини*. 2002. № 2. С. 15-19.

34. Kouznetsov V. V., Gómez-Barrio A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. *Eur. J. Med. Chem*. 2009. № 44. P. 3091-3113.

35. Омелянчик Л. О., Бражко О. А., Завгородній М. П., Рильський О. Ф., Коваленко Д. С., Петруша Ю. Ю., Корж Є. О. Звіт про науково-дослідну роботу: Синтез та властивості гетерилгідразонів біогенних оксосполук (заклучний). Запорізький національний університет, Україна, 2011 р. 23 с.

36. Ferreira M. L., Goncalves R. S. B., Cardoso L. N. F., Kaiser C. R., Candea A. L. P., Henriques M. G. M. O., Lourenco M. C. S., Bezerra F. A. F. M., de Souza, M. V. N. Synthesis and antitubercular activity of heteroaromatic isonicotinoyl and 7-chloro-4-quinolinyl hydrazone derivatives. *The Scientific World Journal*. 2010. Vol.10. P. 1347-1355.

37. Duval A. R., Carvalho P. H., Soares M. C., Gouvêa Daniela P., Siqueira Geonir M., Lund Rafael G., Cunico Wilson. 7-Chloroquinolin-4-yl Arylhydrazones Derivatives: Synthesis and Antifungal Activity. *The Scientific World Journal*. 2011. Vol. 11. P. 1489-1495.
38. K. Rama Devi, K.S.K. Rao Patnaik, D. Ashok, Raju Bathula, Satla Shobha Rani, B. Vasudha. Synthesis of different quinoline derivatives by microwave irradiation method. *J Global Trends Pharm Sci*. 2017. Vol. 8. № 1. P. 3609-3613.
39. Омелянчик Л. О., Бражко О. А., Завгородній М. П., Коваленко Д. С. Біологічна активність похідних 2- і 4-гідразінохінолінів. *Вісник ЗДУ*. 2004. № 2. С. 108-112.
40. Дилітієва сіль 2-метилхінолін-4-ілгідразону α -кетоглутарової кислоти, що проявляє депримируючу активність: пат. 78456 України. МПК: [C07D 215/00](#), [C07D 215/38](#). опубл. [15.03.2007](#), 3 с.
41. Коваленко С. І., Синяк Р. С., Панасенко О. І. Синтез і протимікробна активність іліденгідразинів 2-гідразінохіноліну та 4-гідразінохіназоліну. *Фармац. журн*. 1997. № 1. С. 76-79.
42. Scotti L., Scotti M. T. Editorial Chemometrics in Drug Discovery. *Combinatorial chemistry and high throughput screening*. 2015. Vol. 18. № 7. P. 1805-1816.
43. Ekins S., Mestres J., Testa B. In silico pharmacology for drug discovery: applications to targets and beyond. *Br J Pharmacol*. 2007. Vol. 152. № 1. P. 21-37.
44. Бражко О. А., Омелянчик Л. О., Завгородній М. П., Мартиновський О. О. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів : монографія. Запоріжжя: ЗНУ, 2013. С. 236.
45. Бражко О. А., Корнет М. М., Завгородній М. П. Антиоксидантна активність 4-тіопохідних хіноліну у дослідях in vitro. *Вісник ДоНУ. Серія А : Природничі науки*. 2009. № 2. С. 294-298.
46. Brazhko O. O. The biological activity of 4-thioquinolines (review). *Вісник ЗНУ. Серія : Біологічні науки*. 2014. № 2. С. 225-234.

47. Omelianchyk L. O., Brazhko O. A., Zavgorodniy, M. P., Petrusha, Yu. Yu. Biological activity S-derivatives azaheterocycles : monograph; Zaporizhzhia National University : Zaporizhzhya, 2018. 230 p.

48. Генчева В. І. Біологічно активні речовини серед 4-S-заміщених похідних хіноліну. *Сучасні проблеми біології екології та хімії* : тези доп. IV міжн. наук.-практ. конф., 13-15 травня 2015 р. м. Запоріжжя, 2015. С. 172-173.

49. Brazhko, A., Zavgorodniy, M., Karpun, E., Brazhko, E., Romanenko, Y., and Bogdan, A. Хемометричні методи дослідження біологічної активності похідних хіноліну. *ScienceRise*. 2019. Vol. 54. № 1. P. 36-42.

50. PASS-Online. URL: Way2Drug - main (pharmaexpert.ru)

51. Державна Фармакопея України. Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-е вид. Доповнення 3. Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2018. С. 41.

52. Продукты химические органические. Методы определения интервала температуры плавления: ГОСТ 18995.3-73. [Действующий от 01.07.74]. Москва : Министерство химической промышленности СССР, 1974. 14 с.

53. Реактивы. Метод тонкослойной хроматографии: ГОСТ 28366-89. [Действующий от 01.01.91]. Москва : Стандартинформ, 2008. 8 с.

54. Микроволновой синтез. URL : Микроволновой синтез (spbu.ru)

55. Dudley G. B., Richert R., Stiegman A. E. On the existence of and mechanism for microwave-specific reaction rate enhancement. *Chem. Sci*. 2015. Vol. 6. P. 2144-2152.

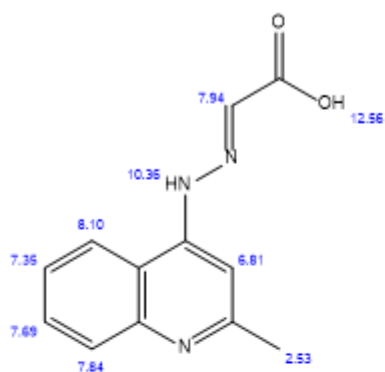
56. Chen P.-K., Rosana M. R., Dudley G. B., Stiegman, A. E. J. Parameters affecting the microwave-specific acceleration of a chemical reaction. *Org. Chem*. 2014. Vol. 79. P. 7425-7436.

57. Hunt J., Ferrari A., Lita A., Crosswhite M., Ashley B., Stiegman A. E. J. Microwave-specific enhancement of the carbon-carbon dioxide (boudouard) reaction. *Phys. Chem*. 2013. Vol. 51. P. 26871-26880.

58. Шкідливі речовини. Класифікація і загальні вимоги безпеки: ДСТУ 3789-98. [Чинний від 14-05-99]. Київ : Держспоживстандарт України, 1999. С. 7-9.
59. Шум. Загальні вимоги безпеки : ДСТУ 2325-95. [Чинний від 01-01-95]. Київ : Держспоживстандарт України, 1997. С. 76-78.
60. Державні санітарні норми виробничої, загальної та локальної вібрації : ДСН 3.3.6.039-99. Київ : Міністерство охорони здоров'я України, 1999. 10 с.
61. Природне і штучне освітлення : ДБН В.2.5-28-2006. [Чинний від 2008–10–01]. Київ : Мінрегіонбуд України, 2008. С. 5.
62. Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях : НПАОП 73.1-1.11-12. [Чинний від 2012–09–25]. Київ : Міністерство юстиції України, 2012. С. 25, 27-28.
63. Правила пожежної безпеки в Україні. Київ : Форт, 2012. С. 37-38.
64. Грибан В. Г., Негодченко О. В. Охорона праці: навчальний посібник. Київ : Центр учбової літератури, 2009. С. 204-206.
65. Васильчук М. В., Винокуров Л. Е., Тесленко М. Я. Основи охорони праці. Київ : Просвіта, 1997. С. 87-93.

Додаток А

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

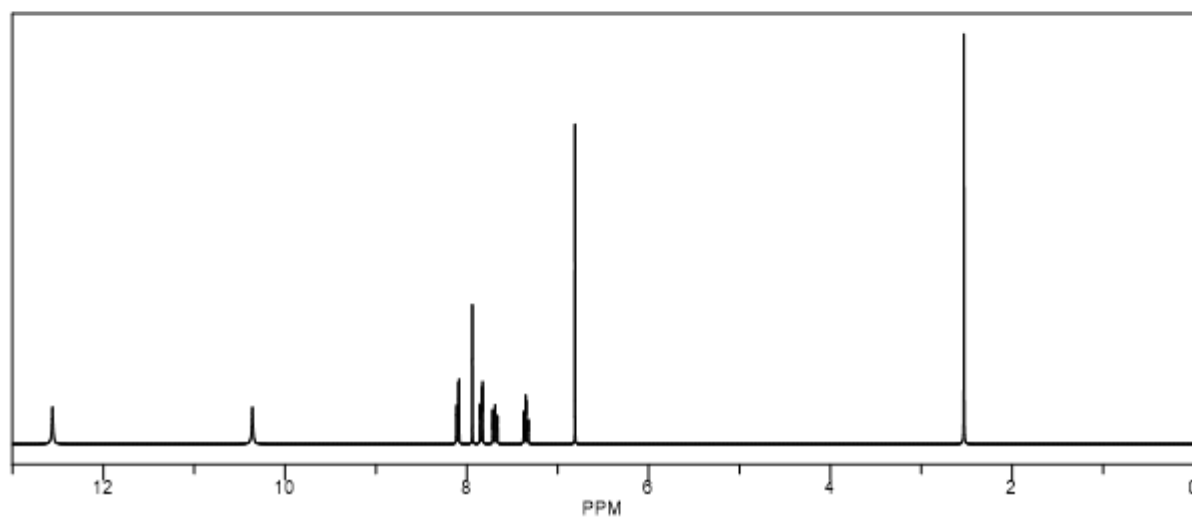
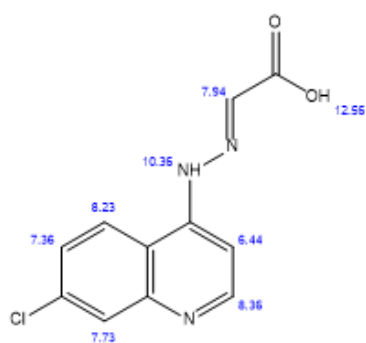


Рисунок А.1 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр Сполука **1**

ChemNMR ¹H Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

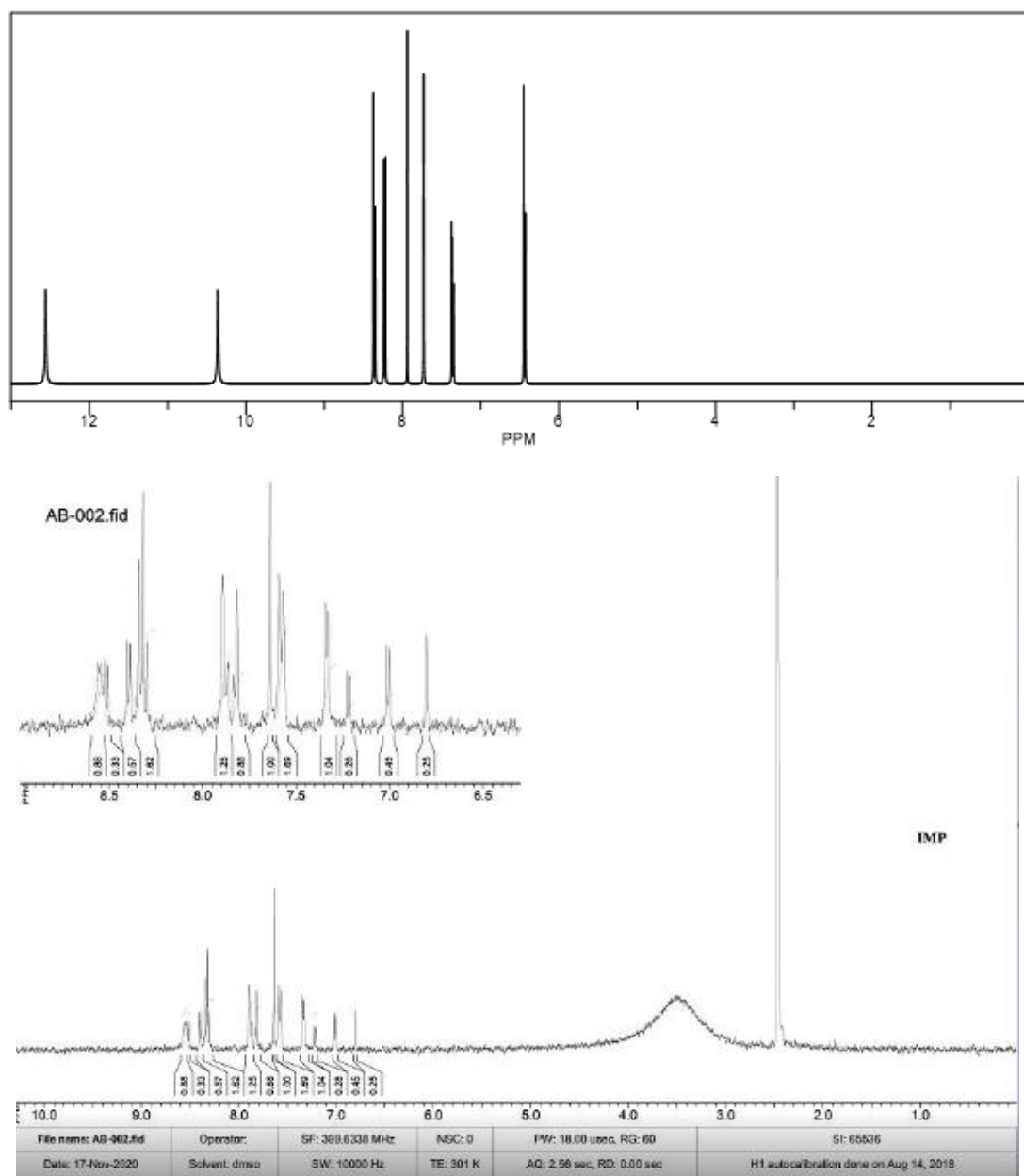
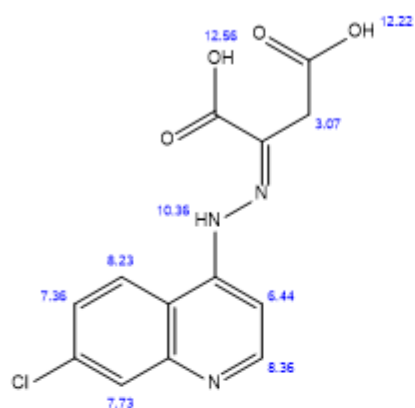


Рисунок А.2 – Теоретичний ¹H ЯМР-спектр Сполука 2

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

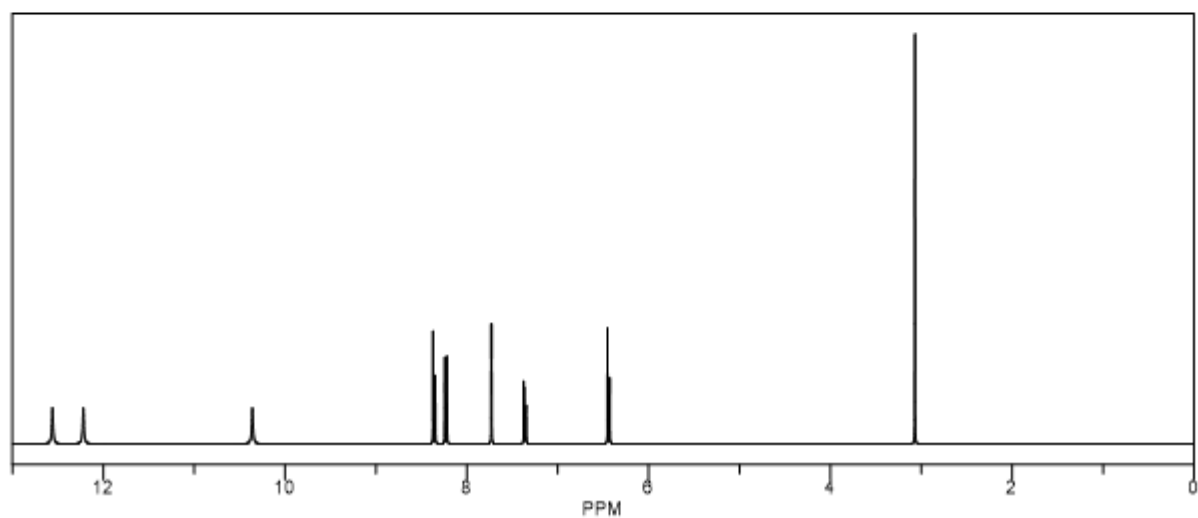
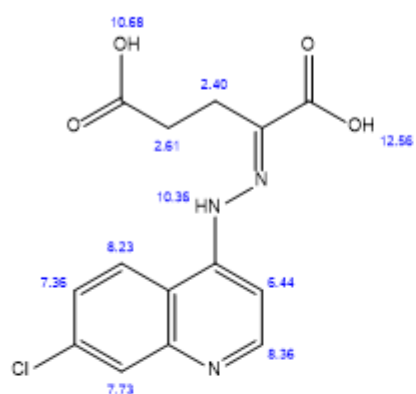


Рисунок А.3 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр Сполука 5

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

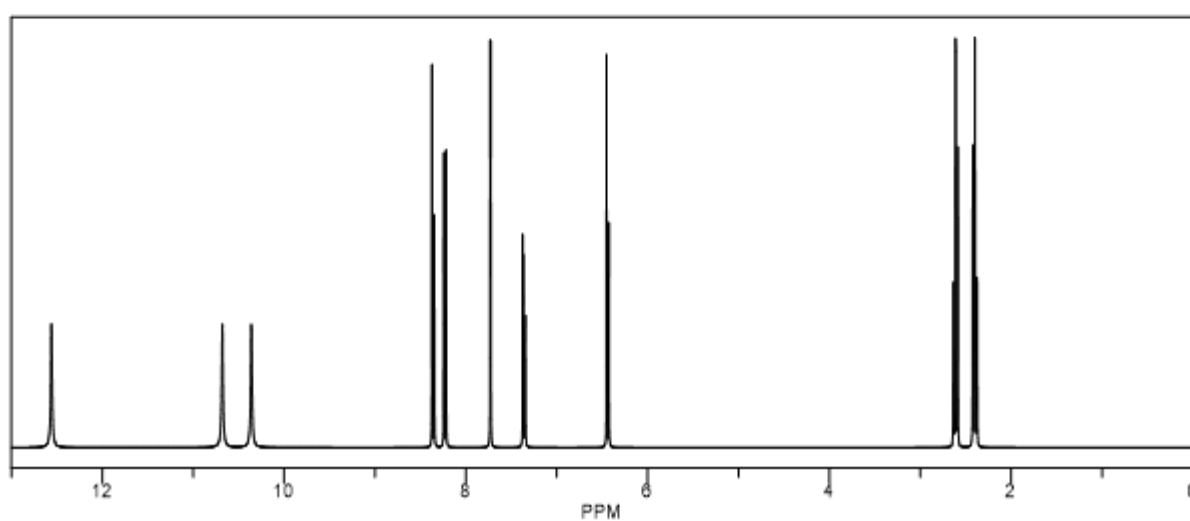
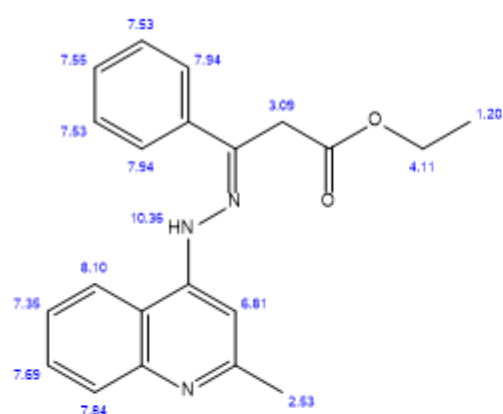


Рисунок А.4 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр Сполука 7

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

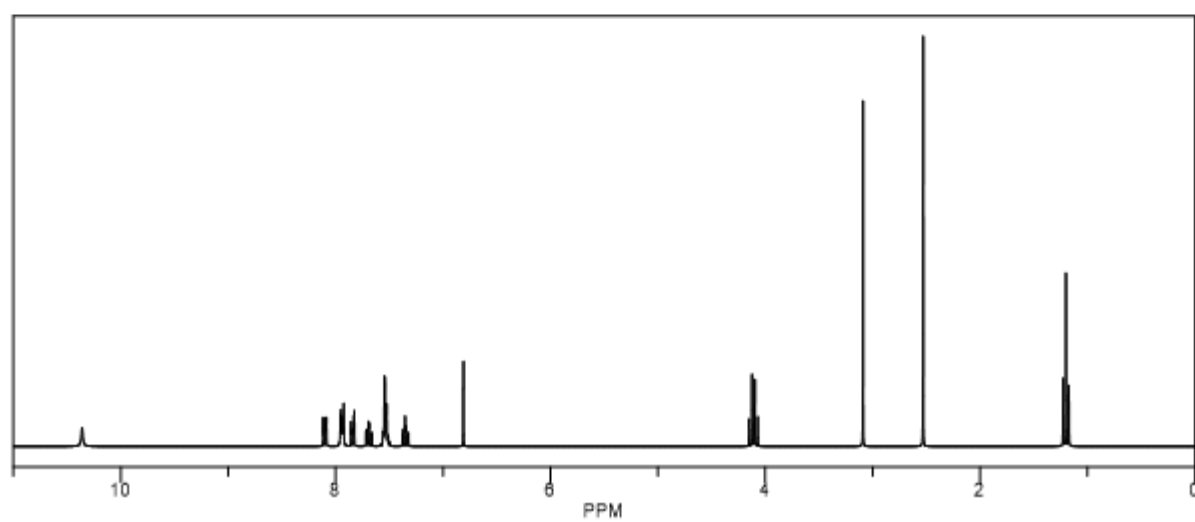
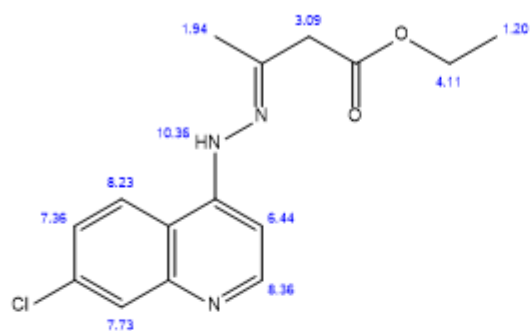


Рисунок А.5 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр Сполука **10**

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: good, medium, rough

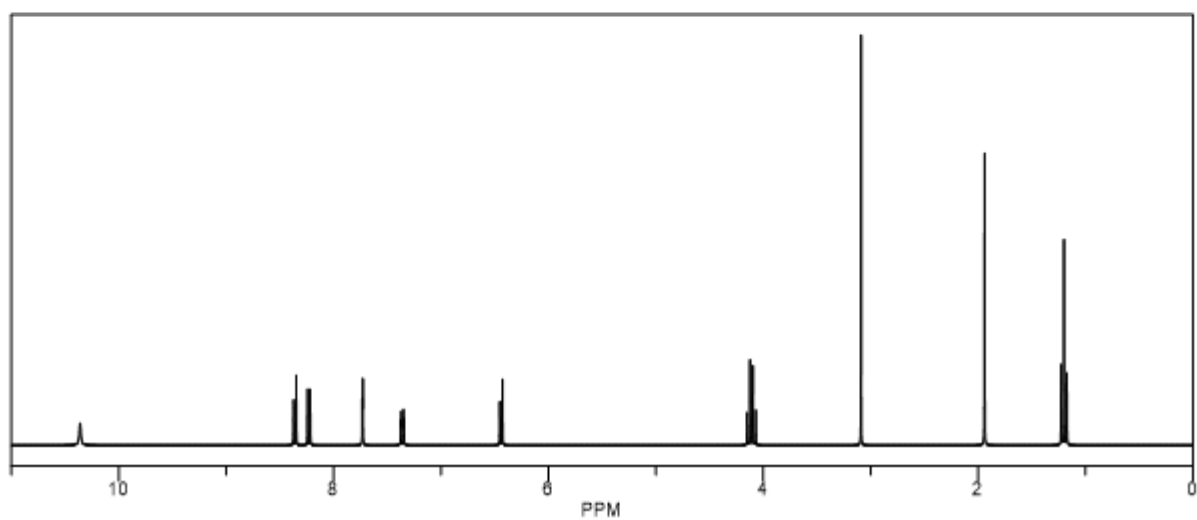
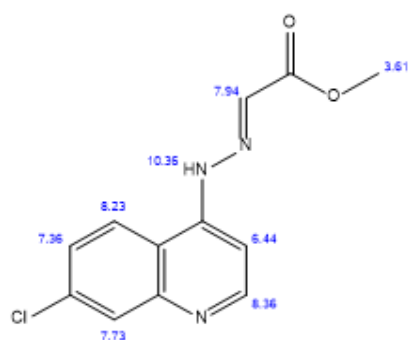


Рисунок А.6 – Теоретичний ^1H ЯМР-спектр Сполука 9

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: **good**, **medium**, **rough**

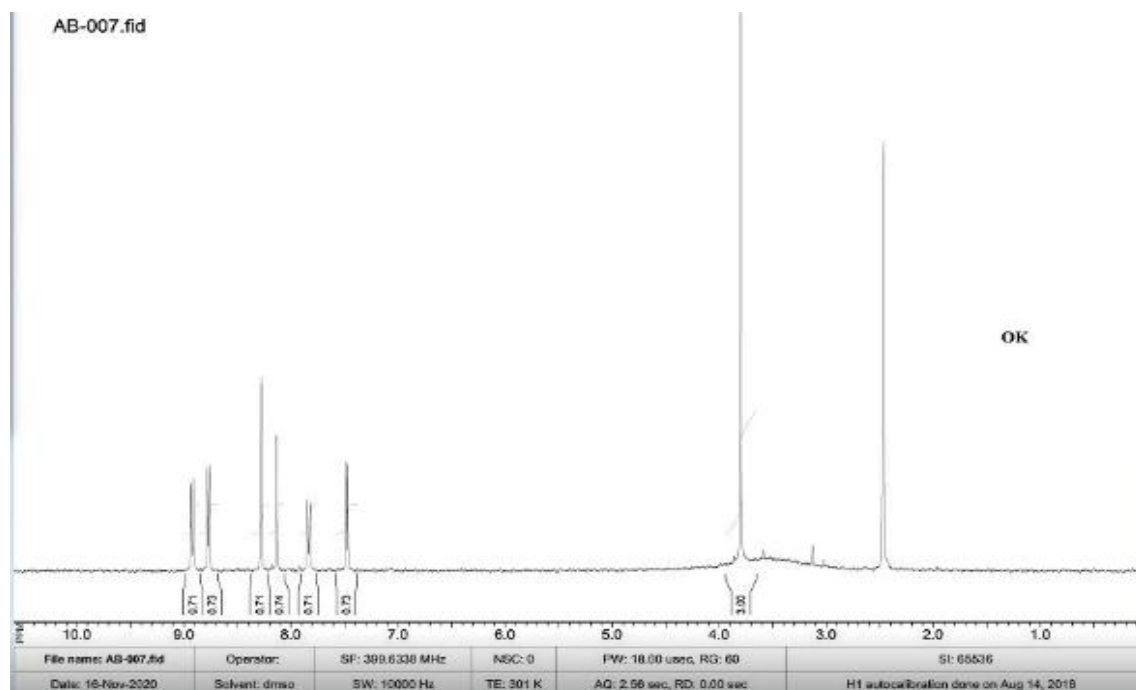
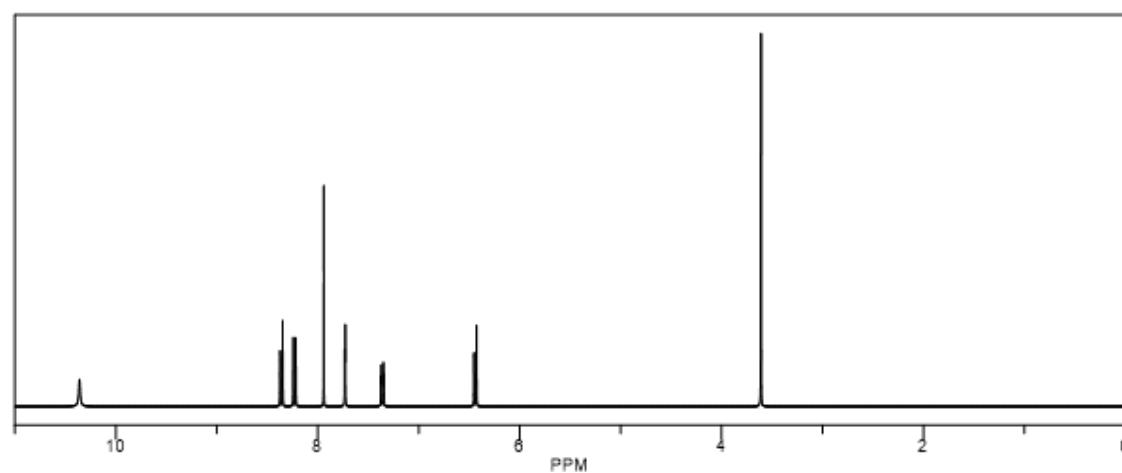
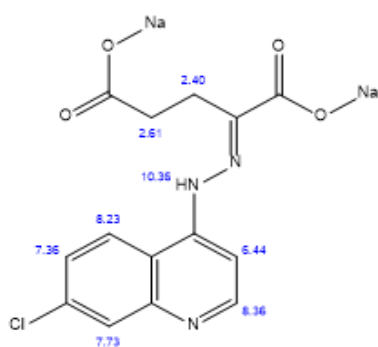


Рисунок А.7 – Теоретичний та експериментальний ^1H ЯМР-спектр
Сполука 4

ChemNMR ^1H Estimation



Estimation quality is indicated by color: **good**, **medium**, **rough**

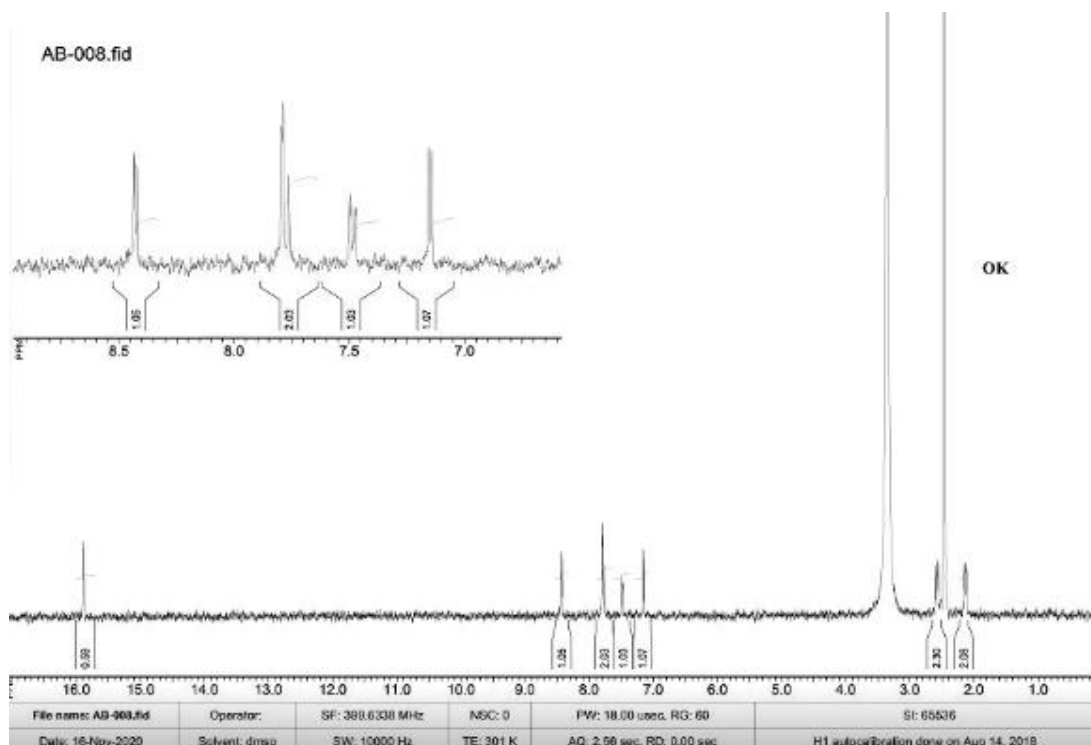
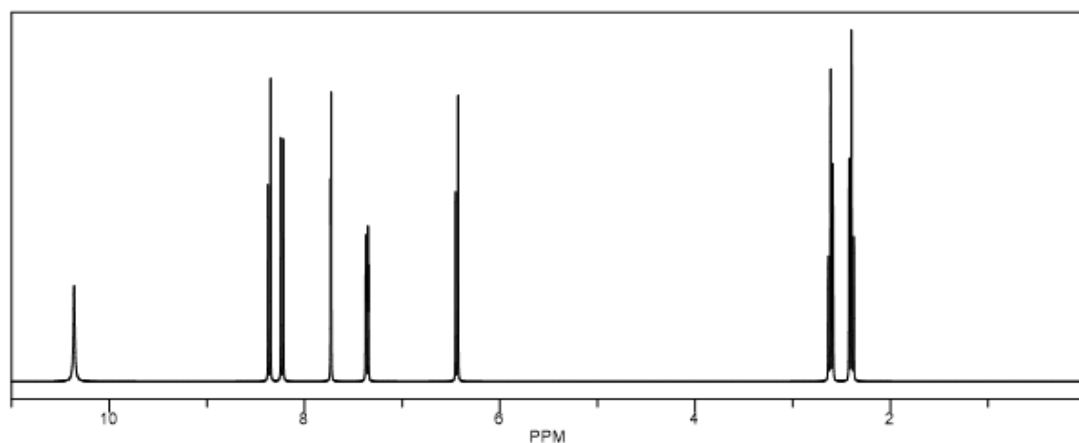


Рисунок А.8 – Теоретичний та експериментальний ^1H ЯМР-спектр
Сполука 8