

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

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проєкт
магістра**

на тему S-ЗАМІЩЕННІ 2-АМІНОЕТАНТІОЛУ: СИНТЕЗ,
СПЕКТРАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Виконала: студентка 2 курсу, групи 8.1029-з
спеціальності 102 «Хімія»
освітньо-професійної програми «Хімія»

Гуменна Н.А. _____

Керівник доцент, доцент, к.б.н. Корнет М.М.

Рецензент зав. каф., професор, д.б.н. Бражко О.А.

Запоріжжя

2020

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

Біологічний факультет

Кафедра хімії

Рівень вищої освіти магістерський

Спеціальність 102 «Хімія»

Освітньо-професійна програма «Хімія»

ЗАТВЕРДЖУЮ

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

О.А. Бражко

«28» жовтня 2019 року

**ЗАВДАННЯ
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ(ПРОЄКТ) СТУДЕНТЦІ**

Гуменній Надії Анатоліївні

1. Тема роботи S-Заміщенні 2-аміноетантіолу: синтез, спектральні характеристики та фізико-хімічні властивості.

керівник роботи Корнет Марина Миколаївна, к.б.н., доцент

затверджена наказом ЗНУ від « 13 » липня 2020 р. № 1028-с

2. Строк подання студентом роботи «03» грудня 2020 року

3. Вихідні дані до роботи:

огляд літературних джерел на тему синтезу та властивостей хінолінів.

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити): провести фізико-хімічні дослідження та спектральний аналіз досліджуваних речовин за допомогою ЯМР спектроскопії та

мас-спектрометрії

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 5 таблиць, 29 рисунків.

6. Консультанти розділів роботи

Розділ	Прізвище, ім'я, по-батькові та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
4	Генчева В.І., канд. біол. наук, доцент		

7. Дата видачі завдання 28.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Студентка

Н.А. Гуменна

Керівник роботи

М.М. Корнет

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

В.І. Генчева

РЕФЕРАТ

В роботі 54 сторінки, 5 таблиць, 29 рисунків, було використано 51 джерело, з них 28 на іноземній мові.

Об'єкт дослідження – S-заміщені 2-аміноетантіолу.

Предмет дослідження – теоретичні та експериментальні ЯМР ^1H -спектри, мас-спектри, значення температури плавлення ($T_{\text{пл.}}$), значення R_f .

Методи досліджень та апаратура – фізико-хімічні методи (температура плавлення, тонкошарова хроматографія, ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, якісний аналіз); прилад для визначення температури плавлення, комп'ютерні програми ChemDraw Professional 16.0.

Мета даної роботи: визначення спектральних характеристик S-заміщених аналогів 2-аміноетантіолу.

Було проаналізовано теоретичні та експериментальні ЯМР ^1H -спектри та підтверджено будову синтезованих сполук, які відповідають розрахованим значенням та спектрально, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

Фізико-хімічні властивості в ряду похідних S-заміщених 2-аміноетантіолу та їх похідних визначались за допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Professional 16.0 та експериментальним шляхом.

Проведено якісний аналіз на первинні аміни (реакція Ерліха), третинний атом Нітрогену в хіноліновому ядрі, галогени (проба Бельштейна), Сульфур.

ХІНОЛІН, ЦИСТЕАМІН, ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕННЯ, ЯМР СПЕКТРОСКОПІЯ, МАС-СПЕКТРОМЕТРІЯ, ХРОМАТОГРАФІЯ, СУЛЬФУР

ABSTRACT

In the work 54 of pages, 5 tables, 29 figures, 51 sources were used, 28 of them are in a foreign language.

The object of the study – S-substituted 2-aminomeththiol.

Subject of research is theoretical and experimental NMR ^1H spectra, mass spectra, melting point value, R_f .

Methods of research and equipment – physical and chemical methods (melting point, thin-layer chromatography, NMR spectroscopy, mass spectrometry, qualitative analysis); melting point melting device, ChemDraw Professional 16.0 computer software.

The purpose of this work is to determine the spectral characteristics of S-substituted analogs of 2-aminomeththiol.

The theoretical and experimental NMR spectra of NMR were analyzed and the structure of synthesized compounds corresponding to the calculated values and spectral, and individuality – by thin-layer chromatography in different solvent systems was confirmed.

Physicochemical properties in the series of derivatives of S-substituted 2-aminomeththiol and their derivatives were determined using the ChemDraw Professional 16.0 computer program and experimentally.

A qualitative analysis on primary amines (Ehrlich reaction), a tertiary nitrogen atom in the quinoline nucleus, halogens (Belshtein's test), Sulfur.

QUINOLINE, CYSTEAMIN, TEMPERATURE OF LUBRICANTS, NMR SPECTROSCOPY, MASS SPECTROMETRY, CHROMATOGRAPHY, SULPHUR

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	8
ВСТУП.....	9
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 Синтез похідних хіноліну.....	11
1.2 Безметалеві доміно мультикомпонентні протоколи синтезу хінолінів і конденсованих гетероциклів.....	15
1.3 Протоколи з кислотним каталізатором.....	14
1.4 Біологічна активність хіноліну.....	19
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	23
2.1 Особливості проведення хроматографічного аналізу.....	23
2.2 Визначення температури плавлення.....	24
2.3 Якісний аналіз.....	25
2.3.1 Якісна реакція на Сульфур.....	25
2.3.2 Якісна реакція на галогени (Проба Бейльштейна).....	25
2.3.3 Якісна реакція на третинний атом Нітрогену в хіноліновому ядрі..	26
2.3.4 Якісна реакція на первинні аміни (реакція Ерліха).....	27
2.4 Робота з ChemDraw Professional 16.0.....	27
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	28
3.1 Об'єкти дослідження.....	28
3.2 Синтез і фізико-хімічні властивості похідних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну.....	39
3.2.1 Синтез дигідрохлоридів S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеамінів (сполуки № 1, 2, 3).....	30
3.2.2 Синтез дигідрохлориду N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну (сполука № 4).....	30

3.2.3 Синтез N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни (сполуки № 5, 6)...	31
3.3 Спектральні характеристики та фізико-хімічні показники похідних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну.....	31
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ	42
ВИСНОВКИ.....	48
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	49
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	50

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,
ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

R_f – швидкість переміщення речовини при хроматографічному розділенні

м.ч. – масові частки

$T_{пл.}$ – температура плавлення, $^{\circ}C$

БАР – біологічно активні речовини

ПМР – протонний магнітний резонанс

ТШХ – тонкошарова хроматографія

УФ-спектроскопія – ультрафіолетова спектроскопія

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ВСТУП

Дослідження останнього десятиліття показали, що такі фармакологічні агенти, як хінолін і його похідні продовжують бути важливим класом гетероциклічних сполук, що відіграють важливу роль у розробці нових лікарських препаратів для лікування різного типу захворювання [1, 2, 3]. Гетероциклічна система хіноліну має високореакційні положення, що дозволяє модифікувати її і одержувати нові сполуки [4]. Переважна більшість публікацій присвячено карбокси-, гідрокси- та амінопохідним, тіопохідні хіноліну продовжують залишатися маловивченою групою [5].

Хінолін є одним з найбільш широко досліджуваних хіміками каркасом, який знайшов безліч застосувань в різних хімічних областях, але особливе значення він має для фармації та біоорганічної хімії [6].

Ядро хіноліну присутнє в численних біологічно активних сполуках, які проявляють широкий спектр біологічної активності, зокрема, антималярійну, антимікобактеріальну, протитуберкульозну і та імунодепресивну, протівірусну, протизапальну, антиоксидантну та антивірусну – імунодефіцитний вірус (ВІЛ), серед них є інгібітори рецептора тирозинкінази, рецептора фактора росту. Велике значення сполук пов'язане з антимікробною та протипухлинною діяльністю [7].

Вище зазначене, свідчить, що необхідним є синтез нових похідних хіноліну. Вивчення їх фізико-хімічних властивостей та пошук серед них біорегуляторів.

Метою роботи є експериментально визначити спектральні характеристики та фізико-хімічні властивості синтезованих речовин S-заміщених 2-амінетантіолу.

Завдання роботи:

- 1) синтезувати s-заміщені 2-аміноетантіолу;
- 2) провести ідентифікацію синтезованих речовин;

- 3) дослідити спектральні характеристики синтезованих речовин;
- 4) визначити фізико-хімічні властивості s-заміщених 2-аміноетантіолу.

Об'єктом роботи є – S-заміщенні 2-аміноетантіолу.

Предмет дослідження – теоретичні та експериментальні ЯМР ^1H -спектри, мас-спектри, значення температури плавлення ($T_{\text{пл}}$), значення R_f .

Методи досліджень та апаратура – фізико-хімічні методи (температура плавлення, тонкошарова хроматографія, ЯМР спектроскопія, мас-спектрометрія, якісний аналіз); прилад для визначення температури плавлення, комп'ютерні програми ChemDraw Professional 16.0.

За матеріалами досліджень кваліфікаційної роботи опубліковано тези:

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Синтез похідних хіноліну

Хінолін – гетероциклічна сполука, якій притаманні реакції окиснення і відновлення, нуклеофільного і електрофільного заміщення. Безбарвна рідина, що має запах піридину.

Хінолін був вперше виділений Ф. Рунге в 1834 р. з кам'яновугільного дьогтю [8].

На рис. 1.1 представлено 3D-структуру хіноліну.

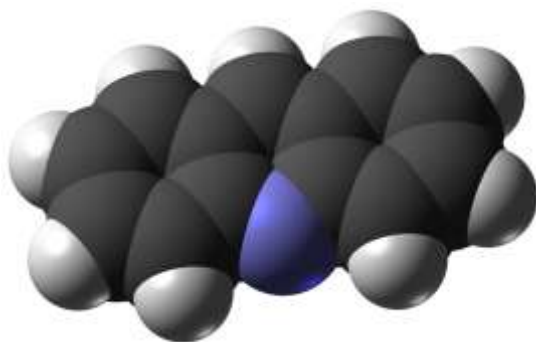


Рисунок 1.1 – 3D-Структура хіноліну

Хінолін і його похідні найважливіший клас азагетероциклів.

Існує кілька класичних методів для синтезу хінолінів. Більшість методів включають прості аріламіни в якості вихідних матеріалів. За участю аріламінів в якості одного з вихідних матеріалів включають:

- синтез хіноліну (з анілінів і β -дикетонів);
- синтез за Скраупом (з сульфату заліза, гліцерину, аніліну, нітробензолу, і сірчаної кислоти);
- Синтез Конрада-Лімпаха (з анілінів і β -кетоефірів);
- Реакція Поварова (з аніліну, бензальдегіду і активованого алкену);

- реакція Добнера (з анілінів, альдегіду і піровиноградної кислоти);
- реакція Добнер-Міллера (з анілінів і сполуки α,β -ненасиченого карбоніла);
- реакція Гулда-Якобса (з аніліну і етилового етоксиметиленмалонату);
- синтез Рейма (з аніліну і ацетону).

Існує ряд інших іменних реакцій, які вимагають специфічно заміщених анілінів або споріднених субстратів: реакція Пфїтцїнгера, синтез Фридлендера, синтез Мет-Кона, синтез хіноліна Хепса [9].

Ці класичні методи представлені на рис. 1.2.

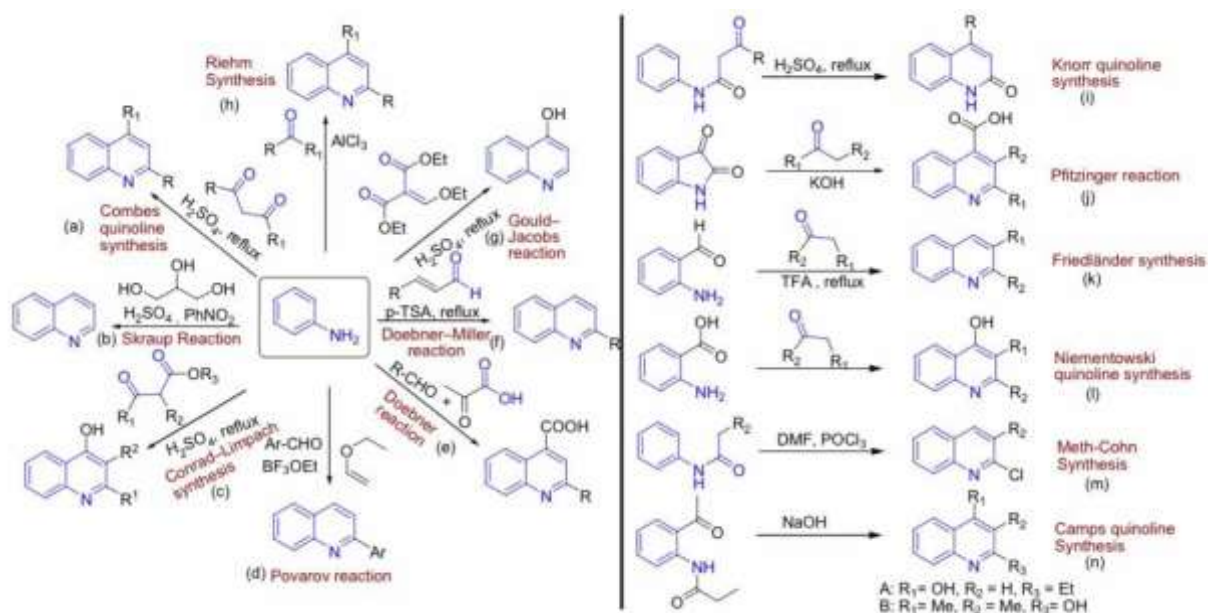


Рисунок 1.2 – Класичні методи синтезу хіноліну

Синтез Скраупа є найбільш загальний метод отримання хінолінів, що полягає у взаємодії гліцерину з аніліном, у присутності концентрованої сульфатної кислоти та нітробензену. Ця реакція призводить до утворення хіноліну або його похідних (рис. 1.3) [10].

Реакція відбувається завдяки утворенню акролеїну. Після цього акролеїн вступає в реакцію 1,4-приєднання.

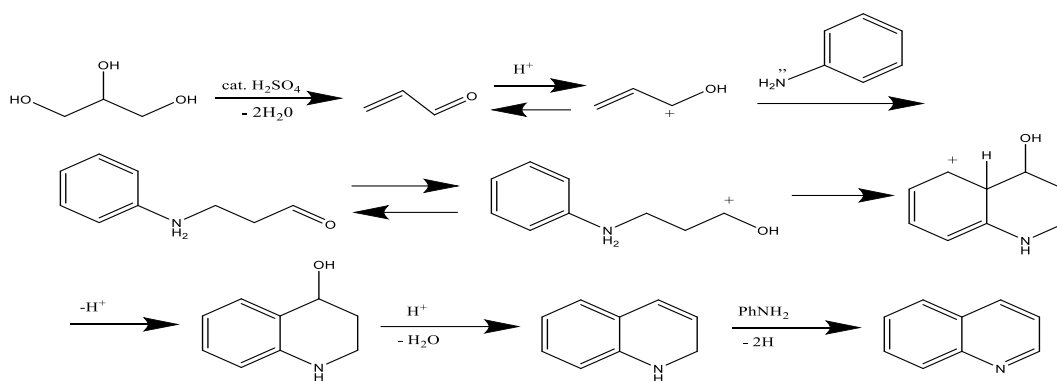


Рисунок 1.3 – Схема механізму реакції Скраупа

Схожим за механізмом реакції Скраупа є синтез Дьобнера-Міллера, який заснований на взаємодії аніліну з α,β -ненасиченими альдегідами (рис.1.4) [11].

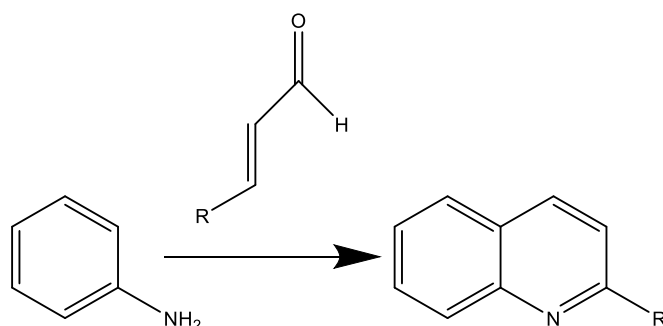


Рисунок 1.4 – Механізм реакції Дьобнера-Міллера

1.2 Безметалеві доміно мультикомпонентні протоколи синтезу хінолінів і конденсованих гетероциклів

Розробка реакцій доміно для лаконічної побудови різноманітних гетероциклічних архітектур має величезне значення у синтетичній, органічній та медичній хімії [12]. В цій галузі були зроблені зусилля з

розвитку протоколів доміно та з багатокomпонентною реакцією (MCR) для побудови гетероциклів [13]. Декілька оглядів на багатокomпонентний синтез певних гетероциклів, таких як піроліл, індол, і піридини. Такі реакції доміно досягають високого рівня атомної ефективності, і дозволяють уникнути трудомісткого виділення і очищення проміжної ланки. Зменшується кількість ступенів. Головна перевага цих протоколів – скорочення робочої сили і можливість уникнути відходів виробництва.

Більшість безметалевих протоколів, включають кислотний каталізатор, молекулярний йод, іонні рідини або органокаталізатори синтезу хіноліну, деякі методи не містять каталізатори [14].

1.3 Протоколи з кислотним каталізатором

Кислотні каталізатори, які зазвичай використовуються в різних органічних перетвореннях: трифтороцтова кислота (TFA), мурашина кислота, оцтова кислота, трифлікова кислота і pTSA. Оцтова і мурашина кислоти є найбільш доступними в більшості хімічних лабораторій. В різних вихідних матеріалах, серед яких найбільш поширені аріламіни, використовуються прекурсори для синтезу хіноліну. Багато протоколів з кислотним каталізатором засновані на традиційній назві реакції [15].

Реакція Паварова – одна з найбільш широко досліджуваних реакцій синтезу хіноліну, що включає реакцію Дільса-Альдера циклоприєднання як ключовий крок. Механізм реакції включає каскад реакцій, що містять початкову конденсацію аріламіну і етилглюксилат з утворенням проміжного іміну. Потім є протонування азоту іміну, яке сприяє атаці фенілацетиленом, що призводить до циклізації з утворення дигідрохіноліну, який при окисленні дає арілхінолін 2-карбоксилат. Ці сполуки надають нейропротекторну, антиоксидантну і Pgr-індукційну активність [16].

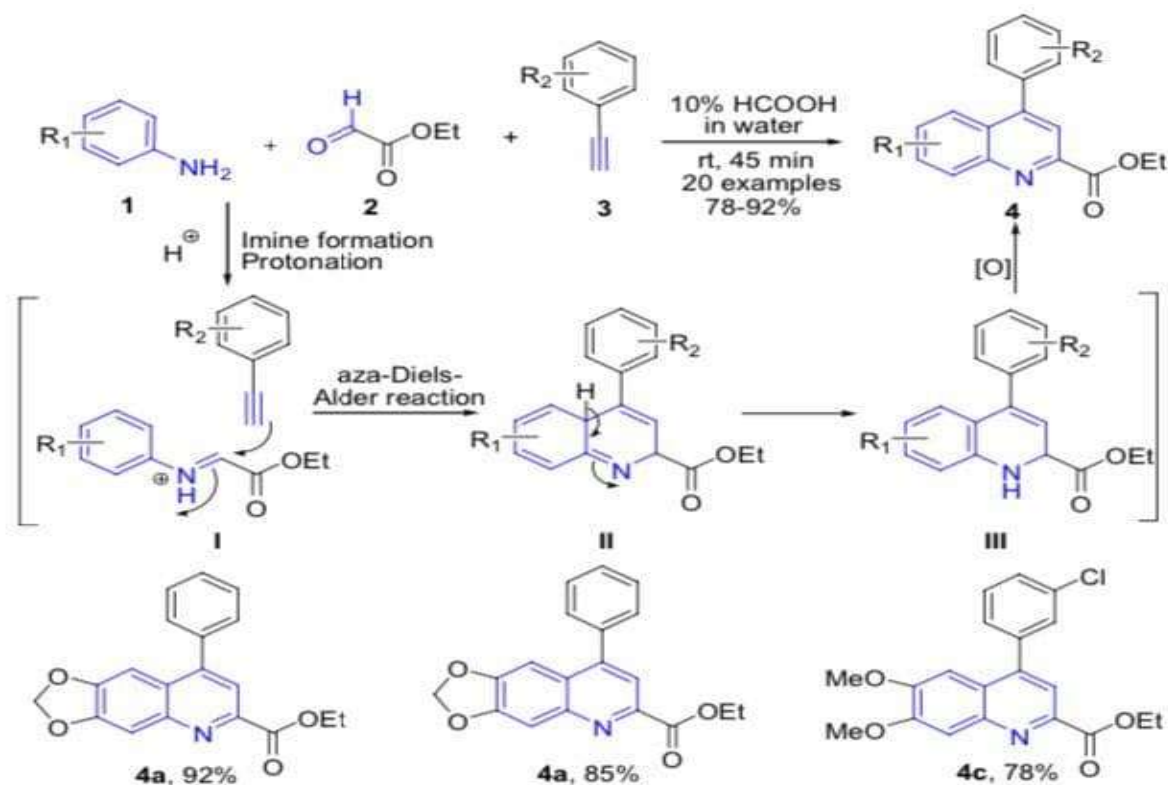


Рисунок 1.5 – Каталіз мурашиної кислоти синтез хіноліно-2 карбоксилатів; показані деякі типові приклади

Трикомпонентна реакція Паварова між арілальдегідами, аріламінами і алкінілами в присутності трифлікової кислоти, що призводить до утворення 2,4-дизаміщених хінолінів. Цікаво, що використання алкенів замість алкінів зі збільшенням часу реакції (від 4 до 8 годин) продукують ті ж хінолінові продукти [17].

Кетен-дитіоацеталі використовувалися в якості важливих будівельних блоків для побудови гетероциклів [18]. Етініл-S,S-ацетал є високореактивним діенофілом, багатим електронами, які піддаються регіоспецифічним аза-реакціям Дільса-Альдера (Паварова) з арілімінами для отримання хінолінового скелета. Трьохкомпонентна реакція між етініл-S,S-ацеталами, аріламінами за допомогою трифлікової кислоти і альдегідів продукують хіноліновий скелет через послідовне утворення аріліміна, регіоспецифічна аза-реакція Дільса-Альдера та відновне амінування (рис. 1.6) [19].

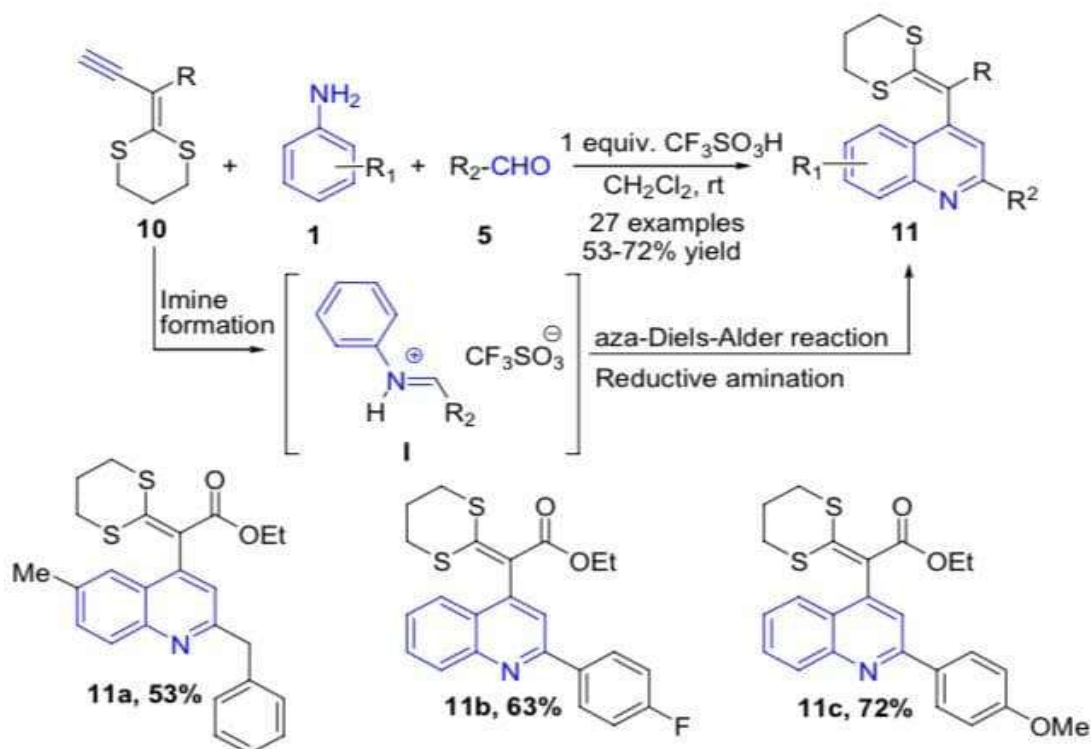


Рисунок 1.6 – Каталіз трифлікової кислоти, синтез 2,4-дизаміщених хінолінів через трикомпонентну аза-реакцію Дільса-Альдера

Користь реакції Паварова для побудови конденсованих гетероциклів на основі пентаціклических хінолінів нещодавно були опубліковані Хадемом та іншими [20]. Цей протокол передбачає багатокомпонентну реакцію між аріламіном 2-карбоксі бензальдегідом і циклопентадієном у присутності TFA для ізоіндолів [2,1-а] хіноліну (Рис. 1.7). База Шиффа піддається ступінчастій реакції Дільса-Альдера з циклопентадієном з утворенням ізоіндола [2,1-а] хіноліну [21]. Узгоджений маршрут циклоприєднання [4+2] надає суміші регіо-ізомерні продукти за рахунок вільного N-Ar обертання зв'язку перед додаванням (рис. 1.7).

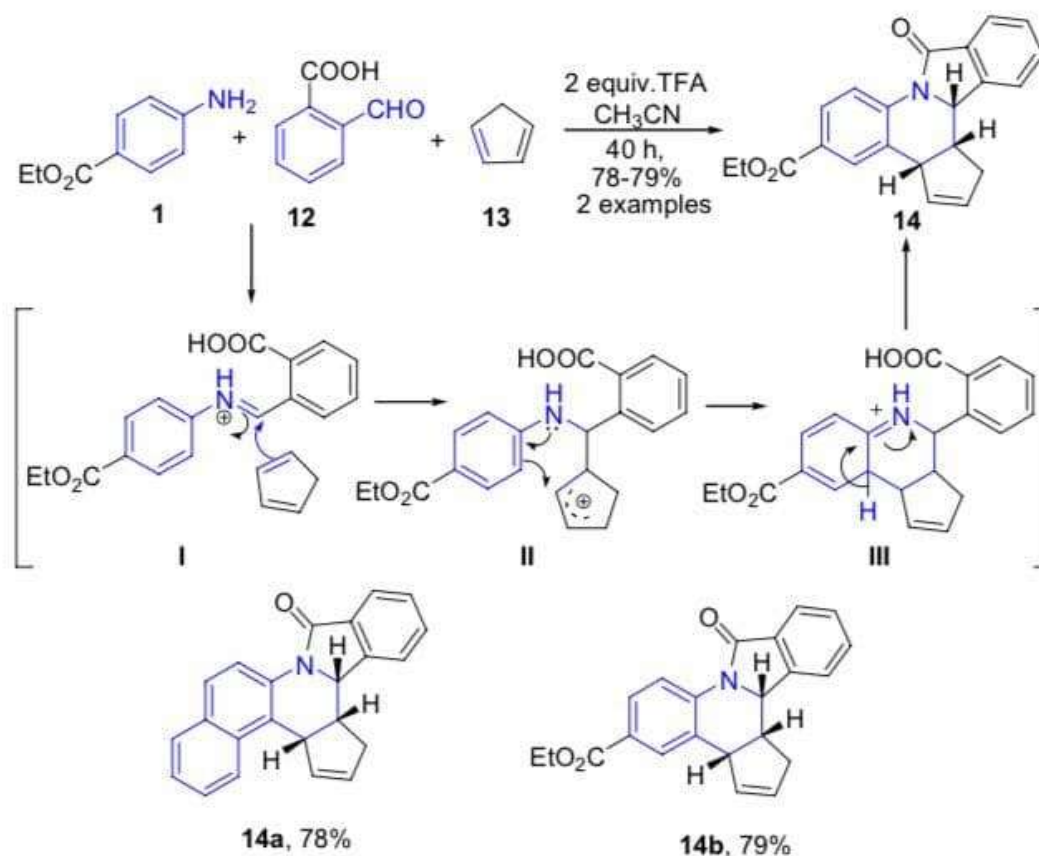


Рисунок 1.7 – Каталізуючий TFA синтез пентациклічних ізоіндолхінолінів

Трикомпонентна реакція Паварова піридінових альдегідів і аріламінів з етилвініловим [22] ефіром у присутності метилефірата трифториду бору з утворенням 2-(2-піриділ) хінолінів (рис. 1.8).

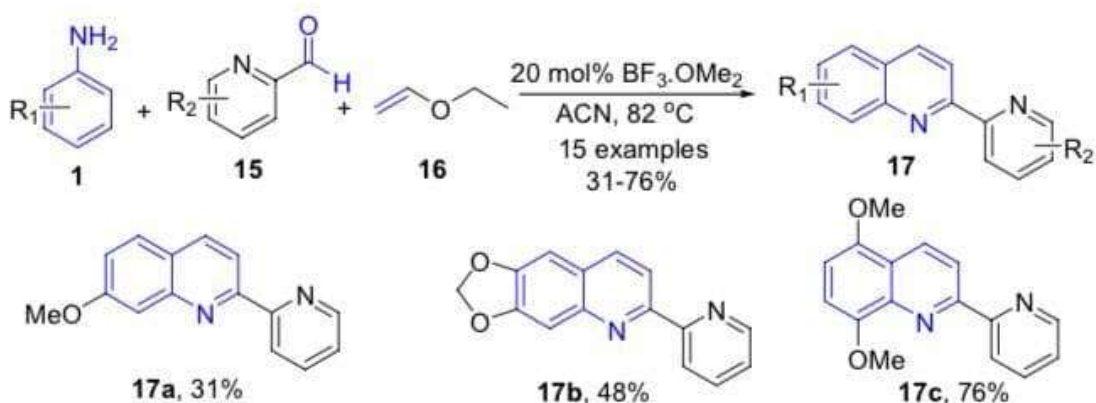


Рисунок 1.8 – Bf₃ OMe₂ – каталізує синтез 2-(2-піридил) хінолінів

Каталіз трифліміду і трифлікової кислоти. Каскадна реакція Паварова – перенесення водню для отримання хінолінів [23]. Реакція між насиченими електронами олефінами і надлишком іміну в присутності трифліціміда в DCM при 60 ° C надає заміщення хінолінів одній посудині (рис. 1.9).

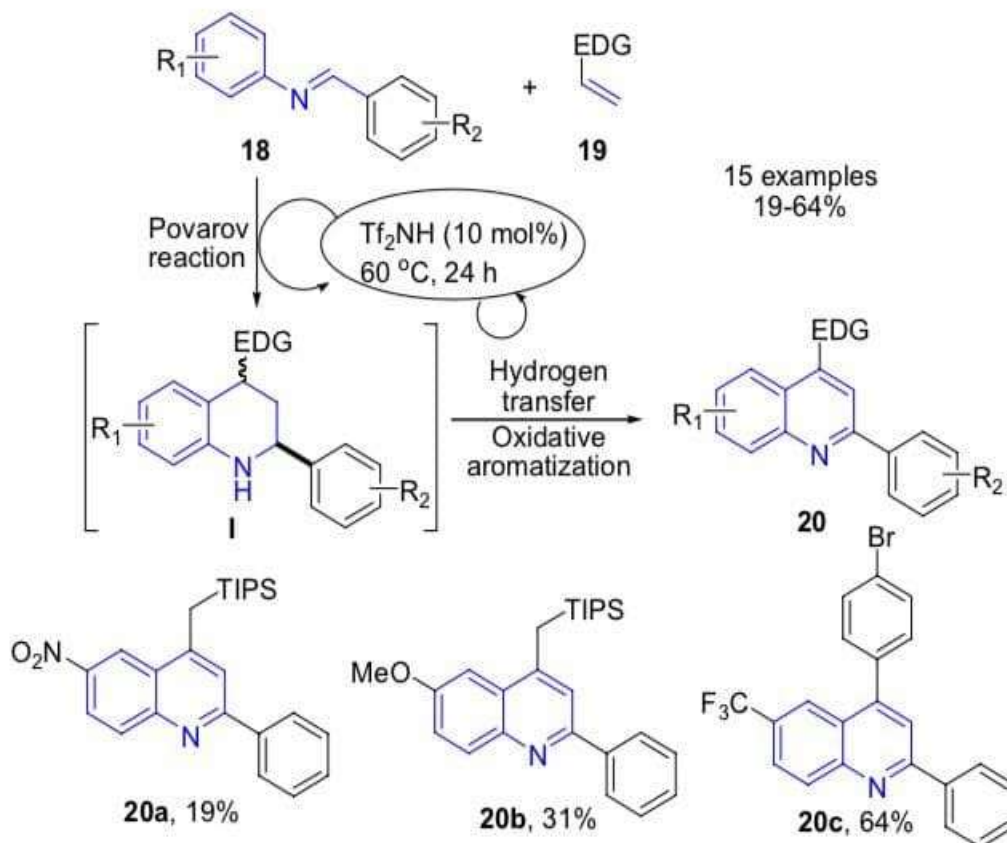


Рисунок 1.9 – Синтез імідазопіролохінолінів, що каталізує трифліческий імід

Каталізуюча пара-толуолсульфоновою кислотою (pTSA) конденсація ароматичних амінів з δ,ϵ -ненасиченими альдегідами, з подальшим шляхом внутрішньомолекулярної формальної гетерореакції Дільса-Альдера циклопенту[b]хіноліну [24]. Механічно реакція протікає через перехідний стан амонію, яка надалі піддається замиканню циклу за допомогою внутрішньомолекулярної реакції Дільса-Альдера її проводять в транс-положенні алінового катіона та аміну [25]. Реакція електрофільного

ароматичного заміщення між аліїновим кетоном, аніліновий фрагмент потім приводить до утворення стабільного циклопента[*b*]хіноліну [26]. (рис. 1.10).

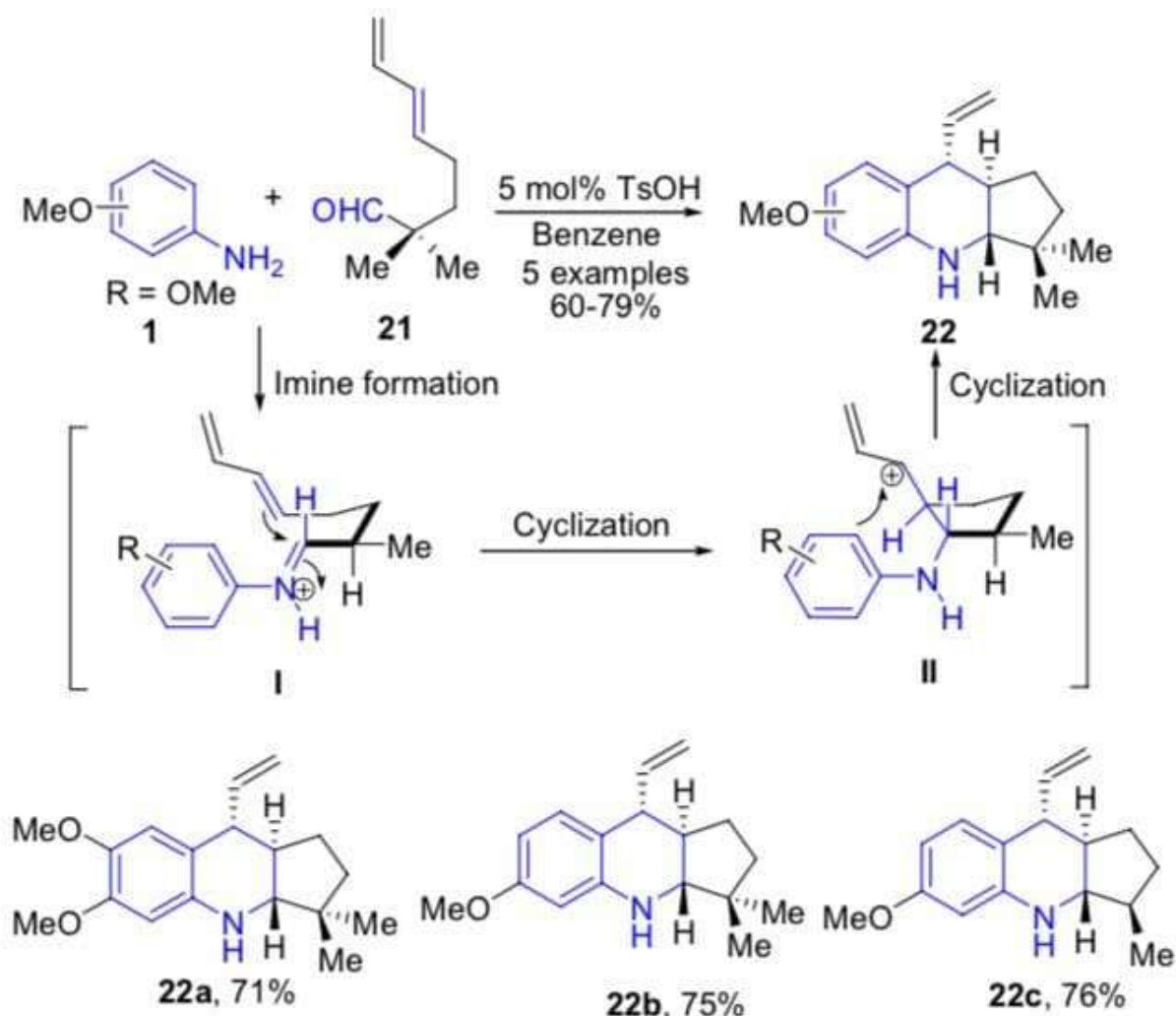


Рисунок 1.10 – рTSA каталізував синтез циклопентил [b] хінолінів з δ,ϵ -ненасичених альдегідів.

1.4 Біологічна активність хіноліну

Хінолін (1-аза-нафталін, бензазин або бензо[*b*]піридин) є одним з найбільш широко досліджуваних каркасом, який знайшов безліч застосувань в різних хімічних областях, але особливе значення він має для біоорганічної хімії.

Вперше він був отриманий з кам'яновугільного дьогтю у 1834 році Фрідріх Фертманом Рунге, і це джерело досі залишається основним джерелом комерційного хіноліну. Значення $\log P$ хіноліну становить 2,04, кислотного pK_b і основного pK_a становить відповідно 4,85 та 9,5. Хінолін є однією з слабких третинних основ, яка може утворювати сіль з кислотами і проявляти реакції, аналогічні реакціям піридину і бензолу, він демонструє як електрофільні, так і нуклеофільні реакції заміщення. Зокрема, хіноліни синтезуються з аніліну за допомогою ряду реакцій, подібних до комбінованого синтезу Конарда-Лімпаха, реакції Добнера, реакції Добнера-Міллера, реакції Гульда-Якобса і синтезу Скраупа [27].

Хінолін (I) не токсичний для людини при пероральному всмоктуванні та вдиханні.

Ядро хіноліну зустрічається в кількох природних сполуках (алкалоїди циньона) та фармакологічно активних речовинах, що виявляють широкий спектр біологічної активності. Встановлено, що хінолін володіє протималарійною, антибактеріальною, протигрибковою, антигельмінтною, кардіотонічною, протисудомною, протизапальною та знеболюючою активністю. На рис. 1.11 наведено декілька сполук з хіноліновим циклом, які використовуються в клінічній практиці [28].

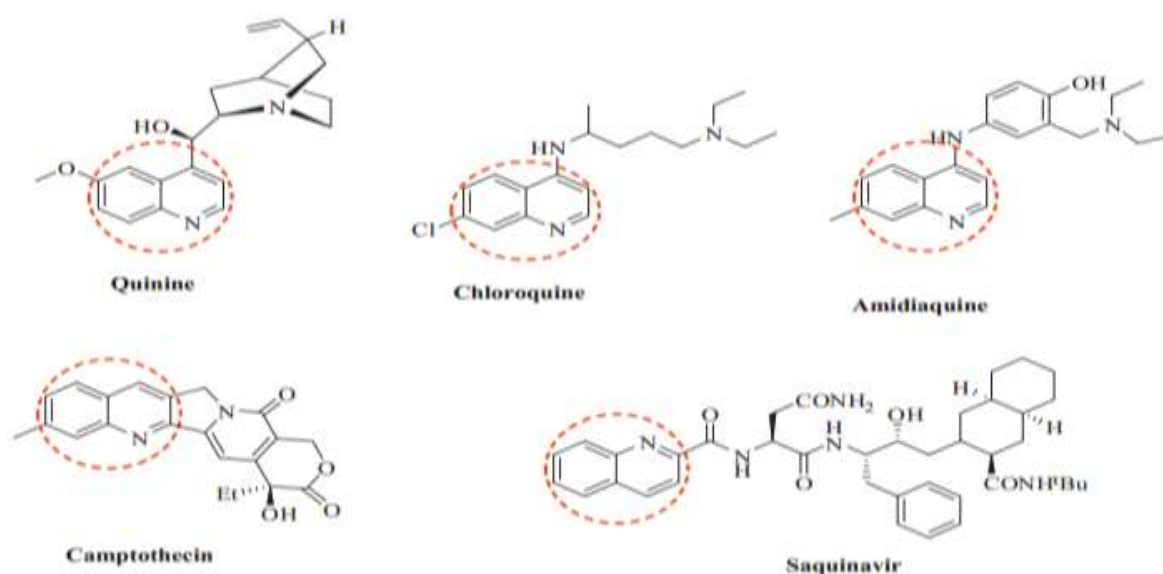


Рисунок 1.11 – Похідні хіноліну, які використовуються в медичній практиці

Антималарійна активність. Хінолінові сполуки здавна використовуються для лікування малярії, починаючи з хініну. Хінін, природний продукт, виділений з кори дерева *Cinchona calisaya*, діє, блокуючи шлях детоксикації, який перетворює гем (небілкову частину гемоглобіну) в гемозоїн, дозволяючи накопичувати токсичні геми всередині паразитів і спричиняючи їх загибель (рис. 1.12) [29].

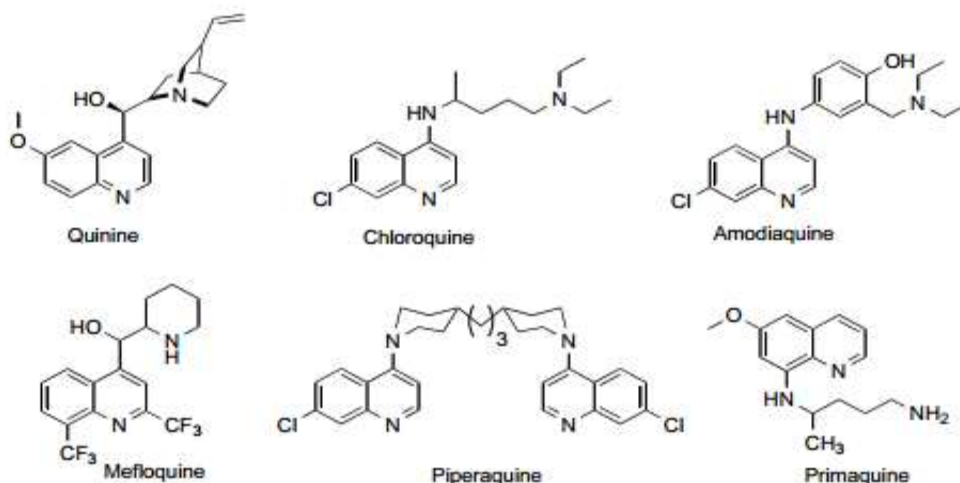


Рисунок 1.12 – Антималарійні препарати на базі хіноліну

Хінолін вважається фармакофором для створення протитуберкульозних засобів. Ципрофлоксацин, моксифлоксацин та мефлохін (рис. 1.13) є багатообіцяючими агентами для лікування туберкульозу, що містить хінолінову складову.

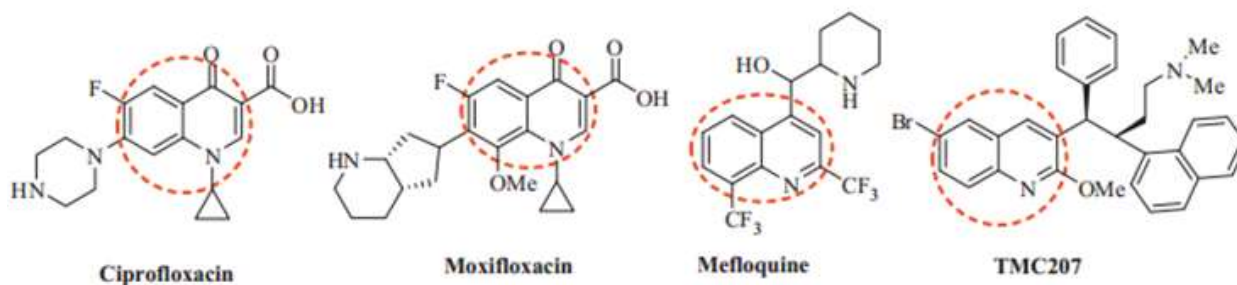


Рисунок 1.13 – Похідні хіноліну з протитуберкульозною активністю

Розробка лейшманіцидних хінолінів і їх активність *in vitro* (промастіготи і амастіготи) та *in vivo* добре описана Reynolds. Це дослідження дозволило порівняти біоактивності у різних видів *Leishmania spp* (наприклад, *L. donovani*, *L. amazonensis*, *L. chagasi*, *L. infantum*) і на різних тваринних моделях (миші, хом'яки). Також воно висвітлює обговорення прогресу окремих хінолінів в ході до клінічних розробок і випробувань фази I/II, а також провідні хінолінові препарати Sitamaquinine та Imiquimod в поєднанні з системами доставки і комбінованою терапією [30].

Хінолінові сполуки проявляють антипроліфераційну активність у широкому спектрі різних пухлин, оскільки вони можуть націлюватись на багато різних сигнальних та ферментативних шляхів. Протизапальна дія. Хіноліни можуть впливати на кілька причин запалення. До них відносяться інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2), фосфодіестерази 4 (PDE4) та фактор некрозу пухлини (TNF) – перетворюючого ферменту (TACE), а також антагоністи перехідного потенціалу рецептора ванілоїду (TRPV₁) (рис. 1.14) [31].

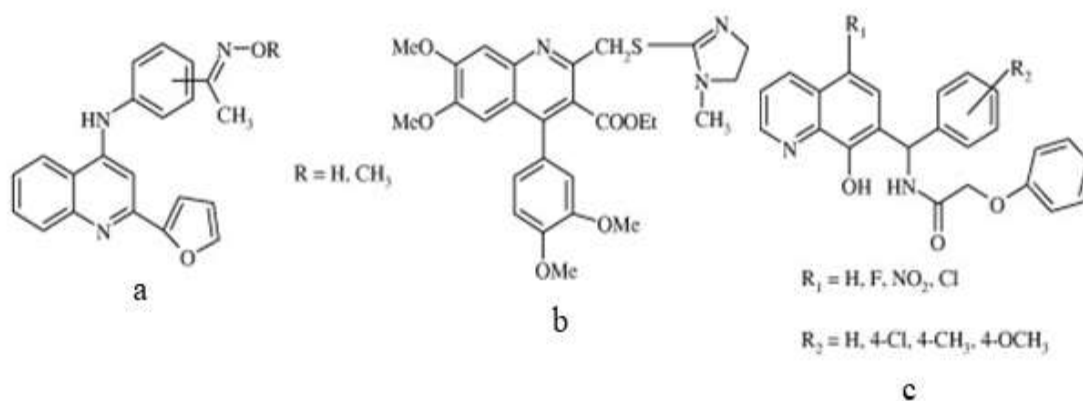


Рисунок 1.14 – Хіноліни з протизапальною дією

Різне. Було виявлено, що хіноліни проявляють і ряд інших видів активності. Наприклад, серед них є і інгібітори синтезу лейкотрієну, селективні інгібітори PDE4, які можна використовувати при хронічному обструктивному легеневому розладі. Хінолін 3-карбоксамід застосовується для лікування хронічного рецидивуючого аутоімунного енцефаліту.

2 МЕТОДИ І МАТЕРІАЛИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Особливості проведення хроматографічного аналізу

Проби наносять у вигляді точки або смужки довжиною 5-7 мм за допомогою капіляра, піпетки на 0,1 мл або мікрошприца, попередньо зазначивши стартову лінію на відстані 1,5 см від краю пластинки. Відстань між окремими пробами має бути не менше 1 см. Потім пластинку опускають в роздільну камеру з обраної рухомою фазою. Залежно від того, в якому напрямку надходить розчинник на пластинку, розрізняють методи висхідній, низхідній і горизонтальний [32].

Після поділу речовин необхідно виявити їх на хроматограмі. Для виявлення безбарвних речовин, в першу чергу, слід скористатися фізичними методами, заснованими на поглинанні світла і флуоресценції. Для виявлення речовин, що поглинають в УФ-області спектра, часто застосовують пластинки із шаром сорбенту, що містить флуоресцентну речовину або обприскують хроматограму після поділу суміші розчином флуоресцентної речовини. При опроміненні пластинки УФ-випромінюванням речовини, що поглинають в цій області спектра, виявляються у вигляді темних зон (плям). Флуоресцентувати в УФ-світлі здатна значна кількість речовин, отримані плями мають при цьому різний відтінок. Для виявлення флуоресцентних речовин або речовин, що поглинаються в УФ-області спектра, використовують джерела світла з максимумами випромінювання в області 254 і 365 мкм [33].

Крім оптичних методів виявлення речовин, застосовують хімічні методи прояви хроматограмм. До хімічних методів відноситься використання «універсальних» реагентів і реагентів, вибірково реагують з певними функціональними групами визначених сполук [34].

2.2 Визначення температури плавлення

Найбільш поширеним є метод визначення температури плавлення речовин в запаяних з одного кінця скляних капілярах діаметром близько 1 мм і довжиною 70-90 мм. Призначені для виготовлення капілярів трубки слід попередньо ретельно промити дистильованою водою і висушити. Зберігати готові капіляри необхідно в щільно закритих пробками пробірках, щоб вони не бруднилися і не припадали пилом.

Речовина, температуру плавлення якої потрібно визначити, висушують до постійної маси, після чого невелику його порцію, рівну приблизно 3-5 мг, ретельно розтирають на чистому годинному склі шпателем або кінчиком скальпеля в тонкий порошок. Далі відкритим кінцем капіляра зачерпують частину порошку і переводять його на дно капіляра легким струшуванням. Для ущільнення речовини капіляр кидають кілька разів в скляну трубку завдовжки 60-80 см, встановлену вертикально на мармуровій або керамічній плитці. Операцію повторюють кілька разів, поки на дні капіляра не утворюється шар порошку висотою близько 1 мм.

Існує безліч різних приладів для визначення температури плавлення речовин в капілярах. Найбільш придатними з них слід вважати ті які забезпечують можливість рівномірного і повільного підвищення температури в широкому інтервалі. При швидкому нагріванні неминуче виникають помилки внаслідок різної теплопровідності кульки термометра і капіляра з речовиною, їх різної маси, а також через неможливість миттєвого розплавлення речовини. Тому поблизу очікуваної температури плавлення необхідно підтримувати швидкість нагріву не більше 1 °C в 1 хв, а під час плавлення – 1 °C за 2-3 хв.

При цьому відзначають температурний інтервал від початку злипання порошку в капілярі до зникнення останніх кристалів і утворення розплаву. Якщо приблизне значення температури плавлення невідомо, готують відразу

два капіляри з речовиною. Перший використовують для грубого визначення температури плавлення, яке виробляють при швидкому нагріванні – приблизно на 5 °C за 1 хв.

2.3 Якісний аналіз

2.3.1 Якісна реакція на Сульфур

Декілька кристалів досліджуваної речовини помістили в маленьку суху пробірку. На фільтрувальний папер наносимо декілька краплин $Pb(CH_3COO)_2$.

Потім цей папір вносимо у пробірку. Далі пробірку обережно нагріваємо в полум'ї горілки, тримаючи її в дерев'яному зажимі. Через деякий час речовина розкладається і ми спостерігаємо почорніння на фільтрувальному папері – утворюється чорний осад PbS . Це свідчить про наявність сірки в досліджуваній речовині [35].

2.3.2 Якісна реакція на галогени (Проба Бейльштейна)

Мідну проволочку діаметром 1-2 мм з маленькою петлею на кінці прокалюють у окислювальному полум'ї горілки до зникнення забарвлення полум'я. Проволока покривається чорним нальотом оксиду купруму(II).

Після охолодження проволочки трішечки досліджуваної речовини захватують кінчиком проволочки з петлею та вносять у полум'я горілки. Якщо в речовині є галоген, то полум'я забарвлюється в красивий зелений колір внаслідок утворення летючих галогенідів купруму. Потрібно повторити

дослід, опускаючи проволочку в рідину, що не містить галоген (дистильована вода, спирт) [36].

2.3.3 Якісна реакція на третинний атом Нітрогену в хіноліновому ядрі

Присутність третинного атому Нітрогену в хіноліновому ядрі можна визначити загальними алкалоїдними реактивами, котрі є комплексними сполуками: Бушарда (розчин йоду в калій йодиді); Майєра (тетрайодмеркуроат калію); Драгендорфа (тетрайод – вісмутат калію) [37].

Реактиви групового осадження, котрі представляють собою комплексні сполуки, з досліджуваними речовинами утворюють осади, що являють собою іонні асоціати. З гетерополікислот в якості реактивів групового осадження застосовують такі реактиви: Зонненшейна (фосфорно – молібденова кислота); Шейблера (фосфорно – вольфрамова кислота); Бертрана (кремній – вольфрамова кислота). Гетерополікислоти з досліджуваними речовинами утворюють солі.

Методика реакцій осадження. Декілька краплин досліджуваного розчину наносять на предметне скло та додають одну краплину одного з реактивів групового осадження алкалоїдів. Появлення осаду вказує на наявність в досліджуваному розчині алкалоїдів [38].

У даному випадку використано реактив Драгендорфа, спостерігався осад коричневого коліру.

2.3.4 Якісна реакція на первинні аміни (реакція Ерліха)

Виявлення первинних амінів реакцією з диметиламінобензальдегідом називається реакцією Ерліха. Сполуки з первинною аміногрупою реагують з диметиламінобензальдегідом, утворюючи при цьому основи Шифа [39].

Методика виконання реакції. Краплину насиченого бензольного розчину диметиламінобензальдегіда містять на смужку фільтрувального паперу.

Наносять краплину досліджуваного ефірного розчину та поміщають до сушильної шафи на 3-4 хвилини. При позитивній реакції з'являється жовто-помаранчева пляма. (Для гетероциклічних сполук слід додавати сліди кислоти) [40].

2.4 Робота з ChemDraw Professional 16.0

ChemDraw – професійний редактор хімічної графіки. Входить в пакет ChemOffice, від CambridgeSoft.

В ChemDraw можна створювати та редагувати хімічні сполуки, розширяти графічні структури.

Також є можливість конвертації назви сполуки в структурну і зворотню назву сполуки за номенклатурою ІЮПАК. Симуляція ЯМР-спектрів.

Містить засоби для перевірки хімічних формул і структур, непогану базу шаблонів поширених макроструктур і обладнання.

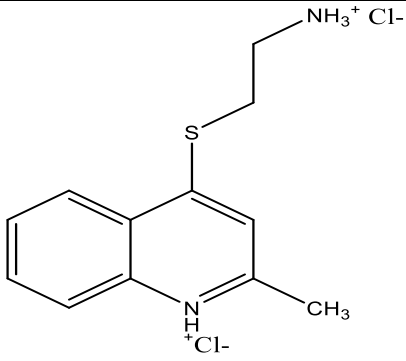
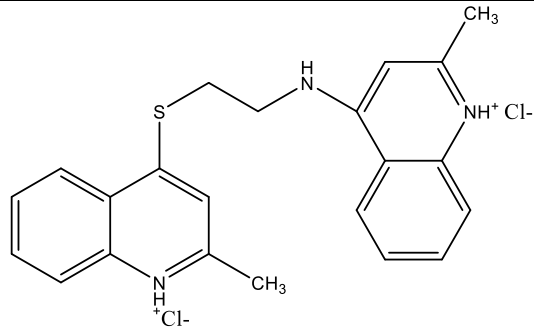
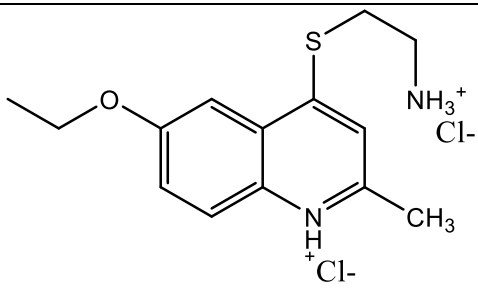
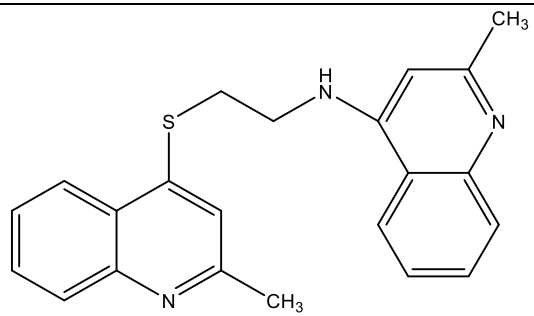
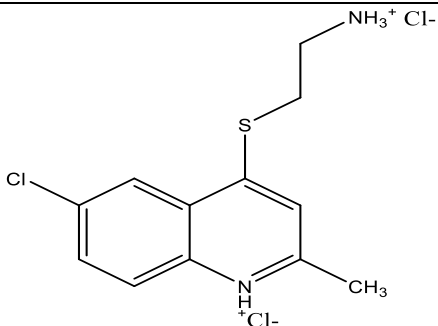
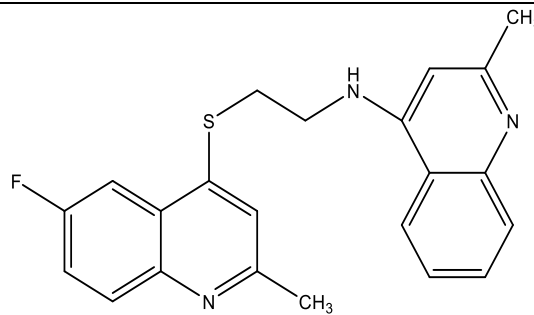
Має модуль ChemDraw / Excel та плагін ActiveX для браузера з можливістю пошуку в онлайн-базі даних хімічних сполук CambridgeSoft.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Об'єкти дослідження

Об'єктом дослідження були похідні похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Формули похідних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну

№	Формула	№	Формула
1	2	3	4
1		4	
2		5	
3		6	

3.2 Синтез і фізико-хімічні властивості похідних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну

У пошуку нових високоефективних і малотоксичних біологічно активних молекул використовують азотовмісні гетероцикли. При їх синтезі зазвичай застосовують сполуки, що мають структурні одиниці (N-C=C-Z, COR, CO₂R, CN) є універсальними проміжними продуктами в органічному синтезі. Вони часто застосовуються при синтезі гетероциклів.

Гетероциклічна система хіноліну на протязі досить тривалого часу привертає до себе увагу багатьох дослідників. Похідні хіноліну відомі як антимікробні, фунгістатичні та протипаразитичні препарати. У своїй структурі гетероциклічна система хіноліну має високо реакційні положення 2 і 4, що дозволяє модифікувати її й одержувати нові сполуки – потенційні лікарські засоби.

Синтез амінів здійснено тїонуванням 2-феніл-4-хлорхінолінів з солянокислим цистеаміном. Реакція нуклеофільного заміщення відбувається неоднозначно – в деяких випадках виділенні як побічні продукти бісгетерилпохідні – N,S-біс(2-фенілхінолін-4-іл)цистеаміни. Синтез відбувається у 10%-му водному діоксані протягом 30-150 хвилин (рис. 3.1).

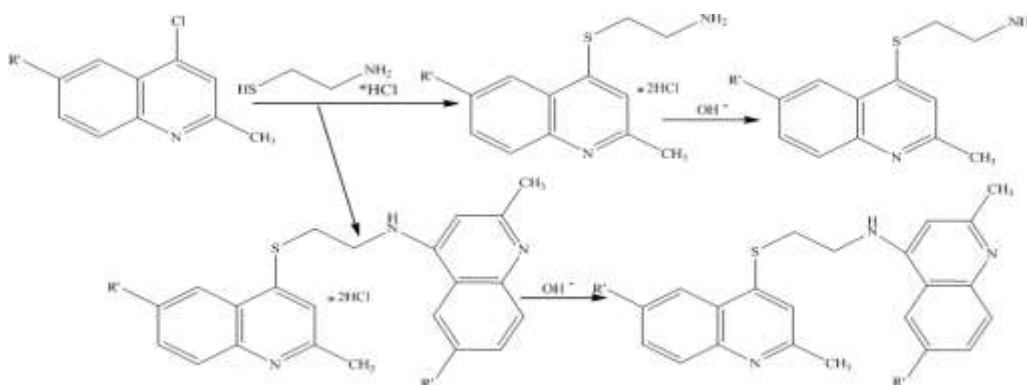


Рисунок 3.1 – Схема синтезу похідних цистеаміну на основі хіноліну

Час перебігання реакції залежить від природи замісника в хіноліновому циклі – електронодонорна метоксигрупа та галогени у 6-му положенні хіноліну уповільнюють хід реакції. Нейтралізацією дигідрохлоридів лужними агентами синтезовано відповідні основи S-(2-фенілхінолін-4-іл)-цистеаміни та N,S-біс(2-фенілхінолін-4-іл)цистеаміни. Схема даного синтезу представлена на рис. 3.1

3.2.1 Синтез дигідрохлоридів S-(2-метилхінолін-4-іл)-цистеамінів (сполуки № 1, 2, 3)

До 0,01 мол 2-метил-4-хлорохіноліну, розчиненого в діоксані, додають 0,011 мол солянокислого цистеаміну. Реакційну суміш нагрівають при кипінні протягом 5-15 хвилин, охолоджують. Осад відфільтровують та промивають ацетоном. Сполуки перекристалізують з метанолу.

3.2.2 Синтез дигідрохлориду N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну (сполука № 4)

До 0,01 мол 2-метил-4-хлорохіноліну, що розчинено у діоксані додають солянокислий цистеамін. Розчин нагрівають протягом 45-150 хвилин, поки сполука не почне випадати. Відфільтровують розчинник та промивають ацетоном. Сполуки перекристалізують з метанолу.

3.2.3 Синтез N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміни (сполуки № 5, 6)

Для отримання основ нейтралізують відповідні дигідрохлориди N,S-біс(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну, які розчинено у воді, 5%-м гідрокарбонатом натрію. Осад відфільтровують, сушать. Перекристалізують з метанолу.

3.3 Спектральні характеристики та фізико-хімічні показники похідних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну

Спектроскопія ядерно магнітного резонансу – це метод спектроскопічного аналізу, який дозволяє ідентифікувати та вивчити хімічну будову досліджуваної речовини. В його основі лежить явище ядерного магнітного резонансу. Він відбувається внаслідок переорієнтації магнітних моментів ядер, а речовина, що знаходиться в магнітному полі вибірково поглинає електромагнітні хвилі.

Цей вид спектроскопії реєструє переходи між магнітними енергетичними рівнями атомних ядер, викликані радіочастотним випромінюванням.

Проаналізувавши теоретичний та експериментальний спектри для сполуки №1 можна зробити висновок, що сигнали протонів $-SCH_2$ в 4-ому положенні і сигнали $-CNH$ протону хінолінового ядра зміщуються вправо на практиці порівняно з теорією (рис. 3.2-3.3).

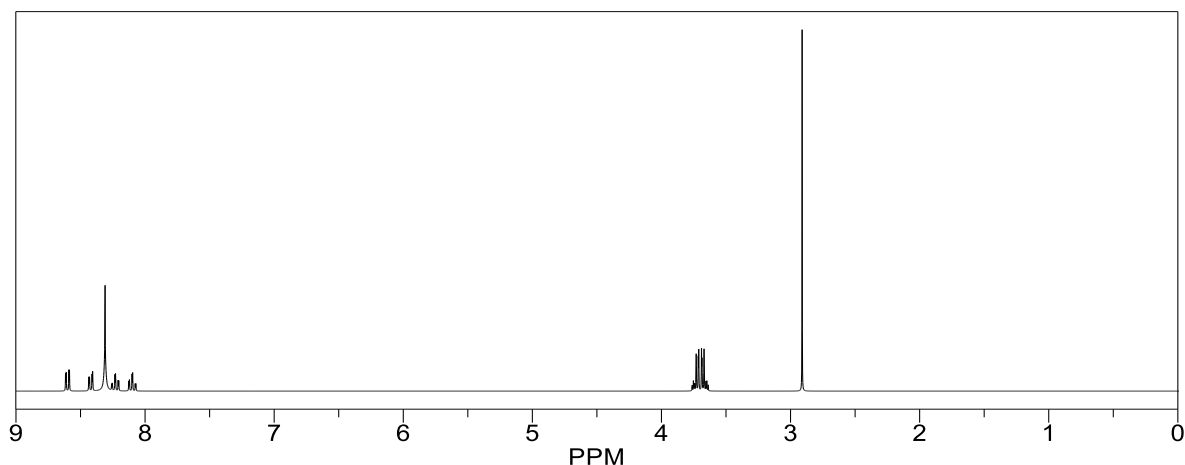


Рисунок 3.2 – Теоретичний ЯМР ^1H -спектр для сполуки №1

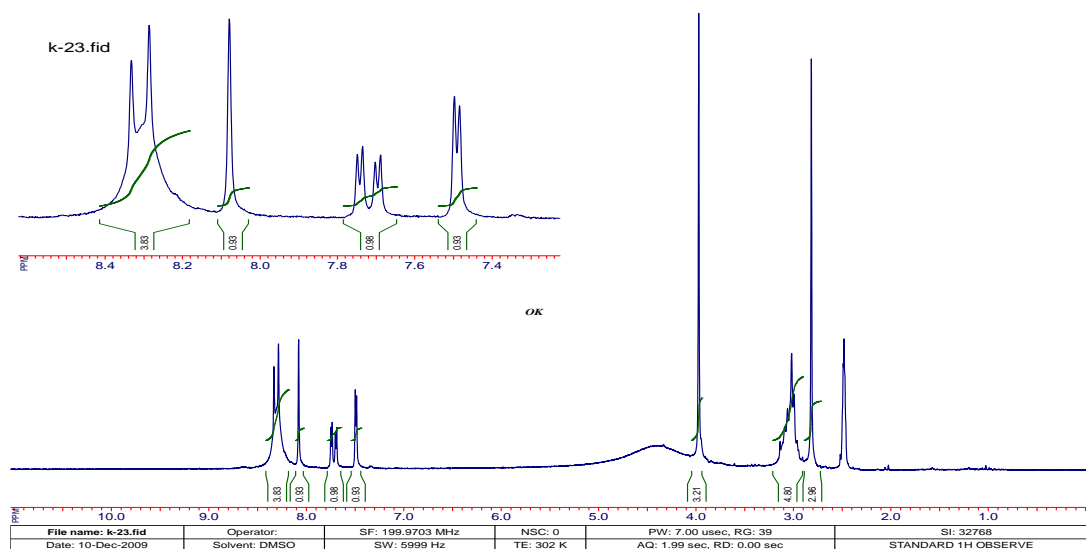


Рисунок 3.3 – Експериментальний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 1

Проаналізувавши теоретичний та експериментальний спектри для сполуки № 2 робимо висновок, що на спектрах фіксується складний мультиплет ароматичного кільця хінолінового ядра, сигнали зміщуються вліво. Сигнали протонів $-\text{SCH}_2$ в 4-ому положенні зміщуються вправо (рис. 3.4-3.5).

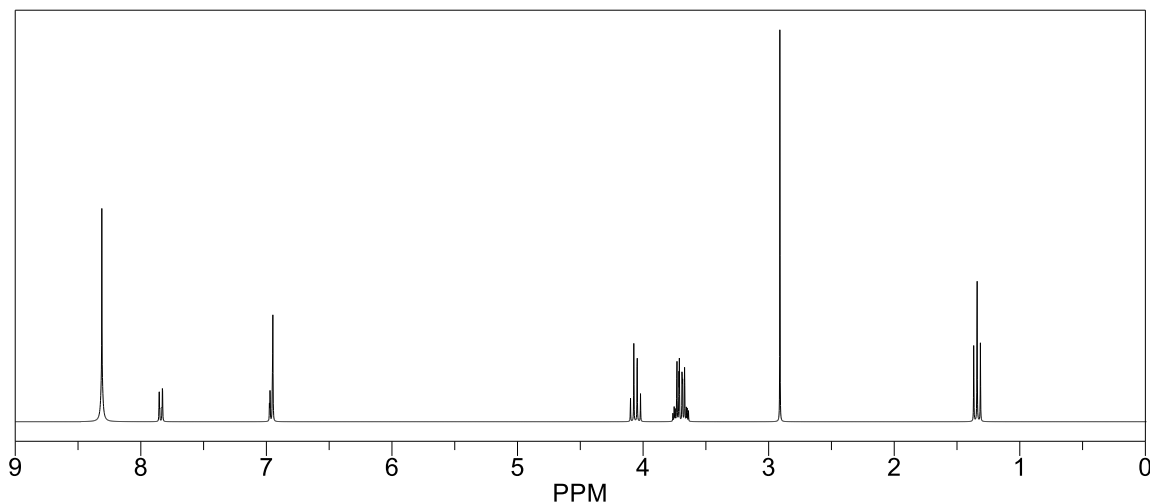


Рисунок 3.4 – Теоретичний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 2

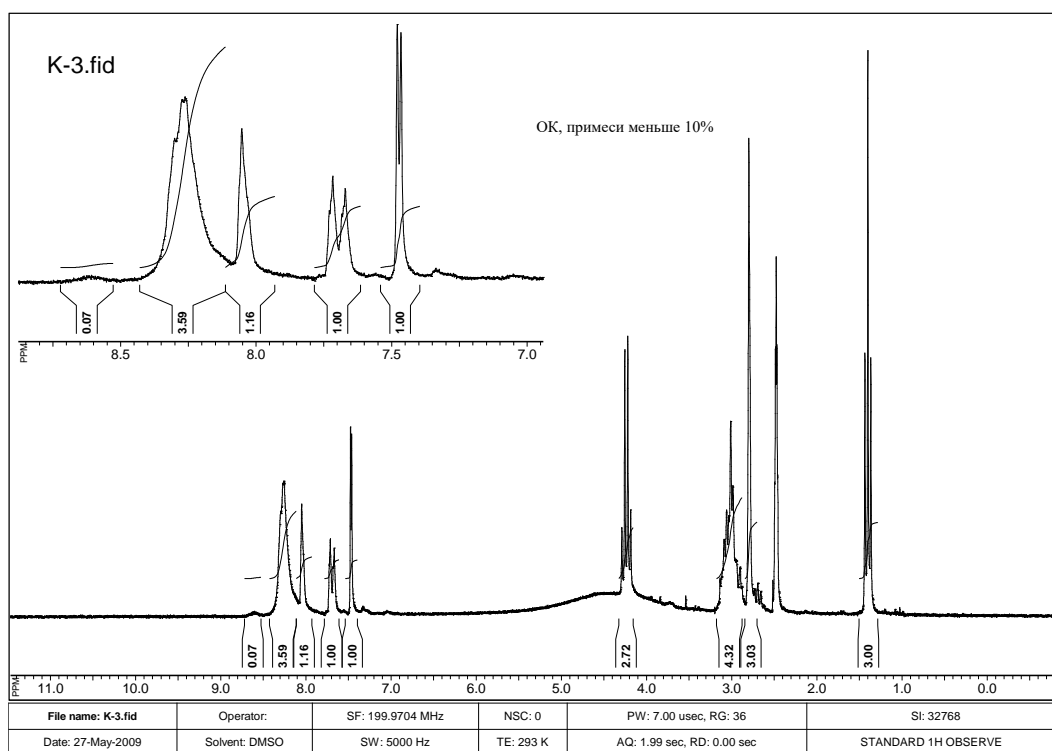


Рисунок 3.5 – Експериментальний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 2

Даний експериментальний спектр демонструє наявність незначних зміщень хімічних зсувів у сполуці № 3, порівняно з теоретичним спектром (рис. 3.6-3.7).

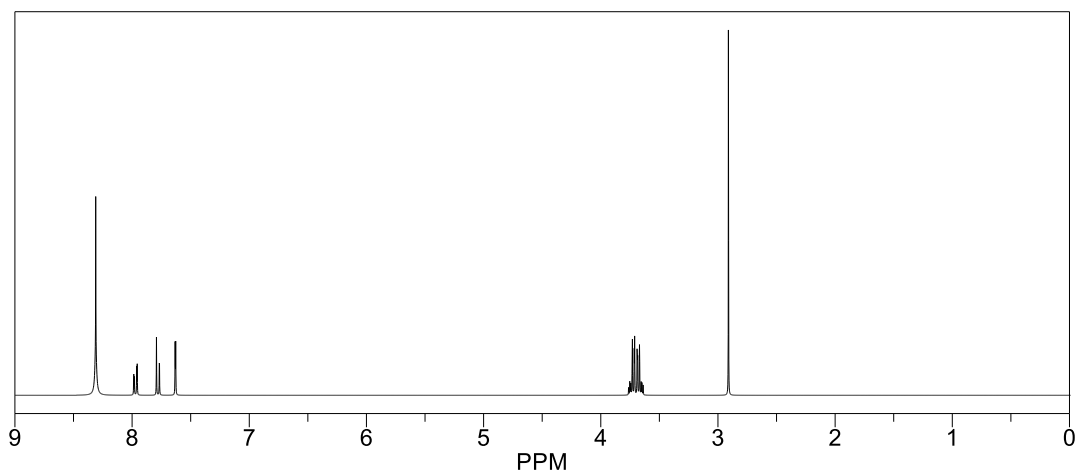


Рисунок 3.6 – Теоретичний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 3

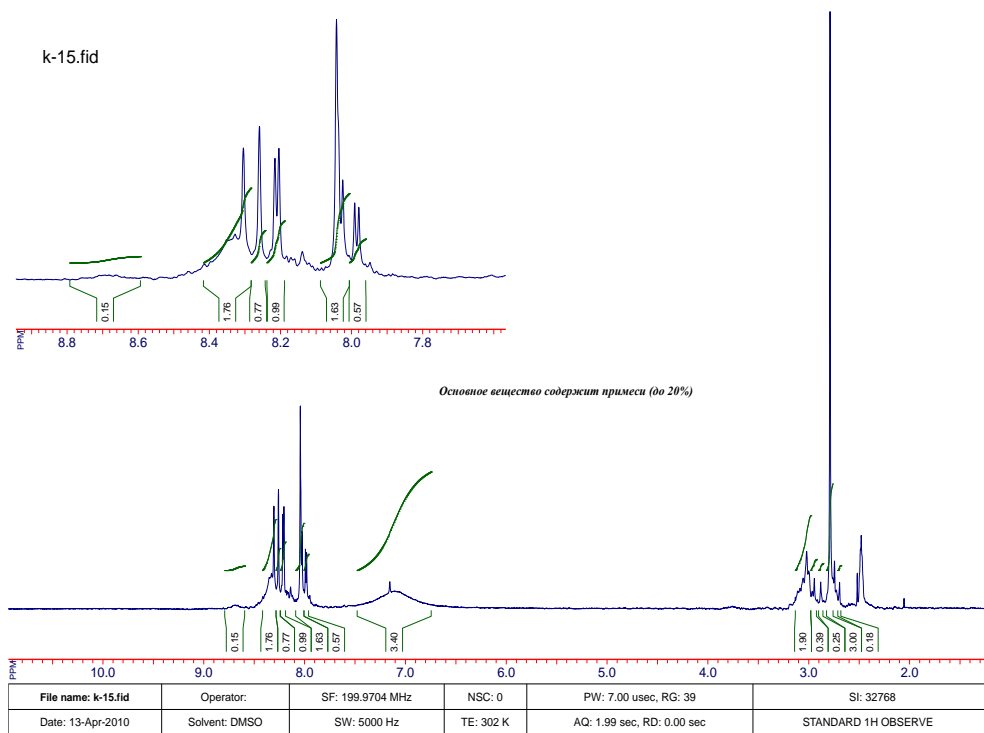


Рисунок 3.7 – Експериментальний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 3

Як і в сполуці № 3 експериментальний спектр сполуки № 4 демонструє наявність незначних зміщень хімічних зсувів, порівняно з теоретичним спектром (рис. 3.8-3.9).

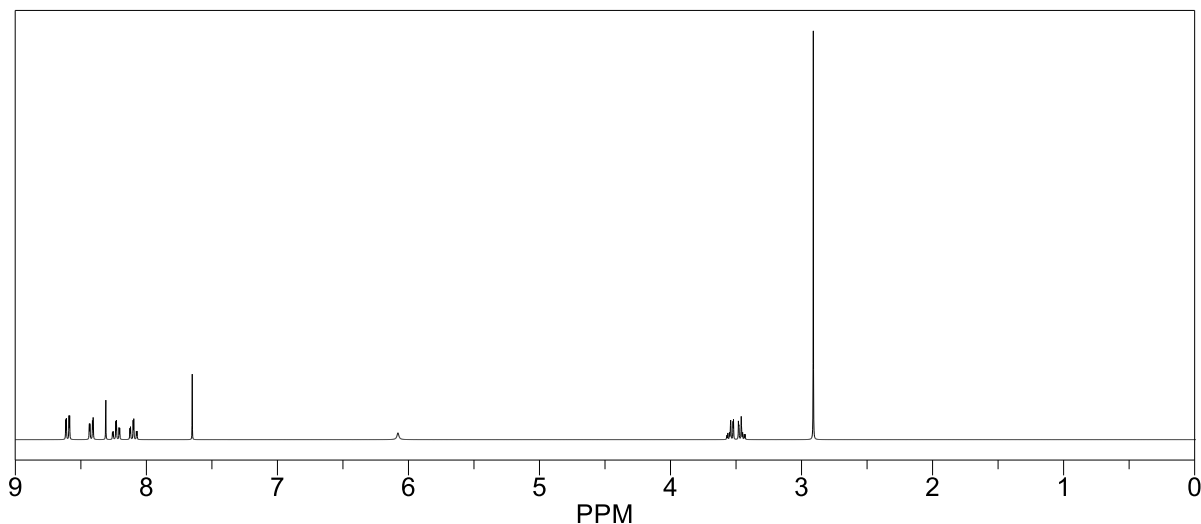


Рисунок 3.8 – Теоретичний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 4

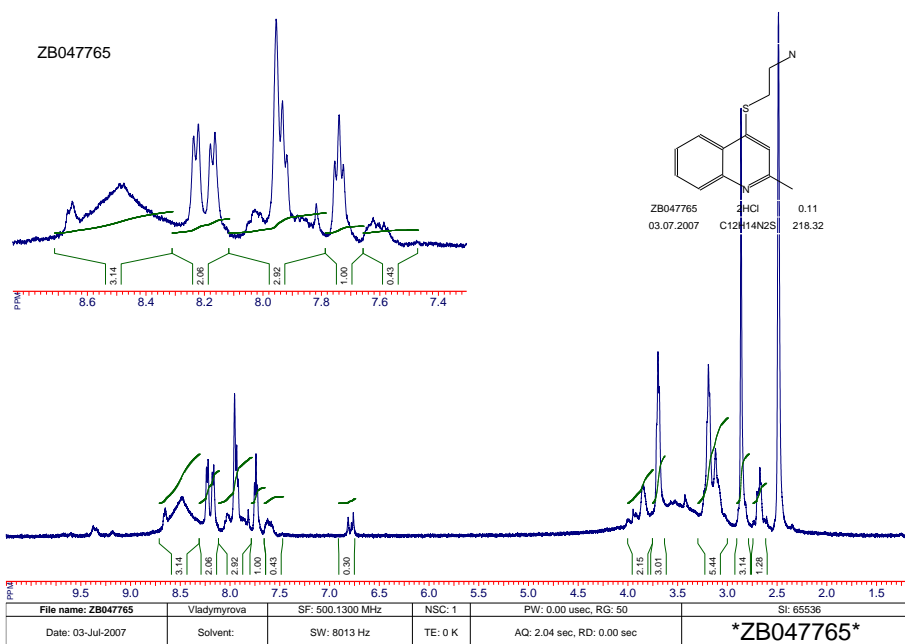


Рисунок 3.9 – Експериментальний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 4

Дослідивши теоретичний та експериментальний спектри для сполуки № 5 ми бачимо хімічний зсув протонів $-\text{NH}$ вправо, порівняно із теоретичним спектром (рис. 3.10-3.11). Також бачимо характерні сигнали сполуки № 5 для молекулярного іону у мас-спектрі (рис. 3.12).

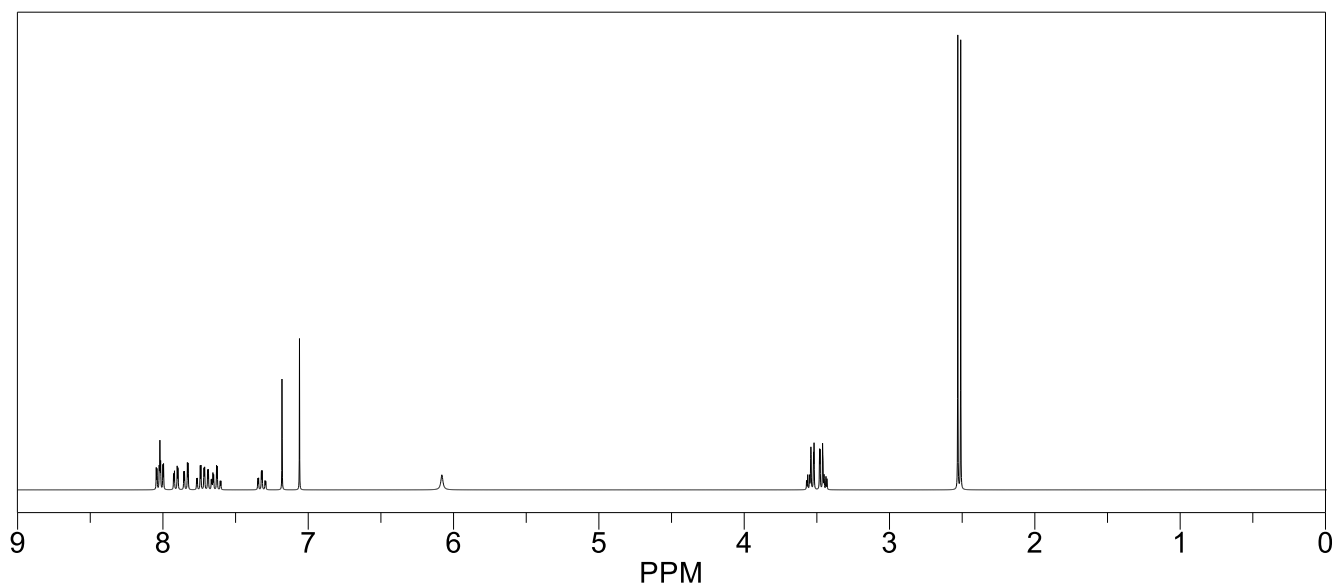


Рисунок 3.10 – Теоретичний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 5

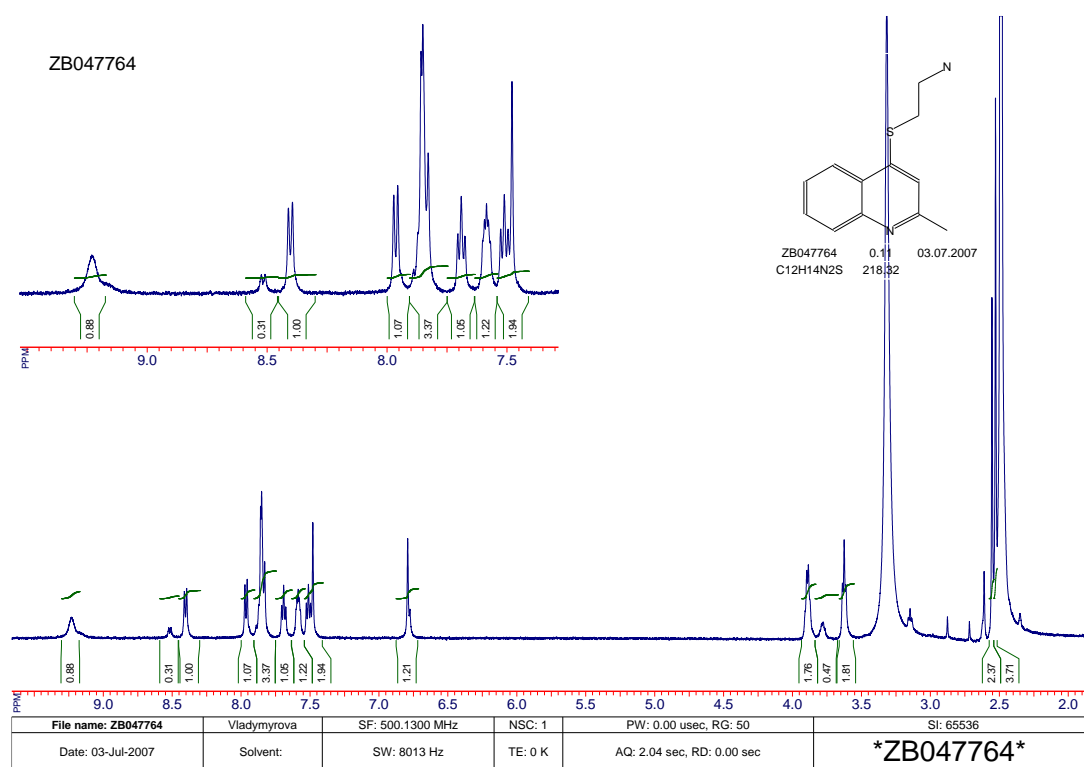


Рисунок 3.11 – Експериментальний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 5

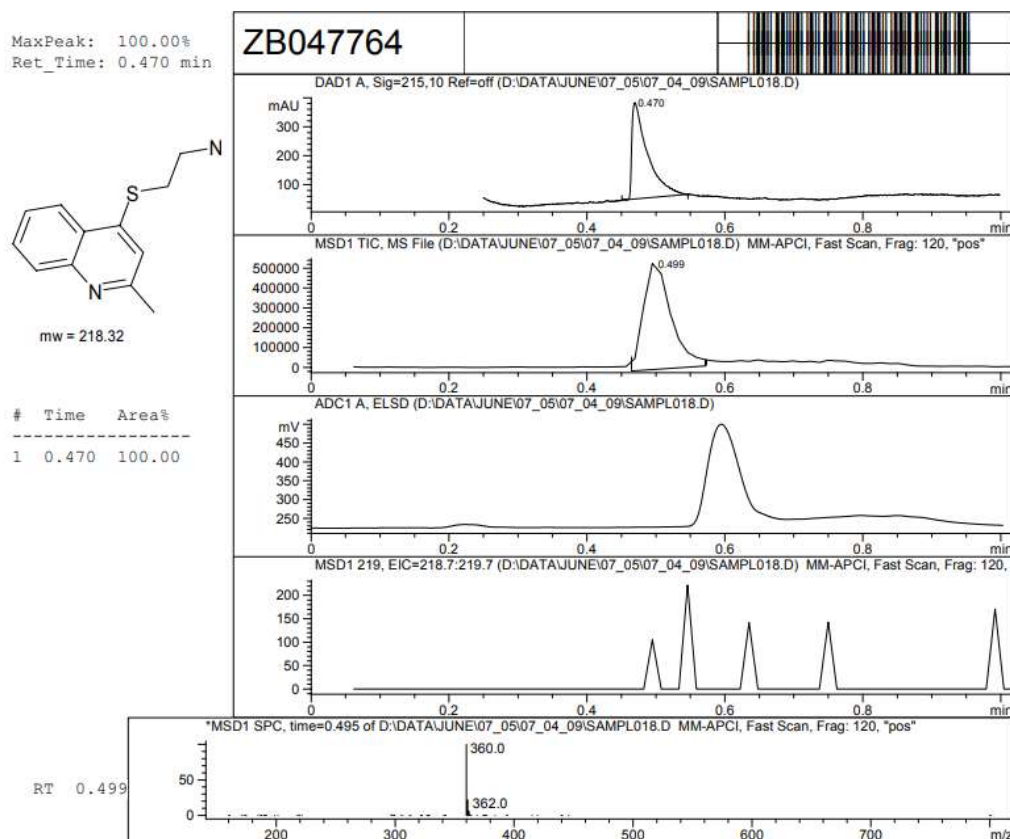
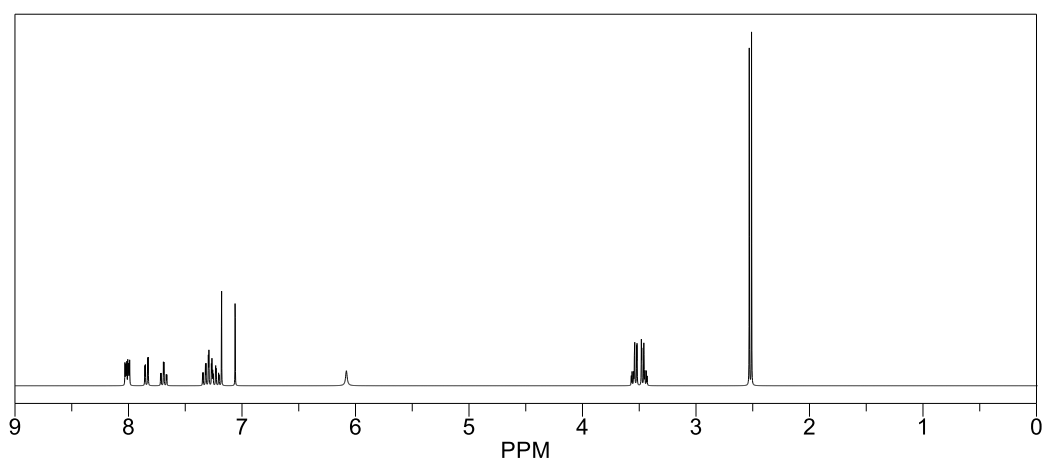


Рисунок 3.12 – Мас-спектр для сполуки № 5

Проаналізувавши експериментальний спектр, можна зробити висновок, що у сполуці № 6 також спостерігається зсув сигналів протонів –NH вправо, порівняно в теоретичним спектром (рис. 3.13-3.14). Також бачимо характерні сигнали для молекулярного іону цієї структури у мас-спектрі (рис. 3.15).

Рисунок 3.13 – Теоретичний ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 6

ZB047769

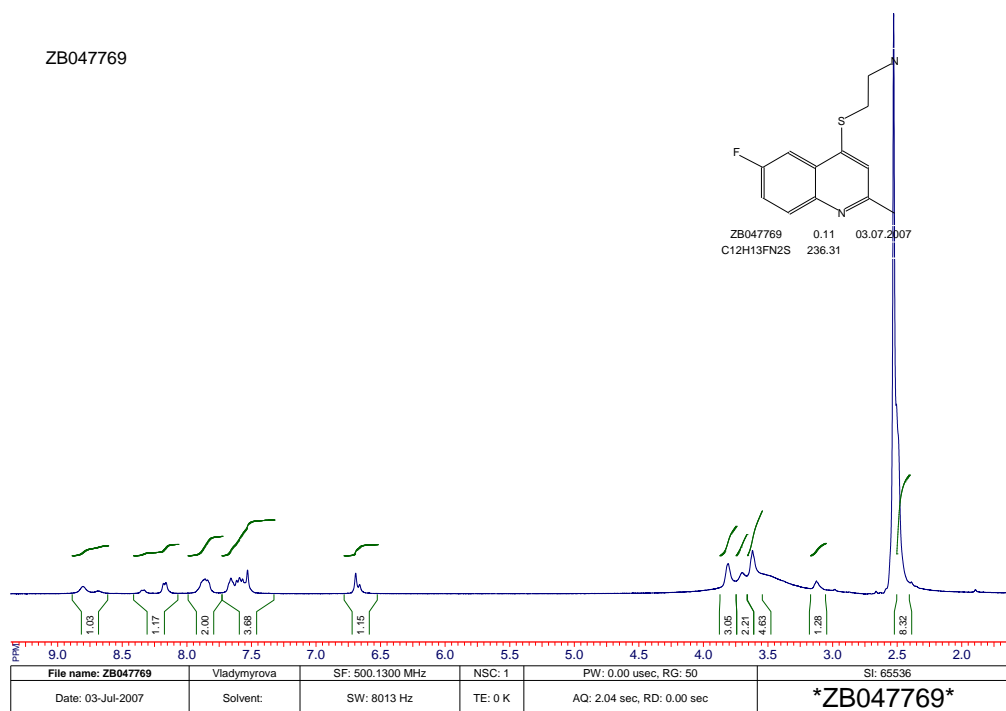
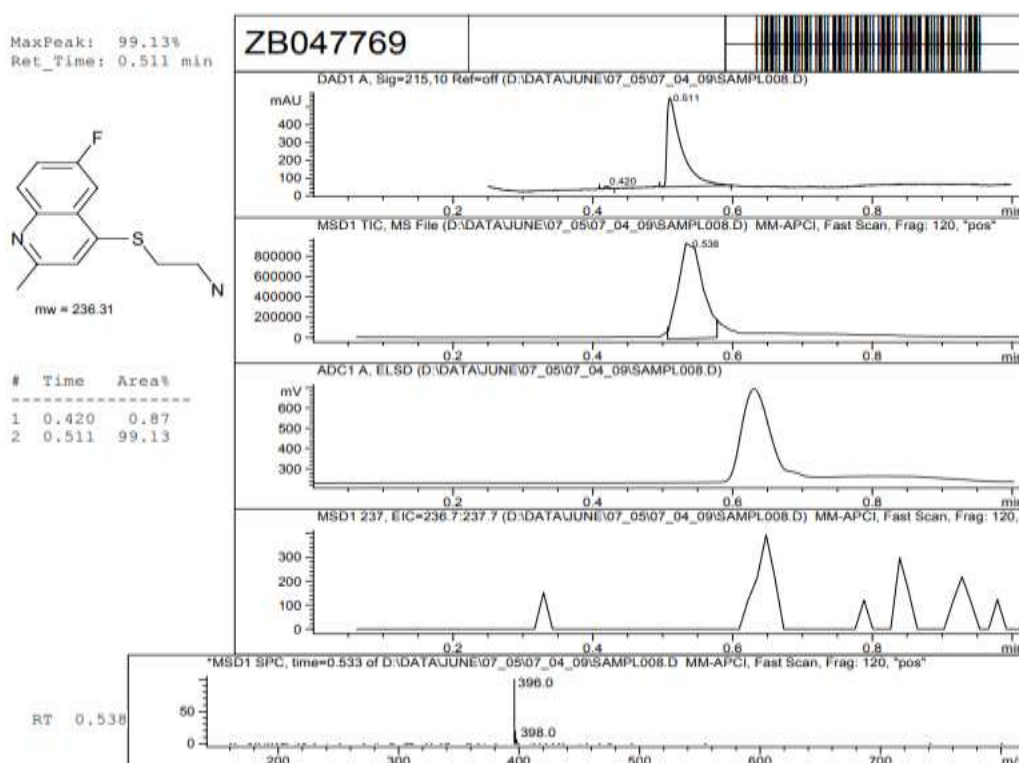
Рисунок 3.14 – Экспериментальный ЯМР ^1H -спектр для сполуки № 6

Рисунок 3.15 – Мас-спектр для сполуки № 6

Проаналізувавши теоретичні та експериментальні ЯМР ^1H -спектри для S-заміщених похідних 2-аміноетантіолу, можна зробити висновок, що на спектрах фіксується складний мультиплет ароматичного кільця хінолінового ядра (6,95-8,60 м.ч.); сигнали протонів – OCH_2 в 6-му положенні хінолінового ядра (4,25 м.ч. відповідно); сигнали протонів групи CH_3 в 2-ому положенні хінолінового ядра (2,55-2,91 м.ч.); сигнали протонів $-\text{SCH}_2$ в 4-ому положенні хінолінового ядра (2,45-3,40 м.ч.); інші протони спостерігаються в діапазоні 6,60-9,21 м.ч. (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Хімічний зсув, δ , м.ч. похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну

№ сполуки		$\text{H}_{\text{аром.}}, \text{M}$	$\text{CH}_3,$ 3H, c	$\text{SCH}_2,$ 2H, т/м	$\text{NCH},$ 1H, т	Інші групи	(M+1 /e); %
1	2	3	4	5	6	7	
1	Теор.	8,10-8,60	2,91	3,67	3,73	8,31 (NH_3^+ , 3H, c)	–
	Практ.	7,48-8,08 (4H)	2,91	2,45 (т)	3,11	8,35 (NH_3^+ , 3H, c)	–
2	Теор.	6,95-8,31	2,91	3,67	3,73	8,76 (NH_3^+ , 2H, c) 4,06 (OCH_2 , 5H, m),	–
	Практ.	7,48-8,14 (4H)	2,85	2,49 (м)	3,00	1,45 (CH_3 , 3H, т), 8,30 (NH_3^+ , 3H, c) 4,25 (OCH_2 , 2H, к)	–
3	Теор.	7,63-8,31	2,91	3,67	3,73	8,31 (NH_3 , 3H,c)	–
	Практ.	7,98-8,37 (4H)	2,80	2,51 (т)	3,18	8,71 (NH_3^+ , 3H, c)	–
4	Теор.	8,10-8,60	2,91	3,54	3,46	8,76 (NH, 1H, c)	–
	Практ.	7,72– 8,22 (10H)	2,55; 2,90	3,40	3,70	9,21 (1H, NH)	–
5	Теор.	7,18-8,03	2,51- 2,53	3,54	3,46	8,76 (NH, 1H, c)	–
	Практ.	7,49 – 8,55 (10H)	2,55; 2,62	2,62	3,45	6,7 (NH, 1H)	360; 100
6	Теор.	7,18-8,01	2,51- 2,53	3,54	3,46	8,76 (NH, 1H, c)	–
	Практ.	7,40 – 8,80 (8H)	2,60	3,20	3,35	6,60 (NH, 1H)	396; 99,13

Фізико-хімічні показники розраховані за допомогою хімічного софту та отримані практично представлено у табл. 3.3. Певну закономірність демонструють результати експериментального визначення температури плавлення. Так, після введення радикалу у 6-те положення структури хіноліну ми спостерігаємо значне підняття значень температури плавлення.

Таблиця 3.3 – Фізико-хімічні властивості похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну

Номер сполук и	Формула	Молекулярна маса	C _{Lo} gP	CMR	Вихід, %	Т пл., °C (розкладу*)	Хроматографічний аналіз	
							1*	2**
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>	<i>8</i>	<i>9</i>
1	C ₁₃ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ OS	321,2 7	2,54 55	7,526 2	80	88	0,51	0,63
2	C ₁₄ H ₂₀ Cl ₂ N ₂ OS	335,2 9	3,07 45	7,99	87	192*	0,62	0,68
3	C ₁₂ H ₁₅ Cl ₃ N ₂ S	325,6 8	3,35 6	7,400 7	79	162	0,63	0,86
4	C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ S	432,4 1	5,68 4	11,36 12	88	258	0,47	0,88
5	C ₂₂ H ₂₁ N ₃ S	359,4 9	5,97 2	11,18 38	84	146	0,80	0,27
6	C ₂₂ H ₁₉ F ₂ N ₃ S	395,4 7	6,42 36	11,21 48	89	141	0,43	0,20

Примітки: 1. * – система: оцтова кислота : вода (1:1); 2. ** – система: хлороформ : метанол (4:1).

Результаті аналізу за допомогою якісних реакцій, показали присутність усіх досліджуваних елементів (табл. 3.4).

Усі реакції дали позитивний результат, окрім проби Бельштейна з 5 сполукою. Причина цього відсутність галогенів у сполуці.

Таблиця 3.4 – Результати проведення якісних реакцій

№	Реакція Ерліха	Проба Бельштейна	Якісна реакція на Сульфур	Якісна реакція на третинний атом Нітрогену
1	2	3	4	5
1	+	+	+	+
2	+	+	+	+
3	+	+	+	+
4	+	+	+	+
5	+	–	+	+
6	+	+	+	+

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Охорона праці – це система правових, соціально-економічних, організаційно-технічних, санітарно-гігієнічних і лікувально-профілактичних заходів і засобів, спрямованих на збереження здоров'я і працездатності людини в процесі праці. Цю систему доповнює комплекс протипожежних заходів, що включає систему запобігання пожеж і систему пожежного захисту [41-43].

Необхідний рівень безпеки праці в сфері науки і виробництва покликана забезпечити система охорони праці.

Небезпечні виробничі фактори – виробничі фактори, вплив яких на працюючого в певних умовах призводить до травми, опіку або іншого раптового різкого погіршення здоров'я [44].

Перед початком роботи зі мною були проведені інструктажі з охорони праці та пожежної безпеки моїм науковим керівником Корнет М.М. та завідуючим лабораторією ФАР за інструкцією №60, №62, №83, які представлені в лабораторії.

Предметом дослідження у даній роботі були сполуки S-заміщених 2-аміноетантіолу. Дослідження проводилось у лабораторії синтезу фізіологічно активних речовин. Основними небезпечними виробничими факторами при виконанні моєї роботи, є: термічні і хімічні опіки, електротравми, попадання хімічних рідин на одяг, шкіру і слизові оболонки, а також виникнення задухи у лабораторії з неполадженими витяжками [45].

Важливу роль при роботі у лабораторії має провітрювання. Воно необхідно для відновлення концентрації кисню у повітрі закритого приміщення та для зниження концентрації вуглекислого газу та ін.

Експерименти треба проводити обережно, уважно та з достатнім знайомством з приладами, інструментами, властивостями речовин і правилами безпеки робіт.

Багато з речовин, що використовуються в органічній хімії, є в тій чи іншій мірі є займистими, або токсичними, або тими й іншими одночасно. Тому при роботі в лабораторії необхідно строго дотримуватися основних правил техніки безпеки незалежно від того, який виконують експеримент.

1. Категорично забороняється працювати одному в лабораторії, так як в екстреному випадку не буде кому надати потерпілому першу допомогу і ліквідувати наслідки невдалого експерименту. Працювати слід тільки у відведений час під контролем викладача або інших співробітників.

2. Необхідно дотримуватися тиші, чистоти і порядку. Поспішність і неохайність в роботі часто призводять до нещасних випадків. Не можна відволікати від роботи і відволікати своїх товаришів. Забороняється тримати на лабораторному столі сторонні предмети (сумки, підручники і т.д.).

3. Категорично забороняється приймати і зберігати їжу, пити і курити.

4. Кожен повинен знати, де знаходяться засоби індивідуального захисту, аптечка, засоби для гасіння пожежі.

5. У лабораторії необхідно перебувати в застебнутому бавовняному халаті. Це забезпечує індивідуальний захист і дозволяє уникнути забруднення одягу.

6. Приступати до роботи можна після засвоєння всієї техніки її виконання. Якщо ви відчуваєте які-небудь сумніви в методиці проведення експерименту або в техніці безпеки, перш ніж продовжити роботу, проконсультуйтеся з викладачем.

7. Не можна проводити досліди в забрудненій посуді. Посуд слід мити відразу після закінчення експерименту.

8. Категорично забороняється пробувати хімічні речовини на смак. Нюхати речовини слід обережно, не тримаючи посудину близько до обличчя, а лише спрямовуючи до себе пари або газу легким рухом руки, при

цьому не слід робити повний вдих. Рідкі органічні речовини і їх розчини забороняється набирати в піпетки ротом, для цього необхідно використовувати гумові груші та інші пристосування.

9. У процесі роботи необхідно стежити, щоб речовини не потрапляли на шкіру, так як багато хто з них викликають подразнення та опіки шкіри і слизових оболонок.

10. Всі банки, в яких зберігаються речовини, повинні бути забезпечені етикетками з відповідними назвами.

11. Забороняється нагрівати, змішувати і збовтувати реактиви поблизу особи. При нагріванні не можна тримати пробірку або колбу отвором до себе або в напрямку товариша.

12. Необхідно користуватися захисними окулярами в наступних випадках:

а) при роботі з їдкими речовинами (з концентрованими розчинами кислот і лугів, при дробленні твердої лугу і т.д.);

б) при перегонці рідин при зниженому тиску і роботі з вакуумними приладами;

в) при роботі з лужними металами;

г) при визначенні температури плавлення речовини в приладі з концентрованою сульфатною кислотою;

д) при роботі з ампулами і виготовленні скляних капілярів.

13. Заборонено виливати в раковину залишки кислот і лугів, вогнебезпечних та вибухонебезпечних речовин. Для зливу цих речовин в витяжній шафі повинні знаходитися спеціальні посудини з щільно притертими кришками і відповідними етикетками.

14. Забороняється кидати в раковину скло від розбитого посуду, папір і вату.

15. Після завершення роботи необхідно відключити газ, воду, витяжні шафи та електроенергію [46].

Перша допомога при нещасних випадках у лабораторії:

1. При попаданні пестицидів і їдких реактивів на шкіру або в організм людини необхідно негайно надати першу допомогу потерпілому, використовуючи необхідні медикаменти, наявні в аптечках лабораторії.

2. При термічних опіках I ступеня (почервоніння, незначна припухлість) обпечене місце слід тривалий час змочувати розчином етилового спирту або калію перманганату, потім нанести мазь проти опіків. При опіках II та III ступеня накладають стерильну пов'язку і закривають обпечене місце стерильною тканиною.

3. При попаданні лугу і кислоти на шкіру обпечене місце слід промити під струменем води, потім накласти ватно-марлевий тампон, змочений: при опіках лугом 1% розчином оцтової кислоти, при опіках кислотою 2% розчином натрій гідрокарбонату.

4. При порізах і подряпинах рани необхідно змастити йодом і накласти стерильну пов'язку.

5. Після прийняття протиотрути у всіх випадках приймають 25 г проносної солі (натрій сульфату і ін.).

6. При втраті свідомості дають понюхати нашатирний спирт, а при різкому зниженні або припинення дихання необхідно зробити штучне дихання і не допустити переохолодження організму.

12. При загальній слабкості організму рекомендується випити міцний чай або каву.

13. У всіх випадках отруєння після надання першої допомоги, необхідно викликати лікаря [47].

Комп'ютерна техніка в даний час використовується практично у всіх організаціях. Застосування працівниками даного обладнання здатне чинити негативний вплив на їх здоров'я і навіть призвести до надзвичайних ситуацій [48].

Негативні фактори при роботі за комп'ютером:

1. Електромагнітне і інфрачервоне випромінювання;
2. Шум працюючого комп'ютера (або декількох комп'ютерів);

3. Ризик ураження електричним струмом в разі замикання;

4. Можливість виникнення загоряння.

Розглянемо правила безпеки по кожному етапу роботи з комп'ютером:

1. До початку роботи: перевірити справність електропроводки, розеток і вилок комп'ютера, заземлення ПК.

2. Під час роботи:

– необхідно акуратно поводитися з проводами;

– забороняється працювати з несправним комп'ютером;

– не можна займатися очищенням комп'ютера, коли він знаходиться під напругою;

– неприпустимо самостійно проводити ремонт обладнання при відсутності спеціальних навичок;

– не можна розташовувати поруч з комп'ютером рідини, а також працювати з мокрими руками;

– не можна в процесі роботи з ПК торкатися до інших металевих конструкцій (наприклад, батареям);

– не допускається куріння та вживання їжі в безпосередній близькості з ПК і ін [50].

3. В аварійних ситуаціях:

– при будь-яких неполадках необхідно відразу від'єднати ПК від мережі;

– в разі виявлення оголеного дроту негайно оповістити всіх працівників і виключити контакт з проводом;

– в разі виникнення пожежі вжити заходів щодо її гасіння з використанням вогнегасників (працівники повинні знати, де вони знаходяться);

– в разі поразки людини струмом надати першу допомогу і викликати швидку медичну допомогу.

4. Після закінчення роботи:

– вимкнути комп'ютер;

- бажано провести вологе прибирання робочого місця;
- відключити електроживлення.

Таким чином, завдяки теоретичному курсу «Охорона праці», всі набуті мною теоретичні знання були використанні на практиці, тим самим я звела до мінімуму ризик роботи проведення досліджень, що необхідні для виконання моєї кваліфікаційної роботи [51].

ВИСНОВКИ

Фізико-хімічні властивості в ряду похідних S-заміщених 2-аміноетантіолу та їх похідних визначались за допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Professional 16.0 та експериментальним шляхом.

Будову синтезованих сполук підтверджено даними спектрального аналізу (^1H ЯМР спектроскопія), які відповідають розрахованим значенням та спектрально, індивідуальність – методом тонкошарової хроматографії в різних системах розчинників.

Проаналізувавши теоретичні та експериментальні ЯМР ^1H спектри для S-заміщених 2-аміноетантіолу, можна зробити висновок, що на спектрах фіксується складний мультиплет ароматичного кільця хінолінового ядра (6,95-8,60 м.ч.); сигнали протонів – OCH_2 в 6-му положенні хінолінового ядра (4,25 м.ч. відповідно); сигнали протонів групи CH_3 в 2-ому положенні хінолінового ядра (2,55-2,91 м.ч.); сигнали протонів $-\text{SCH}_2$ в 4-ому положенні хінолінового ядра (2,45-3,40 м.ч.); інші протони спостерігаються в діапазоні 6,60-9,21 м.ч.

Експериментально визначили температуру плавлення і Rf. У системі: хлороформ : метанол (4:1) значення Rf коливаються від 0,20 до 0,86. В системі: оцтова кислота : вода (1:1) від 0,43 до 0,80.

Проведено якісний аналіз на первинні аміни (реакція Ерліха), третинний атом Нітрогену в хіноліновому ядрі, галогени (проба Бельштейна), Сульфур.

Усі реакції позитивні, окрім проби Бельштейна з 5 сполукою. Причина цього відсутність галогенів у сполуці.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Провести дослідження інших S-заміщених 2-аміноетантіолу (наприклад, амідів), вивчити їх хемометрично (*in silico*) та експериментально (*in vitro*) з метою збільшення вибірки досліджених речовин і виявлення перспективних молекулярних дескрипторів, для виявлення низьки біологічно активних сполук цього ряду.

Отримані результати можуть бути впроваджені для викладання студентам-хімікам відповідних розділів у дисциплінах «Хемометричні та статистичні методи досліджень» і «Сучасні методи досліджень в хімії».

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Lei M., Tian W., Zhan Z.J. Radiolabelled Quinoline Derivatives for the PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor. *Current Medical Imaging*. 2012. Vol. 8. No4. P. 302-307.
2. Anjali, Pathak D., Singh D. Quinoline: a diverse therapeutic agent. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016. Vol. 7. No1. P. 1-13.
3. Musiol R. Styrylquinoline – a versatile scaffold in medicinal chemistry. *Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 16. No 2. P. 141-154.
4. Brazhko O.A., Zavgorodniy M.P., Lagron A.V., Kornet M.M., Dobrodub I.V. Synthesis and biological activity of derivatives (2-methyl(phenyl)-6-r-quinolin-4-yl-sulphonyl)carboxylic acids. Open Access Peer reviewed. *Science Review*. Warsaw, Poland, 2017. December. Vol. 7. P. 8-10.
5. Greenwood D. Conflicts of interest: the genesis of synthetic antimalarial agents in peace and war. *J Antimicrob Chemother*. 1995. Vol. 36. P. 857-872.
6. 2-(6-Етоксн-2-метнлхнолнн-4-нлтнн)-сукцннатна кнслота, що проявляє антноксндантну актнвнсть: пат. на корнсну модель 95450 Україна: МПК (2015.01) С 07 D 215/00, С 07 D 215/22 / Бражко О.О., Добродуб І.В. Беленнчев І.Ф., Завгородннй М.П., Новосад Н.В.; заявл. 01.07.2014; опубл. 25.12.2014, Бюл. No24, 2014. 4 с.
7. Keri R.S., Patil S.A. Quinoline: a promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 68. No8. P. 1161-1175.
8. Тюкавкина Н.А. Органическая химия. Москва : Высшая школа, 2008. 592 с.
9. Джоуль Дж., Миллс К. Химия гетероциклических соединений. Москва : Мир, 2004. 728 с.
10. Смит Д.М., Портер А.Е., Кларе П.А. Азотсодержащие гетероциклы. Москва : Мир, 1985. 751 с.

11. Бражко О.А., Завгородній М.П., Омелянчик Л.О., Коваленко Д.С. Органічна хімія. Гетероциклічні сполуки. Загальна характеристика та методи синтезу. Запоріжжя : ЗНУ, 2012. 86 с.
12. L. Q. Lu, J. R. Chen and W. J. Xiao, Developmet of cascade reactions for the concise construction of divers heterocycli architectures. *Acc. Chem. Res.* 2012, №45. P. 1278-1293.
13. B. H. Rotstein, S. Zaretsky, V. Rai and A. K. Yudin, Small heterocycles in multicomponent reaction. *Chem. Rev.* 2014. №114, P. 8323-83-59.
14. H. Bienayme, C. Hulme, G. Oddon and P. Schmitt, Maximizing synthetic efficiency: multi-component transformations lead the way. *Chem. Eur. J.* 2000, №6. P. 3321-3329.
15. J. B. Bharate, A. Wani, S. Sharma, S. I. Reja, M. Kumar, R. A. Vishwakarma, A. Kumar and S. B. Bharate, Synthesis, and the antioxadsnt, neuroprotective and P-glycoprotein induction activity of 4-arylquinoline-2-carboxylates. *Org. Biomol. Chem.* 2014, №7. P. 6267-6277.
16. X. Zhang, X. Xu, L. Yu and Q. Zhao, Asian J. Three-Component Reactions of Aldehydes, Amines, and Alkynes/Alkenes Catalyzed by Trifluoromethanesulfonic Acid: An Efficient Route to Substituted Quinolines. *Org. Chem.* 2014, №14. P. 281-284.
17. K. C. Majumdar, S. Ponra, D. Ghosh and A. Taher, Metal-free domino one-pot protocols for quinoline synthesis., *Synlett.* 2018, № 10. P. 104-110.
18. L. Pan, X. Bi and Q. Liu, Recent developments of ketene dithioacetal chemistry., *Chem. Soc. Rev.* 2013, №9. P. 1251-1286.
19. Y.-L. Zhao, W. Zhang, S. Wang and Q. Liu, J. Ethynyl Ketene-S,S-acetals: The Highly Reactive Electron-Rich Dienophiles and Applications in the Synthesis of 4-Functionalized Quinolines via a One-Pot Three-Component Reaction. *Org. Chem.* 2007, №3. P. 4985-4988.
20. S. Khadem, K. A. Udachin, G. D. Enright, M. Prakesch and P. Arya, One-pot construction of isoindolo [2, 1-a] quinoline system. *Tetrahedron Lett.* 2009, № 5. P. 6661-6664.

21. N. A. Magomedov, Efficient Construction of Cyclopenta[b]quinoline Core of Isoschizozygane Alkaloids via Intramolecular Formal Hetero-Diels–Alder Reaction. *Org. Lett.* 2003, №7. P. 2509-2512.
22. C. R. Borel, L. C. A. Barbosa, C. R. A. Maltha and S. A. Fernandes, A facile one-pot synthesis of 2-(2-puridyl)quinolines via Povarov reaction. *Tetrahedron Lett.* 2015, №56. P. 662-665.
23. N. Shindoh, H. Tokuyama, Y. Takemoto and K. Takasu, *J. Org. Chem.* 2008, №73. P. 7451-7456.
24. A. Rineh, M. A. Khalilzadeh, M. M. Hashemi, M. Rajabi and F. Karimi, An efficient one-pot synthesis of a new heterocyclic system with high-fluorescent properties. *J. Heterocycl. Chem.* 2012, №49. P. 789-791.
25. Y. Yamaoka, T. Yoshida, M. Shinozaki, K.-i. Yamada and K. Takasu. Regioselective fluorination of imidazo[1,2-a]pyridines with selektfluor in aqueous condition. *J. Org. Chem.* 2015, №80. P. 957-964.
30. Musiol R. An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery.* 2017. Vol. 12. No6. P. 583-597.
26. H. Hosseini-Pirdehi, K. Rad-Moghadam and L. Youseftabar30 Miri, 1,3-diyne chemistry: synthesis and derivation. *Tetrahedron.* 2014, №70. P. 1780-1785.
27. Добродуб І.В., Бражко О.А., Завгородній М.П., Корнет М.М., Довженко Д.В. Синтез α -((2-метилхінолін-4-іл)тіо)бурштинових кислот та їх солей як потенційних біологічно активних речовин. *Хімічні Каразінські читання – 2009: матеріали всеукр. конф. студ. та аспірантів, м. Харків, 21-22 квіт. 2009 р. Харків, 2009. С. 106.*
28. Keri R.S., Patil S.A. Quinoline: a promising antitubercular target. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2014. Vol. 68. No8. P. 1161-1175.
29. Joshi M.C., Egan T.J. Quinoline containing side-chain antimalarial analogs: recent advances and therapeutic application. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2020. Vol. 20. No8. P. 617-697.

30. Musiol R. An overview of quinoline as a privileged scaffold in cancer drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2017. Vol. 12. No6. P. 583-597.
31. Mukherjee S., Pal M. Quinolines: a new hope against inflammation. *Drug Discovery Today*. 2013. Vol. 18. No 7-8. P. 389-398.
32. Hahn-Deinstrop E. *Applied Thin-Layer Chromatography: Best Practice and Avoidance of Mistakes 2nd Edition*. Wiley-VCH, 2006. 330 p.
33. Kowalska T., Sherma J. *Thin Layer Chromatography in Chiral Separations and Analysis Boca Raton. CRC Press, 2007. 437 p.*
34. Poole C.F. *Instrumental Thin-Layer Chromatography Elsevier. 2014. 645 p.*
35. Павлютенко А.И. Качественные реакции в химии. 2-е изд., исправ. и доп. 2013. 26 с.
36. Дмитриевич И.Н. Количественный анализ в вопросах и ответах Учебное пособие. СПб : ВШТЭ СПб ГУПТД, 2016. 52 с.
37. Беляцкий М.К., Паничев С. А. Введение в органическую химию. Тюмень : Издательство Тюменского государственного университета, 2007. 150 с.
38. Березин Б.Д., Березин Д.Б. Курс современной органической химии. Москва: Высшая школа, 2003. 768 с.
39. Боднарюк Ф.М. Органічна хімія Навчальний посібник. Рівне : УДУВГП, 2002. 138 с.
40. Глубоков Ю.М., Головачева В.А., Ефимова Ю.А. Москва : Издательский центр "Академия", 2012. 320 с.
41. Беляков Г.И. Безпека життєдіяльності. Охорона праці. Москва : Юрайт, 2012. 572 с.
42. Коробко В.И. Охрана труда. Москва : ЮНИТИ-ДАНА, 2013. 239 с.
43. Грибан В.Г., Негодченко О.В. Охорона праці: навч. посіб. Київ : Центр учбової літератури, 2009. 280 с.

44. Желібо Е.Н, Заверуха Н.В., Зацерний В.В. Безпека життєдіяльності: Навчальний посібник. Київ : «Каравела», 2016. 320 с.

45. Одарченко М.С., Одарченко А.М., Степанов В.І., Черненко Я.М. Основи охорони праці: підручник. Харків, 2017. 334 с.

46. Гетьман В.А. Первая доврачебная помощь в экстремальных ситуациях. *Охрана труда*. 2014. № 5. С. 28-32.

47. Баловсяк Н.В. Компьютер и здоровье. Питер. 2008. 145 с.

48. НПАОП 73.1-1.11-12. Правила охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях. [Чинний від 2012-09-25]. Вид. офіц. Київ : Міністерство юстиції України, 2012. 28 с.

49. Бубнов В.Г., Бубнова Н.В. Межотраслевая инструкция по оказанию первой помощи при несчастных случаях на производстве. Москва : НЦ ЭНАС, 2008. 80 с.

50. Вісловух А.М. Охорона праці користувачів персональних комп'ютерів. Навчальний посібник. Київ : Інститут підготовки кадрів Державної служби зайнятості України (ІПК ДСЗУ), 2007. 55 с.

51. Баловсяк Н.В. Компьютер и здоровье. Питер. 2008. 145 с.