

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

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проект
магістра**

на тему ПЕРСПЕКТИВНІ РАДІОЗАХИСНІ АГЕНТИ НА БАЗІ 6-ЕТОКСИ-2-R-4-ТІОХІНОЛІНІВ: ОПТИМІЗАЦІЯ СИНТЕЗУ, ІДЕНТИФІКАЦІЯ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Виконав: студент 2 курсу, групи 8.1022
спеціальності 102 Хімія

освітньої програми Хімія

Внуков Д.Д.

Керівник доцент, к.б.н. Корнет М.М.

Рецензент Бражко О.А., завідувач кафедри хімії,
д.б.н., професор

Запоріжжя
2023

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

«17» жовтня 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТЦІ

Внукова Дениса Дмитровича

-
1. Тема роботи Перспективні радіозахисні агенти на базі 6-етокси-2-Р-4-тіохінолінів: оптимізація синтезу, ідентифікація та фізико-хімічні характеристики
-
- керівник роботи Корнет Марина Миколаївна, к.б.н., доцент
затверджена наказом ЗНУ від « 01 » травня 2023 р. № 644-с
2. Строк подання студентом роботи 9 грудня 2023 року
3. Вихідні дані до роботи огляд наукової літератури, щодо прогресу в дослідженні радіозахисних агентів та методів синтезу похідних хіноліну
4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): змоделювати та провести аналіз фізико-хімічних та спектральних характеристик а також потенціал в якості радіозахисних агентів досліджуваних сполук. Визначити пріоритетні сполуки для дослідження та синтезу
5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 13. таблиць, 23 рисунків.
6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Перетяцько В.В., к.пед.н., доцент	жовтень 2022	травень 2023

7. Дата видачі завдання 17 жовтня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи	травень – серпень 2023	Виконано
2.	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи	серпень – вересень 2023	Виконано
3.	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки). Написання відповідного розділу роботи	жовтень 2023	Виконано
4.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи	листопад-грудень 2023	Виконано
5.	Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2023	Виконано
6.	Захист кваліфікаційної роботи	грудень 2023	Виконано

Студент

Д.Д. Внуков

Керівник роботи

М.М. Корнет

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

В.В. Перетяцько

РЕФЕРАТ

В роботі 70 сторінки, 13. таблиць, 23 рисунків, було використано 52 літературних джерела, із них 51 іноземною мовою.

Об'єкт дослідження – сполуки похідні 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну.

Предмет дослідження – фізико-хімічні та спектральні характеристики сполук похідних 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну, а також їх можливе використання в якості радіопротекторних засобів.

Мета: аналіз потенційних фізико-хімічних та спектральних властивостей сполук похідних 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну, а також передбачення їх можливого використання в якості радіопротекторних засобів і вибір найбільш перспективних сполук.

Було *in silico* вивчено вплив замісників 6-му положенні хіноліну у структурі 2-((2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну та відповідних їм похідних N-(2-((2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду на їх фізико-хімічні властивості та спектральні характеристики, а також можливе використання сполук в якості радіопротекторів.

Методи дослідження – теоретичний, розрахунковий, експериментальний, органічний синтез, спектральні методи (ЯМР-спектроскопія), математичні розрахунки, біологічний віртуальний скринінг.

Фізико-хімічні властивості в сполук похідних 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну визначались за допомогою комп'ютерних програм ChemDraw2021, MedChem Designer, онлайн ресурсу ADMETlab 2.0. Токсичність була передбачена за допомогою онлайн ресурсів pkCSM, GUSAR. За допомогою PassOnline було передбачено потенціал сполук в якості радіопротекторів.

РАДІОПРОТЕКТОРИ, ХІНОЛІН, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ, СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ, ТОКСИЧНІСТЬ, БІОЛОГІЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

ABSTRACT

The work has 70 pages, 13 tables, 23 figures, 52 literary sources were used, 51 of them in a foreign language.

The object of research is compounds derived from 2-(quinolin-4-ylthio)ethan-1-amine.

The subject of the research is the physicochemical and spectral characteristics of compounds of 2-(quinolin-4-ylthio)ethan-1-amine derivatives and their possible use as radioprotective agents.

Purpose: analysis of potential physicochemical and spectral properties of compounds derived from 2-(quinolin-4-ylthio)ethan-1-amine, as well as prediction of their possible use as radioprotective agents and selection of the most promising compounds.

The effect of substituents at the 6th position of quinoline in the structure of 2-((2-phenylquinolin-4-yl)thio)ethan-1-amine and their corresponding N-(2-((2-methylquinolin-4-yl) derivatives) was studied in silico)thio)ethyl)benzamide on their physical and chemical properties and spectral characteristics, as well as the possible use of compounds as radioprotectors.

Research methods – theoretical, computational, experimental, organic synthesis, spectral methods (NMR spectroscopy), mathematical calculations, biological virtual screening.

The physicochemical properties of compounds of 2-(quinolin-4-ylthio)ethan-1-amine derivatives were determined using the computer programs ChemDraw2021, MedChem Designer, online resource ADMETlab 2.0. Toxicity was predicted using pkCSM, GUSAR online resources. With the help of PassOnline, the potential of compounds as radioprotectors was predicted.

RADIOPROTECTORS, QUINOLINE, PHYSICOCHEMICAL
PROPERTIES, SPECTRAL CHARACTERISTICS, TOXICITY, BIOLOGICAL
POTENTIAL

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	5
ВСТУП	6
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	9
1.1 Іонізуюче випромінювання.....	9
1.2 Дія випромінювання на організм	10
1.3 Захист від іонізуючого випромінювання.....	12
1.4 Радіопротектори	14
1.4.1 Уловлювачі вільних радикалів	14
1.4.2 Антиоксиданти	15
1.4.3 Модулятори клітинного циклу	16
1.4.4 Протектори ДНК.....	17
1.4.5 Індуктори аутофагії	18
1.4.6 Сонцезахисні засоби	19
1.5 Синтез похідних хіноліну	20
2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1 Об'єкт дослідження	26
2.2 ЯМР спектроскопія	28
2.3 Передбачення властивостей за допомогою комп'ютерних технологій.	30
2.3.1 Графічний редактор ChemDraw	30
2.3.2 MedChem Designer	31
2.3.3 ADMETlab 2.0	32
2.3.4 pkCSM	32

2.3.5 GUSAR	33
2.3.6 PASS	33
2.4 Мікрохвильовий синтез	34
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	36
3.1 Фізико-хімічні характеристики	36
3.2 Спектральні характеристики 2-((6-R-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів.....	44
3.3 Біологічний потенціал 2-((6-R-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N- (2-((6-R-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів	50
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ	57
ВИСНОВКИ.....	61
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	62
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	63

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

HBDH – кількість протонів донорів водневих зв'язків OH та NH

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

logP – коефіцієнт розподілу октанол/вода (коефіцієнт ліпофільності)

MR – індекс молярної рефракції

RuleOf5 – кількість порушень правила 5 Ліпінські

UVA – ультрафіолетові промені А

UVB – ультрафіолетові промені В

АФА – активні форми азоту

АФК – активні форми кисню

Гр – грей

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІВ – іонізуюче випромінювання

МВ – мікрохвильове випромінювання

СОД – супероксиддисмутаза

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ЯМР – ядерно магнітний резонанс

ВСТУП

Використання іонізуючого випромінювання зростає з кожним днем для різноманітних цілей, таких як: виробництво ядерної енергії, розробка, виробництво та стерилізація харчових продуктів а також його клінічне застосування для діагностики та лікування раку.

Ризик радіаційного опромінення зростає головним чином із збільшенням використання іонізуючого випромінювання для атомних електростанцій.

Так загалом у всьому світі розташовано 411 ядерних реакторів (104 з них у країнах Європейського союзу), середній вік яких становить 31 рік

Навіть без росту населення потреба в енергії тільки зростає. Однак, кількість викопного палива(вуглеводнів) обмежена. Також, через необхідність попередження зміни клімату, людству поступово необхідно знижувати кількість енергії, яка добувається завдяки спаленню вуглеводнів.

Відновлювальні джерела енергії покликані вирішити цю проблему, але повністю задовольнити потреби людства вони ніяк не можуть.

Саме тому людству необхідна ядерна енергетика. Кількість палива для неї достатньо на мільйони років. Ядерна енергетика дозволить задовольнити потреби в енергії значної частини людства.

Це також означає, що ризики ураження людей іонізуючим випромінюванням зростають. Слід також не забувати про можливі операції в космосі.

Таким ризик опромінення для людей, особливо працівників певних галузей сильно зростає.

Високоенергетичне випромінювання становить велику загрозу для живих організмів. Воно пошкоджує ДНК і може призводити до небезпечних для здоров'я та життя наслідків.

Є багато можливих джерел випромінювання і не всі можливо уникнути. Тому потреба людей в ефективних засобах протидії радіації зростає і буде зростати у майбутньому.

Одним із способів захисту є хімічний захист організму за допомогою радіозахисних агентів.

Похідні гетероциклів, зокрема хіноліну відомі різноманітними біологічними ефектами такими як протигрибкові, протитуберкульозні, протимікробні, протималарійні, антибактеріальні властивості та інші. Серед них звісно є і можливість протидіяти негативним наслідкам опромінення.

В останні роки популярність похідних хіноліну в якості можливого лікарського засобу тільки зростає. Це підтверджується зростаючою кількістю публікацій з цієї теми.

При цьому важливо розуміти, що далеко не всі похідні будуть мати необхідну біологічну активність, або вони будуть занадто токсичні.

Для того, щоб зменшити кількість невдалих експериментів і зекономити ресурси та час, можна використовувати технології комп'ютерного моделювання, яке дозволяють на основі структури речовини передбачити різноманітні властивості цієї сполуки ще перед синтезом.

При цьому навіть після передбачення кандидатів з достатнім потенціалом і їх синтезу, постає питання ефективності цього процесу і тут на допомогу приходять сучасні методи синтезу.

Синтез за допомогою мікрохвильового випромінювання є одним із таких новітніх способів синтезу. За останні роки було багато різноманітних досліджень і відкриттів в застосуванні мікрохвильового випромінювання для синтезу хінолінів.

Органічний синтез за допомогою мікрохвиль використовує діелектричне об'ємне нагрівання як альтернативне джерело тепла, що призводить до швидших і більш вибірковок реакцій завдяки рівномірному розподілу тепла.

Він дозволяє значно прискорити процедури синтезу. Дослідження його ефективності для різноманітних реакцій синтезу є дуже важливим для оптимізації майбутнього одержання речовин.

Також, слід зазначити, що мікрохвильовий синтез є більш екологічно чистим в порівнянні з альтернативами.

Метою роботи є передбачення фізико хімічних властивостей похідних 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну, аналіз їх спектральних характеристик, оцінка їх можливої ролі в якості радіопротекторів, а також перевірка можливості використання сучасних методів синтезу в для добування цих сполук.

Завдання:

1. Проаналізувати літературні джерела щодо успіхів в пошуках різноманітних радіопротекторів, можливих механізмів їх дії та синтезу 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну і його похідних.
2. Передбачити та проаналізувати їх фізико-хімічні властивості.
3. Змодельовати і проаналізувати ЯМР спектри досліджуваних сполук.
4. Проаналізувати токсичність та перспективи сполук в якості радіопротекторів.
5. Провести аналіз результативності використання сучасних методів синтезу для першої і другої стадії синтезу базових сполук.

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Іонізуюче випромінювання

Випромінювання це передача або емісія енергії через хвилі або субатомні частинки. Електромагнітне випромінювання існує у вигляді електромагнітних хвиль різної довжини. В залежності від довжини хвилі їх поділяють на наступні: радіо, мікро, інфрачервоні, видиме світло, ультрафіолетові, X-промені, гамма, так космічні хвилі [1] (рис. 1).



Рисунок 1.1 – Схематичне зображення спектру електромагнітного випромінювання

Від радіо до космічних хвиль довжина хвилі зменшується, а частота та енергія збільшується.

Іонізуючим називається випромінювання яке має достатньо енергії для вибивання електронів з атомів і створення іонів. Одним з основних джерел іонізуючого випромінювання (ІВ) є радіоактивність. Тобто спонтанний розпад нестабільних ядер атомів. При такому розпаді утворюються три основні типи випромінювання: альфа, бета та гамма випромінювання.

1.2 Дія випромінювання на організм

Більшість негативних наслідків впливу ІВ можна віднести до двох типів категорій. Перший є детермінованим або передбачуваним (у часовому діапазоні, відомому позаду події) і зумовлений шкідливим пошкодженням тканин/органів після високих доз радіації; залежно від інтервалу часу між опроміненням і його спостережуваним ефектом детерміновані ефекти можна класифікувати як ранні або пізні ефекти. Другий – стохастичний (випадковий), тобто патології, пов'язані з мутацією клітин (переважно рак) і спадкові ефекти після помірних і, можливо, низьких доз [2]. Тому можна вважати, що навіть невеликі дози радіації несуть в собі певні загрози. Звісно повністю уникнути ІВ не можливо, але заходи по мінімізації взаємодії людей з потенційно небезпечними джерелами радіації можна вважати найбільш ефективним методом уникнення проблем.

Біологічні ефекти, викликані радіацією, визначаються такими факторами, як потужність дози, загальна доза, лінійна передача енергії, а також фракціонування та подовження сумарних доз. Вони також визначаються іншими факторами, такими як механізми відновлення, вплив сторонніх спостерігачів (неопромінені клітини реагують на сигнали, отримані від сусідніх опромінених клітин), вплив хімічних канцерогенів, промоторів пухлин та інших токсинів.

Під час опромінення ІВ генерує вільні радикали та активні форми кисню (АФК), які призводять до пошкодження клітин. Вільні радикали утворюються в результаті взаємодії між ІВ і невеликими молекулами, що містять кисень (включаючи воду). На рисунку 1.2 зображене схематична дія ІВ на клітини. АФК і активні форми азоту (АФА) є основними джерелами пошкодження клітинних макромолекул. ІВ призводить до утворення АФК і АФА у присутності кисню та азоту. АФК включають супероксид-аніон ($O_2^{\bullet-}$), пероксид

гідрогену (H_2O_2) і гідроксильний радикал ($\text{OH}\cdot$). Реакційноздатними формами азоту є оксид азоту ($\text{NO}\cdot$) і пероксинітрит (ONOO^-) [3].

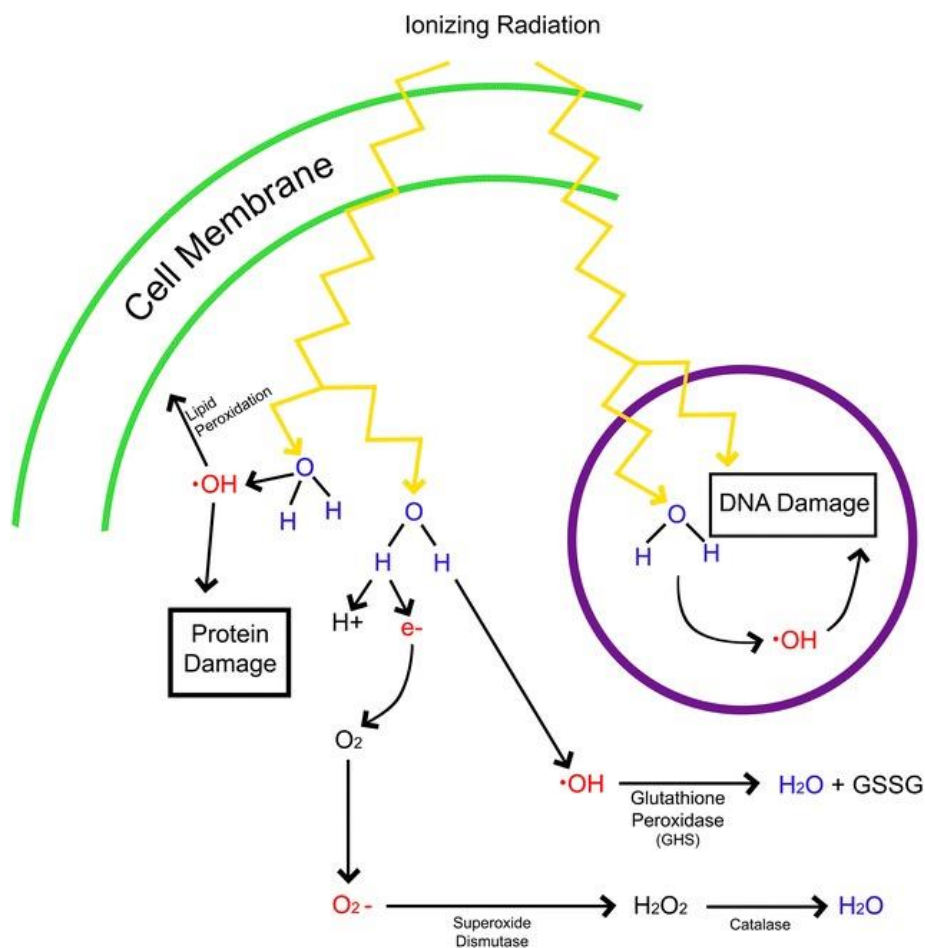


Рисунок 1.2 – Схематичне зображення дії ІВ на клітину

Вільні радикали викликають пошкодження ДНК шляхом ушкодження основ, дволанцюгових розривів ДНК і перехресних зв'язків ДНК-ДНК або ДНК-білок. Ці ефекти можуть змінити експресію генів і спричинити модифікації білків, загибель клітин, старіння та геномну нестабільність. Було показано, що вплив на клітини типової клінічної дози ІВ призводить до в середньому 1000 одноланцюгових розривів ДНК, 40 дволанцюгових розривів ДНК і 3000 пошкоджених основ на Грей (Гр).

Клітина має механізми для пом'якшення та управління пошкодженням від вільних радикалів. Гідроксид-іони відновлюються ферментом глутатіонпероксидазою, а супероксид-іони відновлюються до пероксиду гідрогену супероксиддисмутазою. Пероксид гідрогену, що утворюється

супероксиддисмутазою, використовується каталазою для утворення води. Значне пошкодження клітинних структур відбувається, коли індуковане ІВ утворення радикалів випереджає здатність клітини очищати ці реактивні молекули [4].

Оскільки більша частина цього пошкодження ІВ виникає через взаємодію вільних радикалів, індукованих ІВ, з біомолекулами, агенти, які можуть зв'язувати вільні радикали або запобігати утворенню вільних радикалів, можуть пригнічувати ці реакції та функціонувати як радіопротектори. Вільні радикали недовго живуть і швидко взаємодіють з біомолекулами. Тому, щоб забезпечити належний радіозахист, ефективні молекули повинні бути присутніми в клітинних системах у достатній концентрації під час опромінення.

1.3 Захист від іонізуючого випромінювання

Пошук методів захисту від ІВ був важливим завданням з моменту виявлення його негативних ефектів на людський організм. Повністю виключити ризики за допомогою прямого блокування випромінювання або виключити необхідність людської роботи поряд з можливими джерелами радіації неможливо. Тому особлива увага приділяється пошуку та використанню біологічно активних речовин, що здатні мінімізувати наслідки опромінення або допомогти організму відновитись після ураження. Такі речовини можна назвати радіаційними модифікаторами.

Всі радіаційні модифікатори можна розділити на дві групи: радіаційні пом'якшувачі (або просто пом'якшувачі) і радіопротектори. Радіаційні пом'якшувачі – це речовини, які використовуються після опромінення і можуть зменшити негативний вплив радіації. До радіаційних пом'якшувачів належать, наприклад, такі речовини, як інгібітори TGF- β рецепторів, інгібітори протеази, інгібітори COX2 та інші [5]. Радіаційні мітигатори нейтралізують негативні

наслідки мітотичної загибелі клітин і пошкодження ДНК, знижують активність каскадів цитокінів, знижуючи рівень пошкодження судин, тканинної гіпоксії та фіброзу.

Навпаки, радіопротектори – це препарати, які вводяться в організм перед опроміненням. Їх захисна дія проявляється в зменшенні ураження під час опромінення вразливих тканин і більш швидкому їх відновленні після опромінення. Застосування радіопротекторів після опромінення зазвичай неефективне [6].

Можливі наступні механізми захисної дії:

- уловлювання та зв'язування окиснювачів та вільних активних радикалів, що утворюються при опроміненні тканин і особливо при радіолізі води (пероксидні або гідропероксидні радикали);
- збільшення вмісту ендогенних тіолових сполук у тканинах;
- утворення змішаних дисульфідів та їх тимчасовий оборотний зв'язок;
- утворення тимчасових оборотних зв'язків з радіочутливими групами життєво важливих ферментів або інших білкових молекул, що забезпечує їх захист під час опромінення;
- утворення міцних сполук з важкими металами, що забезпечують прискорений перебіг реакцій ланцюгового окиснення;
- міграція надлишкової енергії від макромолекули до радіопротектора;
- гальмування ланцюгових реакцій окиснення;
- поглинання вторинного ультрафіолетового випромінювання, збуджуючого макромолекули типу нуклеїнових кислот;
- підвищують стійкість і рухливість захисних механізмів організму, у тому числі сполуки з гормезисною дією;
- пригнічення метаболізму;

- детоксикація або прискорене виведення токсичних продуктів з опроміненого організму.

Більшість радіопротекторів проявляють декілька механізмів захисту, але не має універсальних, які проявляли би всі з вище перелічених механізмів.

1.4 Радіопротектори

1.4.1 Уловлювачі вільних радикалів

Сульфгідрильні сполуки, зокрема амінотіоли та фосфоротіоти, містять SH-групу, роблять їх придатними для поглинання вільних радикалів через їхню схильність віддавати атом Гідрогену для відновлення радикалів [7]. Це можуть бути наступні сполуки: цистеїн, цистеамін, глутатіон, АЕТ, аміфостин [8]. В даний час аміфостин є одним з декількох цитопротекторних засобах, які схвалені і спеціально використовуються в якості радіопротекторного засобу. Механізм, що лежить в основі захисної дії аміфостину, виявляється, багатогранний, включаючи поглинання вільних радикалів, посилений захист і відновлення ДНК, а також індукцію гіпоксії [9].

Аміфостин також виявляє селективність щодо нормальних клітин порівняно з раковими, ймовірно, через підвищений рН і активність верхньої лужної фосфатази в нормальних тканинах.

Слід зазначити що похідні хіноліну з радіопротекторними властивостями здебільшого мають саме цей механізм дії.

1.4.2 Антиоксиданти

Одним з найважливіших чинників при радіаційному ураженні є окиснення тому різноманітні антиоксиданти можуть мати радіопротекторну дію.

Основою є антиоксидантні ферменти такі як глутатіонпероксидаза, каталаза та супероксиддисмутаза (СОД). Супероксиддисмутаза у всіх своїх ізомерних формах виявляє радіопротекторні властивості. СОД нейтралізує утворені в результаті опромінення АФО і зменшують пошкодження клітин. [10].

Окрім безпосередньо СОД використовують групи речовин що імітують її властивості – міметики СОД. Міметики СОД містять іон металу (Cu, Fe, Mn і Zn) у своїх активних центрах, які поводяться як металевий центр молекули СОД. Переваги класу сполук СОД-міметиків в порівнянні з нативною СОД включають подовжений період напіврозпаду та розширені часові вікна для ефективної дії.

Прикладами СОД-міметиків можуть бути наступні речовини. М40403, бісциклогексилпіридин, що містить Манган (Mn), який продемонстрував еквівалентну або кращу каталітичну активність, ніж нативний СОД. Також до цієї групи входять АЕОЛ 10150 [11] та Mn комплекси ЕУК-189 і ЕУК-207 [12], темпол (4-гідрокси 2,2,6,6-тетраметилпіперидин-1-оксил) [13].

Ще антиоксидантні властивості має ряд інших речовин. Так, було виявлено, що як вітамін Е, так і Селен, а також їх комбінація зменшують трансформації, спричинені радіацією *in vitro* [14]. Було показано, що вітаміни С і Е зменшують хромосомні пошкодження, мутації та апоптоз у клітинах ссавців, а вітамін А та N-ацетилцистеїн вважаються ефективними проти радіаційно-індукованого канцерогенезу [15].

Іншим природним антиоксидантом, який викликає значний інтерес, є гормон мелатонін та його аналоги, які, як було задокументовано, мають

радіопротекторний ефект у нормальних тканинах у ряді тваринних моделей, водночас виявляючи пряму протипухлинну дію [16].

1.4.3 Модулятори клітинного циклу

Після пошкодження ДНК, спричиненого ІВ, усі еукаріотичні клітини активують захисні механізми, пов'язані із зупинкою клітинного циклу, доки пошкодження ДНК не буде відновлено, а у випадку критичних пошкоджень – некроз або апоптоз [17]. Радіопротектори можуть впливати на долю клітин, діючи через обидва механізми: або сприяючи зупинці клітинного циклу, або пригнічуючи некроз/апоптоз.

Апоптоз значною мірою є р53-залежним процесом, і інгібування р53-опосередкованого апоптозу хімічними речовинами призводить до підвищення радіорезистентності. Цього можна досягти прямими інгібіторами активності р53, такими як піфітрини [18], або шляхом модуляції інших важливих проапоптотичних білків.

Наприклад, в залежності від дози кукоамін підвищує рівень антиапоптотичних медіаторів (BCL2) і знижує рівень проапоптотичних медіаторів (BAX і каспаза-3) [19]. Було показано, що актеозид та аторвастатин пригнічує експресію каспази-3 [20] і, таким чином, зменшує апоптоз у фібробластах шкіри людини [21]. Карвакрол є ще однією сполукою з антиапоптотичною дією, вона проявляється в культивованих лімфоцитах периферичної крові людини; на жаль молекулярний механізм цього неясний і потребує подальших досліджень [22]. Ізофраксидин не тільки є інгібітором каспази-3, але також пригнічує апоптоз незалежно від р53 [23].

Окрім пригнічення апоптозу, деякі радіопротекторні речовини призводять до зупинки клітинного циклу. Ресвератрол є одним із найбільш добре вивчених

прикладів цієї групи сполук. Він впливає на експресію цикліну та викликає зупинку клітинного циклу S-фази [24].

1.4.4 Протектори ДНК

Радіопротектори також можуть взаємодіяти з клітинними мішенями, такими як ДНК, утворюючи змішані дисульфідні та запобігаючи радіаційному пошкодженню шляхом стабілізації мішені.

Кілька амінотіолових радіопротекторів, таких як цистеамін і WR 1065, зв'язуються з ДНК, це є частиною їхньої радіозахисної дії [25].

Клітини з генетичним дефіцитом синтезу глутатіону або клітини, в яких спостерігається дефіцит глутатіону демонструють відсутність відновлення одноланцюгових розривів ДНК [26]. У відновленні одноланцюгових розривів ДНК можна використовувати тіоли, такі як глутатіон і адетурон.

Клітинні механізми захисту від радіації та хімічних стресів викликають ранню реакцію SOS на пошкодження та подальшу адаптацію. Реакція SOS необхідна для усунення пошкоджень у ДНК, тоді як реакція адаптації потрібна для відновлення клітинного метаболізму та повернення до нормального функціонування. Репарація SOS відіграє дуже важливу роль у захисті ключових молекулярних мішеней, які включають активацію або синтез кількох білків, ферментів, що синтезують попередник ДНК, і попередників ДНК. Ліки та хімічні речовини, які стимулюють або підвищують активність ферментів, що синтезують попередники ДНК, наприклад рибонуклеотидредуктази, можуть функціонувати як радіопротектори [27].

1.4.5 Індуктори аутофагії

Аутофагія є основним, регульованим клітинним механізмом, який розбирає та деградує непотрібні або непрацюючі компоненти. Подальша переробка цих компонентів служить додатковим джерелом енергії в різних стресових умовах [28].

Аутофагія є загалом цитозахисним (а не самодеструктивним) процесом. Однак за певних умов для загибелі клітин, ймовірно, знадобиться механізм аутофагії [29]. За звичайних умов аутофагія має ефект проти старіння. У деяких випадках аутофагія скоріше допомагає старінню клітини ніж запобігає його – як тільки клітина переходить у стан старіння, аутофагія, ймовірно, підтримує життєздатність клітини, знижуючи рівень загального метаболічного стресу [30]. Така подвійна природа аутофагічного процесу відкриває перспективу для використання деструктивних властивостей аутофагії для боротьби з раком, прискорення або, викликання аутофагічної смерті клітин або старіння злоякісних клітин [31].

Ряд сполук, які мають радіозахисні властивості, мають здатність сприяти аутофагії – розуміння того, як ця властивість сприяє радіорезистентності, є важливим для подальших досліджень і розробки радіопротекторів. У короткочасний період після опромінення аутофагія відіграє позитивну роль завдяки своїм цитопротекторним властивостям [32].

Завдяки здатності деяких індукторів аутофагії сприяти апоптозу ракових клітин і проявляти негативний вплив на метаболізм ракових клітин, природні сполуки, які можуть синергетично працювати з хіміотерапевтичними агентами, привернули певну увагу в галузі дослідження раку [33]. Такі речовини рослинного походження, як лютеолін [34], нарингін [35], кофеїн [36], показали інгібуючу дію на ріст пухлинних клітин і посилення апоптозу.

Однак у довгостроковій перспективі роль аутофагії залишається суперечливою. Злоякісна трансформація опромінених клітин залишається одним із найсерйозніших віддалених наслідків радіаційного ураження.

1.4.6 Сонцезахисні засоби

Цю групу можна далі розділити на дві підгрупи з різними механізмами: фізичні (неорганічні) та хімічні (органічні) сонцезахисні засоби.

Для органічних сполук механізм дії заснований на їхній хімічній структурі за участю ароматичної сполуки, сполученої з карбонільною групою. Ця структура дозволяє поглинати УФ-промені високої енергії, і молекула переходить у збуджений стан. Коли молекула повертається до основного стану, вона вивільняє нижчу енергію більшої довжини хвилі. [37] Такі сполуки, як Авобензон, Оксibenзон, Екамсул, Октиноксат, компонентами топічних сонцезахисних засобів з різними спектрами поглинання та різною фотостабільністю. Октиноксат визначено як один із потужних поглиначів ультрафіолетового випромінювання, але він не є фотостабільним і руйнується під дією сонячного світла через короткий проміжок часу, тоді як Екамсул, дуже фотостабільний продукт, діє як блокатор ультрафіолетового випромінювання. У дослідженнях на тваринах він запобігав фотостарінню, викликаному УФ-променями.

Механізм дії фізичних сонцезахисних засобів, таких як оксид цинку, діоксид титану, заснований на відображенні та розсіюванні ультрафіолетового світла. Відбиваючі властивості – коефіцієнт відбиття, розмір частинок, товщина плівки, дисперсність основи визначають ефективність неорганічних сонцезахисних засобів. Мікродисперсний оксид цинку продемонстрував свою ефективність проти широкого діапазону UVA, включаючи UVA 1 (340–400 нм), але менш ефективний у блокуванні UVB порівняно з оксидом титану.

Мікродисперсний діоксид титану захищає від UVA 2 (315-340 нм) і UVB, але не захищає від UVA 1. Примітно, що обидві ці сполуки показали чудові властивості екранування від ІВ і також можуть бути класифіковані як потенційні радіопротектори [38].

1.5 Синтез похідних хіноліну

Класичними реакціями синтезу хіноліну з аніліну можна вважати наступні методи синтезу реакцію Скраупа, реакцію Комбса, реакцію Конрада–Лімпаха, реакцію Поварова, реакцію Добнера, реакцію Добнера–Міллера, реакцію Гулда–Якобса, та реакція Ріма [39].

Модифікація реакції синтезу Скраупа з використанням мікрохвильового випромінювання була розроблена групою вчених в 2014 році [40].(рис. 1.3).

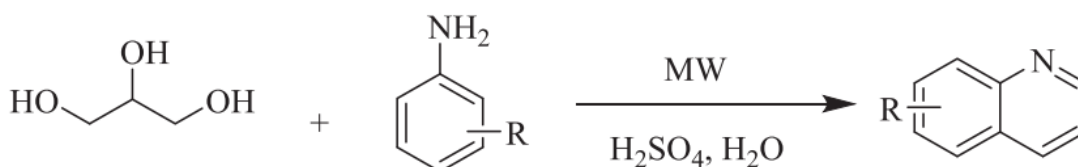


Рисунок 1.3 – Схема синтезу похідних хіноліну за допомогою модифікованої реакції Скраупа

Ця реакція дозволяє отримати ряд похідних хіноліну з замісником в 6 положенні. Так, при використанні 4-етоксианіліну вдалось отримати 6-етоксихінолін з виходом в 36%. При використанні 4-хлороаніліну та 4-луороналіліну вдалось отримати 6-замішені похідні хіноліну з виходом 45% та 50% відповідно.

Також, в 2015 році, групою дослідників було наведено реакцію синтезу ароматичних похідних хіноліну в 2 положенні (рис. 1.4).

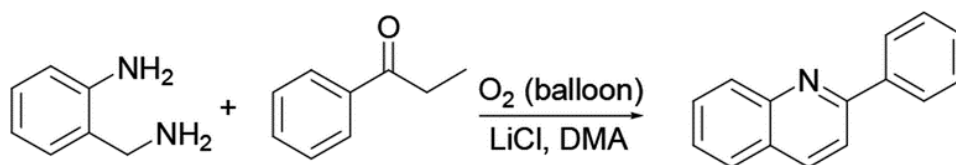


Рисунок 1.4 – Схема синтезу похідних хіноліну з ароматичним замісником в 2 положенні

В умовах цієї реакції кисень діє як окиснювач, де 2-(амінометил)-анілін реагує з ароматичним кетоном, утворюючи відповідний хінолін. Вихід реакції для наведеного вище прикладу складає 88%.

Схожою є реакція на основі реакції Добнера-Міллера в присутності сильної кислоти реакція акролеїну з аніліном дозволяє синтезувати 2-метилхінолін з замісниками в 6 положенні [41] (рис. 1.5).

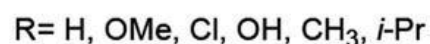
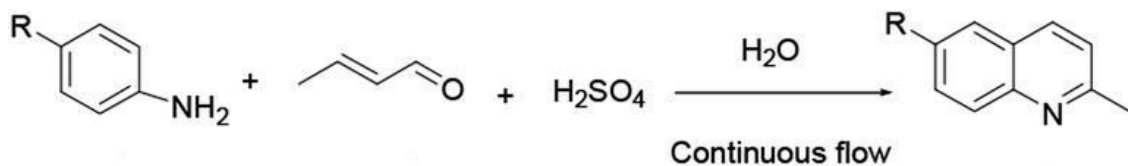


Рисунок 1.5 – Схема синтезу похідних хіноліну з замісниками у 2 та 6 положеннях

Так при синтезі без замісника в залежності від кількості води, температури, кількості та природи використаної кислоти вихід варіюється досягаючи 76 % максимум. При синтезі з Хлором та Флуором в 6 вихід може досягати 59% та 69% відповідно, а для метокси замісника вихід може досягати 95%.

У 2020 році було розроблено синтез похідних хінолін-4-карбонової кислоти за допомогою одно реакційної трикомпонентної реакції з ароматичного

бензальдегіду, заміщеного аніліну та пірвіноградної кислоти з використанням *p*-толуенсульфонової кислоти (*p*-TSA) під мікрохвильовим опроміненням.[42]. (рис. 1.6). Ця синтетична стратегія має ряд переваг, таких як вищий вихід, легкий процес обробки, уникнення шкідливих органічних розчинників і короткий час реакції.

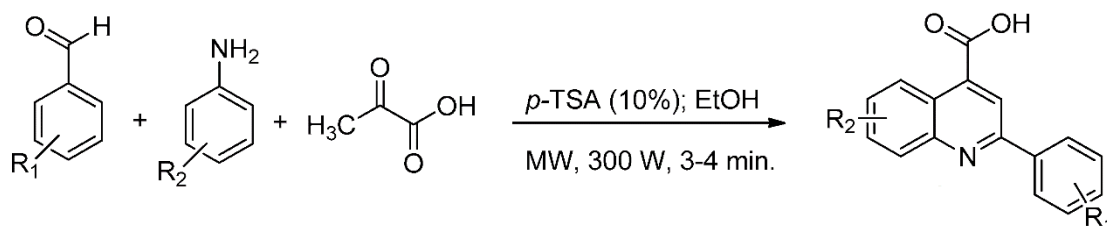


Рисунок 1.6 – схема синтезу похідних хінолін 4-карбонової кислоти

Оскільки інтерес представляють похідні 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну його синтез має високий пріоритет.

Одним з варіантів синтезу є синтез 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну виходячи з аніліну, схема синтезу наведена нижче.

Схема синтезу подана в рисунках 1.7 - 1.12.

Спочатку синтезують 4-хлорохінолін з аніліну в 5 стадій.

Перша стадія проходить в присутності піридину, протягом 3 годин, при температурі від 0-20 °С в інертній атмосфері [43]. (рис. 1.7).

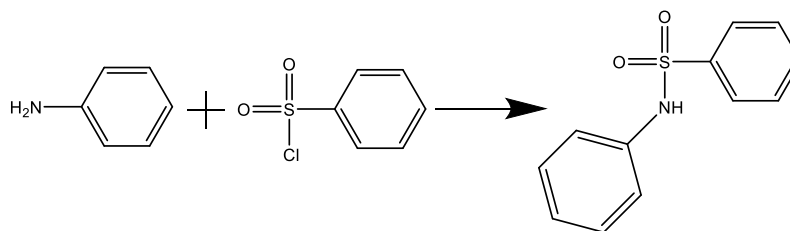


Рисунок 1.7 – Схема першої стадії в реакції синтезу 4-хлорохіноліну

Друга стадія проходить в присутності трифенілфосфіну, диетилазодикарбосилату в тетрафурані, толуену. Синтез проводять при

температурі 0 °С протягом 6 годин в інертній атмосфері з зворотним холодильником [44]. (рис. 1.8).

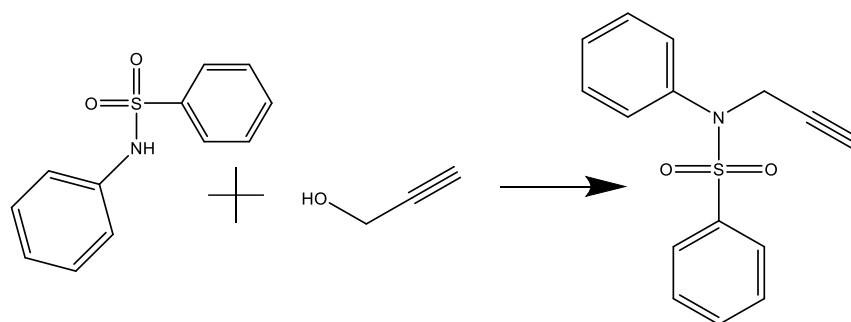


Рисунок 1.8 – Схема другої стадії в реакції синтезу 4-хлорохіноліну

Третя стадія проходить в присутності N-хлоросукциміду, аргентум нітрату в ацетоні. Синтез приводять при температурі 20 °С протягом 10 годин в інертній атмосфері, в темряві (рис. 1.9).

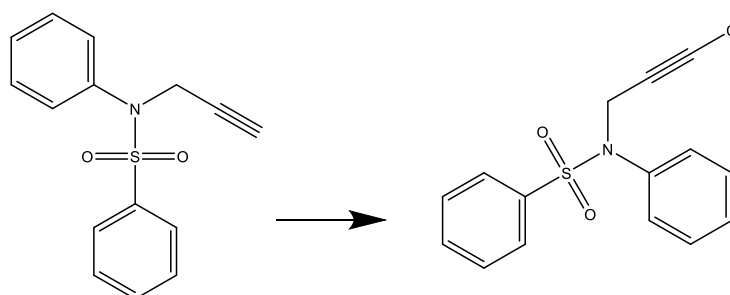


Рисунок 1.9 – Схема третьої стадії в реакції синтезу 4-хлорохіноліну

Четверта стадія проходить в присутності тетракіс(трифторацетат)родію(II) у толуені. Синтез приводять при температурі 20 °С протягом 10 годин в інертній атмосфері, реакція регіоселективна (Рисунок 1.10).

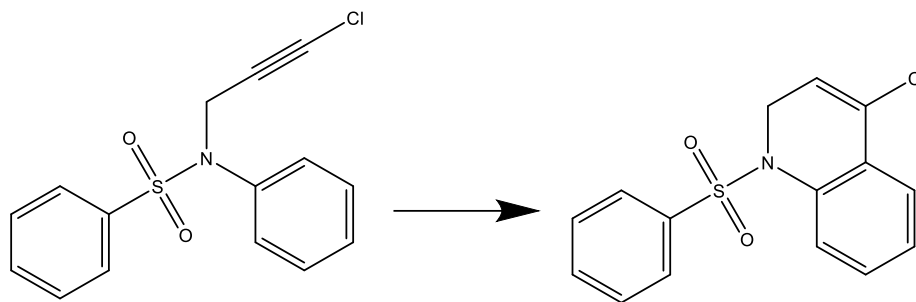


Рисунок 1.10 – Схема четвертої стадії в реакції синтезу 4-хлорохіноліну

П'ята стадія проходить в присутності калій трет-бутоксиду в трет-бутанолі. Синтез проводять протягом 6 годин в інертній атмосфері з зворотним холодильником (рис. 1.11).

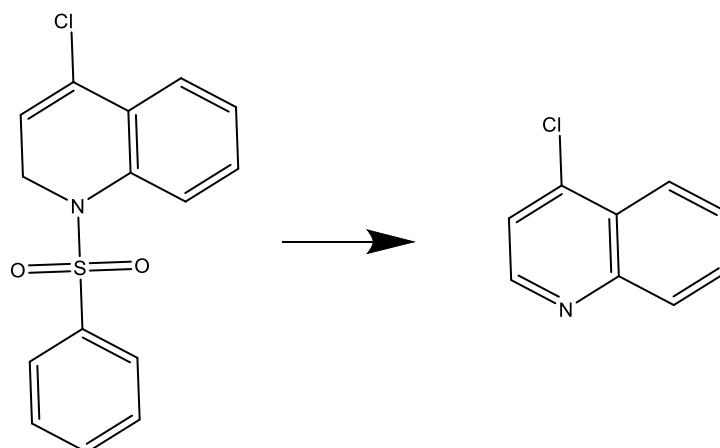


Рисунок 1.11 – Схема п'ятої стадії в реакції синтезу 4-хлорохіноліну

Тепер синтез 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну (рис. 1.12).

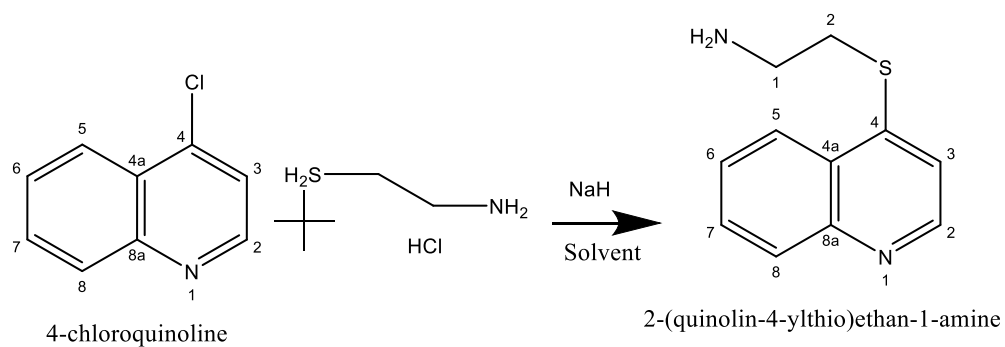


Рисунок 1.12 – Схема реакції синтезу 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну з 4-хлорохіноліну

Реакція має наступну послідовність дій.

1. Гідрохлорид 2-аміноетантіолу (1,1-1,2 еквівалента) суспендують у THF/НМРА (1-4 мл).
2. Додають NaH (сухий, 95%) (2,4-2,6 еквівалента) порціями до суміші протягом 10-20 хвилин.
3. Охолоджують реакційну суміш на крижаній водяній бані в атмосфері азоту.
4. Перемішують суміш протягом 10 хвилин при кімнатній температурі.
5. Додають галогенований гетероцикл (1,22-17,5 ммоль, 1 еквівалент) порціями до суміші протягом 10 хвилин.
6. Перемішують реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 22 годин.
7. Повільно додають воду, щоб загасити реакційну суміш.
8. Екстрагують водний шар CH_2Cl_2 .
9. Висушують об'єднаний органічний екстракт
10. Відфільтровують об'єднаний органічний екстракт.
11. Видаляють розчинник у вакуумі.
12. Очищують продукт за допомогою ТШХ на діоксиду кремнію, використовуючи CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 в MeOH, 9:0,8:0,2 [45].

Загальний вихід реакції становить 71%.

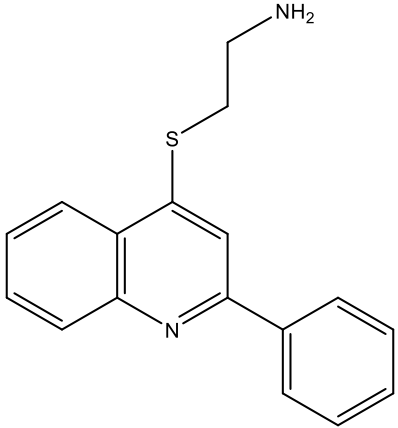
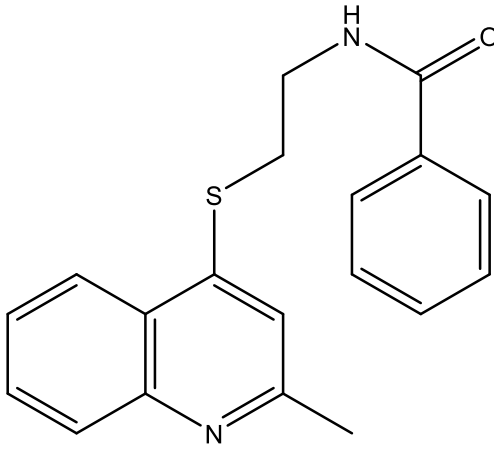
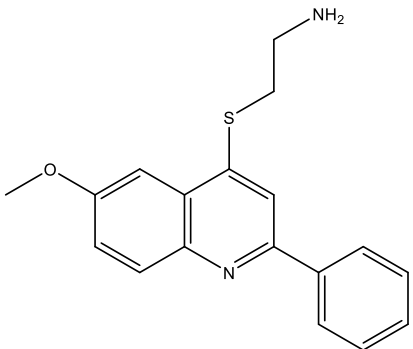
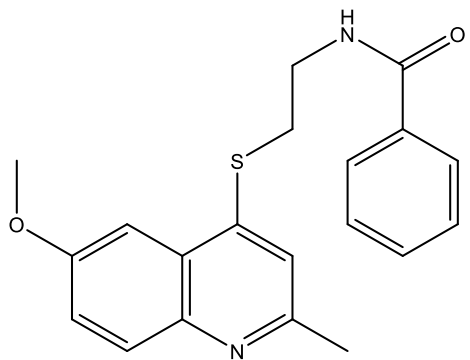
Подальший синтез похідних 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну, а також вивчення їх властивостей потребує подальших досліджень, а отже представляє собою певний інтерес, і новизну.

2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

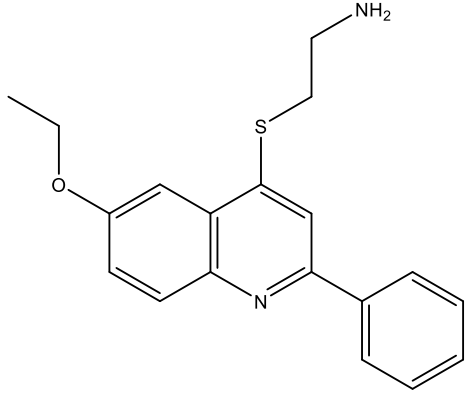
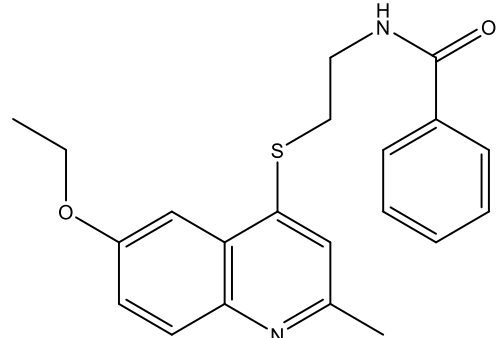
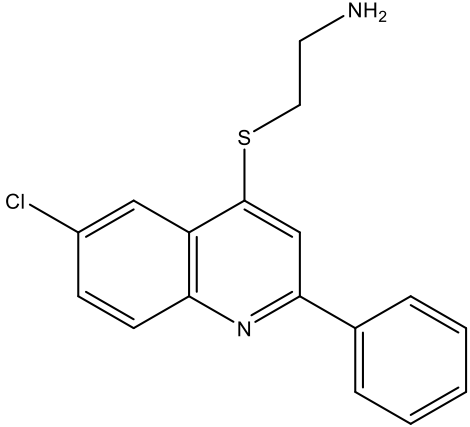
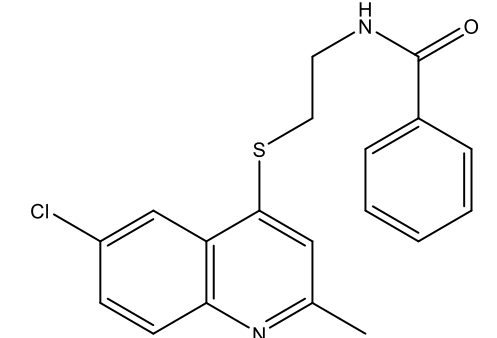
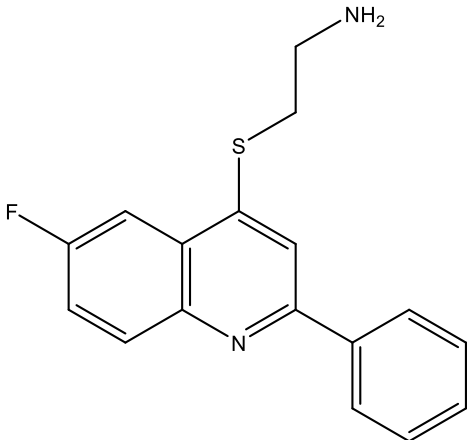
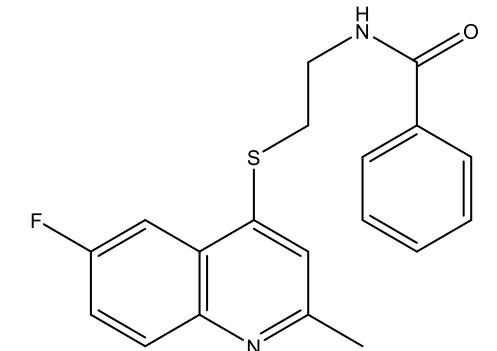
2.1 Об'єкт дослідження

Об'єктами дослідження є 10 сполук похідних 2-(хінолін-4-ілтіо)етан-1-аміну. Їх структурні формули та назви за систематичною номенклатурою ІUPAC вказані в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Об'єкти дослідження

Шифр сполуки	Структурна формула та назва	Шифр сполуки	Структурна формула та назва
1	 <p>2-((2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін</p>	6	 <p>N-(2-((2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід</p>
2	 <p>2-((6-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін</p>	7	 <p>N-(2-((6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід</p>

Продовження Таблиці 2.1

3	 <p>2-((6-етокси-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін</p>	8	 <p>N-(2-((6-етокси-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід</p>
4	 <p>2-((6-хлоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін</p>	9	 <p>N-(2-((6-хлоро-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід</p>
5	 <p>2-((6-флуоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін</p>	10	 <p>N-(2-((6-флуоро-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід</p>

2.2 ЯМР спектроскопія

Основна особливість ЯМР полягає в тому, що він індуктивно виявляє ларморівську прецесію окремих ядер (тобто спінів), які змінюються через різні атомні, електронні та хімічні середовища (тобто структурні атомні зв'язки). Спочатку зразок поміщають у сильне, статичне та однорідне магнітне поле. Оскільки спіни містять кутовий момент, вони виявляють ларморівські прецесії навколо цього статичного магнітного поля.

Чиста намагніченість накопичується з часом, оскільки спінова популяція (представлена різними енергетичними рівнями) є мінімально різною за наявності магнітного поля. Ці рівні продиктовані спіновим квантовим числом, і їх можна грубо розглядати як різні орієнтації по відношенню до статичного поля. Згодом індуковані електромагнітні поля на радіочастотах (так звані радіочастотні імпульси) застосовуються в поперечному напрямку до площини статичного магнітного поля, і сумарна або об'ємна намагніченість зазнає ефективного обертання.

Об'ємна когерентність переміщується в поперечну площину, а наступні вектори намагніченості, що когерентно процесують, індукують змінну напругу, яку можна виявити, у котушці приймача ЯМР. Ця крихітна змінна напруга посилюється та перетворюється з аналогового сигналу часової області на зчитування частоти за допомогою перетворення Фур'є. Ці сигнали реєструються у відповідь на індуковані радіохвильові імпульси і є репрезентативними для частот Лармора, які перетворюються на нормалізовані значення, які називаються хімічними зсувами, щоб бути незалежними від поля.

Це остаточний репрезентативний спектроскопічний підпис хімічного та магнітного середовища атома, який надає детальну інформацію про атомну роздільну здатність про молекулярну структуру. Велика кількість інформації може бути отримана з компонентів ЯМР-сигналу, таких як положення хімічного зсуву, ширина лінії сигналу та спостережувані зв'язки/мультиплетна

структура. Сигнал містить точні деталі про хімічне середовище залучених та взаємодіючих спінів у структурі молекули, динаміку спінів у різних часових масштабах, конформаційний обмін тощо [46].

Важливо відзначити, що ЯМР спостерігається тільки для ядер з ненульовим спіном тобто ядра з непарної сумою протонів і нейтронів – ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P та ін. серед них найпоширенішим в використанні є ^1H оскільки дає дуже широкі можливості по визначенню структурних особливостей органічних молекул

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) широко використовується для визначення структури та дослідження динаміки біомакромолекул у фізіологічних умовах, а також у дизайні ліків.

ЯМР-спектроскопія стану розчину є дуже привабливим інструментом у відкритті ліків завдяки своїм перевагам. Оскільки зразки для аналізу готуються в розчині, ЯМР-спектроскопія розчину визначає структури біологічних молекул у фізіологічних умовах, надаючи цінну інформацію, яка допомагає зрозуміти їхню функцію. Експерименти можна проводити під високим тиском, у широкому діапазоні температур і в різноманітних розчинниках, таких як органічні розчинники та суміші миючих засобів [47].

З полярними розчинниками потрібна обережність, оскільки вони поглинають воду, що може зменшити якість спектру. Водопоглинання можна зменшити шляхом зберігання розчинників над дегідратуючими агентами (молекулярними ситами) та/або в ексікаторах.

Дейтерований хлороформ (CDCl_3), найпоширеніший розчинник для аналізу неполярних сполук, містить сліди кислоти. Це може призвести до розпаду кислотолабільних молекул. В більшості розчинників ЯМР водень не може бути замінений на 100% дейтерієм, тому потрібно враховувати необхідність роботи з сигналами залишкового розчинника. У деяких випадках потрібні зразки для розчинення в суміші розчинників, таких як $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$, $\text{D}_2\text{O}:\text{CD}_3\text{OD}$ або $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}:\text{H}_2\text{O}$ та позбавлення від розчинника може стати більш складним [48].

2.3 Передбачення властивостей за допомогою комп'ютерних технологій.

Оскільки синтез нових речовин і перевірка їх фізико-хімічних властивостей це дуже коштовний процес, а перевірка біологічної активності потребує експерименти над лабораторними тваринами та, навіть, людьми, мінімізація ризиків дуже важлива. Оскільки існують певні залежності в властивостях речовин від їх структури, існують алгоритми і комп'ютерні програми які дозволяють передбачити властивості та відкинути безперспективні варіанти ще до синтезу. Такі програми як ChemDraw та MedChem Designer дозволяють побудувати сполуки та перебачити основні фізико хімічні властивості а такі програми як, GUSAR, PASS та TEST дозволяють перевірити їх на можливу біологічну активність

2.3.1 Графічний редактор ChemDraw

ChemDraw це комп'ютерна програма, що дозволяє: малювати структурні формули речовин і оцінювати їх властивості. Головною особливістю є можливість визначити ім'я відповідно до IUPAC або навпаки конвертувати назву в структуру. ChemDraw має широкий набір графічних можливостей; зручний спосіб копіювання як поодиноких сполук, так і груп в текстові редактори, а також можливість конвертації файлів для подальшого використанні іншими програмами. Також ChemDraw має додаткові функції такі як:

- Оцінка цілого ряду фізико-хімічних властивостей;
- Створення 3D моделей речовини;
- Передбачення ЯМР спектрів речовини;

Всі ці можливості робить ChemDraw однією з найпопулярніших програм для хімії.

2.3.2 MedChem Designer

MedChem Designer дещо схожий на ChemDraw, але в ньому пріоритет зроблений на передбачення властивостей. На жаль, в плані зручності графічного редактора MedChem Designer значно уступає своєму аналогу. Тим не менш вона корисна для передбачень таких властивостей як:

- рKa,
- logP/logD,
- розчинність,
- проникність,
- токсичність,
- кількість протонів донорів водневих зв'язків OH і NH,
- потенційна токсичність за правилом Ліпінскі.

Таким чином хоча в зручності використання MedChem Designer програє, завдяки значній варіації передбачуваних властивостей, а також можливості імпортувати готові молекули в програму замість створення з нуля, ця програма залишається дуже корисною для хіміків. Слід також зазначити поступове оновлення програми, її баз даних та алгоритмів.

2.3.3 ADMETlab 2.0

ADMETlab 2.0 – це онлайн база даних, яка дозволяє на основі структури передбачувати різноманітні фізико-хімічні характеристики речовини та деякі аспекти її біологічної активності.

Функціональний модуль ADMET Evaluation складається з серії високоякісних моделей прогнозування, навчених системою уваги багатозадачного графа. Це дозволяє користувачам зручно та ефективно здійснювати обчислення та прогнозування 17 фізико-хімічних властивостей, 13 показників медичної хімії, 23 кінцевих точок ADME, 27 кінцевих точок токсичності та 8 правил токсикофора (751 підструктура), таким чином вибираючи перспективні сполуки свинцю для подальшого дослідження.

2.3.4 pkCSM

Онлайн ресурс, що дозволяє оцінити фармакокінетичні властивості та токсичність маленьких молекул. Ресурс був створений групою вчених [49], і дозволяє передбачити ряд властивостей на основі паттернів в структурах молекул на основі сигнатур графів. Цей ресурс представляє собою 28 моделей перевічених на експериментальних даних. Зручність використання і доступність робить цей інструмент корисним для визначення певних характеристик. Тим не менш слід зазначити що він уступає деяким іншим програмам, зокрема ADMETlab 2.0.

2.3.5 GUSAR

Програмне забезпечення GUSAR було розроблено для створення моделей QSAR/QSPR на основі відповідних навчальних наборів, представлених у вигляді SD-файлу, що містить дані про хімічні структури та кінцеву точку в кількісному вираженні.

Одною з найважливіших моделей є модель для передбачення гострої токсичності для щурів. Вона дозволяє передбачити напівлегальні дози речовини для щурів, з різними методами введення речовини.

Використання дозволяє значно покращити вивчення токсичності речовин і мінімізувати використання піддослідних тварин.

2.3.6 PASS

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) це програма, яка використовуючи структурну формулу речовини як вхідні дані, може розрахувати можливість речовини проявляти певні біологічні активності .

Список прогнозованої біологічної активності містить назви ймовірних видів діяльності з двома ймовірностями: P_a – ймовірність приналежності до класу «Активні» та P_i – ймовірність приналежності до класу «Неактивні».

За замовчуванням всі активності з $P_a > P_i$ вважаються ймовірними; однак, залежно від конкретних завдань, користувач може вибрати будь-яке інше обмеження для вибору ймовірних «Активних».

Як описано вище, PASS прогнозує одночасно 3678 видів активності із середньою точністю прогнозу близько 95% (перехресна перевірка з пропуском одного) на основі структурної формули сполуки.

PASS це дуже зручний та корисний інструмент для передбачення біологічної активності, який використовується багатьма дослідниками для пошуку найбільш перспективних сполук перед синтезом.

2.4 Мікрохвильовий синтез

Синтез за допомогою мікрохвильового випромінювання (МВ) є одним з сучасних методів синтезу. В основі лежить нагрівання суміші за допомогою МВ.

Органічний синтез за допомогою мікрохвиль використовує діелектричне об'ємне нагрівання як альтернативне джерело тепла, що призводить до швидших і більш вибірковок реакцій завдяки рівномірному розподілу тепла. Цей ефект «теплого бачення» заснований на підвищенні температури за рахунок нагрівання діелектрика, що відбувається двома способами: дипольною поляризацією та іонною провідністю.

Мікрохвильове діелектричне нагрівання стимулює хімічні реакції, використовуючи переваги здатності середовища направляти електромагнітне випромінювання в тепло – це відбувається, коли диполі або іони, присутні в реакційній суміші, вирівнюються в прикладеному електричному полі в результаті МВ. Коли електричне поле коливається, диполі або поле іонів намагаються перебудуватися в електричне поле, що коливається, і в процесі цього втрачають енергію у вигляді тепла через молекулярне тертя та діелектричні втрати.

Випромінювання 6 МВт може вільно проходити через стінки реакційної посудину, з'єднуючись безпосередньо з молекулами та іонами реакційної суміші. Таким чином, знижується схильність реакційної суміші до кипіння. Фактично відомо, що перегрів вище точки кипіння розчинника відбувається в умовах МВ. Оскільки діелектричне нагрівання відбувається лише в

поглинаючому матеріалі, який перетворює МВ енергію в тепло, реакційні флакони повинні бути прозорими для електромагнітних хвиль.

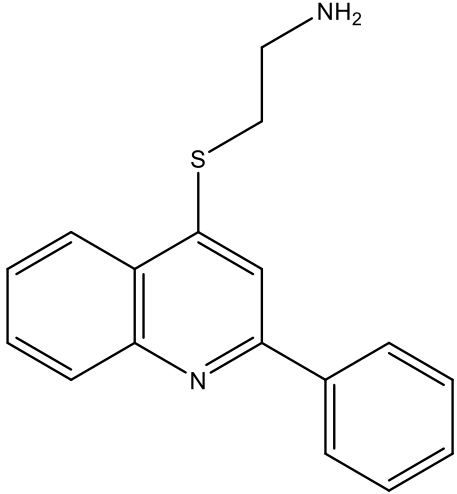
Існує багато досліджень щодо кореляції між глибиною проникнення як функцією температури та частоти МВт, і було показано, що, як правило, матеріали з низьким тангенсом втрат мають високу глибину проникнення. Правильно сконструйована порожнина дозволяє збільшити температуру рівномірний по всьому зразку, що призводить до скорочення часу реакції – зазвичай від днів або годин до хвилин або секунд – і збільшення виходу продукту, чистоти та атомної ефективності, якщо правильні умови оптимізовані. Крім того, ці переваги безпосередньо сприяють виробництву лікарських сполук екологічно чистим способом [50].

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

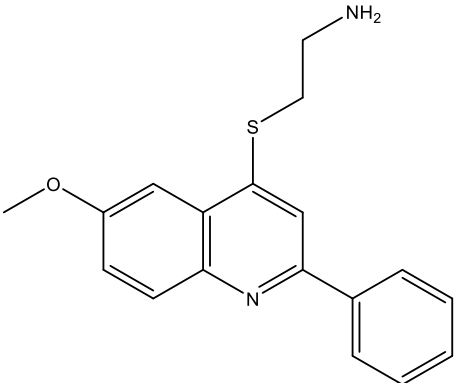
3.1 Фізико-хімічні характеристики

За допомогою пакетів програм ChemDraw Ultra, MedChem Designer та ADMETlab 2.0 були розраховані фізико-хімічні параметри досліджуваних речовин. Результати даних розрахунків наведено у таблицях 3.1-3.10.

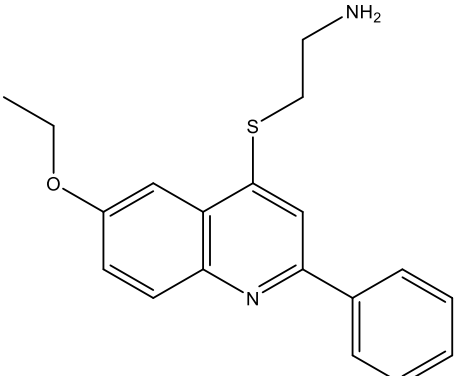
Таблиця 3.1 – Фізико-хімічні характеристики 2-((2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

	<p>Назва ІЮПАК: 2-((2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін (3.1)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S</p>
Молекулярна маса	218,32
T _{кип} (К)	865,87
T _{пл} (К)	580,63
MR (см ³ /моль)	85,34
logP	3,830
HBDH	2
RuleOf5	0
QED	0.735
SAscore	1.988

Таблиця 3.2 – Фізико-хімічні характеристики 2-((6-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

	<p>Назва ІЮПАК: 2-((6-метокси-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін (3.2) Елементний склад: С,Н,Н,S,О</p>
Молекулярна маса	310,42
T _{кип} (К)	916,15
T _{пл} (К)	626,65
MR (см ³ /моль)	92,59
logP	3,849
HBDH	2
RuleOf5	0
QED	0.725
SAscore	2.093

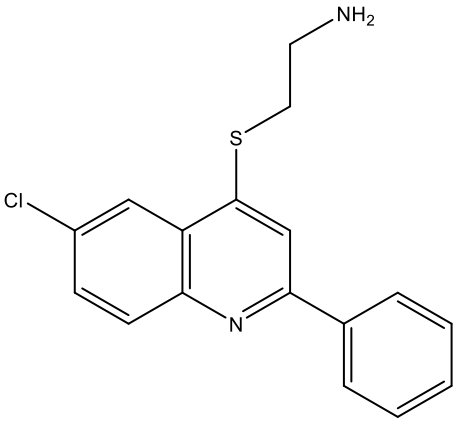
Таблиця 3.3 – Фізико-хімічні характеристики 2-((6-етокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

	<p>Назва ІЮПАК: 2-((6-етокси-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін (3.3) Елементний склад: С,Н,Н,S,О</p>
---	---

Продовження таблиці 3.3

Молекулярна маса	324,45
T _{кип} (К)	939,03
T _{пл} (К)	637,92
MR (см ³ /моль)	97,39
logP	4,230
HBDH	2
RuleOf5	0
QED	0.685
SAscore	2.137

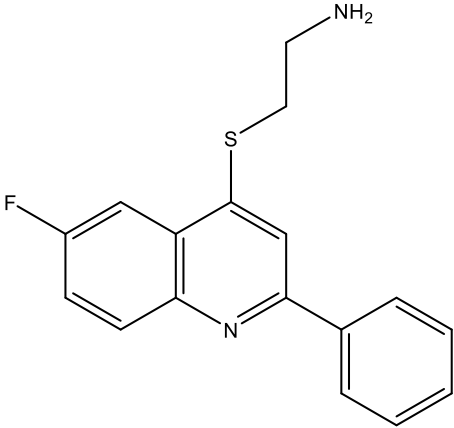
Таблиця 3.4 – Фізико-хімічні характеристики 2-((6-хлоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

	<p>Назва ІЮПАК: 2-((6-хлоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін (3.4)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,Cl</p>
Молекулярна маса	314,84
T _{кип} (К)	908,28
T _{пл} (К)	623,07
MR (см ³ /моль)	89,95
logP	4,550
HBDH	2
RuleOf5	0
QED	0.715

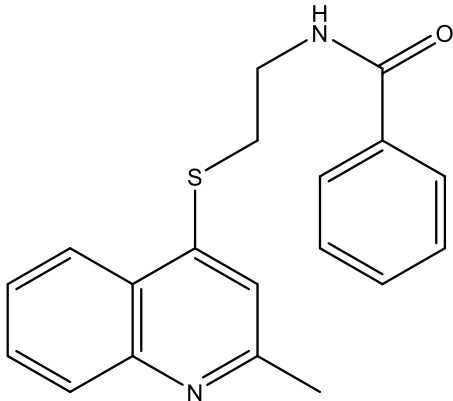
Кінець таблиці 3.4

SAscore	2.113
---------	-------

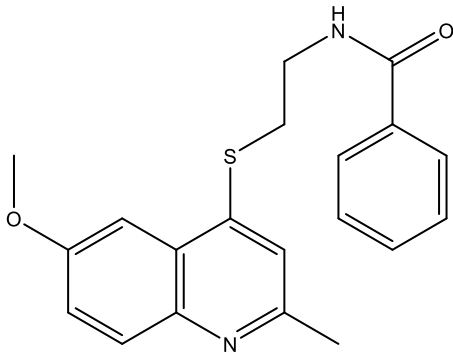
Таблиця 3.5 – Фізико-хімічні характеристики 2-((6-флуоро-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

	<p>Назва ІЮПАК: 2-((6-флуоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін (3.5)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,F</p>
Молекулярна маса	298,38
T _{кип} (К)	870,12
T _{пл} (К)	593,74
MR (см ³ /моль)	85,75
logP	4,098
HBDH	2
RuleOf5	0
QED	0.737
SAscore	2.126

Таблиця 3.6 – Фізико-хімічні характеристики N-(2-((2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

	<p>Назва ІЮПАК: N-(2-((2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід (3.6)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,O</p>
Молекулярна маса	322,43
T _{кип} (К)	964,01
T _{пл} (К)	686,12
MR (см ³ /моль)	95,23
logP	3,733
HBDH	1
RuleOf5	0
QED	0.568
SAscore	1.906

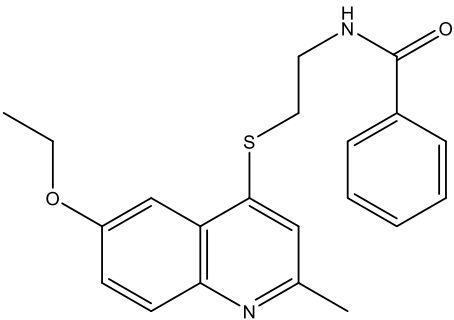
Таблиця 3.7 – Фізико-хімічні характеристики N-(2-((6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

	<p>Назва ІЮПАК: N-(2-((6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід (3.7)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,O</p>
---	--

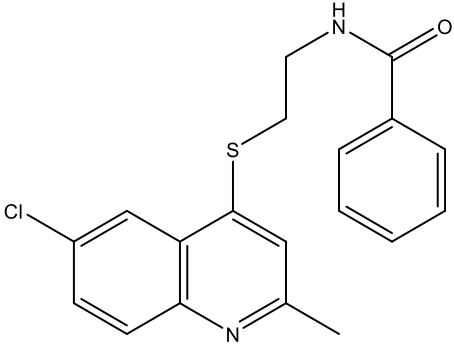
Продовження таблиці 3.7

Молекулярна маса	352,46
T _{кип} (К)	1014,29
T _{пл} (К)	732,14
MR (см ³ /моль)	102,48
logP	3,781
HBDH	1
RuleOf5	0
QED	0.537
SAscore	2.020

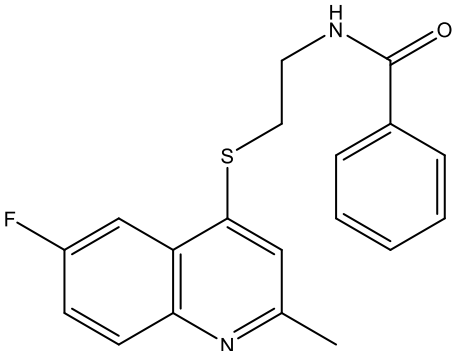
Таблиця 3.8 – Фізико-хімічні характеристики N-(2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

	<p>Назва ІЮПАК: N-(2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід (3.8)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,O</p>
Молекулярна маса	366,49
T _{кип} (К)	1037,17
T _{пл} (К)	743,41
MR (см ³ /моль)	107,28
logP	4,124
HBDH	1
RuleOf5	0
QED	0.495
SAscore	2.069

Таблиця 3.9 – Фізико-хімічні характеристики N-(2-((6-хлоро-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

	<p>Назва ІЮПАК: N-(2-((6-хлоро-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід (3.9)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,O,Cl</p>
Молекулярна маса	356,88
$T_{\text{кип}}$ (К)	1006,42
$T_{\text{пл}}$ (К)	728,56
MR (см ³ /моль)	99,84
logP	4,509
HBDH	1
RuleOf5	0
QED	0.531
SAscore	2.026

Таблиця 3.10 – Фізико-хімічні характеристики N-(2-((6-флуоро-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

	<p>Назва ІЮПАК: N-(2-((6-флуоро-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамід (3.10)</p> <p>Елементний склад: C,H,N,S,O,F</p>
---	--

Продовження таблиці 3.10

Молекулярна маса	340,42
T _{кип} (К)	968,26
T _{пл} (К)	699,23
MR (см ³ /моль)	95,64
logP	4,013
HBDH	1
RuleOf5	0
QED	0.559
SAscore	2.038

Порівняльний аналіз характеристик

З появою замісників в 6 положенні температури плавлення та кипіння сполук зростають. В сполуках **2,3** з метокси та етокси групами молекулярна рефракція значно збільшується з 85.34 до 92.59 та 97.39 відповідно. При цьому в галогеновмісних сполуках **4, 5** молекулярна рефракція зростає менше, для сполуки **4** з 85.34 до 89.95 а у сполуки **5** приріст мінімальний 85.75.

LogP сполук з замісниками також зростає: для сполуки **2** приріст мінімальний з 3.830 до 3.849, однак у сполук **3, 4, 5** спостерігається значний приріст до 4.230; 4.550 та 4.098 відповідно. Таким чином, максимальне значення LogP має хлоровмісна сполука **4**.

В сполуках **6-10** закономірність зміни характеристик зберігається аналогічною до сполук **1-5**. При цьому значення температури плавлення та кипіння, а також молекулярної рефракції більше відносно аналогічних сполук **1-5**. При цьому LogP навпаки менше ніж у відповідних сполук **1-5**.

Так, найбільші значення температури плавлення та кипіння а також молекулярної рефракції має сполука **8**, з етокси групою в 6 положенні, а найбільше значення LogP має хлоровмісна сполука **9**

Всі сполуки мають число Ліпінського 0, що означає їх потенційну можливість в використанні як лікарських засобів. При цьому QED оціночна характеристика бажаності в якості лікарського засобу. Сполуки Для яких QED > 0.67 вони можуть вважатись привабливими в якості потенційних лікарських препаратів. Можна побачити, що сполуки **1-5** підходять під цей критерій, на жаль сполуки **6-10** не підходять, і їх привабливість в якості препаратів сумнівна.

SAscore це характеристика того, наскільки просто синтезувати препарати. Всі сполуки знаходяться в діапазоні 1.900 – 2.200 і вважаються відносно простими для синтезу.

3.2 Спектральні характеристики 2-((6-R-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів

За допомогою програми Chem Draw були сгенеровані ¹H-ЯМР спектри досліджуваних сполук. Вони наведені в рисунках 3.1 -3.10.

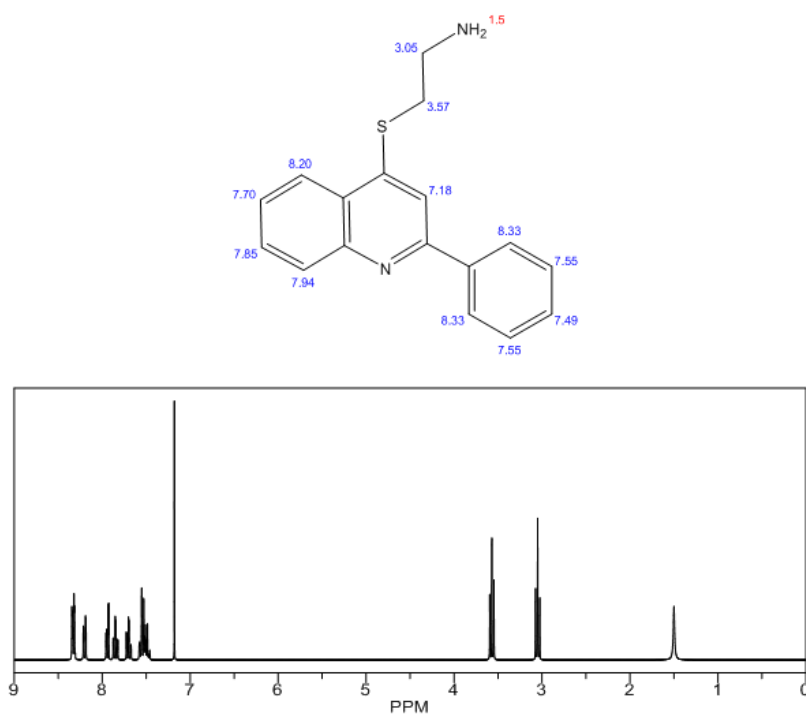


Рисунок 3.1 – Згенерований ПМР-спектр 2-((2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

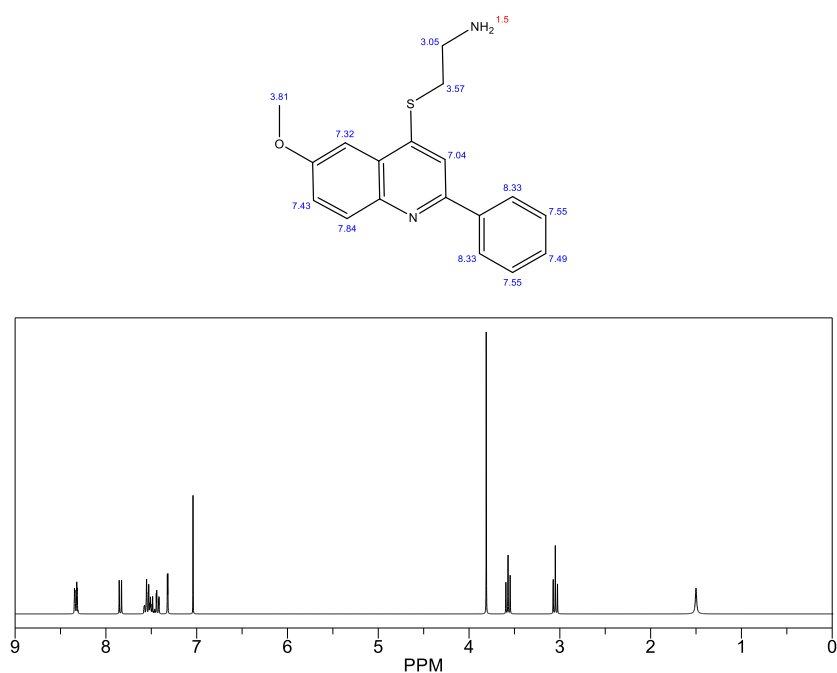


Рисунок 3.2 – Згенерований ПМР-спектр 2-((6-метокси-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

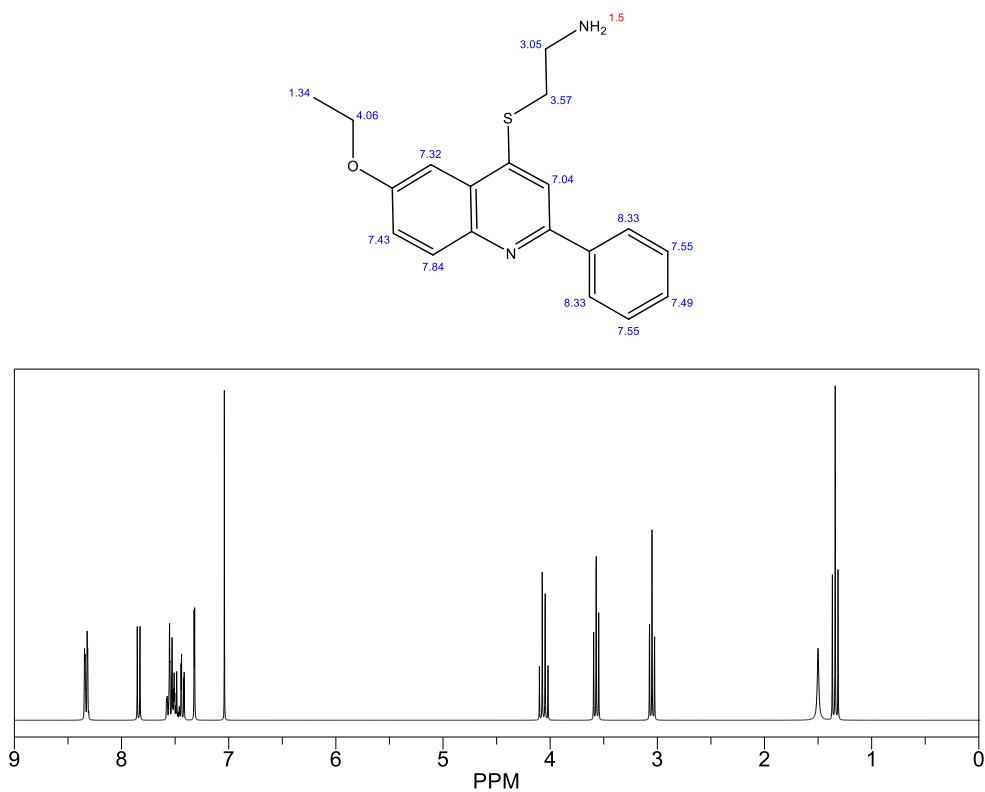


Рисунок 3.3 – Згенерований ПМР-спектр 2-((6-етокси-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

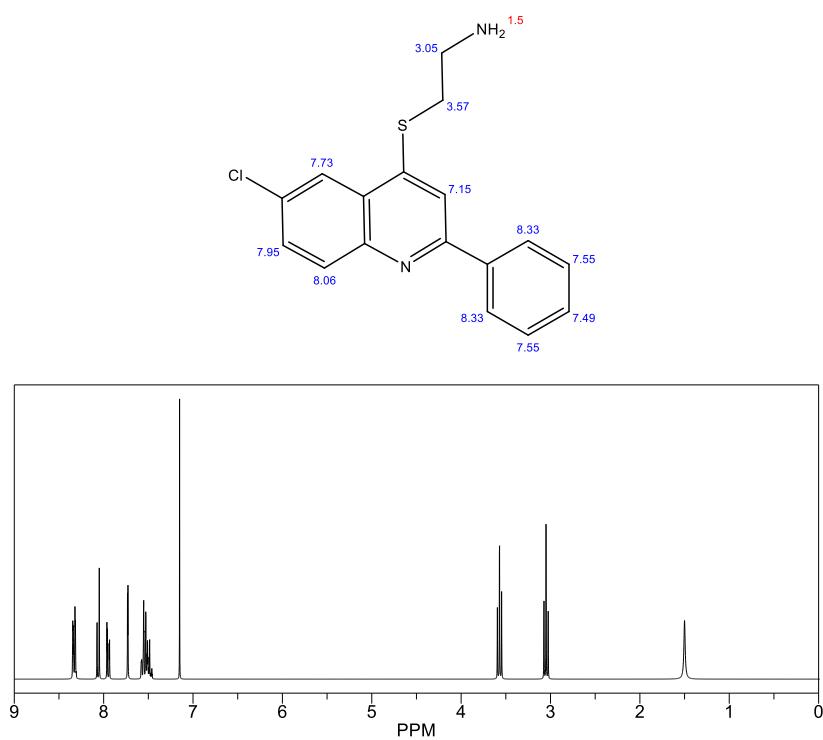


Рисунок 3.4 – Згенерований ПМР-спектр 2-((6-хлоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

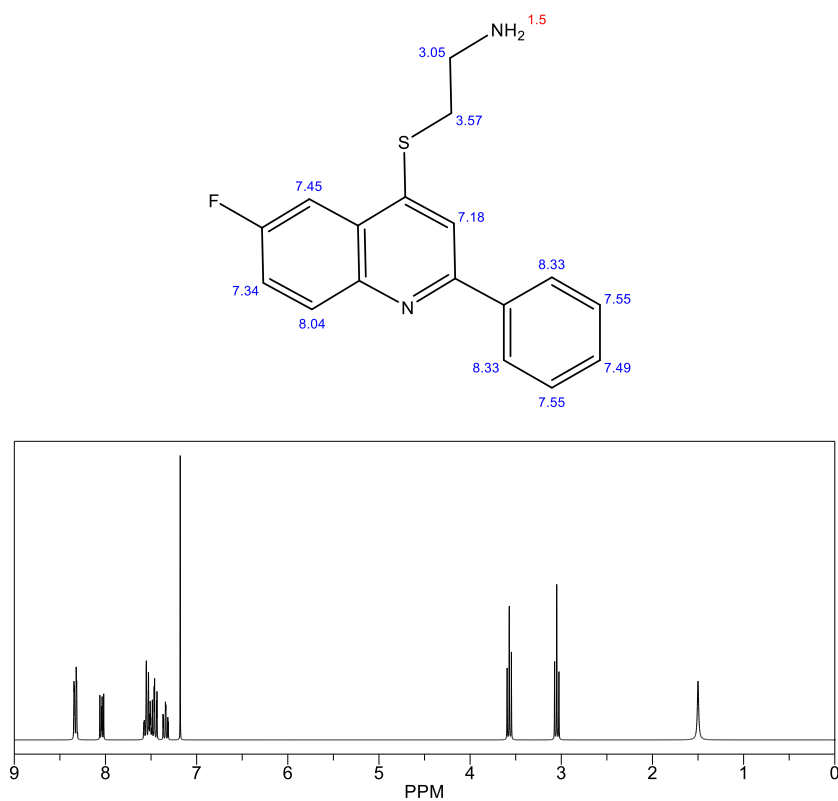


Рисунок 3.5 – Згенерований ПМР-спектр 2-((6-флуоро-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

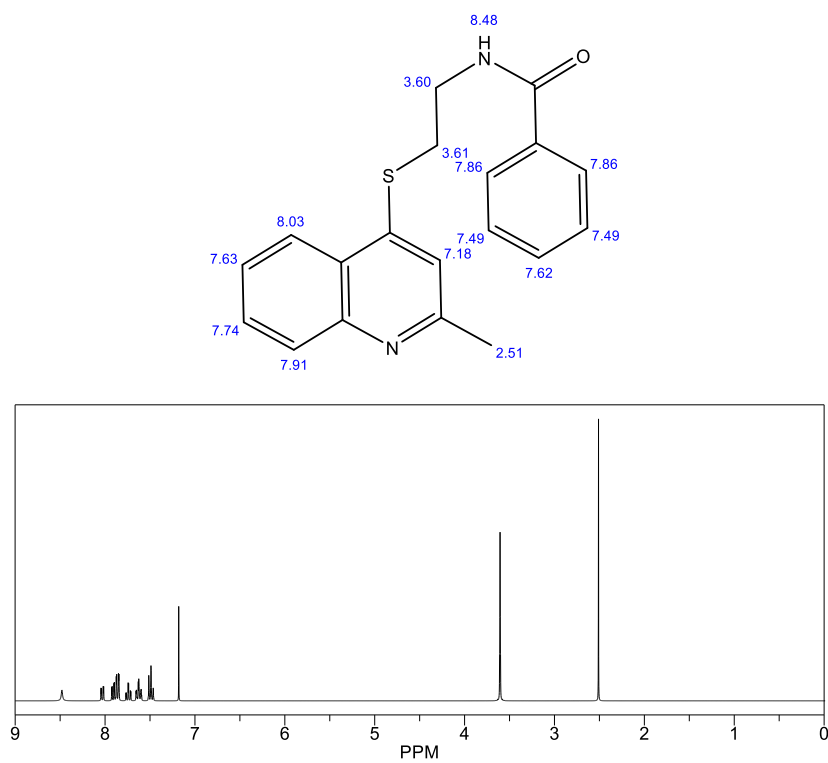


Рисунок 3.6 – Згенерований ПМР-спектр N-(2-((2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

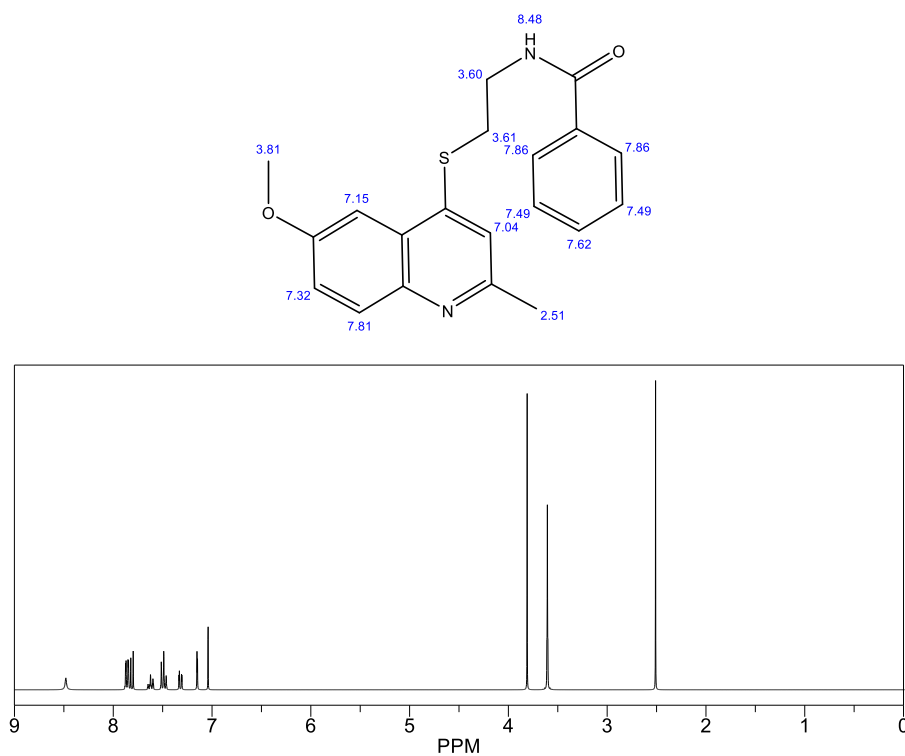


Рисунок 3.7 – Згенерований ПМР-спектр N-(2-((6-метокси-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

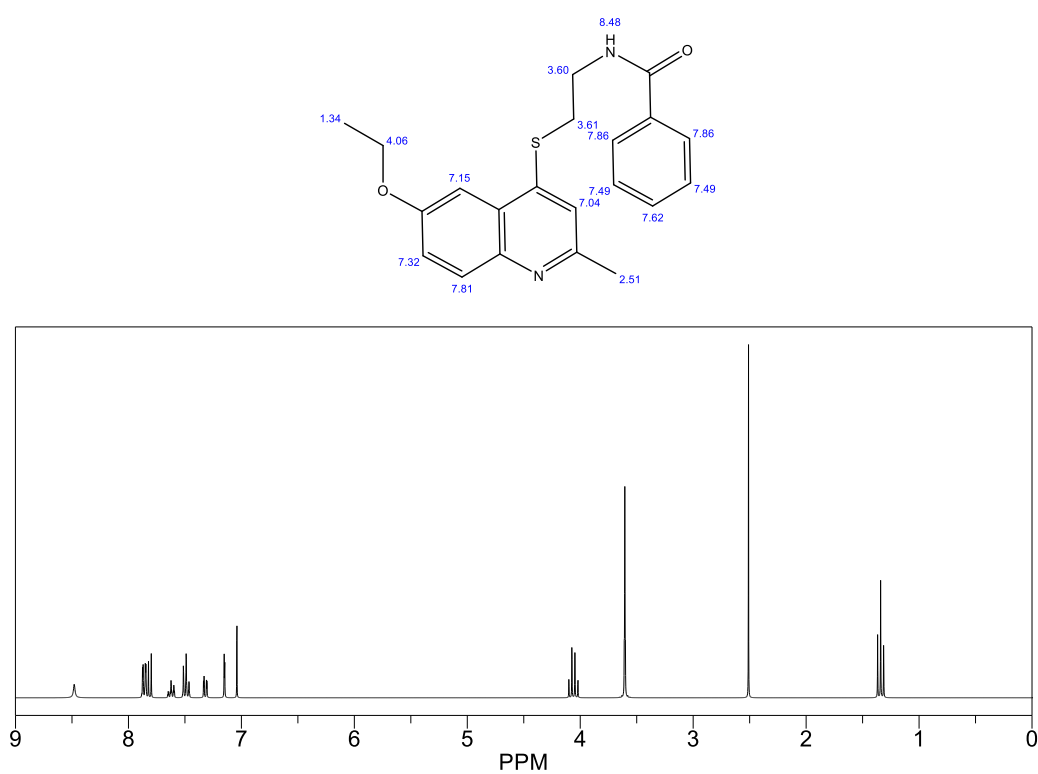


Рисунок 3.8 – Згенерований ПМР-спектр N-(2-((6-етокси-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

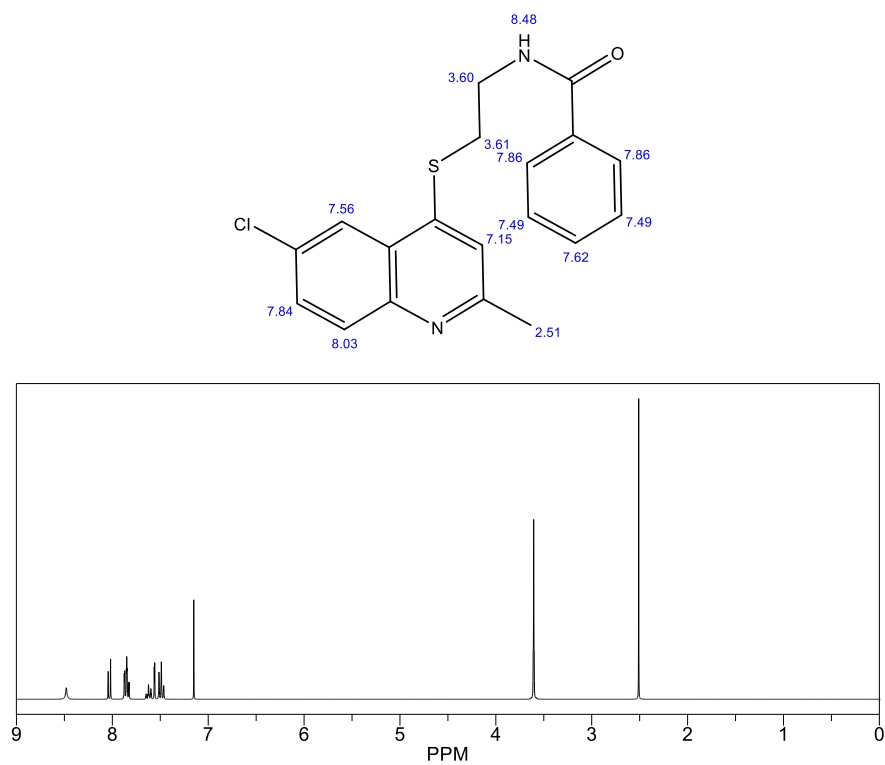


Рисунок 3.9 – Згенерований ПМР-спектр N-(2-((6-хлоро-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

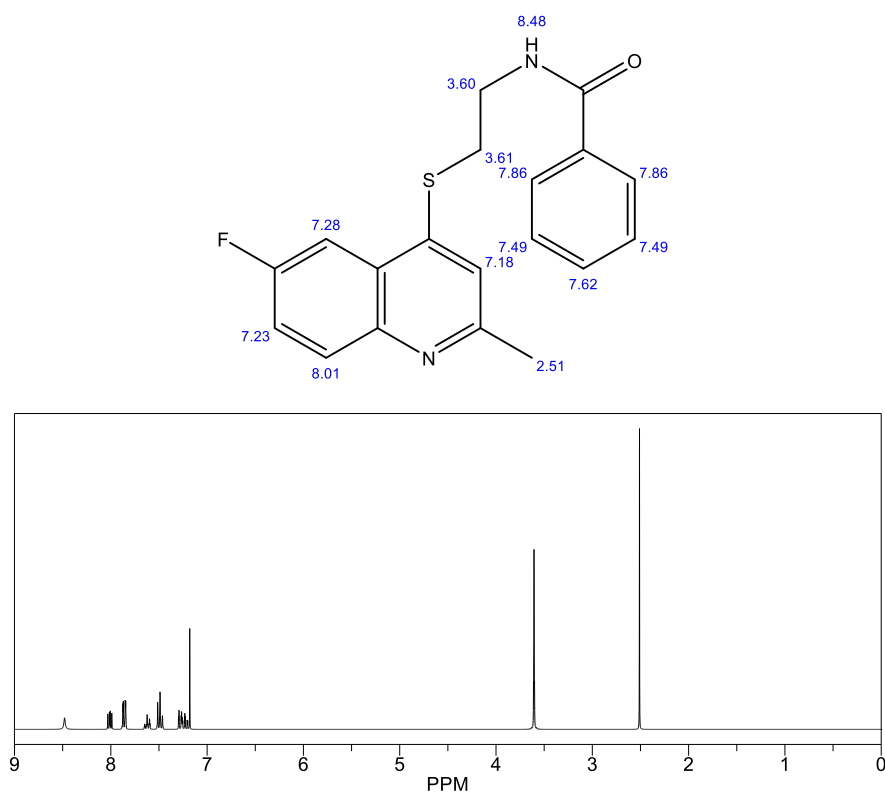


Рисунок 3.10 – Згенерований ПМР-спектр N-(2-((6-флуоро-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензаміду

Аналіз ЯМР спектрів

На основі ЯМР спектрів можна зробити наступні спостереження щодо закономірностей хімічних зсувів відповідно до структури. Гідроген аміногрупи –NH має зсув 1.5 для неблокованої групи і 8.48 для блокованої групи. –CH₂ група пов'язана з аміногрупою має зсуви 3.05 та 3.60 для сполук з неблокованою та блокованою аміногрупою відповідно. –CH₂ група пов'язана з Сульфуром має зсуви 3.61 та 3.57 відповідно. Можна відмітити що замісник не впливає на ці Гідрогени, також з віддаленням від аміногрупи вплив блокування на зсув падає.

Гідрогени метокси груп мають однаковий зсув для обох сполук **2** та **7** і становлять 3.81 (синглет). Відповідно для етокси груп ситуація схожа: Гідрогени –OCH₂ (етокси групи) мають зсув 4.06 (квартет), а Гідрогени –CH₃ (етокси групи) мають зсув 1.34 (триплет). Для сполук **6-10** Гідрогени метальної групи мають зсув 2.51(синглет).

Гідрогени ароматичних кілець мають різні значення зсуву і знаходяться в межах 7.04-8.33 для сполук **1-5** і 7.04-8.03 для сполук **6-10**. Слід зазначити що Хлор та Флуор не дають сигналів, але впливають на сигнали Гідрогенів в ароматичних ядрах. Таким чином, найбільший вплив на зсув має блокування аміногрупи.

3.3 Біологічний потенціал 2-((6-R-2- фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів

За допомогою GUSAR та pkCSM було передбачено токсичність речовин, результати наведені в таблиці 3.11. За допомогою PASS Online було передбачено можливості речовин в якості радіопротекторних препаратів. Результати наведені в таблиці 3.12.

Таблиця 3.11 – Передбачена токсичність 2-((6-R-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2- метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів.

Шифр сполуки	Токсичність розрахована GUSAR		Токсичність розрахована ркСМ		
	Внутрішньовенна гостра токсичність щурів (LD ₅₀ мг/кг)	Оральна гостра токсичність щурів (LD ₅₀ мг/кг)	Гепатотоксичність	Пригнічення KCNН ₂ (I)	Пригнічення KCNН ₂ (II)
1	83,980	1708,000	Наявна	Відсутнє	Наявне
2	186,000	1621,000	Відсутня	Наявне	Наявне
3	140,400	2098,000	Наявна	Наявне	Наявне
4	123,300	610,900	Наявна	Відсутнє	Наявне
5	175,800	830,200	Наявна	Відсутнє	Наявне
6	371,000	761,300	Наявна	Відсутнє	Наявне
7	418,000	533,600	Наявна	Відсутнє	Наявне
8	176,200	1013,000	Наявна	Відсутнє	Наявне
9	322,700	843,900	Наявна	Відсутнє	Наявне
10	279,100	871,000	Наявна	Відсутнє	Наявне

Аналіз токсичності

Гостра оральна токсичність у щурів для сполук **1-3** найменша. З появою галогенів у сполук **4-5** вона різко підвищується. Для сполук **6-8** токсичність майже в 2 рази більша ніж у аналогічних сполук **1-3**, при цьому у галогеновмісних сполук **9-10** токсичність нижча ніж у своїх аналогів.

При цьому з внутрішньовенною токсичністю ситуація протилежна. Сполуки **6-10** мають значно меншу токсичність ніж їх аналоги **1-5**. Також тенденція тут дещо інша в порівнянні з оральною токсичністю. Сполука **1** найбільш токсична, у сполуки **2** токсичність різко падає, а у сполук **3-4** поступово зростає, і знову падає для сполуки **5**. Для сполук **6-7** та **9-10** токсичність відносно низька, але різко зростає для сполуки **8**.

Гепатотоксичність присутня майже всім сполукам крім **2** і всі вони мають певні ознаки пригнічення KCNН₂.

Загалом найкращі результати для внутрішньовенного введення має сполука **7**, а для орального сполука **3**. Слід зазначити, що іноді токсичність та біологічна активність нероздільні, найменш токсичні сполуки також малоактивні, а отже доводиться йти на компроміс.

Таблиця 3.12 – Передбачена радіопротекторна активність 2-((6-R-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів.

Шифр сполуки	Pa	Pi	Активність
1	0.339	0.044	1) Радіопротектор
	0.145	0.133	2) Уловлювач вільних радикалів
	0.291	0.137	3) Регулятор метаболізму нуклеотидів
	0.128	0.042	4) VLC-2 антагоніст
	0.438	0.075	5) Уловлювач кисню
2	0.371	0.055	1) Радіопротектор
	0.201	0.075	2) Уловлювач вільних радикалів
	0.261	0.160	3) Регулятор метаболізму нуклеотидів
	0.125	0.050	4) VLC-2 антагоніст
	0.355	0.125	5) Уловлювач кисню
3	0.386	0.049	1) Радіопротектор
	0.171	0.105	2) Уловлювач вільних радикалів
	0.320	0.117	3) Регулятор метаболізму нуклеотидів
	0.123	0.057	4) VLC-2 антагоніст
	0.330	0.148	5) Уловлювач кисню
4	0.386	0.049	1) Радіопротектор
	0.091	0.062	2) Індуктор аутофагії
	0.232	0.187	3) Регулятор метаболізму нуклеотидів

Продовження таблиці 3.12

	0.127 0.259	0.044 0.235	4) VLC-2 антагоніст 5) Уловлювач кисню
5	0.219 0.092 0.122 0.259	0.129 0.059 0.060 0.235	1) Радіопротектор 2) Індуктор аутофагії 3) VLC-2 антагоніст 4) Уловлювач кисню
6	0.191 0.141 0.498	0.084 0.021 0.051	1) Уловлювач вільних радикалів 2) VLC-2 антагоніст 3) Уловлювач кисню
7	0.136 0.430	0.026 0.076	1) VLC-2 антагоніст 2) Уловлювач кисню
8	0.215 0.134 0.391	0.065 0.030 0.101	1) Уловлювач вільних радикалів 2) VLC-2 антагоніст 3) Уловлювач кисню
9	0.092 0.139 0.315	0.060 0.023 0.163	1) Індуктор аутофагії 2) VLC-2 антагоніст 3) Уловлювач кисню
10	0.093 0.135 0.315	0.057 0.029 0.163	1) Індуктор аутофагії 2) VLC-2 антагоніст 3) Уловлювач кисню

Аналіз активності

Сполуки **1-5** демонструють радіопротекторні властивості з найбільшою ймовірністю у сполук **3** та **4**. Також ці сполуки мають ряд властивостей пов'язаних з потенційними механізмами захисту а саме: сполука **3** є уловлювачем вільних радикалів, а сполука **4** є індуктором аутофагії, також

обидві сполуки впливають на метаболізм нуклеотидів, є VLC-2 антагоністами і уловлюють кисень. Сполуки **1** та **2** мають схожі властивості, але вірогідність їх прояву нижча.

Сполуки **6-10** не демонструють прямих ознак радіопротекторної активності, проте сполуки **6** та **8** демонструють деякий потенціал як уловлювачі вільних радикалів а сполуки **9** та **10** можуть індукувати аутофагію.

В цілому найбільш перспективними можна вважати сполуки **3** та **4**, серед яких сполука **3** має значно нижчу токсичність.

Враховуючи характеристику QED можна вважати зо сполуки **6-10** мають дуже низькі перспективи в якості радіопротекторних ліків. Слід зосередитись на синтезі сполук **2-4**.

3.4 Використання каталізатора і мікрохвильового випромінювання для синтезу сполук попередників.

Оскільки основний інтерес представляє сполука **3** пріоритетом є сполуки і реакції синтезу які дають змогу в подальшому отримати цю сполуку. Такою сполукою є 6-етокси-2-феніл-4-хлорохінолін. На відміну від реакцій представлених в літературному огляді перевагою можна вважати наявність замісників в 2 та 6 положеннях та Хлору в 4 положенні, що відкриває шлях до додавання залишку цистеаміну.

Синтез проводиться в декілька етапів[51].

На першому етапі (рис. 3.11) взаємодіяли 4-етоксианілін (**I**) та етил бензоїлацетат (**II**) за температури 25⁰С, в присутності льодяної оцтової кислоти, в результаті реакції отримали речовину **III**. Каталізатор Sc(SO₃CF₃)₃ дозволяє значно зменшити час реакції з декількох днів до 2 годин.

Розчинник від кристалів, що утворилися, відігнали за допомогою роторного випаровувача.

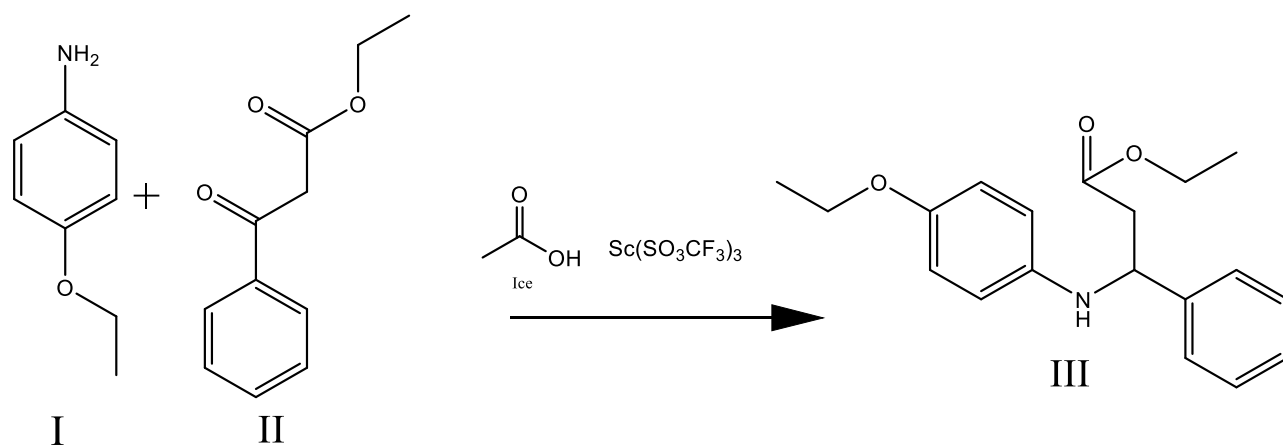


Рисунок 3.11 – Схема першої стадії синтезу 4-хлоро-2-феніл-6-етоксихіноліну

Другий етап – циклізація в вазеліновому маслі при температурі 280 °С. (рис. 3.12) етил 3-((4-етоксифеніл)аміно)-3-фенілпропаноат (**III**) циклізується під дією температури та з виділенням етанолу, в результаті реакції отримали 6-етокси-2-феніл-4-хлорохінолін-4-он.

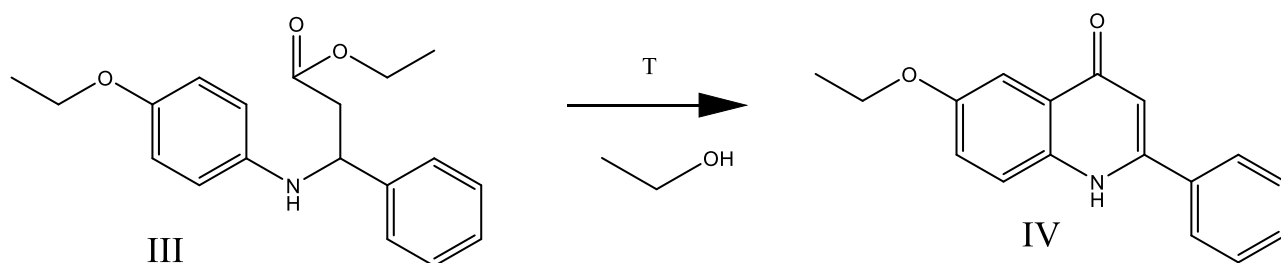


Рисунок 3.12 – Схема другої стадії синтезу 4-хлоро-2-феніл-6-етоксихіноліну

Хінолон випадає в колбі. Висипали на фільтрувальний папір і таким чином видалили вазелінове масло.

На третьому етапі (рис. 3.13) проведено хлорування 6-етокси-2-феніл-4-хлорохінолін-4-ону (**IV**), хлоруючим агентом виступила двократна кількість хлорокису фосфору (POCl₃), з додаванням 1 г PCl₅ та розчинника тетрахлоретану (CCl₄). Хлорування відбувається протягом 1 години. Продукт, що утворився виливається в сніг або дрібно потовчений лід.

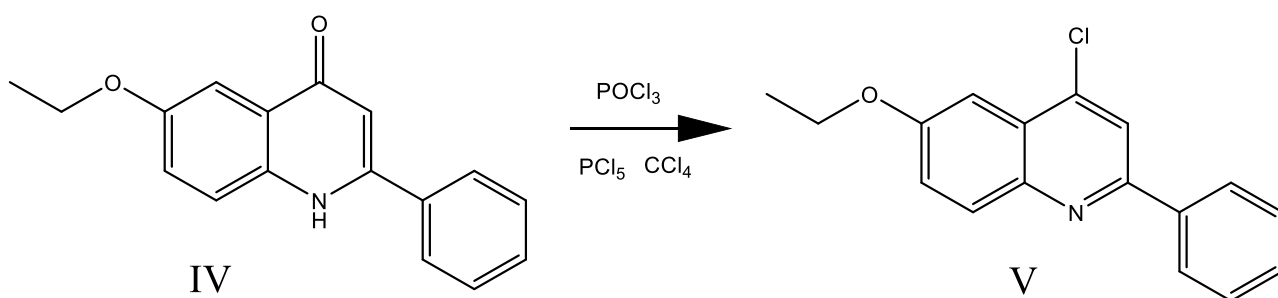


Рисунок 3.13 – Схема третьої стадії синтезу 4-хлоро-2-феніл-6-етоксихіноліну

Далі поміщаємо суміш в холодильник при температурі 5 °С і через 12 годин підігріваємо до 50 °С, фільтруємо від домішок. До фільтрату по краплях додаємо 25% розчин амоніаку при охолодженні колби льодом. Осад 6-етокси-4-хлоро-2-фенілхіноліну (V), що випав відфільтровуємо і перекристалізуємо з гексану.

В результаті синтезу вихід становить 80% і займає 14-16 годин.

Для прискорення процесу на другому етапі було апробовано використання сучасного методу, а саме мікрохвильового випромінювання. Для підбору оптимальних умов за однакової температури 270 °С, був змінений час експозиції. В першому випадку реакція зайняла 2 хвилини і вихід склав 38%; у другому реакція зайняла 2 хвилин 30 секунд, вихід склав 36.6%; у третьому реакція зайняла 3 хвилин вихід склав 33.4%. Таким чином чим більш тривала експозиція призводить до зменшення виходу, і сприяє збільшенню утворення побічних продуктів.

Падіння виходу в порівнянні з використанням інших способів нагрівання створює проблему. При прийнятті рішення чи використовувати МВ, потрібно вибрати між швидкістю та виходом. Загалом вищий вихід має більший пріоритет, але подальше вивчення цього методу синтезу з використанням мікрохвильового випромінювання може дозволити отримати кращий вихід.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Кваліфікаційна робота магістра за темою «Перспективні радіозахисні агенти на базі 6-етокси-2-г-4-тіохінолінів: оптимізація синтезу, ідентифікація та фізико-хімічні характеристики» проводилась в хімічній лабораторії № 13 кафедри хімії ЗНУ.

Перед початком виконання кваліфікаційної роботи науковим керівником був проведений інструктаж з пожежної безпеки, охорони праці, та дії при надзвичайних ситуаціях.

Основними джерелами небезпеки є: потенційно отруйні та агресивні речовини, скляний посуд, електроприлади.

Вимоги до безпеки, яких ми дотримувалися під час роботи в лабораторії:

1. Кожен працівник лабораторії повинен мати закріплене за ним робоче місце.

2. Перед початком роботи слід вдягати спецодяг.

3. При роботі зі скляними приладами необхідно:

- при розламуванні скляних трубок притримувати лівою рукою трубку біля надпилу;

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

4. Нагріту посудину не можна закривати притертою пробкою поки вона не охолоне.

5. Нагріваючи рідину в пробірці або інших посудинах, їх тримають спеціальними утримувачами так, щоб отвір був спрямований від себе і працюючих поруч.

6. При переливанні рідин (крім тих, що містять біологічний матеріал) користуються лійкою.

7. При змішуванні (розведенні) речовин, що супроводжуються виділенням тепла, користуються термостійким хімічним посудом.

8. При роботі з кислотами та лугами використовують такі заходи безпеки:

- всю роботу з концентрованими кислотами та лугами проводять у витяжній шафі, користуючись при цьому окулярами, гумовими рукавичками та фартухом;

- при приготуванні розчинів кислот, спочатку в посудину наливають необхідну кількість води, а потім помалу додають кислоту. Забороняється додавати воду в кислоту;

- при приготуванні розчинів лугів наважку лугу опускають у велику широкогорлу посудину, заливають необхідною кількістю води й старанно перемішують. Шматки лугу варто брати тільки щипцями;

- концентровані кислоти та луги виливають у раковину після попередньої їх нейтралізації.

9. При роботі з легкозаймистими речовинами дотримуються таких вимог:

- усі роботи проводяться у витяжній шафі при включеній вентиляції, вимкнутих газових пальниках і нагрівальних електроприладах відкритого типу;

- нагрівання легкозаймистих речовин проводять у витяжній шафі на піщаній або водяній бані з закритим електронагрівом [52].

Вимоги до зберігання хімічних речовин.

1. Речовини та матеріали, що застосовують в хімічній лабораторії, зберігають залежно від пожежонебезпечних фізико-хімічних властивостей (здатність до окиснення, самонагрівання, займання в разі потрапляння вологи, взаємодії з повітрям), сумісності, а також ознак однорідності речовин, що застосовуються для гасіння пожежі відповідно до вимог НАПБ А.01.001-2004.

2. Хімічні речовини зберігають в хімічних лабораторіях відповідно до сертифіката про термін та умови зберігання заводу-виготовлювача.

3. На кожній посудині повинна бути етикетка з точною назвою речовини та з написом, що свідчить про наявність у речовині отруйних,

вогнебезпечних властивостей: червона - "Вогнебезпечно", жовта - "Отрута", зелена - "Берегти від води" або інших.

4. Зберігати хімічні речовини із нерозбірливими написами та без етикеток не дозволяється.

Речовини в склянках, що не мають етикеток, підлягають знищенню.

Робота з електроприладами в хімічній лабораторії вимагає великої уваги й безумовно виконання правил електробезпеки згідно з ДНАОП 0.00-1.21.- 98 «Правила безпечної експлуатації електроустановок споживачів»:

1. В хімічній лабораторії слід користуватися електронагрівниками закритого типу та іншим електричним обладнанням тільки заводського виготовлення.

2. Усе електрообладнання, електроінструмент при напрузі понад 36 В, а також обладнання та механізми, які можуть виявитися під напругою, надійно заземляються. Роботи з використанням електроінструменту та електрообладнання повинні проводитись відповідно до вимог НПАОП 40.1-1.32-01.

Вимоги безпеки по закінченню робіт. Вмикання і вимикання усієї електромережі лабораторії повинно виконуватись загальним рубильником. Забезпечення пожежної безпеки в лабораторії визначалося «Правилами пожежної безпеки в Україні»:

1. В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння: вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії; ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м²) і совком; покривало з вогнетривкого матеріалу. До них обов'язково необхідно забезпечити вільний доступ.

2. У разі пожежі необхідно:

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

У разі виникнення екстремальної ситуації та при необхідності надати першу медичну допомогу, ми б керувалися наступними правилами. При ураженні електрострумом потерпілого звільняють від контакту з електрострумом (якщо це не зроблено раніше). Виключають джерело електроживлення, а якщо це неможливо, то скидають обірваний провід дерев'яним сухим ціпком. При зупинці подиху проводять штучне дихання. Накладають стерильну пов'язку на рану. Штучне дихання не припиняють протягом тривалого часу. При зупинці серця – непрямий масаж серця. Госпіталізація. Транспортування лежачи на ношах в опікове чи хірургічне відділення.

Отруєння лугами. Причини: попадання лужних сполук натрію і калію, які є у регенеративній речовині, у дихальні шляхи. Ознаки: неприємний лужний смак у роті, кашель, різка печія слизових оболонок очей і гортані, біль за грудиною, розширення зіниць, різка слабкість, загальні судоми. Допомога: забезпечити потерпілому приплив свіжого повітря, вивільнити його від одягу, який утруднює дихання, дати понюхати нашатирний спирт. У разі припинення дихання необхідно проводити штучне дихання.

Опіки шкіри. При опіках I і II ст. слід негайно покласти на вражене місце примочку зі спиртом, горілкою, одеколоном або слабким розчином марганцевокислого калію. Спирт та його похідні стримують подальше руйнування клітини й водночас знезаражують місце ушкодження. При III-IV ст. на вражені місця накладають стерильні пов'язки. При великих опіках використовують чисті, випрасувані простирадла. Потерпілого слід напоїти чаєм або мінеральною водою і терміново доставити до лікарні.

В кожному робочому приміщенні лабораторії на видному та легкодоступному місці повинна знаходитись аптечка з необхідними медикаментами для надання першої допомоги.

ВИСНОВКИ

1. Виявлено основні механізми радіопротекторних препаратів та основні відомі препарати з відповідними механізмами дії. Кількість потенційних радіопротекторів значна, але лише незначна частина з них була клінічно підтверджена на людях та отримала дозвіл на застосування під час лікування наслідків ураження іонізуючим випромінюванням.

2. Для 2-((6-R-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів було *in silico* встановлено фізико хімічні характеристики та вплив блокування аміногрупи і замісників в 6 положенні на них.

3. Згенеровано *in silico* і проаналізовано ряд ЯМР ^1H -спектрів.

4. Проведена оцінка токсичності та потенціальної активності в якості радіопротектора – максимальною токсичністю володіють галогеновмісні сполуки при не блокованій аміногрупі, при блокованій аміногрупі токсичність різко падає, а найбільш токсичними є сполука з етоксигрупою в 6 положенні. Сполуки з блокованою аміногрупою виявляють маленький потенціал в якості ліків, а найбільший виявляють сполуки з етоксигрупою та Хлором у 6 положенні. Таким чином, саме сполуки з неблокованою аміногрупою та Хлором або етоксигрупою в 6 положенні можна вважати пріоритетними при синтезі.

5. Проведено синтез сполук попередників а саме 4-хлоро-2-феніл-6-етоксихіноліну, порівняно ефективність використання каталізатора, а також порівняно стандартні методи нагрівання в порівнянні з використанням мікрохвильового випромінювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-((6-R-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів та N-(2-((6-R-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етил)бензамідів. показали, що в значній мірі на можливість речовини виконувати роль радіозахисного агенту впливає блокування аміногрупи, так всі сполуки неблокованою аміногрупою продемонстрували деякі перспективи, тоді як сполуки з блокованою аміногрупою майже не мають перспектив в цьому напрямку. При цьому серед замісників в 6 положенні хіноліну найбільший потенціал мають стокси група та Хлор.

На практиці доцільно зосередити увагу на сконцентруватись на синтезі та подальших дослідженнях цих сполук.

При синтезі 4-хлоро-2-феніл-6-етоксихіноліну – сполуки попередника до 2-((6-етокси-2-фенілхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну, використання $\text{Sc}(\text{SO}_3\text{CF}_3)_3$ в якості каталізатора в першій стадії дозволяє значно зменшити час реакції.

Також використання мікрохвильового випромінювання для другої стадії цього процесу дозволяє додатково прискорити синтез. На жаль при цьому вихід знижується в порівнянні з класичним методом.

Подальше дослідження з підбором інших каталізаторів та дозою мікрохвильового випромінювання дозволить покращити вихід і приблизити його до виходу при стандартній реакції.

Результати можна використати для подальшого, синтезу, дослідження та використання похідних хіноліну в якості радіозахисних агентів

Результати кваліфікаційної роботи магістра можуть бути використані в освітньому процесі під час викладання навчальних дисциплін «Органічна хімія», «Комбінаторна хімія», «Великий практикум з органічної хімії».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

-
1. Zakariya, N.I., Kahn, M.T.E. Benefits and Biological Effects of Ionizing Radiation. *Scholars Academic Journal of Biosciences*. 2014. Vol. 2, No 9. P. 583–591.
 2. Rajaraman P., Hauptmann M., Bouffler S.; Wojcik A. Human individual radiation sensitivity and prospects for prediction. *Annals of the ICRP* 2018. Vol. 47, No 3-4. P. 126–141.
 3. Beckman K. B., Ames B. N. Oxidative decay of DNA. *The Journal of biological chemistry*. 1997. Vol. 272. No 32. P. 19633–19636.
 4. Smith T. A., Kirkpatrick D. R., Smith S., Smith T.K., Pearson T., Kailasam A., Herrmann K. Z., Schubert J., Agrawal D. K. Radioprotective agents to prevent cellular damage due to ionizing radiation. *Journal of translational medicine*.. 2017. Vol. 15, No 1. P. 232.
 5. Citrin D., Cotrim A. P., Hyodo F., Baum B. J., Krishna M. C., Mitchell J. B. Radioprotectors and mitigators of radiation-induced normal tissue injury. *Oncologist*. 2010. Vol. 15, No 4. P. 360–371.
 6. Spothem-Maurizot M. Radioprotectors: Encyclopedia of Cancer: Springer: Berlin: Heidelberg: 2016. 3884–3887 P.
 7. Movsas B., Scott C., Langer C., Werner-Wasik M., Nicolaou N., Komaki R., Machtay M., Smith C., Axelrod R., Sarna L., Wasserman T., Byhardt R. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *Journal of clinical oncology*. 2005. Vol. 23, No 10. P. 2145–2154.
 8. Koukourakis M. I., Giatromanolaki A., Zois C. E., Kalamida D., Pouliliou, S., Karagounis I. V., Yeh T.-L., Abboud M. I., Claridge T. D. W., Schofield C. J. Normal tissue radioprotection by amifostine via Warburg-type effects. *Scientific reports*. 2016. Vol. 6, No 1. P. 30986.

-
9. Kouvaris J. R., Kouloulis V. E., Vlahos L. J. Amifostine: the first selective-target and broad-spectrum radioprotector. *Oncologist*. 2007. Vol. 12, No 6. P. 738–747.
10. Case A. J. On the origin of superoxide dismutase: an evolutionary perspective of superoxide-mediated redox signaling. *Antioxidants (Basel)*. 2017. Vol. 6, No . P. 82.
- 11.Zhang X. R., Zhou W. X., Zhang Y. X. Improvements in SOD mimic AEOL-10150, a potent broad-spectrum antioxidant. *Military Medical Research*. 2018. Vol. 5, No 1. P. 30.
- 12.Limoli C. L., Giedzinski E., Baure J., Doctrow S. R., Rola R., Fike J. R. Using superoxide dismutase/catalase mimetics to manipulate the redox environment of neural precursor cells. *Radiation Protection Dosimetry*. 2006. Vol. 122, No 1-4. P. 228–236.
13. Hahn S. M., Sullivan F. J., DeLuca A. M., Krishna C. M., Wersto N., Venzon D., Russo A., Mitchell J. B. Evaluation of tempol radioprotection in a murine tumor model. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997. Vol. 22, No 7. P. 1211–1216.
14. Cervelli T., Panetta D., Navarra T., Gadhiri S., Salvadori P., Galli A., Caramella D., Basta G., Picano E., Del Turco S. A new natural antioxidant mixture protects against oxidative and DNA damage in endothelial cell exposed to low-dose irradiation. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2017. Vol. 2017, P. 1-7.
15. Giardi M. T., Touloupakis E., Bertolotto D., Mascetti G. Preventive or potential therapeutic value of nutraceuticals against ionizing radiation-induced oxidative stress in exposed subjects and frequent fliers. *International journal of molecular sciences*. 2013. Vol 14, No 8. P. 17168–17192.
16. Farhood B., Goradel N. H., Mortezaee K., Khanlarkhani N., Salehi E., Nashtaei M. S., Mirtavoos-Mahyari H., Motevaseli E., Shabeeb D., Musa A. E., Najafi M. Melatonin as an adjuvant in radiotherapy for radioprotection and

radiosensitization. *Clinical and translational oncology*. 2019. Vol. 21, No 3. P. 268–279.

17. Vávrová J., Rezáčová M. Importance of proapoptotic protein PUMA in cell radioresistance. *Journal of cellular and molecular biology*. 2014. Vol. 60, No 2. P. 53–56.

18. Strom E., Sathe S., Komarov P. G., Chernova O. B., Pavlovska I., Shyshynova I., Bosykh D. A., Burdelya L. G., Macklis R. M., Skaliter R., Komarova E. A., Gudkov A. V. Small-molecule inhibitor of p53 binding to mitochondria protects mice from gamma radiation. *Nature Chemical Biology*. 2006. Vol. 2, No 9. P. 474–479.

19. Zhang Y., Cheng Z., Wang C., Ma H., Meng W., Zhao Q. Neuroprotective effects of kukoamine a against radiation-induced rat brain injury through inhibition of oxidative stress and neuronal apoptosis. *Neurochemical Research*. 2016. Vol. 41, No 10. P. 2549–2558.

20. Naeimi R. A., Talebpour Amiri F., Khalatbary A. R., Ghasemi A., Zargari M., Ghesemi M., Hosseinimehr S. J. Atorvastatin mitigates testicular injuries induced by ionizing radiation in mice. *Reproductive Toxicology*. 2017. Vol. 72, P. 115–121.

21. Yang J., Yan Y., Liu H., Wang J., Hu J. Protective effects of acteoside against x-ray-induced damage in human skin fibroblasts. *Molecular Medicine Report*. 2015. Vol. 12, No 2. P. 2301–2306.

22. Arivalagan S., Thomas NS., Kuppusamy T., Namashivayam N. Radioprotective Effect of Carvacrol Against X-Radiation-Induced Cellular Damage in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*. 2015. Vol. 34, No 3. P. 263–275.

23. Li P., Zhao Q. L., Wu L. H., Jawaid P., Jiao Y. F., Kadowaki M., Kondo T. Isofraxidin, a potent reactive oxygen species (ROS) scavenger, protects human leukemia cells from radiation-induced apoptosis via ROS/mitochondria pathway in p53-independent manner. *Apoptosis*. 2014. Vol. 19, No 6. P. 1043–1053.

-
24. Joe A. K., Liu H., Suzui M., Vural M. E., Xiao D., Weinstein I. B. Resveratrol induces growth inhibition, s-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clinical cancer research*. 2002. Vol. 8, No 3. P. 893–903.
25. Leon S. A., Kollmann G., Shapiro B. Properties of DNA irradiated in the presence of the protective agent bis(2-guanidoethyl)disulphide (GED). *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine*. 1973. Vol. 23, No 4. P. 325–332.
26. Révész L., Edgren M. Glutathione-dependent yield and repair of single-strand DNA breaks in irradiated cells. *The British journal of cancer. Supplement*. 1984. Vol. 6, P. 55–60.
27. Pulatova M. K., Sharygin V. L., Todorov I. N. The activation of ribonucleotide reductase in animal organs as the cellular response against the treatment with DNA-damaging factors and the influence of radioprotectors on this effect. *Biochimica et biophysica acta*. 1999. Vol. 1453, No 3. P. 321–329.
28. Mizushima N. Autophagy: process and function. *Genes and Development*. 2007. Vol. 21, No 22. P. 2861–2873.
29. Liu Y., Levine B. Autosis and autophagic cell death: the dark side of autophagy. *Cell death and differentiation*. 2015. Vol. 22, No 3. P. 367–376.
30. Kwon Y., Kim J. W., Jeoung J. A., Kim M. S., Kang C. Autophagy is pro-senescence when seen in close-up, but anti-senescence in long-shot. *Molecules and Cells*. 2017. Vol. 40, No 9. P. 607–612.
31. Byun S., Lee E., Lee K. W. Therapeutic implications of autophagy inducers in immunological disorders, infection, and cancer. *International journal of molecular sciences*. 2017. Vol. 18, No 9. P. 1959.
32. Lin W., Yuan N., Wang Z., Cao Y., Fang Y., Li X., Xu F., Song L., Wang J., Zhang H., Yan L., Xu L., Zhang X. Autophagy confers DNA damage repair pathways to protect the hematopoietic system from nuclear radiation injury. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6, No 1. P. 30095.

-
33. Pietrocola F., Pol J., Vacchelli E., Baracco E. E., Levesque S., Castoldi F., Maiuri M. C., Madeo F., Kroemer G. Autophagy induction for the treatment of cancer. *Autophagy*. 2016. Vol. 12, No 10. P. 1962–1964.
34. Cao Z., Zhang H., Cai X., Fang W., Chai D., Wen Y., Chen H., Chu F., Zhang Y. Luteolin promotes cell apoptosis by inducing autophagy in hepatocellular carcinoma. *Cellular physiology and biochemistry*. 2017. Vol. 43, No 5. P. 1803–1812.
35. Raha S., Yumnam S., Hong G. E., Lee H. J., Saralamma V. V., Park H. S., Heo J. D., Lee S. J., Kim E. H., Kim J. A., Kim G. S. Naringin induces autophagy-mediated growth inhibition by downregulating the PI3K/Akt/mTOR cascade via activation of MAPK pathways in AGS cancer cells. *International Journal of Oncology*. 2015. Vol. 47, No 3. P. 1061–1069.
36. Saiki S., Sasazawa Y., Imamichi Y., Kawajiri S., Fujimaki T., Tanida I., Kobayashi H., Sato F., Sato S., Ishikawa K., Imoto M., Hattori N. Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition. *Autophagy*. 2011. Vol. 7, No 2. P. 176–187.
37. Heurung A. R., Raju S. I., Warshaw E. M. Adverse reactions to sunscreen agents: epidemiology, responsible irritants and allergens, clinical characteristics, and management. *Dermatitis*. 2014. Vol. 25, No 6. P. 289–326.
38. Issa S. A. M., Mostafa A. M. A., Auda S. H. Radio-protective properties of some sunblock agents against ionizing radiation. *Progress in Nuclear Energy*. 2018. Vol. 107, P. 184–192.
39. Patil R, Chavan J, Patel S, Beldar A. Advances in polymer based Friedlander quinoline synthesis. *Turkish Journal of Chemistry*. 2021. Vol. 45, No 5. P. 1299–1326.
40. Saggadi H., Luart D., Thiebault N., Polaert I., Estel L., Len C. Quinoline and phenanthroline preparation starting from glycerol via improved microwave-assisted modified Skraup reaction. *RSC Advances*. 2014. Vol. 4, No 41. P. 21456–21464.

-
41. Yalgin H., Luart D., Len C. First examples of Doebner-Miller reaction in flow: Efficient production of 2-methylquinoline derivatives in water. *Journal of Flow Chemistry*. 2016. Vol. 6, No 2. P. 80–85.
42. Patel D. B., Rajani D. P., Rajani S. D., Patel H. D. A Green Synthesis of Quinoline-4-Carboxylic Derivatives Using p-Toluenesulfonic Acid as an Efficient Organocatalyst Under Microwave Irradiation and Their Docking, Molecular Dynamics, ADME-Tox and Biological Evaluation. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2020. Vol. 57, No 4. P. 1524–1544.
43. Budzinski Julian, Huber Max E., Kostenis Evi, Merten Nicole, Schiedel Matthias, Schmidt Maximilian F., Toy Lara, Vogt Hannah, Weikert Dorothee, Wiefhoff Martin F. J. A Chemical Biology Toolbox Targeting the Intracellular Binding Site of CCR9: Fluorescent Ligands, New Drug Leads and PROTACs. *Angewandte Chemie - International Edition*. 2022. Vol. 61(12), No 12. e202116782.
44. Murase, Hirohiko; Senda, Kousuke; Senoo, Masato; Hata, Takeshi; Urabe, Hirokazu; *Chemistry - A European Journal*. .2014. Vol. 20, No. 1. P. 317 - 322
45. Mountford S. J., Campi E. M., Robinson A. J., Hearn M. T. W. Synthesis of N-heterocyclic ligands for use in affinity and mixed mode chromatography. *Tetrahedron*. 2011. Vol. 67, No 2. P. 471–485.
46. Emwas A.-H., Szczepski K., Poulson B. G., Chandra K., McKay R. T., Dhahri M., Alahmari F., Jaremko L., Lachowicz J. I., Jaremko M. NMR as a “Gold Standard” Method in Drug Design and Discovery. *Molecules*. (2020). Vol. 25, No 20. P. 4597.
47. Li Q., Kang C. A Practical Perspective on the Roles of Solution NMR Spectroscopy in Drug Discovery. *Molecules*. 2020. Vol.25, No 13. P. 2974.
48. Jennifer Janovick, Apostolos Spyros, Photis Dais, Emmanuel Hatzakis. 4 - Nuclear magnetic resonance. In *Chemical Analysis of Food—Techniques and Applications*; Pico, Y., Ed.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2020. P. 135–175.

49. Pires D. E. V., Blundell T. L., Ascher, D. B. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2015. Vol. 58, No 9. P. 4066–4072.

50. Henary M., Kananda C., Rotolo L., Savino B., Owens E. A., Cravotto G. Benefits and applications of microwave-assisted synthesis of nitrogen containing heterocycles in medicinal chemistry. *RSC Advances*. 2020. Vol. 10, No 24. P. 14170–14197.

51 Metelytsia L, Hodyna D, Dobrodub I, Semenyuta I, Zavhorodnii M, Blagodatny V, Kovalishyn V, Brazhko O. 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*. 2020. Vol. 85, 107224.

52. НПАОП 73.1–1.11–2012. Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях. [Чинний від 2012-09-11]. Київ : МНС України №1192, 2012. 29 с.