

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

**БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ**

**Кафедра хімії**

**Кваліфікаційна робота / проект  
магістра**

на тему ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ДЕСКРИПТОРИ  
8-АЛКОКСИЗАМІЩЕНИХ 2-R-4-ТІОХІНОЛІНІВ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.1028-з

спеціальності 102 Хімія

освітньої програми 102 Хімія

Носик О.Ю.

Керівник доцент, доцент, к.б.н. Генчева В.І.

Рецензент доцент, доцент, к.х.н. Луганська О.В.

Запоріжжя  
2020

# 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

«26» квітня 2019 року

## ЗАВДАННЯ НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ СТУДЕНТЦІ

Носик Олені Юріївні

1. Тема роботи Фізико-хімічні властивості та дескриптори 8-алкокси-  
заміщених 2-R-4-тіохінолінів

керівник роботи Генчева Вікторія Іванівна, к.б.н., доцент

затверджена наказом ЗНУ від « 24 » травня 2019 р. № 772-с

2. Строк подання студентом роботи 10 січня 2020 року

3. Вихідні дані до роботи огляд наукової літератури, щодо фізико-хімічних  
та біологічних властивостей похідних хіноліну; потенціометричного  
титрування та його практичного застосування; особливостей QSAR-аналізу.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно  
розробити): визначити фізико-хімічні властивості 8-алкокси- заміщених 2-R-  
4-тіохінолінів; розшифрувати спектри; визначити константи іонізації;  
проаналізувати результати QSAR-аналізу.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових  
креслень): 7 таблиць, 18 рисунків

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Консультант	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Карпенко Ю.В., к.х.н., викладач		

7. Дата видачі завдання 15.10.2019 р.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів кваліфікаційної роботи	Строк виконання етапів роботи	Примітки
1.	Огляд літературних джерел. Написання відповідного розділу роботи.	жовтень – грудень 2018	Виконано
2.	Вивчення, засвоєння методик дослідження. Написання відповідного розділу роботи.	січень – лютий 2019	Виконано
3.	Засвоєння правил техніки безпеки під час виконання експериментальної частини. Написання відповідного розділу роботи.	березень 2019	Виконано
4.	Проведення експериментальних досліджень. Оформлення результатів експерименту (таблиці, рисунки); написання відповідного розділу роботи.	березень – травень, вересень 2019	Виконано
5.	Оформлення кваліфікаційної роботи. Передзахист роботи.	жовтень – грудень 2019	Виконано
6.	Рецензування кваліфікаційної роботи	грудень 2019	Виконано
7.	Захист кваліфікаційної роботи	січень 2020	Виконано

Студентка

О.Ю. Носик

Керівник роботи

В.І. Генчева

**Нормоконтроль пройдено**

Нормоконтролер

Ю.В. Карпенко

## РЕФЕРАТ

В роботі 59 сторінок, всього 7 таблиць та 18 рисунків, було використано 56 літературних джерел, із них 29 іноземною мовою.

Об'єкти дослідження – 6(8)-алкоксизаміщені 2-R-4-тіохіноліни.

Предмет дослідження – фізико-хімічні властивості, основні дескриптори сполук.

Методи дослідження та апаратура – комп'ютерне програмування, потенціометричний; комп'ютерні програми (ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Professional 15.1, Chem3D 15.1, ACDlabs 10; SPSS для Windows (версія 10.0).

Метою роботи є визначення основних фізико-хімічних характеристик 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів та аналіз основних дескрипторів.

Визначено  $R_f$  для підтвердження індивідуальності 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів. Розраховано теоретично показник ліпофільності та основні дескриптори даного ряду сполук. За допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів виявлені основні сигнали для хінолінового циклу, метильної, метокси- та тіометиленової груп. Розраховано теоретично за допомогою програми ACDLabs 11 та on-line програми Chemicalize, значення констант іонізації 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів. Експериментально визначено константи іонізації для даних сполук, які знаходяться в діапазоні від  $2,95 \pm 0,10$  до  $5,88 \pm 0,26$  ( $pK_{a1}$ ), та від  $3,87 \pm 0,15$  до  $6,14 \pm 0,25$  ( $pK_{a2}$ ). Встановлено залежність значень констант іонізації від будови сполук.

ПОХІДНІ ХІНОЛІНУ, ДЕСКРИПТОРИ, ЯМР-СПЕКТРИ, ЛІПОФІЛЬНІСТЬ, КОНСТАНТИ ІОНІЗАЦІЇ

## ABSTRACT

In the work of 59 pages, a total of 7 tables and 18 figures, was used 56 literary sources, of which 29 are in a foreign language.

Objects of study – 6(8)-alkoxysubstituted 2-R-4-thioquinolines.

Subject of study – physical and chemical properties, basic descriptors of compounds.

Research methods and equipment – computer programming, potentiometric; computer programs (ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Professional 15.1, Chem3D 15.1, ACDlabs 10, SPSS for Windows (version 10.0)).

The aim of the work is to determine the main physicochemical characteristics of 8 (6) -alkoxysilane 2-R-4-thioquinoline and analysis of the main descriptors.

Defined by Rf to confirm personality 6(8)-alkoxysubstituted 2-R-4-thioquinolines. Theoretically calculated lipophilicity index and basic descriptors of this series of compounds.

Using  $^1\text{H}$  NMR spectra, the main signals for the quinoline cycle, methyl, methoxy and thiomethylene groups were identified.

Theoretically calculated using the ACDLabs 11 program and the Chemicalize on-line program, the ionization constants of 6 (8) -alkoxy-substituted 2-R-4-thioquinoline. The ionization constants were experimentally determined for these compounds, which are in the range from  $2.95 \pm 0.10$  to  $5.88 \pm 0.26$  ( $\text{pK}_{\text{a}1}$ ), and from  $3.87 \pm 0.15$  to  $6.14 \pm 0.25$  ( $\text{pK}_{\text{a}2}$ ). The dependence of the values of ionization constants on the structure of compounds has been established.

QUINOLINE DERIVATIVES, DESCRIPTORS, NMR SPECTRUM, LIPOPHILICITY, IONIZATION CONSTANTS

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	7
ВСТУП.....	8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Фізико-хімічні та біологічні властивості похідних хіноліну.....	11
1.2 Потенціометричне титрування та його практичне застосування.....	15
1.3 Особливості QSAR-аналізу.....	18
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1 Об'єкти дослідження.....	23
2.2 Ліпофільність (Log P).....	24
2.3 ЯМР-спектроскопія.....	26
2.4 Методика потенціометричного визначення.....	29
2.5 Характеристика QSAR-аналізу (його можливості).....	31
2.6 Статистична обробка експериментальних даних.....	33
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	36
3.1 Фізико-хімічні властивості речовин.....	36
3.2 Розрахунок $pK_a$ речовин.....	40
3.2.1 Результати теоретичного визначення констант іонізації.....	40
3.2.2 Результати експериментального визначення констант іонізації.....	41
3.2.3 Обговорення результатів експериментального визначення констант іонізації.....	44
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ...	46
ВИСНОВКИ.....	51
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	52
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	53

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

$E^0$  – різниця стандартних потенціалів

Log P – ліофільність

MR – молярна рефракція,  $\text{cm}^3$

SAR – Structure-Activity Relationship

tPSA – загальна площа полярних поверхонь молекули,  $\text{Å}^2$

QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship

БАР – біологічно активні речовини

ВЕРХ – високоефективна рідинна хроматографія

ДФ – державна фармакологія

ЕМА – електрохімічний метод аналізу

ЛЗ – лікарський засіб

МВ – молекулярна вага

ММР – молекулярно-масовий розподіл

ПАР – поверхнево активні речовини

СЗ – сухий залишок

## ВСТУП

Синтез сполук з певною біологічною активністю є важливою задачею для сучасної науки. Широке використання знаходить метод дослідження кількісного зв'язку між структурою речовин та їх біологічною активністю (QSAR). Важливим етапом в створенні моделі є вибір дескрипторів.

Дескриптором може бути будь-яке число, яке можна розрахувати з структурної формули хімічної сполуки – молекулярна вага, число атомів певного типу (гібридизації), зв'язків або груп, молекулярний об'єм, часткові заряди на атомах і т.д.

Для передбачення фізіологічної, біологічної активності в QSAR зазвичай використовують дескриптори, розраховані на основі стеричних, топологічних особливостей структури, електронних ефектів, ліпофільності. [1]. Комп'ютерне молекулярне моделювання знаходить широке використання при створенні нових лікарських препаратів, т.я. дозволяє описувати та графічно уявляти структуру білків, прогнозувати їх зміни у випадку локальних структурних змін [2].

Основною проблемою біоорганічної хімії та фармакології є вивчення залежності між хімічною будовою речовин та їх біологічною активністю, що дозволяє значно скоротити строки розробки ліків [3].

Кількісне співвідношення «структура – властивість/активність» описує математичне відношення між структурними атрибутами та цільовою реакцією набору хімічних речовин.

Хеншом була створена QSAR модель, що використовувала різноманітні молекулярні дескриптори фізичних, хімічних, біологічних властивостей, спрямованих на забезпечення обчислювальних оцінок біологічної активності молекул.



При пошуку залежностей «структура – активність» хімічних сполук актуальною задачею є вибір оптимального набору дескрипторів, на основі якого будується QSAR-модель.

Правильна побудова QSAR-моделі залежить від якості вихідного набору активних/неактивних сполук. Для проведення досліджень QSAR необхідні вихідні дані, що складаються з набору хімічних структур з відомими значеннями активностей.

Метою виділення оптимального набору дескрипторів є зменшення розмірності простору дескрипторів. Побудова адекватної моделі на основі оптимального набору дескрипторів збільшує вірогідність прийняття правильних рішень. Важливим напрямком в галузі QSAR є використання підходів штучного інтелекту, які забезпечують високу точність прогнозування хімічних сполук з даними структурами. За допомогою методів штучного інтелекту можна обробляти великі об'єми даних [4].

Відомо, що похідні хіноліну виявляють широкий спектр дії: протизапальну, нейротропну, протипухлинну, антимікробну, аналгетичну та ін. види біологічної активності. Слід відзначити, що похідні хіноліну можна використовувати в якості пестицидів, барвників, ветеринарних препаратів та аналітичних реагентів [5].

Метою роботи є визначення основних фізико-хімічних характеристик 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів та аналіз основних дескрипторів.

Для вирішення поставленої мети необхідно виконати наступні завдання:

- 1) визначити  $R_f$  6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів;
- 2) визначити показник ліпофільності похідних та основні дескриптори 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів;
- 3) розшифрувати  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри;
- 4) теоретично розрахувати константи іонізації похідних хіноліну за допомогою ACDLabs 11 та online-програми та експериментально визначити константи іонізації похідних хіноліну.

Об'єкти дослідження – 6(8)-алкоксизаміщені 2-R-4-тіохіноліни.

Предмет дослідження – фізико-хімічні властивості, основні дескриптори сполук.

Методи дослідження та апаратура – комп'ютерне програмування, потенціометричний; комп'ютерні програми (ChemDraw Ultra 12.0, ChemDraw Professional 15.1, Chem3D 15.1, ACDlabs 10; SPSS для Windows (версія 10.0).

Визначено  $R_f$  для підтвердження індивідуальності 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів. Розраховано теоретично показник ліпофільності та основні дескриптори даного ряду сполук. За допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів виявлені основні сигнали для хінолінового циклу, метильної, метокси- та тіометиленової груп. Розраховано теоретично за допомогою програми ACDLabs 11 та on-line програми Chemicalize, значення констант іонізації 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів. Експериментально визначено константи іонізації для даних сполук, які знаходяться в діапазоні від  $2,95 \pm 0,10$  до  $5,88 \pm 0,26$  ( $\text{pK}_{a1}$ ), та від  $3,87 \pm 0,15$  до  $6,14 \pm 0,25$  ( $\text{pK}_{a2}$ ). Встановлено залежність значень констант іонізації від будови сполук.

Результати кваліфікаційної роботи були висвітлені у 1 тезах та 1 статті відповідно: 1) Носик О. Потенціометричні методи в аналітичній хімії. *Молода наука – 2018*: матеріали збірника наукових праць студентів, аспірантів і молодих вчених (м. Запоріжжя, 10-13 квітня 2018 р.). Запоріжжя, 2018. Том 3. Том 3. С. 105-107. 2) Носик О.Ю., Генчева В.І. Потенціометричне титрування біологічно активних речовин на основі похідних хіноліну. *Міжнародний мультидисциплінарний науковий журнал Л'огоΣ. Мистецтво наукової думки*. 2020. №9. С. 53-55.

## 1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Фізико-хімічні та біологічні властивості похідних хіноліну

Хінолін (рис. 1.1) – органічна, гетероциклічна, ароматична сполука, що містить атом Нітрогену; є високо киплячою рідиною зі солодкуватим запахом. Хімічна формула –  $C_9H_7N$ .

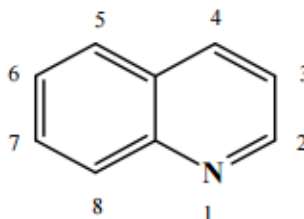


Рисунок 1. 1 – Структура хіноліну

Вперше виділено з кам'яновугільної смоли у 1834 р. (від «хіна» – іспанський варіант назви кори дерева *Cinchona*, що містить хінін).

Хінолін – гігроскопічна жовтувата олійна рідина; слабозчинна у воді, розчинна в спирті, ефірі, Карбон дисульфіді та легко розчиняється у багатьох органічних розчинниках. Хінолін може бути отриманий шляхом перегонки кам'яновугільної смоли; з аніліну з акролеїном та сульфатною кислотою, що нагріта (синтез Скраупа). Різні хінолінові сполуки можуть бути отримані серією синтезу Скраупа різними окислювачами [6].

Хінолін володіє такими властивостями, як протималарійна, противірусна, бактерицидна, антисептична, жарознижуюча, протизапальна, протипухлинна, протигрибкова, антигельмінтна [7-10].

Реакції, в яких бере участь хінолін та його похідні: приєднання, заміщення, обмін, нітрування, сульфування, галогенування, ацилування, алкілування, реакції з окисниками, реакції з нуклеофільними реагентами, амінування, нітрування, гідроксилювання та інші.

Відомо, що похідні хіноліну володіють різноманітною біологічною активністю.

Найвідомішим з хінолінових алкалоїдів є хінін (рис. 1.2). Хінін відомий в медицині в якості протималярійного засобу. Хінін та його ізомер використовують для лікування тяжких форм малярії та малярійної коми.

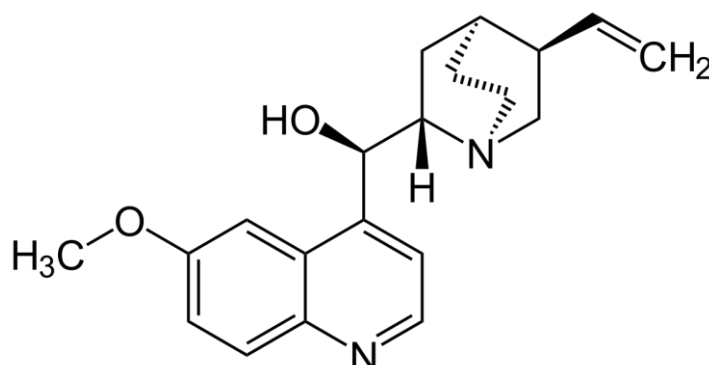


Рисунок 1. 2 – Структура хініну

Хлорохін (похідне 4-амінохіноліну) (рис. 1.3) – препарат для лікування всіх видів малярії, окрім *Plasmodium falciparum*.

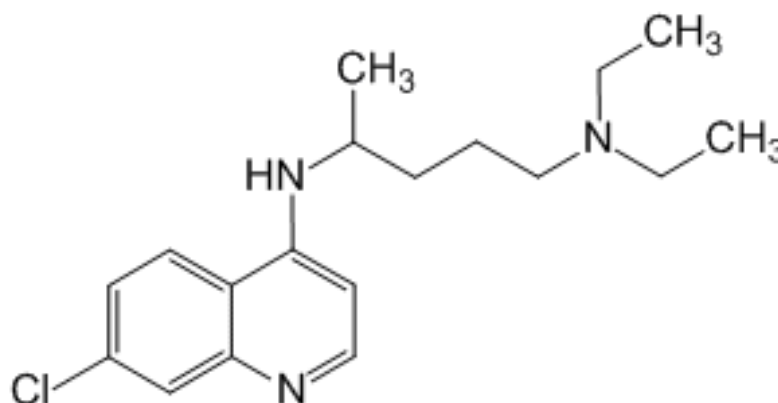


Рисунок 1. 3 – Структура хлорохіну

Примахін (рис. 1.4) відноситься до підгрупи 8-амінохінолінів, використовується для ерадикації печінкових форм *Plasmodium vivax* та *Plasmodium ovale*.

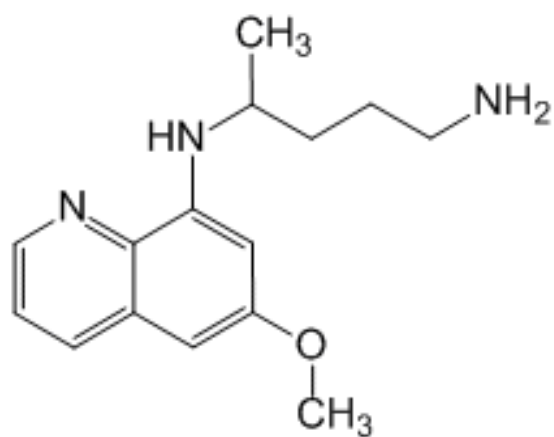


Рисунок 1.4 – Структура прима хіну

Мефлохін (рис. 1.5) – використовується для профілактики малярії, токсичний.

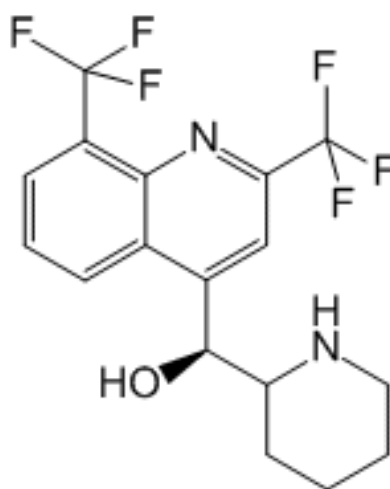


Рисунок 1. 5 – Структура мефлохіну

Еметин (рис. 1.6) – препарат резерву для лікування амєбної дизентерії, рідко використовують.

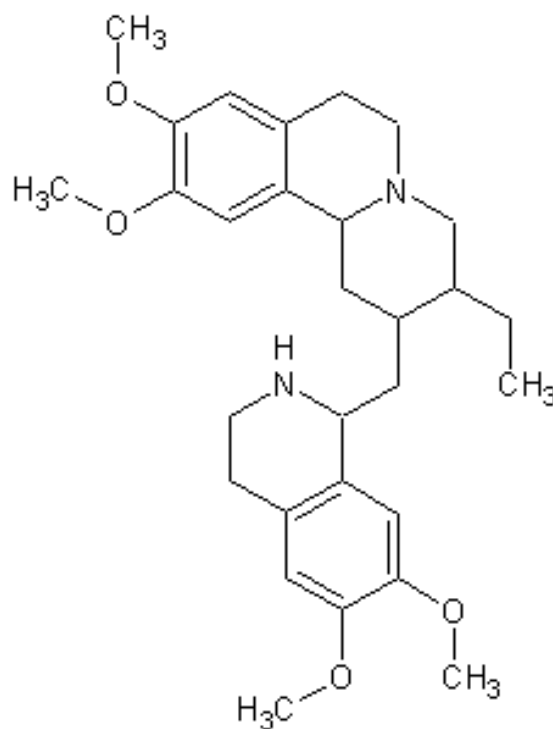


Рисунок 1.6 – Структура еметину

Дуже невелика кількість похідних хіноліну бере участь в основному метаболізмі.

Метоксантін (рис. 1.7) – ферментний кофактор метілотрофілових бактерій – один з небагатьох природних сполук хінолінового ряду. Лише невелика кількість вторинних метаболітів містить хінолінову структуру, в той же час фрагмент ізохіноліну (рис. 1.8) у вигляді 1,2,3,4-тетрагідроструктури широко поширений в алкалоїдах, наприклад в алкалоїдах опійного маку, папаверині і морфіні [11, 12].

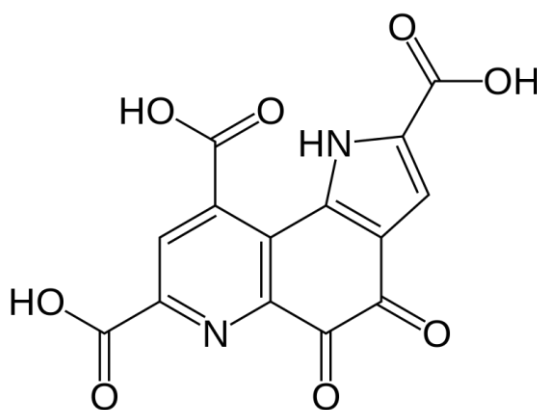


Рисунок 1.7 – Структура метоксантіну

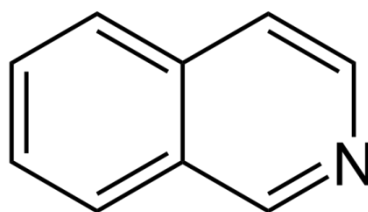


Рисунок 1. 8 – Структура ізохіноліну

## 1.2 Потенціометричне титрування та його практичне застосування

Електрохімічні методи аналізу (ЕМА) засновані на явищах, що протікають на електродах або в міжелектродному просторі. Їх перевагою є висока точність і порівняльна простота як обладнання, так і методик аналізу [13-15].

Всі електрохімічні методи аналізу поділяють на дві великі групи:

1) методи без перебігу електрохімічних реакцій на електродах електрохімічної комірки: кондуктометрія з використанням струмів низьких (50-10000 Гц) і високих частот (більше 1 МГц);

2) методи з перебігом електрохімічних реакцій на електродах електрохімічної комірки: потенціометрія (за відсутності струму) (рис. 1.9), кулонометрія і вольтамперометрія (під дією струму) [16].

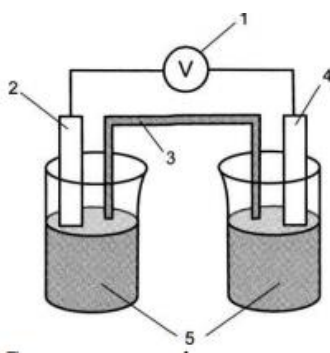


Рисунок 1. 9 – Схема потенціометричної комірки

Схема потенціометричної комірки (рис. 1.9): 1 – іономір; 2 – іоноселективний електрод; 3 – електролітний місток; 4 – електрод порівняння; 5 – напівкомірки

Потенціометрія (або метод потенціометричного аналізу) належить до електрохімічних методів аналізу.

Метод потенціометричного аналізу, заснований на використанні залежності електрорушійної сили (ЕРС) електрохімічного ланцюга від активності (концентрації) аналізованого іона [17, 18].

Залежність електрорушійної сили (позначають  $E$ ), електрохімічного ланцюга від активності (концентрації) аналізованого іона описують рівнянням Нернста для ланцюга:

$$E = E^0 + \frac{S}{n} \lg a \quad (1.1)$$

де:  $E^0$  – стандартна ЕРС ланцюга, В;  $n$  – заряд аналізованого іона з відповідним знаком;  $S$  – крутизна електродної функції індикаторного електрода, селективного до однозарядного іона;  $a$  – активність аналізованого іона

Для ідеального індикаторного електрода [17]:

$$S = \frac{R \cdot T}{F} \quad (1.2)$$

де:  $R$  – універсальна газова постійна, дорівнює 8,312 Дж/моль·К;  $T$  – абсолютна температура розчину, К;  $F$  – число Фарадея,  $F = 96500$  Кл/моль.  
При 25 °С  $S = 0,0591$  В



Роль потенціометричного титрування наряду з прямою потенціометрією обумовлена двома основними причинами:

- 1) не для всіх іонів, що визначають, існують відповідні іоноселективні електроди;
- 2) точність прямого потенціометричного аналізу недостатньо велика, оскільки величиною, що визначається є логарифм концентрації, а не сама концентрація [18].

Потенціометричне титрування має низку переваг перед індикаторними титриметричними методами: об'єктивність і точність встановлення контрольної точки титрування; невисока нижня межа концентрацій, які визначаються; можливість титрування каламутних та забарвлених розчинів; можливість диференційованого (кожного окремо) визначення компонентів із однієї аліквоти розчину, що аналізують.

У роботах [19, 20] наведено практичне застосування та можливості потенціометричного титрування.

Потенціометричне титрування у неводному середовищі застосовують в кількісному визначенні субстанції і можливих домішок в фармакологічному препараті «Триметидон». Методика кількісного визначення триметидона перевірена на модельних зразках з різноманітним вмістом субстанції. Розроблена методика для визначення окоїміду [21].

Була розроблена методика потенціометричного титрування суми дубильних речовин трави звіробою [22]. Показана збіжність результатів, отриманих потенціометричним титрування з результатами методики ДФ [23].

У роботі [24] наведено результати розробки методики потенціометричного титрування органічних кислот в полівітамінному зборі №2. Показано перевагу методики потенціометричного титрування перед індикаторним титруванням [24-26].

У науковій доробці [27] представлено методику потенціометричного визначення антигістамінного дигенгідрамін гідрохлориду в фармацевтичних препаратах та біологічних рідинах за допомогою екранованого електрода.

У роботах [28-30] показана аналітична характеристика та кількісне визначення гістидинових дипептидів, карнозину та ансерину шляхом моделювання даних потенціометричного титрування.

### 1.3 Особливості QSAR-аналізу

Пошук кількісних співвідношень структура/властивість – процедура побудови моделей дозволяють за структурами хімічних сполук передбачати їх різноманітні властивості [31].

За моделями, що дозволяють прогнозувати кількісні характеристики біологічної активності, закріпили англomовну назву Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR).

Абревіатура QSAR трактується розширено для позначення будь-яких моделей структура – властивість. За моделями, що дозволяють прогнозувати фізичні і фізико-хімічні властивості органічних сполук, закріпилася англomовна назва Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR).

При якісному описі співвідношень між структурами хімічних сполук і їх біологічною активністю вживають англomовну назву Structure – Activity Relationship (SAR).

Пошук, кількісних співвідношень структура – властивість, заснований на застосуванні методів математичної статистики і машинного навчання для побудови моделей, що дозволяють за описом структур хімічних сполук передбачати фізичні, хімічні, біологічні активності.

При прогнозуванні властивостей на якісному рівні (наприклад, чи буде дана хімічна сполука мати даний вид біологічної активності) говорять про

розв'язок класифікаційної задачі; при прогнозуванні числових значень властивостей говорять про розв'язок регресійної задачі. Опис структур хімічних сполук для цих цілей може бути векторним або неекторним (за допомогою графів) [32].

Для передбачення фізіологічної активності в QSAR зазвичай використовують дескриптори, розраховані на основі стеричних, топологічних особливостей структури, електронних ефектів, ліпофільності.

Електронні ефекти у взаємодії препарат – рецептор представляється за допомогою електричного дипольного моменту  $\mu$ .

Всі сили взаємодії між атомами або біомакромолекулами є електростатичними за своєю природою. Кілька типів нековалентних взаємодій між препаратами і рецепторами можуть бути описані як взаємодіями між зарядами, між зарядом і диполем, між диполями.

Потенційна енергія взаємодії двох протилежно заряджених іонів визначається величиною зарядів  $q_1$  і  $q_2$ , відстанню  $r$  між ними (закон Кулона):

$$E = \frac{-q_1 q_2}{Dr} \quad (1.3)$$

де  $D$  – діелектрична проникність середовища, через яку заряди взаємодіють

Енергія взаємодії між зарядами і рецепторами багато більше, ніж електронні ефекти незаряджених об'єктів. Заряджені частинки також мають великі відмінності в транспортних властивостях перед незарядженими частинками. Тому, іонний член в ряду сполук часто не вкладається на лінію регресії, що отримується з рядів незаряджених сполук, і зазвичай виключаються з рядів незаряджених сполук і зазвичай виключаються з рядів в аналізі кількісних співвідношень структура-активність.

Енергія взаємодії між іоном і диполем дається за допомогою рівняння:

$$E = \frac{-N_a e \mu \cos \theta}{D(r^2 - d^2)} \quad (1.4)$$

де  $N_a$  – число Авогадро,  $e$  – величина заряду,  $\cos \theta$  – кут між лінією, що з'єднує заряд і середину диполя і лінією між кінцями диполя,  $D$  – діелектрична проникність,  $r$  – відстань між зарядом і серединою диполя,  $d$  – довжина диполя

Як видно з цього рівняння – міра взаємодії іона і диполя залежить від орієнтації диполя [33].

Енергія взаємодії між двома диполями в найбільш сприятливому становищі визначається так:

$$E = \frac{-2\mu_a\mu_b}{Dr^2} \quad (1.5)$$

де величини  $\mu_a$ ,  $\mu_b$  – постійні дипольних моментів

Середнє взаємодія для всіх орієнтацій диполів дається за допомогою співвідношення:

$$E = \frac{-2\mu_a^2\mu_b^2}{3kTDr^6} \quad (1.6)$$

Енергія взаємодій диполь – наведений диполь (сили Дебая) є:

$$E = \frac{-\mu_a^2\alpha_b + \mu_b^2\alpha_a}{D^2r^6} \quad (1.7)$$

де  $a, b$  – поляризуємості

Дисперсійні взаємодії (лондоновські сили) визначаються за допомогою співвідношення:

$$E = \frac{3\alpha_a\alpha_b}{2} \cdot \frac{I_a I_b / (I_a + I_b)}{r^6} \quad (1.8)$$

де  $I_a, I_b$  – потенціали іонізації

Диполь-дипольні взаємодії обернено пропорційні не тільки від орієнтації диполів, але також третього ступеня відстані  $r$  для всіх орієнтацій [34-36].

У QSAR-дослідженнях передбачається, що рецептор залишається незмінним; тому, тільки властивості лікарської молекули необхідно піддавати розгляду.

У більшості публікацій QSAR більш часто використовувався електронний параметр – електронна константа замісників  $\sigma$ . Вона описує величину електронних ефектів замісників на реактивному центрі. Іншими словами,  $\sigma$ -константи є міра електронних ефектів заміщення впливу на реакційну здібність іншій частині тієї ж самої молекули.

Якщо взаємодія між препаратом і рецептором визначається електронною природою замісника, то  $\sigma$ -константи є придатними дескрипторами електронних ефектів для QSAR аналізу. Різні замісники в рядах препаратів можуть безпосередньо взаємодіяти з рецепторами (заряд – диполь; диполь – диполь; диполь – наведений диполь і наведений диполь – наведений диполь), взаємодіючи між замісником препарату і частиною рецептора. Ці взаємодії можуть призводити до утворення зв'язуючої сили препарату з рецептором. Тому, дипольний момент, який є кількісною мірою поділу заряду, може бути корисний в описі безпосередніх препарат – рецепторних взаємодіях через нековалентні зв'язки.

Величина дипольного моменту використовується в обчисленні електронної константи замісників  $\sigma$ , що враховує заряд електрона, постійну дану реакційної серії, дипольний момент заміщеної групи, відстань від її центру до реакційного центру, константу Больцмана; абсолютну температуру, ефективну діелектричну постійну та кут між лінією, що з'єднує центр диполя заступника з реакційним центром і віссю диполя [37-39].

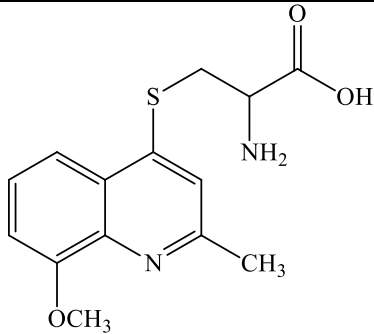
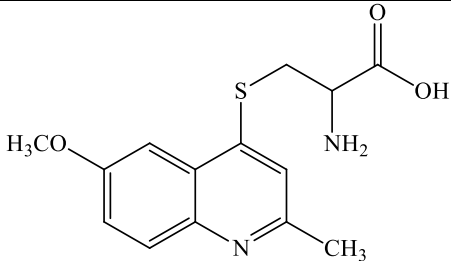
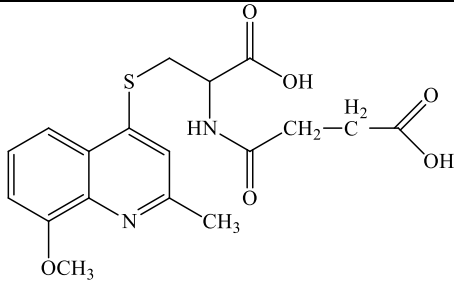
Розрахунок дипольних моментів здійснюється та обчислюється за допомогою програми ChemOffice.

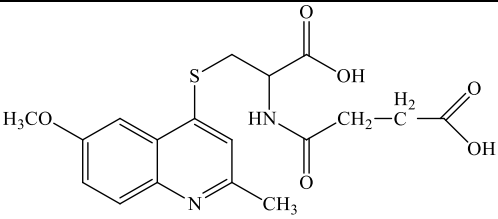
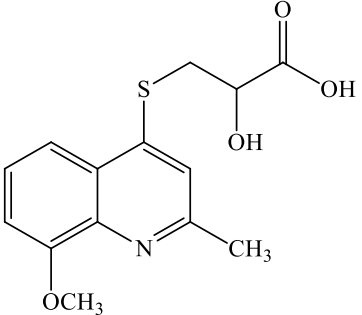
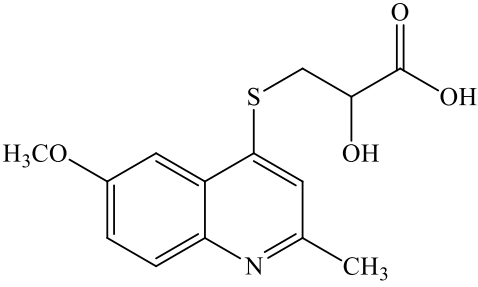
## 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## 2.1 Об'єкти дослідження

Об'єктами дослідження були 6(8)-алкоксизаміщені 2-R-4-тіохіноліни. Структури та назви сполук наведені у табл. 2.1, які синтезовані в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин (зав. лабораторією, д.б.н., проф. Бражко О.А.).

Таблиця 2.1 – Структури та назви сполук 1-6

№ з/п	Структура сполук	Назва сполук
1	2	3
1		(8-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн
2		(6-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн
3		N-сукциноіл-S-(8-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн

Продовження таблиці 1.1		
4		N-сукциноіл-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн
5		2-гідрокси-3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота
6		2-гідрокси-3-((6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота

## 2.2 Ліпофільність (Log P)

Одним з інтегральних параметрів, що характеризує фізико-хімічні властивості речовин в розчинах є ліпофільність, яка відображає складний характер взаємодії розчинних молекул з молекулами біологічних середовищ.

Одним з оптимізуючих параметрів в процесі створення і дизайну нових ліків є коефіцієнт розподілу  $\log P$  ( $\log D$  для іонізованих молекул).

Розрахункові і експериментальні методи визначення коефіцієнту розподілу  $\log P$  ( $\log D$ ) залишаються складно вирішуваними і часто нерозв'язними завданнями. Слід враховувати різний ступінь іонізації органічних сполук в біологічних середовищах, та здатністю утворювати водневі



зв'язки, які не можуть не позначитися на процесах розподілу (в порівнянні з нейтральними, незалежними молекулами).

Відповідно до вищесказаного, досить актуальним є створення методів (експериментальних і розрахункових) визначення параметрів, що характеризують міжмолекулярні взаємодії органічних молекул в розчинах, їх просторову структуру, просторову орієнтацію і обумовлені ними властивості, що важливо для отримання і дизайну нових лікарських речовин [40, 41].

У роботі [42] на основі високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) розроблений новий метод визначення коефіцієнта розподілу  $\log P$ , що забезпечує точне і високопродуктивне (при малих витратах речовини) визначення ліпофільності нейтральних слабкокислих і основних речовин різних структурних класів в широкому інтервалі значень  $\log P$  ( $\log D$ ) від 1,5 до 7. При цьому підтверджено схожість міжмолекулярних взаємодій в класичному (рівноважному) методі.

Крім того, використання вдосконаленої методики капілярного електрофореза [43] дозволило створити високопродуктивний метод вимірювання констант іонізації органічних молекул ( $P_K$ ).

Базуючись на виявленні та інтерпретації різниці в ліпофільності в системах октанол – вода і толуол – вода ( $\log P_{\text{окт}} - \log P_{\text{тол}}$ ), запропонований метод ідентифікації утворення внутрішньо молекулярних водневих зв'язків в малих органічних молекулах в розведених розчинах, що моделюють біологічні середовища. Це дозволяє охарактеризувати кращі конформаційні стану з низькою діелектричною проникністю.

Авторами [42-44] зроблено висновок про можливість моделювання домінуючих молекулярних конформацій органічних структур на основі квантово-хімічних розрахунків (КОСМО-RS).

Розроблений на основі ВЕРХ експрес-метод [43], що дозволяє визначати протягом декількох хвилин, при мінімальних кількостях проби коефіцієнт розподілу знову синтезованих органічних речовин різних класів і виключає необхідність синтезу і тестування тисяч речовин, що не задовільняють

властивостям ліків. Удосконалення методу багатоканального капілярного електрофорезу, дало можливість використання ліпофільності в якості детектора на утворення внутрішньо молекулярних водневих зв'язків і для оптимізації фізико-хімічних властивостей органічних молекул різних структурних конформацій, виключаючи проведення складних спектральних досліджень. Запропонована на основі квантовохімічних розрахунків схема характеристики ВМВС з використанням знайдених величин  $\log P$  в системах октанол – вода, толуол – вода.

### 2.3 ЯМР-спектроскопія

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) – вид спектроскопії, яка реєструє переходи між магнітними енергетичними рівнями атомних ядер, що викликаються радіочастотним випроміненням. Тільки ядра зі спіновим числом «I» відмінним від «0», можуть викликати сигнал ЯМР, або бути активними в ЯМР.

Спінове квантове число ядра визначається числом протонів та нейтронів у ядрі. Існує емпіричне правило:

- 1) I дорівнює «0» для ядер з парним числом протонів і нейтронів;
- 2) I дорівнює цілим числам (1, 2, 3...) для ядер з непарними числами і протонів, і нейтронів;
- 3) I дорівнює напівбілим числам (1/2, 3/2, 5/2 і т.д.) для ядер з парними числами протонів і нейтронів і навпаки;

Для дослідження за допомогою ЯМР спектроскопії, як правило, речовини розчиняють у відповідному розчині (однак ЯМР-аналіз можна проводити і в твердій фазі). Для аналізу необхідно ~ 10-20 мг зразку. Приготований розчин розчиняють в ампулу об'ємом ~ 0,5 мл і діаметром 5 мм.

Вибір розчинника визначає розчинний аналіз речовини, що аналізують, і найчастіше розщеплює сигнали відновлюваної речовини і розчинення, якщо останній міститься в ядрах, за якими проводиться реєстрація спектра ЯМР. Для проведення аналізу використовують детерифіковані розчини, за допомогою яких дейтерій не дає сигналу в спектрі ПМР. Незважаючи на це, розчинні речовини містять залишки кількох протонів, які подають сигнали невеликої інтенсивності.

Відомо, що метод ЯМР враховує концепцію хімічного зсуву і спінової взаємодії, та описаний в Державній фармакопеї XII видання і провідних фармакопеях світу [45, 46].

Різноманіття структурної та аналітичної інформації, що міститься в спектрах ЯМР, дозволяє використовувати метод ЯМР-спектроскопії для проведення якісного та кількісного аналізу фармацевтичних субстанцій без використання сухих залишків (СЗ). У порівнянні з іншими аналітичними методами метод ЯМР має ряд переваг, що дозволяє вважати його застосування в фармакопейному аналізі повністю економічно виправданим:

1) не вимагає використання еталонів і внутрішніх стандартів при встановленні справжності, так як вирішує завдання ідентифікації з'єднання безпосередньо шляхом визначення складу, будови і просторової структури сполуки;

2) є абсолютним кількісним методом, тому не вимагає використання стандартів при кількісних вимірах;

3) не руйнує досліджуваний зразок, дозволяючи встановити будову домішок в об'єкті дослідження, кількісно визначити їх зміст, виявити сировинну і технологічну передісторію;

4) не вимагає складної пробопідготовки, відрізняється високою продуктивністю при невеликій витраті реактивів;

5) особливості агрегатного стану, дисперсність, елементний склад молекулярно-масовий розподіл і інші характеристики системи не перешкоджають отриманню спектрів ЯМР.

Основні характеристики спектрів ЯМР використовуються: хімічний зсув, мультиплетність, константа спін-спінової взаємодії; площа сигналу резонанса.

Ці характеристики залежать від хімічного оточення даного ядра або групи ядер, від числа сусідніх ядер, що володіють магнітним моментом, від їх відносного розташування, а також від кількості аналізованих ядер у різноманітних структурних фрагментах молекули.

Сигнали протону (групи протонів) у спектрі можуть бути представлені у вигляді одиночної лінії (такий сигнал називається «синглет») або у вигляді груп ліній.

Якщо сигнал представлений у вигляді двох ліній певної інтенсивності – сигнал називається «дублет»; у вигляді трьох ліній – «триплет», у вигляді чотирьох ліній – «квадруплет», або «квартет». Сигнал може бути представлений групою з шести і більше ліній, це свідчить про мультиплетність.

Кожна лінія будь-якого мультиплету буде відстояти від сусідніх ліній того ж мультиплету на ододнакове число герц [47-49]. Інтенсивність ліній кожного мультиплету можна отримати з таблиці, яку називають трикутником Паскаля (табл. 2.2).

Спектроскопія ЯМР  $^{13}\text{C}$  малоефективна при ідентифікації і кількісному визначенні мікродомішок. Це пов'язано з низькою чутливістю методу  $^{13}\text{C}$ -ЯМР, тому завдання кількісного визначення домішок вирішують за допомогою методу  $^1\text{H}$ -ЯМР, який в 100 разів чутливіший методу  $^{13}\text{C}$ -ЯМР.

Таблиця 2.2 – Трикутник Паскаля

Число еквівалентних ядер, які викликають розщеплення	Мультиплетність спостережуваного сигналу	Відносна інтенсивність ліній та їх розміщення в спостережуваному мультиплеті
1	2	3
0	синглет	1
1	дублет	1 1
2	триплет	1 2 1
3	квартет	1 3 3 1
4	квінтет	1 4 6 4 1
5	секстет	1 5 10 10 5 1

#### 2.4 Методика потенціометричного визначення

Для визначення констант іонізації похідних хіноліну використовували потенціометричне титрування [13-15].

Визначення проводили на рН-метрі-мілівольтметрі рН-150МА (рис. 2.1) використовуючи скляний комбінований електрод ЕСК-10605 (рис. 2.2).

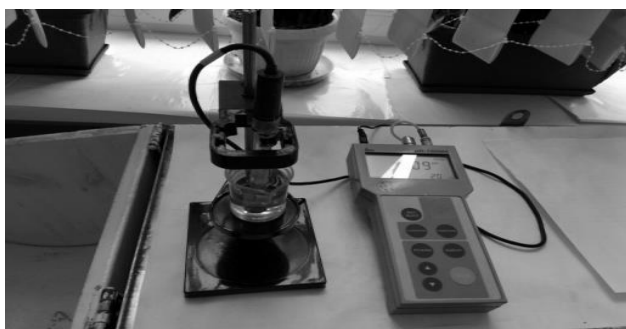


Рисунок 2.1 – рН-Метр-мілівольтметр рН150МА

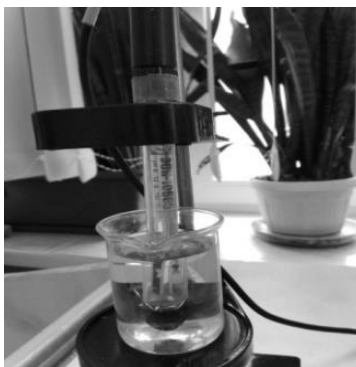


Рисунок 2.2 – Скляний комбінований електрод

Для кількісної оцінки результатів титрування використовують потенціометричні криві.

Види кривих титрування: інтегральна, диференційна та крива Грана (рис. 2.3).

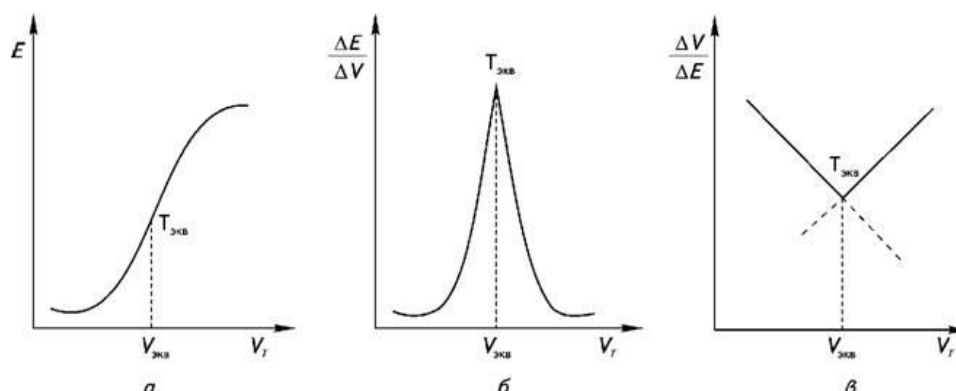


Рисунок 2.3 – Криві потенціометричного титрування: а – інтегральна крива титрування; б – диференційна крива титрування; в – крива Грана

Методика потенціометричного титрування: визначення рН робочого розчину (при 25<sup>0</sup>С) через кожні 0,1 мл титранту (0,1 н NaOH або 0,1 н HCl).

Титрант готували з фіксанальних розчинів ДСТ 8.135-74.

Значення рКа визначали виходячи з 10 значень рН з дисперсією  $4,09 \cdot 10^{-4}$  та точністю прямого виміру  $E_{av} = 2,88 \cdot 10^{-4}$ .

Особливості налагодження приладу рН-метру-мілівольтметру рН-150МА:

- 1) на початку роботи електроди повинні бути в розчині 3%-ого розчину калій хлориду впродовж 12-ти год.;
- 2) після 12-ти год. електроди потрібно промити у дистильованій воді;
- 3) увімкнути прилад на 30 хв. для прогрівання;
- 4) калібрування буферними розчинами. Необхідно взяти 3 види буферних розчинів з відповідно їх рН: рН (1) = 1,68, рН (2) = 6,86, рН (3) = 9,18. Прилад налагоджувати за розчинами 1 та 3, і 2 розчин – для перевірки.

Хід визначення констант іонізації [17]:

- 1) перед вимірюванням на приладі встановлюють температуру розчину;
- 2) після налагодження приладу вимірюють розчини;
- 3) дані потенціалу та об'єм зафіксувати після кожного його додавання, додати до таблиці в лабораторному журналі.

## 2.5 Характеристика QSAR-аналізу (його можливості)

Програмне забезпечення GUSAR було розроблено для створення моделей QSAR/QSPR на основі відповідних навчальних наборів, представлених як SDfile, що містять дані про хімічні структури та кінцеві показники в кількісному вираженні.

Дескриптори QNA [32] – це значення P і Q, обчислені для кожного атома молекули. Розрахунок значень P і Q ґрунтується на матриці зв'язності (C) та стандартних значеннях потенціалу іонізації (IP) та спорідненості до електронів (EA) атомів у молекулі.

Оцінка цільової властивості хімічної сполуки розраховується як середнє значення функції значень P і Q атомів молекули в просторі дескрипторів QNA.

Можна використовувати двовимірні многочлени Чебишева для апроксимації функції значень P і Q. Отже, незалежні регресійні змінні

обчислюються як середні значення окремих двовимірних поліномів Чебишева  $P$  та  $Q$  для атомів молекули.

Дескриптори QNA та їх поліноміальні перетворення не дають інформації про форму та об'єм молекули, однак вона важлива для визначення взаємозв'язку структура та активність. Тому ці параметри були додані до змінних, отриманих з поліномів Чебишева.

Топологічна довжина молекули – максимальна відстань, обчислена за кількістю зв'язків між будь-якими двома атомами (включаючи Гідроген). Об'єм молекули – це сума об'єму кожного атома.

Кількість вихідних змінних для моделювання QSAR [35] залежить від кількості сполук у навчальному наборі та відповідає кількості поліномів Чебишева плюс кількості першої, другої та третьої потужності значень топологічної довжини та об'єму молекули.

Алгоритм GUSAR використовує три випадково вибрані параметри для генерації різних моделей QSAR на основі дескрипторів QNA: (а) обчислення дескрипторів QNA для всіх атомів або для атомів у молекулі з двома або більше безпосередніми сусідами; (b) зміна коефіцієнта перед матрицею зв'язку (c) зміна параметрів поліномів Чебишева.

GUSAR дозволяє створювати моделі QSAR на основі прогнозованих профілів біологічної активності хімічних сполук. Кожна хімічна сполука представлена у вигляді списку дескрипторів МНК, які використовуються як вхідні параметри для прогнозування профілів біологічної активності. Алгоритм PASS використовується для обчислення цього профілю.

Остання версія PASS (10.1) передбачає 4130 видів біологічної активності із середньою точністю прогнозування близько 95%. Тепер перелік передбачуваних біологічних активностей включає 501 фармакотерапевтичну дію.

Для отримання різних моделей QSAR значення  $P_a$ - $P_i$  для діяльності, випадковим чином обраних із загального списку передбачуваних біологічних активностей, використовувались як вхідні незалежні змінні для регресійного



аналізу. Подібно до аналізу QSAR з дескрипторами QNA, топологічні довжина та об'єм молекул були додані як змінні до профілю біологічної активності.

## 2.6 Статистична обробка експериментальних даних

Більшість експериментальних робіт з хімії носить порівняльний характер і часто при аналізі одержаних даних обмежуються простим зіставленням між собою середніх величин. Одночасно перший ряд робіт вимагає доказів достовірності відмінностей або кореляційних зв'язків, визначення яких дає можливість переконатися, що знайдені закономірності носять не випадковий характер, а є цілком реальними. Статистична обробка передбачає отримання наступних показників:  $n$  – загальне число вимірювань;  $\bar{x}$  – середня арифметична величина;  $\sigma$  – середнє квадратичне відхилення;  $m$  – похибка середньої;  $t$  – критерій достовірності відмінностей Ст'юдента [50].

Середні арифметичні величини ( $\bar{x}$ ) розраховували за формулою:

$$\bar{x} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 \dots X_n}{n} = \frac{\sum X}{n} \quad (2.1)$$

де:  $\Sigma$  – символ суми;  $X_1, X_2$  – значення окремих вимірювань;  $n$  – загальна кількість випадків

Також визначають середнє квадратичне відхилення ( $S_n$ ), яке вираховували за формулою:

$$S_n = \frac{\sqrt{(X - X_1)^2 + (X - X_2)^2 + \dots + (X - X_n)^2}}{n - 1} \quad (2.2)$$

де:  $X_1, X_2, X_n$  – значення окремих вимірювань;  $n$  – загальна кількість випадків

Достовірність вибірових показників  $\bar{x}$ ,  $S_n$  та ін. встановлюють за допомогою помилки репрезентативності або середньої похибки ( $\epsilon$ ), яка впливає з самої сутності вибірового обстеження, при якому ціла (генеральна сума) характеризується на основі вивчення частини (вибірки) [51].

Середня арифметична величина – важлива характеристика показника вимірювання. Проте при одній і тій же середній величині спостерігаємо відхилення від неї можуть варіюватися різною мірою. Тому при обробці експериментальних даних доцільне введення показника мінливості ознаки [52].

Таким показником є середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), яке розраховували за формулою:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n - 1}} \quad (2.3)$$

де: в чисельнику – сума квадратів відхилень значень від середньої арифметичної; у знаменнику – число ступенів свободи, яке дорівнює числу спостережень без одного

Достовірність вибірових показників  $X$ ,  $\sigma$  встановлюють за допомогою помилки репрезентативності або середньої похибки ( $m_x$ ), яка впливає з самої сутності вибірового обстеження, при якому ціла (генеральна сукупність) характеризується на основі вивчення частини (вибірки).

Довірчий інтервал – інтервал, що дає змогу оцінити із заданою точністю невідоме значення генеральної сукупності. Таке невідоме значення називається довірчим, а його границі – довірчими границями (верхні та нижні границі). В їх межах можна мати деякий рівень упевненості щодо наявності конкретного значення ознаки генеральної сукупності. Довірчий інтервал визначають за формулою:

$$\epsilon = \frac{t \cdot \sigma}{\sqrt{n}} \quad (2.4)$$

де:  $\epsilon$  – довірчий інтервал;

$t$  – критерій Ст'юдента;

$\sigma$  – середнє квадратичне відхилення;  $n$  – загальне число випадків  
(при  $n = 3$ ,  $t = 4,3$ ; а при  $n = 5$ ,  $t = 2,78$ )

Кінцеве значення записували у вигляді  $\bar{x} \pm \epsilon$ .

## 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

## 3.1 Фізико-хімічні властивості речовин

Фізико-хімічні властивості речовин представлені в табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Деякі фізико-хімічні властивості 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів, що теоретично розраховані та практично визначені

Показники / назви та №№ сполук	Брутто-формула	Мм	Log P	Rf
1	2	3	4.М.	6
(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 1)	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	292,35	1,66	38*, 60**
(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 2)	$C_{14}H_{16}N_2O_3S$	292,35	1,66	34*, 54**
N-сукциноіл-S-(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 3)	$C_{18}H_{20}N_2O_6S$	392,43	1,26	20*, 57**
N-сукциноіл-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 4)	$C_{18}H_{20}N_2O_6S$	392,43	1,26	37*, 59**
2-гідрокси-3-((8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (сполука 5)	$C_{14}H_{15}NO_4S$	293,34	2,04	64*, 63**
2-гідрокси-3-((6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (сполука 6)	$C_{14}H_{15}NO_4S$	293,34	2,04	45*, 67**

Примітки: 1. \* – система: хлороформ : метанол (4:1), Rf · 100; 2. \*\* – система: оцтова кислота : вода (1:1), Rf · 100

Продовження таблиці 3.1										
Сполука	Знайдено, %					Вираховано, %				
	C	H	N	O	S	C	H	N	O	S
1	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	57,52	5,52	9,58	16,42	10,97	57,39	5,48	9,51	16,37	10,89
2	57,52	5,52	9,58	16,42	10,97	57,45	5,45	9,49	16,34	10,91
3	55,09	5,14	7,14	24,46	8,17	55,04	5,16	7,15	24,46	8,16
4	55,09	5,14	7,14	24,46	8,17	55,00	5,10	7,09	24,39	8,11
5	57,32	5,15	4,77	21,82	10,93	57,30	5,16	4,60	21,81	10,94
6	57,32	5,15	4,77	21,82	10,93	57,29	5,10	4,65	21,79	10,89

З табл. 3.1, видно, що для досліджених 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів молекулярна маса коливається 292,35 до 392,43.

Для всіх сполук прогнозується наступне значення ліпофільності (LogP), що знаходиться в межах від 1,26 до 2,04 та залежить від залишку відповідної кислоти у 4-му положенні хінолінового циклу.

Індивідуальність 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів встановлено методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників та знайдене значення Rf (див. табл. 3.1).

За допомогою програми ChemDraw розраховані критерії Ліпінського (табл. 3.2).

Аналіз отриманих результатів розрахунку «drug like» критеріїв (табл. 3.2) вказує на те, що 6(8)-алкоксизаміщені 2-R-4-тіохіноліни не мають жодних відхилень від правил Ліпінського, а саме: число атомів в межах від 20 до 90 атомів (див. табл. 3.1),  $MW < 500$  г/моль;  $40 < MR < 130$  см<sup>3</sup>;  $tPSA < 140$  Å<sup>2</sup>.

Таблиця 3.2 – Значення «drug like» критеріїв 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів

№№ сполук	tPSA, A <sup>2</sup>	MR, ± 0,4 см <sup>3</sup>	CMR
1	2	3	4
Сполука 1	84,91	78,7	8,0014
Сполука 2	84,91	78,7	8,0014
Сполука 3	125,29	98,13	10,0811
Сполука 4	125,29	98,13	10,0811
Сполука 5	79,12	76,84	7,7858
Сполука 6	79,12	76,84	7,7858

Будову синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом (табл. 3.1), спектрально – теоретичні спектри <sup>1</sup>H ЯМР-спектри (наприклад, для сполуки 1 цей спектр наведено рис. 3.1; для сполуки 2 спектр наведено на рис. 3.2); результати експериментальних <sup>1</sup>H ЯМР-спектрів представлено в табл. 3.3.

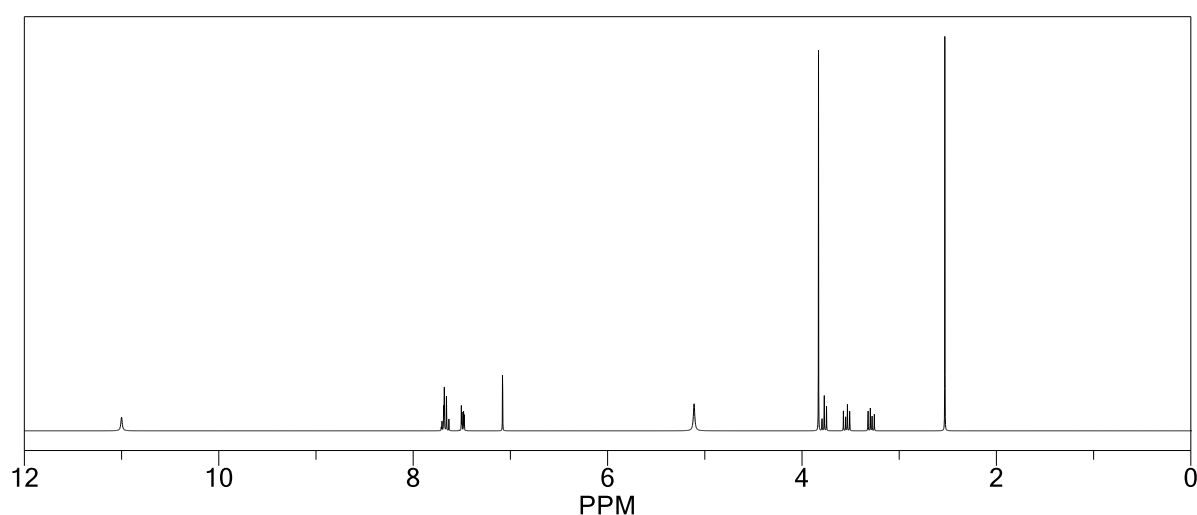


Рисунок 3.1 – <sup>1</sup>H ЯМР-спектр для 8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполука 1), що побудований у програмі ChemDraw

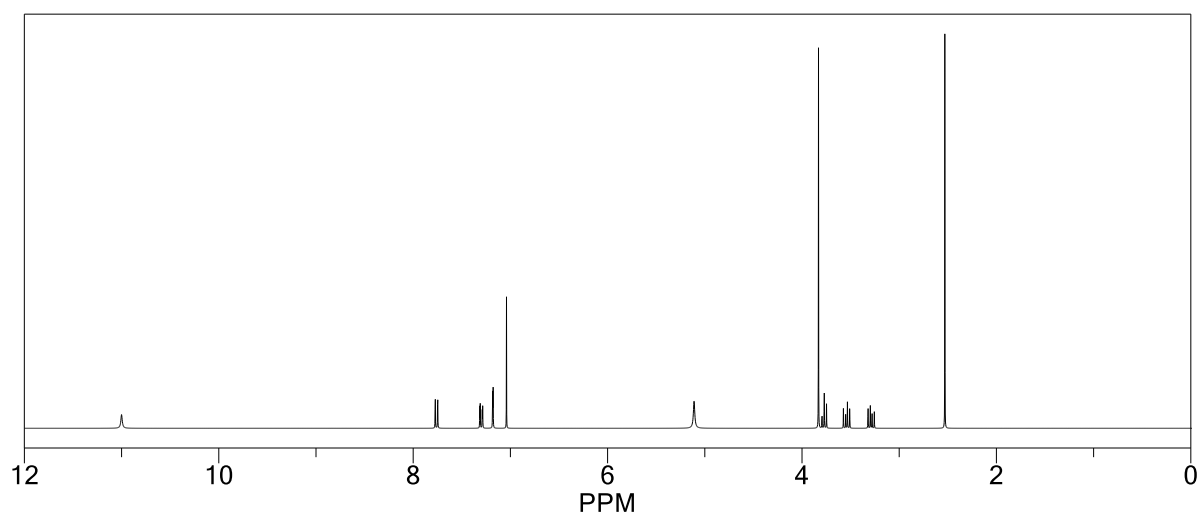


Рисунок 3.2 –  $^1\text{H}$  ЯМР-спектр для 6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполука 2), що побудований у програмі ChemDraw

Таблиця 3.3 –  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів (практичні)

№№ сполук	Хімічний зсув, $\delta$ , м.ч.			
	H аром., м	CH <sub>3</sub> , с	SCH <sub>2</sub> , с	Інші протони
1	2	3	4	5
1	7,15-8,00 (4H)	2,51 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3,88 (2H, с, SCH <sub>2</sub> )	4,10-4,40 (3H, д, OCH <sub>3</sub> )
2	7,05-7,95 (4H)	2,50 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3,85 (2H, с, SCH <sub>2</sub> )	4,10-4,40 (3H, д, OCH <sub>3</sub> )
3	7,10-7,90 (4H)	2,50 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3,90 (2H, с, SCH <sub>2</sub> )	4,10-4,40 (3H, д, OCH <sub>3</sub> ) 4,45-4,70 (к, =NCH)
4	7,20-8,20 (4H)	2,55 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3,35 (2H, с, SCH <sub>2</sub> )	4,10-4,40 (3H, д, OCH <sub>3</sub> ) 4,45-4,70 (к, =NCH)
5	7,20-8,10 (4H)	2,50 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3,90 (2H, с, SCH <sub>2</sub> )	4,10-4,40 (3H, д, OH)
6	7,20-8,30 (4H)	2,80 (3H, с, CH <sub>3</sub> )	3,90 (2H, с, SCH <sub>2</sub> )	4,80 (3H, д, OH)

У ПМР-спектрі N-сукциноїл-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (сполука 4) спостерігають складний мультиплет протонів ароматичного ядра ( $\delta = 7,20-8,20$  м.ч.), сигнали протону групи (=NCH), який проявляється у вигляді квартету  $\delta = 4,45-4,70$  м.ч.

Тіометиленгрупа ( $\text{SCH}_2$ ) проявляє себе мультиплетом при  $\delta = 3,35-3,90$  м.ч. Синглет протонів метильної групи в 2-му положенні хінолінового циклу знаходиться в області  $\delta = 2,51-2,80$  м.ч.

У ПМР-спектрі сполуки 6 є сигнали при 7,20-8,30 м.ч., що відповідає значенням хімічних зсувів, характерних для протонів ароматичного кільця хінолінового ядра. Сигнал при 2,80 м.ч. відповідає значенням хімічних зсувів, характерних для протонів  $-\text{CH}_3$  радикалу у 2-му положенні хінолінового циклу. Сигнал при 3,90 м.ч. характерний для протонів S- $\text{CH}_2$ - групи. Широкий синглет у межах 4,80 м.ч. відповідає хімічним зсувам протонів ОН групи.

## 3.2 Розрахунок рKa речовин

### 3.2.1 Результати теоретичного визначення констант іонізації

Теоретично, за допомогою програми ACDLabs11, Chemicalize, визначили константи іонізації досліджених сполук наведено у табл. 3.4.



Таблиця 3.4 – Константи іонізації 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів, що розраховані теоретично

Назва кислот	Константи іонізації	
	ACDLabs11.0	Chemicalize
1	2	3
(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 1)	1,8 ± 0,10 * / 6,5 ± 0,30 **	1,67 * / 5,46 **
(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 2)	1,9 ± 0,15 * / 6,8 ± 0,28 **	1,70 * / 5,50 **
N-сукциноіл-S-(8-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 3)	2,97 ± 0,17 * / 4,00 ± 0,14 **	3,04 * / 3,59 **
N-сукциноіл-S-(6-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 4)	3,05 ± 0,10 * / 4,91 ± 0,24 **	3,26 * / 5,27 **
2-гідрокси-3-((8-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (сполука 5)	4,63 ± 0,19 * / 4,01 ± 0,13 **	3,75 * / 3,14 **
2-гідрокси-3-((6-метокси- 2-метил-хінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (сполука 6)	3,27 ± 0,11 * / 5,85 ± 0,28 **	3,39 * / 5,24 **

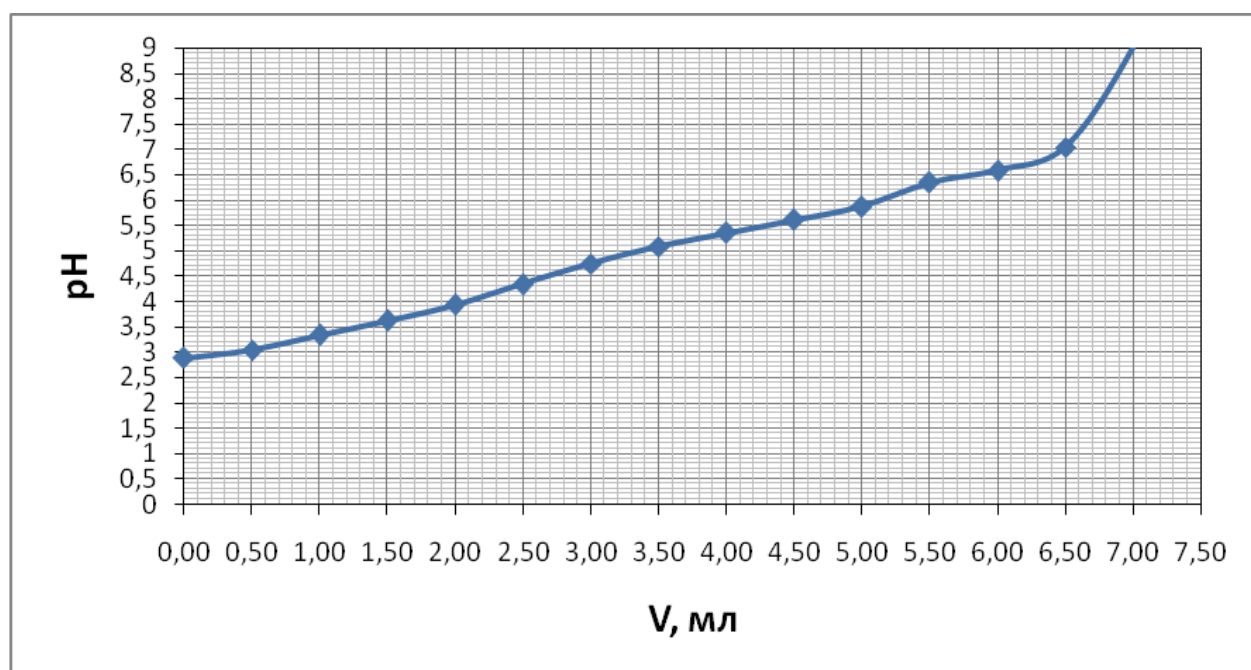
Примітки: \* – acidic pKa; \*\* – basic pKa

Як показано в табл. 3.3 теоретичне значення кислотного pKa за програмою ACDLabs11.0 для сполук може коливатися в діапазоні від 1,8 ± 0,10 до 4,63 ± 0,19; основного pKa – від 4,00 ± 0,14 до 5,85 ± 0,28 \*\*.

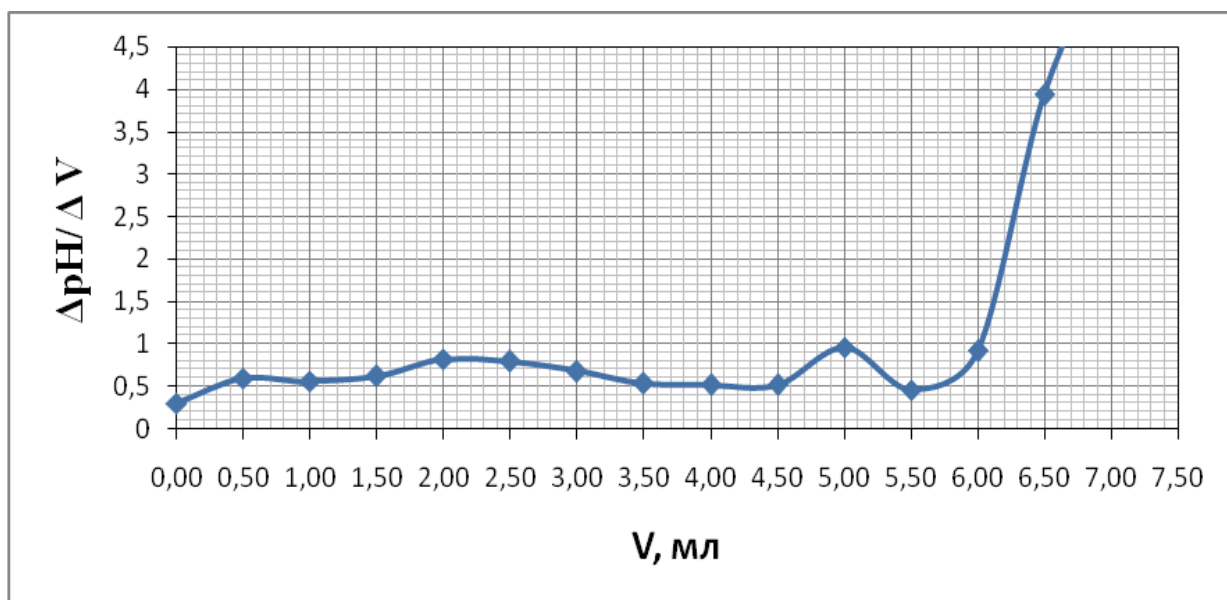
Значення pKa різняться та залежить від особливостей будови речовин.

### 3.2.2 Результати експериментального визначення констант іонізації

В ході визначення констант іонізації були отримані результати для всіх об'єктів дослідження. На рис. 3.3а, рис. 3.4а та рис. 3.3б, рис. 3.4б наведено інтегральну та диференційну криву титрування для сполуки 3 та сполуки 4 відповідно (титрування проводили в присутності 0,1 н розчину натрій гідроксиду).

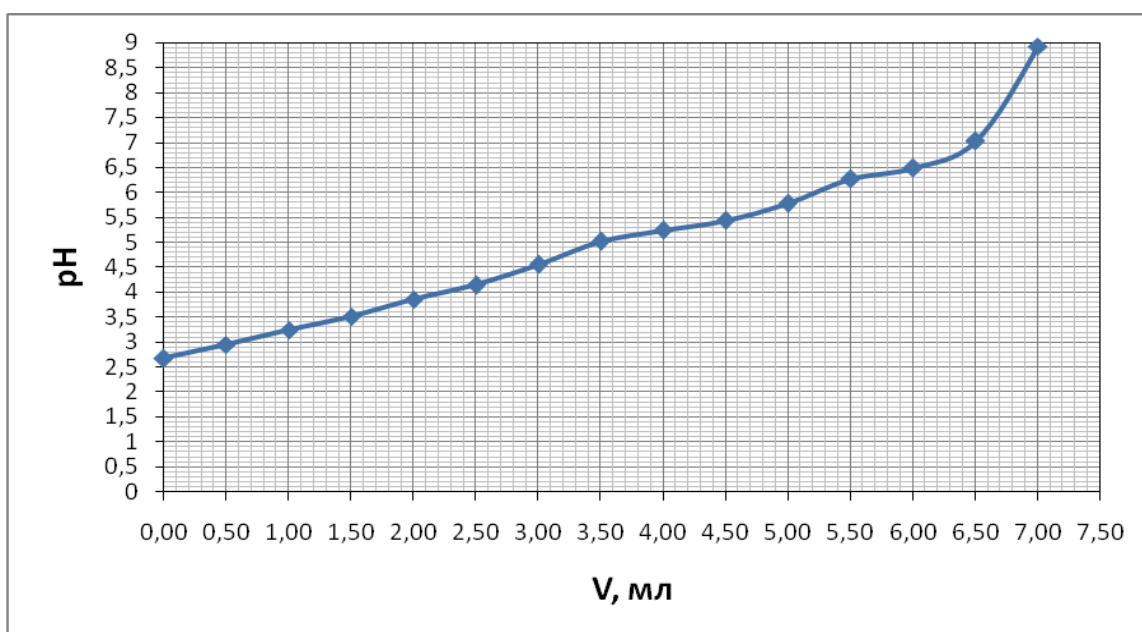


а інтегральна крива

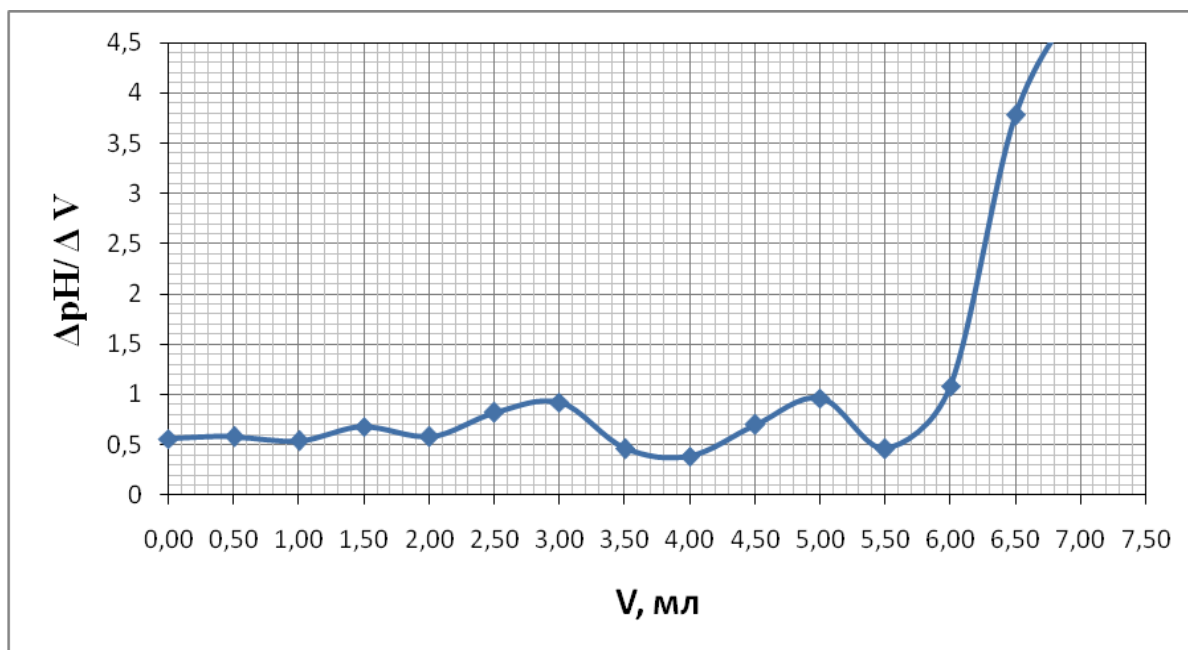


б диференційна крива

Рисунок 3.3 – Інтегральна (а) та диференційна (б) крива титрування N-сукциноїл-S-(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (титрування проводили в присутності 0,1 н розчину натрій гідроксиду)



а інтегральна крива



б диференційна крива

Рисунок 3.4 – Інтегральна (а) та диференційна (б) крива титрування N-сукциноїл-S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну (титрування проводили в присутності 0,1 н розчину натрій гідроксиду)

### 3.2.3 Обговорення результатів експериментального визначення констант іонізації

У табл. 3.5 наведено результати експериментального визначення констант іонізації для всіх шести сполук.

В результаті проведених досліджень отримані константи іонізації для основних та кислотних функціональних груп для похідних хіноліну.

Для титрування сполук 1-6 використовували на практиці титрант – 0,1 н розчин натрій гідроксиду.

Таблиця 3.5 – Константи іонізації 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів, що експериментально розраховані ( $n = 3$ ,  $P < 0,95$ )

Назва кислот	Константи іонізації ( $pK_{a1}$ / $pK_{a2}$ )
1	2
(8-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 1)	$2,95 \pm 0,10$ / $4,40 \pm 0,15$
(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 2)	$3,25 \pm 0,09$ / $4,50 \pm 0,12$
N-сукциноіл-S-(8-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 1)	$3,00 \pm 0,14$ / $4,13 \pm 0,19$
N-сукциноіл-S-(6-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїн (сполука 2)	$3,16 \pm 0,11$ / $4,02 \pm 0,16$
2-гідрокси-3-((8-метокси- 2-метилхінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (сполука 3)	$5,88 \pm 0,26$ / $3,87 \pm 0,15$
2-гідрокси-3-((6-метокси- 2-метил-хінолін-4-іл)тіо)пропіонова кислота (сполука 4)	$3,14 \pm 0,10$ / $6,14 \pm 0,25$

З табл. 3.4 видно, що  $pK_{a1}$  в сполуках характеризує карбоксигрупу,  $pK_{a2}$  – характеризує Нітроген в хіноліновому циклі.

Різні значення констант іонізації сполук обумовлені залишком радикалу в 4-му положенні хінолінового циклу.

#### 4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Тема кваліфікаційної роботи «Фізико-хімічні властивості та дескриптори 8-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів».

Об'єктами дослідження в даній роботі були: 8-алкоксизаміщені 2-R-4-тіохіноліни. Дослідження проводилось в 302 ауд. (хімічній лабораторії) та 313 ауд. Основними небезпечними факторами при виконанні роботи були: реактиви, шум та вібрації витяжної шафи, скляний посуд, робота з електроприладами.

Перед початком роботи був проведений інструктаж з охорони праці науковим керівником за інструкцією №156 з Охорони праці та інструкцією №130 з Пожежної безпеки.

Для забезпечення складу повітря робочої зони згідно з 12.1.016-79 ССБТ «Повітря робочої зони» проектом передбачено: 1) проведення робіт з даними речовинами у витяжній шафі згідно з ГОСТ 22360-86 «Шафи демонстраційні, витяжні»; 2) використання природної вентиляції (СНіП 2.04.05-91).

Виробниче освітлення. Природне освітлення лабораторії синтезу біотехнології фізіологічно активних речовин повинно відповідати вимогам СНіП 11-479 «Природне і штучне освітлення». Коефіцієнт природного освітлення (КПО), повинен складати не менше 1,5%.

Штучне освітлення повинно відповідати вимогам СНіП 11-4-79 «Природне і штучне освітлення».

Виробничий шум. Єдиним джерелом шуму в лабораторії є витяжна шафа. Шум від витяжної шафи не перевищує допустимі норми і не заважає при роботі.

Виробничі вібрації. Джерелом вібрації в умовах, що розглядаються в роботі є робота витяжної шафи. Вібрації, які вона викликає не перевищують допустимі норми і не заважають при роботі [53-56].

1. Вимоги безпеки перед початком роботи

1.1. Отримати завдання від керівника робіт.

1.2. Перевірити стан та одягти спецодяг, спецвзуття та засоби індивідуального захисту.

1.3. Перевірити справність приладів, обладнання; наявність необхідних реактивів. При виявленні несправностей обладнання та засобів захисту, сповістити керівника роботи та не приступати до роботи до усунення виявлених несправностей.

1.4. При необхідності включити вентиляцію у витяжній шафі.

1.5. Перед проведенням робіт із застосуванням вакууму випробувати установку на герметичність.

2. Вимоги безпеки під час роботи.

2.1. Всі операції, пов'язані із застосуванням або можливим утворенням і виділенням отруйних, їдких, вибухонебезпечних речовин або речовин, які володіють запахом, виконувати тільки у витяжній шафі при працюючій загально обмінній вентиляції із застосуванням засобів індивідуального захисту.

2.2. Для нагрівання легкозаймистих та горючих рідин не використовувати відкрите полум'я.

2.3. При нагріванні рідини у пробірці необхідно спрямовувати її у бік від себе й осіб, які знаходяться поруч.

2.4. Не здійснювати відбір порцій речовин безпосередньо з великих бутлів, бочок.

3. Обов'язково до виконання в лабораторії синтезу.

3.1. Не залишати запалені пальники та нагрівальні прилади без нагляду.

3.2. Зберігати речовини з написами та етикетками.

3.3. Зливати відпрацьовані ефір, бензол та інші горючі рідини (ГР), відходи кислот і луги тільки у спеціальну тару [53-56].

4. Вимоги безпеки при роботі з їдкими та отруйними речовинами.

4.1. Луги, кислоти та інші їдкі й отруйні речовини необхідно набирати у піпетку тільки за допомогою гумової груші, неприпустимо засмоктувати їдкі й отруйні рідини у піпетку ротом.

4.2. Усі роботи з кислотами, лугами та іншими їдкими і отруйними речовинами необхідно виконувати у гумових рукавичках та захисних окулярах.

4.3. Для приготування розчинів кислот, кислоти необхідно приливати у воду та при безперервно перемішувати, а не навпаки.

5. Вимоги безпеки після закінчення роботи в лабораторії.

5.1. Вимкнути обладнання, газові пальники, електроприлади, закрити газ, воду, вимкнути електроенергію.

5.2. Хімікати, реактиви та інші речовини і матеріали покласти у відведені для них шафи.

5.3. Робоче місце повинно бути чистим.

5.4. Спецодяг, спецвзуття покласти у відведене для них місце.

5.5. Помити руки та обличчя теплою водою з милом.

5.6. Доповісти керівнику робіт про всі недоліки під час роботи.

6. Інструкція, щодо користування персональним комп'ютером.

6.1. Стислий опис персонального комп'ютера.

6.1.1. Персональний комп'ютер складається з системного блока, монітора, клавіатури, маніпулятора «миша» та джерела безперебійного живлення (ДБЖ), з'єднаних між собою кабелями живлення та інформаційними кабелями.

6.1.2. Підключення додаткових внутрішніх або зовнішніх пристроїв до персонального комп'ютера повинно виконуватись тільки працівником, відповідальним за роботу комп'ютерної техніки.

6.1.3. Забороняється змінювати послідовність підключення пристроїв до ДБЖ, а також до мережі електричного струму.

6.2. Умови роботи та зберігання комп'ютера вказані у табл. 4.1:

Таблиця 4.1 – Умови роботи та зберігання ПК

Температура		Вологість	
Зберігання	Робота	Зберігання	Робота
від -30 °С	від 0 °С	Макс. вологість	Макс. вологість
до +70 °С	до +50 °С	92% (36 °С)	92% (36 °С)



6.3. Вимоги щодо безпеки користування персональним комп'ютером

6.3.1. З метою запобігання нещасних випадків забороняється вмикати персональний комп'ютер при знятому корпусі.

6.3.2. В кінці дня вилку кабеля живлення персонального комп'ютера слід від'єднати від розетки електромережі.

6.3.3. Комп'ютер може бути підключений тільки до заземленої розетки.

6.3.4. Персональний комп'ютер встановлюється на робочих місцях, на яких обладнанню забезпечується нормальне охолодження. Повітря з вентилятора охолодження персонального комп'ютера повинно мати вільний вихід.

6.3.5. Не дозволяється розміщувати персональний комп'ютер у місцях, де він не захищений від:

- попадання на нього прямих сонячних променів, пилу;
- механічних ударів, вібрацій, коливань та інших зовнішніх впливів;
- впливу високочастотного випромінювання (поблизу трансформаторів, ліній високовольтних передач та ін.);
- потрапляння на нього води.

7. Вимоги пожежної безпеки

Забезпечення пожежної безпеки в лабораторії визначається «Правилами пожежної безпеки в Україні» [53-56].

7.1. В лабораторії повинні бути справні первинні засоби пожежогасіння:

7.1.1 вогнегасники вуглекислотні, пінні або порошкові, які розміщують безпосередньо в лабораторії;

7.1.2 ящик або відро з піском (об'ємом близько 0,01 м<sup>2</sup>) і совком;

7.1.3 покривало з вогнетривкого матеріалу. До них обов'язково необхідно забезпечити вільний доступ.

7.2. У разі пожежі необхідно: вимкнути електромережу; вжити заходів щодо евакуації людей з приміщення; повідомити пожежну охорону.

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

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

8.2. Заземлення електрообладнання необхідно виконувати згідно з ГОСТ 12.1.030-81 ССБП «Електробезпека. Захисне заземлення, занулення» .

8.3. Вмикання і вимикання усієї електромережі лабораторії повинно виконуватись загальним рубильником.

9. Надання ПМД при ураженні електричним струмом:

9.1. Якщо постраждалий втратив свідомість, але дихання є, його кладуть на бік. При порушенні дихання і серцебиття роблять масаж серця і штучне дихання «рот у рот» до приїзду бригади лікарів.

9.2. Якщо людина при свідомості дати знеболююче типу анальгетик і заспокійливе (валеріанку, валокордин, корвалол). Ця травма впливає, насамперед на центральну нервову і серцево-судинну системи.

9.3. Знизити температуру в місці опіку, приклавши лід з холодильника (можна заморожені продукти, попередньо обгорнувши їх чистою тканиною).

9.4. На місце опіку накладають стерильну пов'язку. Ні в якому разі не змащують це місце жиром або маззю на жировій основі.

9.5. Викликати карету швидкої допомоги.

Таким чином, знання правил техніки безпеки допомогло мені уникнути травмування під час виконання та написання кваліфікаційної роботи магістра.

## ВИСНОВКИ

1. Визначено  $R_f$  в двох системах: хлороформ : метанол (4:1) та система: оцтова кислота : вода для підтвердження індивідуальності 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів; значення  $R_f$  коливається від 20 до 45 та від 57 до 67 в залежності від систем відповідно.

2. Розраховано теоретично показник ліпофільності та основні дескриптори даного ряду сполук за допомогою QSAR-аналізу.

3. За допомогою  $^1\text{H}$  ЯМР-спектрів виявлені основні сигнали для хінолінового циклу, метильної, метокси- та тіометиленової груп.

4. Розраховано теоретично за допомогою програми ACDLabs 11 та on-line програми Chemicalize, значення констант іонізації 6(8)-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів. Експериментально визначено константи іонізації для даних сполук, які знаходяться в діапазоні від  $2,95 \pm 0,10$  до  $5,88 \pm 0,26$  ( $pK_{a1}$ ), та від  $3,87 \pm 0,15$  до  $6,14 \pm 0,25$  ( $pK_{a2}$ ). Встановлено залежність значень констант іонізації від будови сполук.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Відомо, що похідні хіноліну мають велике значення в медицині і є об'єктами дослідження біоорганічної хімії, тому необхідне поглиблене вивчення взаємозв'язку структура – активність або властивість для створення нових субстанцій. Важливим є вивчення залежності між хімічною будовою речовин та їх біологічною активністю, для того, щоб скоротити строки розробки ліків. Вибір оптимального набору дескрипторів, на основі якого будується QSAR-модель дозволяє прогнозувати зміни структури білків у випадку локальних структурних відмінностей.

Результати експериментальних досліджень кваліфікаційної роботи можуть бути використані у змісті наступних навчальних дисциплін:

- «Аналітична хімія» – для студентів бакалаврів;
- «Сучасні методи досліджень в хімії», «Функціональний та елементний аналіз» – для студентів магістрів.

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Anisimova V.A. A computer prognosis and experimental testing of antioxidant activity of new chemical compounds using QSAR-dependences. *Vestnik of Volgograd State Medical University*. Volgograd, 2005. № 2(14). P. 16-19.
2. Ma X., Xiang G., Yap C-W., Chui W.-K. 3D-QSAR Study on dihydro-1,3,5-triazines and their spiro derivatives as DHFR inhibitors by comparative molecular field analysis (CoMFA). *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012. Vol. 22. № 9. P.3194-3197.
3. Chouksey R., Malik S., Thakur A., Upadhyay N. Modeling of Baker triazine derivatives as DHFR inhibitors using quantum chemical descriptors. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015. Vol. 6. №. 5. P.2090-2096.
4. Ma S., Zhou S., Lin W., Zhang R., Wu W., Zheng K. Study of novel pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives as selective TgCDPK1 inhibitors: molecular docking, structure-based 3D-QSAR and molecular dynamics simulation. *RSC Advances*. 2016. Vol. 6. № 103. P. 100772-100782.
5. Гончарук В.В., Борисенок О.А., Бубен А.Л., Шляхтун А.Г.,Вдовиченко В.П. Перспективные направления применения производных хинолина. *Медицинские новости*. 2018. № 2. С. 18-23.
6. Quinoline. URL: <http://www.chemicaland21.com/industrialchem/organic/QUINOLINE.htm>
7. Akranth Marella, Om Prakash Tanwar, Rikta Saha and oth. Quinoline. A versatile heterocyclic. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2013. Vol. 21. Issue 1. P. 1-12.
8. Acharya B.N., Thavaselvam D., Kaushik M.B. Synthesis and antimalarial evaluation of novel pyridine quinoline hybrids. *Med. Chem. Res*. 2008. Vol. 17. P. 487-494.

9. Sarma and Prajapati, R. Sarma, D. Prajapati Ionic liquid – an efficient recyclable system for the synthesis of 2,4-disubstituted quinolines via Meyer-Schuster rearrangement *Synlett*. 2008. Vol. 19. P. 3001-3005.
10. Zhao, Peng C., Liu L., Wang Y., Zhu Q. Synthesis of 2-alkoxy(aroxy)-3-substituted quinolines by DABCO promoted cyclization of o-alkynylaryl isocyanides. *J. Org. Chem.* Vol. 2010. Vol. 75. P. 7502-7504.
11. Acharya B.N., Thavaselvam D., Kaushik M.B. Synthesis and antimalarial evaluation of novel pyridine quinoline hybrids. *Med. Chem. Res.* 2008. Vol. 17. P. 487-494.
12. Chen C., Hou X., Wang G., et al. Design, synthesis and biological evaluation of quinoline derivatives as HDAC class I inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 133. P. 11-23.
13. Циганок Л.П. Аналітична хімія. Хімічні методи аналізу: навчальний посібник. / за ред. проф. Л.П. Циганок. Дніпропетровськ : ДНУ ім. О. Гончара, 2014. 252 с.
14. Федущак Н.К., Бідниченко Ю.І., Крамаренко С.Ю., Калібабчук В.О. та ін. Аналітична хімія : підручник. Вінниця : Нова Книга. 2012. 640 с.
15. Рева Т.Д., Сліпчук В.Л., Зайцева Г.М. та ін. Аналітична хімія. Практикум: навч. посіб. для студ. Фарм. Навч. заклад і фармац. ф-тів вищих мед. навч. закладів. Вінниця : Нова Книга. 2012. 352 с.
16. Болотов В.В., Свечнікова О.М., Голік М.Ю та ін. / за ред. Проф.. Болотова В.В., Аналітична хімія: Якісний та кількісний аналіз. Навчальний конспект лекцій. Вінниця : Нова Книга. 2011. 424 с.
17. Александрова Э.А., Гайдукова Н.Г. Аналитическая химия. Теоретические основы и лабораторный практикум: В 2 кн, Кн 1. Химические методы анализа. Москва : КолосС. 2011. 549 с.
18. Александрова Э.А., Гайдукова Н.Г. Аналитическая химия. Теоретические основы и лабораторный практикум: В 2 кн, Кн 2. Физико-химические методы анализа. Москва : КолосС. 2011. 450 с.

19. Фізер О.І. Потенціометричне титрування аніонних поверхнево-активних речовин у побутових об'єктах. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія : Хімія*. 2015. Вип. 2. С. 55-58.

20. Olkowska E. Polkowska, Z. Namiesnik J. Analytics of surfactants in the environment: problems and challenges. *Chemical Reviews*. 2011. Vol.111, P. 5667-5700.

21. Рябухин Ю.И., Соколов В.П., Бурлинов А.А. Количественное определение субстанции и возможных примесей в фармакологическом препарате «Триметидон» потенциометрическим титрованием. *Вестн. Астрахан. гос. техн. ун-та*. 2005. № 6 (29). С. 66-74.

22. Марахова А.И., Станишевский Я.М., Потапов В.И., Сорокина А.А. Разработка и валидация методики потенциометрического определения суммы дубильных веществ в траве зверобоя. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2014. №3(8). С. 138-141.

23. Коничев А.С., Баурин П.В., Федоровский Н.Н., Марахова А.И., Якубович Л.М., Черникова М.А. Традиционные и современные методы экстракции биологически активных веществ из растительного сырья: перспективы, достоинства, недостатки. *Вестник Московского государственного областного университета. Естественные науки*. 2011. № 3. С. 49-54.

24. Жилкина В.Ю., Марахова А.И., Станишевский Я.М. Изучение качественного и количественного содержания органических кислот в сборе витаминном. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016. № 1(14). С. 156-159.

25. Марахова А.И. Применение физико-химических методов в анализе сырья лекарственных растений семейства яснотковых: автореф. дисс. ... к. фарм. н. Пермь. 2009. 24 с.

26. Федоровский Н.Н., Марахова А.И., Сорокина А.А. и др. Потенциометрическое титрование в анализе водных извлечений. *Фармация*. 2008. №2. С. 15-16.

27. Frag E.Y.Z., Mohamed G.G., El-Sayed W.G. Potentiometric Determination of Antihistaminic Diphenhydramine Hydrochloride in Pharmaceutical Preparations and Biological Fluids Using Screen-Printed Electrode. *Biochemistry*. 2011. Vol. 82. P. 79-86.
28. Jozanovic M., Sakac N., Jakobovic D., Sak-Bosnar M. Analytical Characterization and Quantification of Histidine Dipeptides, Carnosine and Anserine by Modeling of Potentiometric Titration Data. *J. Electrochem. Sci* 2015. Vol. 10. P. 5787-5799.
29. Peiretti P.G., Medana C., Visentin S., Giancotti V., Zunino V. Meineri G. Determination of carnosine, anserine, homocarnosine, pentosidine and thiobarbituric acid reactive substances contents in meat from different animal species. *Food Chem*. 2011. Vol. 126 (4). P. 1939-1947.
30. Haklı O., Ertekin K., Ozer M.S., Aycan S. *J. Anal. Chem.* 2008. Vol. 63 (11). P. 2132-2138.
31. Васильев П.М., Спасов А.А., Косолапов В.А. Молекулярное моделирование: тез. докл. IV Всерос. конф. Москва. 2005. С. 3-51.
32. Chouksey R., Malik S., Thakur A., Upadhyay N. Modeling of Baker triazine derivatives as DHFR inhibitors using quantum chemical descriptors. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2015. Vol. 6. № 5. P. 2090-2096.
33. Zahidi N. M., Vijjulatha M. 3D QSAR, molecular docking studies and virtual screening of Tg DHFR inhibitors. *Int. J. Multidiscip. Res. Dev.* 2017. Vol. 4. №. 7. P. 56-61.
34. Aouidate A., Ghaleb A., Ghamali M., Chtita S., Choukrad M., Sbai A., Bouachrine M., Lakhli T. Combined 3D-QSAR and molecular docking study on 7,8-dialkyl-1,3-diaminopyrrolo-[3,2-f]Quinazoline series compounds to understand the binding mechanism of DHFR inhibitors. *J. Mol. Struct.* 2017. Vol. 1139. P. 319-327.
35. Martinez J. C. G., Andrada M. F., Vega-Hissi E. G., Garibotto F. M., Noguera M. Dihydrofolate reductase inhibitors: a quantitative structure–activity



relationship study using 2D-QSAR and 3D-QSAR methods. *Med. Chem. Res.* 2017. Vol. 26. №. 1. P. 247-261.

36. Radchenko E. V., Dyàbina A. S., Palulin V. À., Zefirov N. S. Prediction of pharmacokinetic parameters for diverse drug compounds. Proceedings of the 19-th EuroQSAR; Knowledge Enabled Ligand Design. Vienna: Austria. 2012. P. 279.

37. Sliwoski G., Kothiwale S., Meiler J., Lowe E. W. Computational Methods in Drug Discovery. *Pharmacological reviews.* 2014. № 66. P.395.

38. Samigulina G. A., Abdenova A. M., Masimkanova Zh. À. Development of QSAR methods based on artificial intelligence approaches. Proc. of the 13th International conference information technologies and management. Riga: Information Systems Management Institute, 2015. P. 83.

39. Agrawal S., Silakari S. A review on application of Particle Swarm Optimization in Bioinformatics // *Nurrent bioinformatics.* 2015. V. 10. P. 401-413.

40. Lombardo F. Elogp(oc): a tool for lipophilicity determination in drug discovery. *J. Med. Chem.* 2000. № 43(15). P. 2922-2928.

41. Lombardo F. ElogD(oc): a tool for lipophilicity determination in drug discovery. 2. Basic and neutral compounds. *J. Med. Chem.* 2001. № 44 (15). P. 2490-2497.

42. Шалаева М.Е. Экспериментальное определение и моделирование физико-химических свойств малых биологически активных молекул посредством оценки параметров липофильности : автореф.дис. ... канд. хим. наук : 02.00.04. Омск. 2013. 23 с.

43. Кировская И.А., Шалаева М.Е. Оценка параметров липофильности для определения физико-химических свойств биологически активных молекул. ОмГТУ. 2014. №3. С. 300-303.

44. Кировская И.А., Нор П.Е., Ратушный А.А. Оценка параметров липофильности для определения физико-химических свойств биологически активных молекул. *Динамика систем, механизмов и машин.* №3. 2014. С. 296-300.

45. Преч Э., Бюльманн Ф., Аффольтер К. Определение строения органических соединений. Москва : *Мир. Бином. Лаборатория знаний*. 2006. 439 с.
46. Сильверстейн Р., Вебетер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. Москва : *Мир. Бином. Лаборатория знаний*. 2011. 520 с.
47. Lupoi J.S., Singh S., Parthasarathi R., Simmons B.A., Henry R.J., Recent innovations in analytical methods for the qualitative and quantitative assessment of lignin. *Renew. Sustain. Energy Rev.* 2015. Vol.49. P. 871-906.
48. Скаковский Е.Д. ЯМР-спектроскопия в исследовании водных экстрактов травы пажитника греческого. *Журнал прикладной спектроскопии*. 2014. Т. 81. №4. С. 542-546.
49. Cicero N., Corsaro C., Salvo A., Vari S., Giofre S., Ferrantelli V., Di Stefano V., Mallamace D., Dudo G. The metabolic profile of lemon juice by proton HR-MAS NMR: the case of the PGI Interdonato Lemon of Messina. *Natural Product Research*. 2015. Vol. 29. № 20. P. 1894-1902.
50. Барковський В.В., Барковська Н.В., Лопатін О.К. Теорія ймовірностей та математична статистика. 5-те видання. Київ : Центр учбової літератури. 2010. 424 с.
51. Александрова Э.А., Гайдукова Н.Г. Аналитическая химия. Теоретические основы и лабораторный практикум: В 2 кн, Кн 2. Физико-химические методы анализа. Москва : КолосС. 2011. 450 с.
52. Шевряков М.В, Повстяний М.В, Яковенко Б.В, Попович Т.А. Аналітична хімія: навч.-метод. посібник для студентів університетів напряму підготовки «Хімія». Херсон : ОЛДІ-ПЛЮС. 2013. 404 с.
53. Одарченко М.С., Одарченко А.М., Степанов В.І., Черненко Я.М. Основы охраны праці: підручник. Харків. 2017. 334 с.
54. Запорожець О.І., Протоєрейський О.С., Франчук Г.М., Боровик І.М. Основы охраны праці: підручник. 2-ге вид. Київ : «Центр учбової літератури». 2017. 264 с.

55. Яскілка В.Я., Олійник М.З. Конспект лекцій з курсу «Охорона праці в галузі». Тернопіль : вид-во ТНТУ ім. Івана Пулюя. 2016. 56 с.

56. Голінько В.І. Основи охорони праці: підручник. М-во освіти і науки України; Нац. гірн. ун-т. 2-ге вид. Дніпро : НГУ. 2014. 271 с.

**Декларація  
академічної доброчесності  
здобувача ступеня вищої освіти ЗНУ**

Я, Носик Олена Юріївна, студентка 2 курсу магістратури, форми навчання заочна, факультету біологічного, спеціальність 102 Хімія, адреса електронної пошти helennosik@gmail.com,

– підтверджую, що написана мною кваліфікаційна робота на тему «Фізико-хімічні властивості та дескриптори 8-алкоксизаміщених 2-R-4-тіохінолінів» відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить порушень, що визначені у ст. 42 Закону України «Про освіту», зі змістом яких ознайомлена;

– заявляю, що надана мною для перевірки електронна версія роботи є ідентичною її друкованій версії;

згодна на перевірку моєї роботи на відповідність критеріям академічної доброчесності у будь-який спосіб, у тому числі за допомогою інтернет-системи, а також на архівування моєї роботи в базі даних цієї системи.

Дата \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_ ПІБ Носик О.Ю.  
.....(студент)

Дата \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_ ПІБ Генчева В.І.  
(науковий керівник)