

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

БІОЛОГІЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра хімії

**Кваліфікаційна робота / проєкт
магістра**

на тему S-ГЕТЕРИЛМОДИФІКОВАНІ ПОХІДНІ ЕНДОГЕННИХ ТІОЛІВ:
СИНТЕЗ ТА ІДЕНТИФІКАЦІЯ

Виконала: студентки 2-го курсу, групи 8.1029

спеціальності 102 Хімія

освітньої програми Хімія

Світлична К.М.

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

Рецензент декан, д.фарм.н., проф. Омелянчик Л.О.

Запоріжжя
2020

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

Біологічний факультет
Кафедра хімії
Рівень вищої освіти магістр
Спеціальність 102 Хімія
Освітня програма Хімія

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри хімії, д-р біол. наук, проф.

О.А. Бражко

«28» жовтня 2019 року

ЗАВДАННЯ

НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТЦІ

Світличній Катерині Миколаївні

1. Тема роботи S-гетерилмодифіковані похідні ендогенних тіолів: синтез та ідентифікація

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

затверджені наказом ЗНУ від « 13 » липня 2020 року № 1027-с

2. Строк подання студентом роботи 10 грудня 2020 року

3. Вихідні дані до роботи Літературний огляд за обраним напрямком дослідження;

4. Зміст розрахунково-пояснювальної записки (перелік питань, які потрібно розробити) 1. Вивчити стан питання згідно меті та завданням; 2. розробити ефективні шляхи синтезу похідних S-гетерилмодифікованих ендогенних тіолів на основі 4-меркаптохінолінів. 3. вивчити фізико-хімічні властивості.

5. Перелік графічного матеріалу (з точним зазначенням обов'язкових креслень): 2 таблиці, 32 рисунка

6. Консультанти розділів роботи

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

7. Дата видачі завдання 28.10.2019 р.

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

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

Студентка

К.М. Світлична

Керівник роботи

М.М. Корнет

Нормоконтроль пройдено

Нормоконтролер

Ю.Ю. Петруша

РЕФЕРАТ

В роботі 70 сторінок, 5 таблиць, 17 рисунків, було використано 71 літературне джерело, із них 40 іноземною мовою.

Об'єкт дослідження – S-заміщені цистеаміну.

Предметом дослідження є квантово-хімічні розрахунки, синтез, ідентифікація та дослідження фізико-хімічних властивості S-заміщених цистеаміну.

Метою даної роботи є синтез потенційних біорегуляторів – S-заміщених цистеаміну, дослідження їх фізико-хімічних властивостей та ідентифікація даних структур (тонкошарова хроматографія, функціональний аналіз, ^1H ЯМР).

Методи досліджень та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний, терези, піщана баня, хімічний посуд, прилад для визначення температури плавлення, хроматографічна камера, програмне забезпечення ACDLabs 6.0, ChemOffice 15.0, спектрометр Varian Mercury VX-200 (200 МГц).

Новизна роботи полягає в удосконаленні методів синтезу отриманих сполук, визначенні основних фізичних констант, таких як температура плавлення, оцінка чистоти синтезованих сполук за допомогою тонкошарової хроматографії та проведені функціонального аналізу.

Синтезовані сполуки є перспективними антиоксидантами з протекторними властивостями, також вони є оригінальними building-blocks для подальшої розробки БАР.

СИНТЕЗ, S-ЗАМІЩЕНІ ЦИСТЕАМІНУ, ХІНОЛІН, КВАНТОВО-ХІМІЧНІ РОЗРАХУНКИ, ТОНКОШАРОВА ХРОМАТОГРАФІЯ, ТЕМПЕРАТУРА ПЛАВЛЕННЯ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ АНАЛІЗ, ^1H ЯМР

ABSTRACT

70 pages, 5 tables, 17 figures, 71 references, including 40 foreign language were used in this work.

The object of study – S-substituted cysteamine.

The subject of the study is quantum-chemical calculations, synthesis, identification and study of the physico-chemical properties of S-substituted cysteamine.

The purpose of this work is to synthesize potential bioregulators – S-substituted cysteamine, to investigate their physico-chemical properties and to identify these structures (thin-layer chromatography, functional analysis, ^1H NMR).

Research methods and equipment – theoretical, estimated, experimental, scales, sand bath, chemical dishes, melting point, chromatographic chamber, ACDLabs 6.0 software, ChemOffice 15.0, Varian Mercury spectrometer VX-200 (200 MHz).

The novelty of the work consists in improved methods of synthesis of the obtained compounds, determination of basic physical constants such as melting temperature, evaluation of purity of synthesized compounds by thin-layer chromatography, and functional analysis.

The synthesized compounds are promising antioxidants with tread properties, as well as the original building blocks for further development of BAR.

SYNTHESIS, S-PROPOSED CIETAMIN, HINOLIN, QUANTUM-CHEMICAL CALCULATIONS, THIN-LAYER CHROMATOGRAPHY, MELTING TEMPERATURE, FUNCTIONAL ANALYSIS, ^1H NMR

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	7
ВСТУП.....	8
1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	11
1.1 L-цистеїн та його похідні.....	11
1.2 Хінолін та його похідні.....	15
1.3 Сучасні напрями модифікації 4-меркаптопохідних хіноліну.....	17
2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	26
2.1 Об'єкт дослідження.....	26
2.2 Спектроскопія ядерного магнітного резонансу.....	26
2.3 Тонкошарова хроматографія.....	28
2.4 Визначення температури плавлення капілярним методом.....	30
2.5 Якісний функціональний аналіз.....	32
2.5.1 Якісна реакція на сірку.....	32
2.5.2 Якісна реакція на первинні аміни.....	33
2.5.3 Якісна реакція на галогени (проба Бельштейна).....	33
2.6 Методи комп'ютерного прогнозування біологічної активності.....	33
3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	35
3.1 Квантово-хімічні розрахунки та комп'ютерне прогнозування.....	35
3.2 Синтез S-заміщених цистеаміну на основі хіноліну.....	38
3.2.1 Синтез дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін.....	38
3.2.2 Синтез дигідрохлориду 2-((6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну.....	40
3.2.3 Синтез дигідрохлориду 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну.....	41
3.3 Результати досліджень фізико-хімічних властивостей сполук.....	42
3.4 Прогнозована токсичність та прогноз ключових для	

радіопротекторної дії активностей.....	44
4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ..	46
ВИСНОВКИ.....	54
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	55
ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ.....	56
ДОДАТКИ.....	64

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

pKa – константа дисоціації кислоти

logP – ліпофільність

logD – ліофільність

ІЧ-спектр – інфрачервоний спектр

KCCB – константи спін-спінової взаємодії

ПМР – парамагнітний резонанс

ХФГКЦ – м-хлорофенілгідразону карбоніл ціанід

ЯМР – ядерно-магнітний резонанс

R – радикал

R_f – хроматографічна константа

M_m – молекулярна маса

м.ч. – масова частка

БАР – біологічно активна речовина

ГР – горючі рідини

ЛЗ – лікарський засіб

ЛЗР – легкозаймисті рідини

ПК – персональний комп'ютер

ТШХ – тонкошарова хроматографія

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

У наш час найбільшою проблемою хімії, медицини та біології є пошук нових препаратів для підвищення рівня лікування різних захворювань. S-похідні цистеаміну мають широке застосування у різних областях медицини, також вони представляють інтерес в якості потенційних інгібіторів фторохінолонів та інгібіторів ферменту редуктази, володіють гіпотензивними властивостями та ін.

Тіопохідні цистеаміну мають широкий спектр біологічної активності, такої як антиоксидантна, анальгетична, антитромбоцитарна, протимікробна, протисудомна, антидепресантна, протизапальна, протитуберкульозна, антигельмінтна, кардіопротекторна, анти-ВІЛ, антидіабетична та протипухлинна [1]. Також ці похідні оцінювали їх за антибактеріальною та протигрибковою активністю на різних штаммах бактерій і грибів [2].

Проаналізована наукова література показала зростаючий інтерес наукової спільноти як до самого біогенного аміну так і до його різноманітних модифікацій. Наприклад, значну антималярійну активність показали сполуки синтезовані Барліном при введенні мишам у дозі 100-200 мг/кг [3] та сполуки, діалкіламіноалкілмеркаптохіноліну, отриманні Генрі Гілманом [4].

Однією з актуальних проблем сьогодення є формування патогенними бактеріями стійкості до лікарських засобів, так звана множинна лікарська резистентність. Нові похідні бісетерів та бістіоетерів піридохіноліну, синтезованих у Франції, дають шанс наблизитися до вирішення цієї проблеми, зокрема через вплив на експресію гену *marA*, що відповідальний за функціонування певних мембранних каналів. У результаті даного впливу бактерії стають більш чутливими до впливу лікарських засобів [5].

Цистеамін є перспективним синтоном, з двома нуклеофільними біфункціональними групами, які дозволяють проводити їх синтетичні модифікації з утворенням різноманітних структур, тому інтерес до

2-аміноетантіолу та його похідних є виправданим, а дослідження даного ряду сполук є перспективними.

Мета: синтез та ідентифікація S-заміщених цистеаміну, дослідження їх фізико-хімічних властивостей.

Завдання:

1. Провести квантово-хімічні розрахунки S-заміщених цистеаміну;
2. Синтезувати данні сполуки;
3. Провести ідентифікацію синтезованих сполук (якісний функціональний аналіз, тонкошарова хроматографія);
4. Визначити фізико-хімічні показники та спектральні дані синтезованих сполук.

Об'єкт: S-заміщені цистеаміну.

Предмет: квантово-хімічні розрахунки, синтез, ідентифікація та дослідження фізико-хімічних властивості S-заміщених цистеаміну.

Методи досліджень та апаратура – теоретичний, розрахунковий, експериментальний, терези, піщана баня, хімічний посуд, прилад для визначення температури плавлення, хроматографічна камера, програмне забезпечення ACDLabs 6.0, ChemOffice 15.0, спектрометр Varian Mercury VX-200 (200 МГц).

Основні положення та результати дослідження доповідалися й обговорювалися на конференції на VIII регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» та VI міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біології, екології та хімії» присвячена 90 річчю заснування Запорізького національного університету, Запоріжжя, 16-17 жовтня 2020 року [6].

1 ОГЛЯД НАУКОВОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1.1 L-цистеїн та його похідні

Цистеїн (рис. 1.1) (2-аміно-3-меркаптопропіонова кислота, β-меркаптоаланін, Cys) – замінна сірковмісна амінокислота [8].

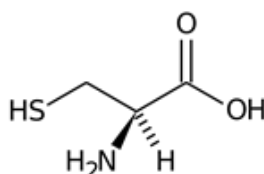
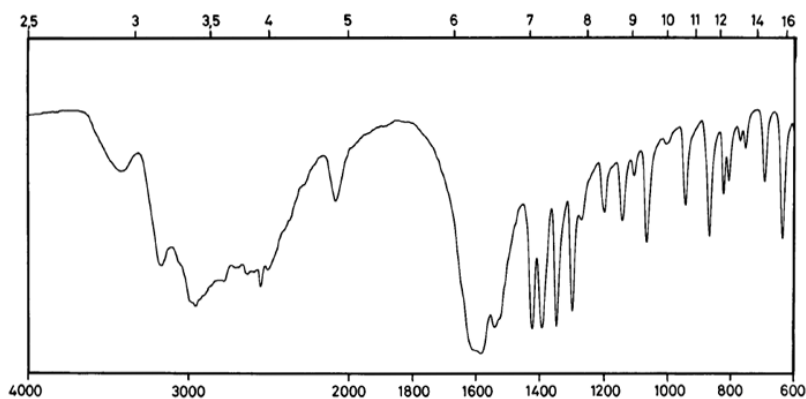


Рисунок 1.1 – Структурна формула L-цистеїну

Молярна маса цистеїну – 121,15 г/моль. Він оптично активний, існує у вигляді L- і D-ізомерів. L-цистеїн – білий кристалічний порошок зі слабким специфічним запахом. $[\alpha]_D^{25} -16,5^\circ$ (концентрація 1 г в 100 мл води); добре розчиняється в воді, амоніаку та оцтовій кислоті; при 25 °С $pK_a=1,71(\text{COOH})$, 8,33(NH_2), 10,78(SH); $pI(\text{IET})=5,05$. Температура плавлення гідрохлориду 178 °С (з розкладанням), він дуже добре розчиняється в воді та спирті [9, 10].

Важливою фізико-хімічною характеристикою L-цистеїну є його спектр поглинання ІЧ-випромінювання (рис. 1.2) [11].

Довжина хвилі (μm)



Хвильове число (см⁻¹)

Рисунок 1.2 – ІЧ-спектр цистеїну

Серед усіх піків поглинання, присутніх на даному спектрі, найважливішими для ідентифікації даної сполуки є піки поглинання при 3500, 3300 та 1620 cm^{-1} , характерні для коливань зв'язку N–H первинних амінів, піки при 1570 та 1320 cm^{-1} є характерними для COO-групи, що входить до складу амінокислот, піки при 690 та 640 cm^{-1} характерні для коливань зв'язку S–H.

В розчині цистеїн у відповідності з принципом кислотно-основної рівноваги і в залежності від pH середовища існує у різних формах (рис. 1.3).

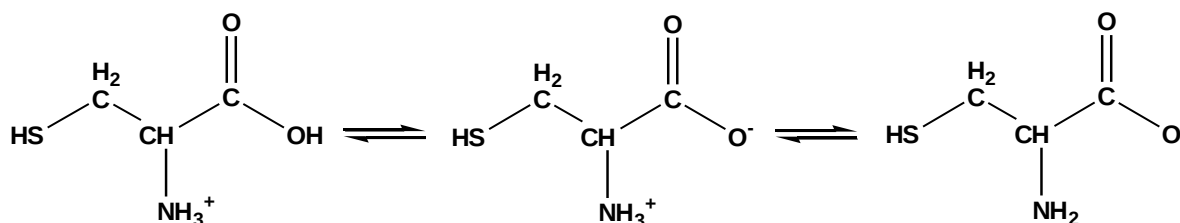


Рисунок 1.3 – Форми L-цистеїну в залежності від pH середовища

L-цистеїн при окисненні на повітрі або під впливом слабких окисників легко перетворюється на L-цистин (рис. 1.4).

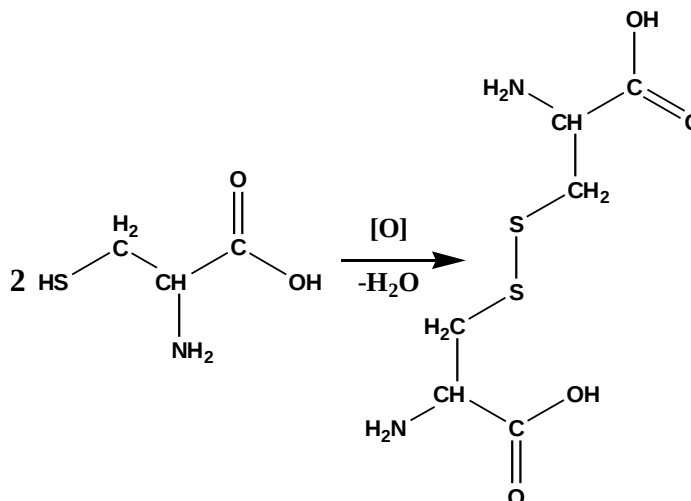


Рисунок 1.4 – Окиснення L-цистеїну до цистину

Легке перетворення сульфгідрильних груп цистеїну в дисульфідні зв'язки цистину і оборотність цієї реакції грають важливу роль в регуляції процесів обміну [12].

Тіольна група в тіоамінокислотах, подібно до оксигрупи в оксиамінокислотах, легко ацилюється і алкілюється (рис. 1.5), але S-ацильні похідні, що утворюються, – нестійкі, особливо у лужному середовищі, і піддаються S,N-ацильному перегрупуванню. Для захисту меркаптогрупи цистеїну використовують ацетамідометильну, трет-бутильну, трет-бутилтіонільну групи, а також найбільш перспективні різноманітні похідні бензильної групи [13].

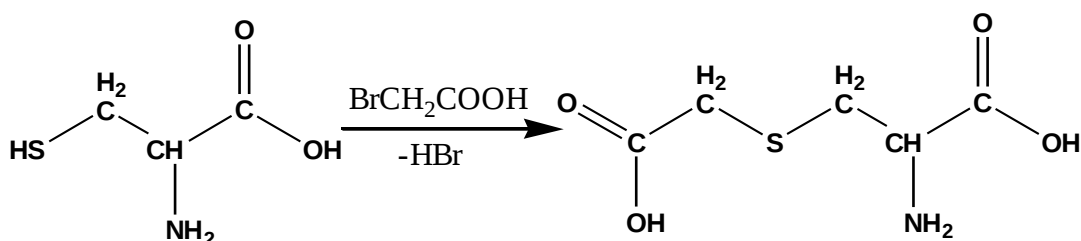


Рисунок 1.5 – Карбоксиметилування для блокування SH-групи цистеїну

Цистеїн легко утворює менш токсичні для організму меркаптиди з катіонами важких металів (у порівнянні з неорганічними солями важких металів), внаслідок чого може бути використаний для знешкодження катіонів важких металів, що потрапили в організм [14]. Сполука цистеїну з хлоридом ртуті(II) $2\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2\text{NS} \cdot 3\text{HgCl}_2$ – кристалічний осад, що розкладається при дії води та спиртів. Цистеїн утворює хелатний комплекс з кобальтом (III) загальної формули $(\text{C}_3\text{H}_6\text{O}_2\text{NS})_3\text{Co}$, який легко розчиняється у воді [10].

Комплексна сполука цистеїну з аурумом (бісцистеїномонохлорзолота (I) моногідрат) утворюється при взаємодії цистеїну з тетрахлороауратом. При нагріванні відбувається її розкладання до Au^0 . Ця сполука в межах максимальної дози є малотоксичною [15].

При змішуванні водних розчинів L-цистеїну і нітрату срібла, з певним надлишком іонів срібла, утворюються колоїдні частинки малорозчинного у воді меркаптиду срібла, $\text{Ag-S-CH}_2\text{-CH(NH}_2\text{)COOH}$.

Після введення в L-цистеїн-срібний розчин солей з певними аніонами відбувається гелеутворення в системі. Особливо ефективними гелеутворювачами виявилися двозарядні аніони [16, 17].

L-Цистеїн входить до складу α -кератинів, основних білків нігтів, шкіри і волосся. Він сприяє формуванню колагену і покращує еластичність і текстуру шкіри, також входить до складу деяких травних ферментів.

Займає центральне місце в обміні сірковмісних сполук. Виконує захисну функцію, зв'язуючи токсичні йони важких металів, сполуки миш'яку, ціаніди, ароматичні вуглеводні. Висока реакційна здатність SH-групи цистеїну обумовлює активність тіолових ферментів [14]. Цистеїн також використовується для синтезу глутатіону. Глутатіон, в свою чергу, має важливе значення для імунної системи, має антиоксидантні властивості, що захищають клітинні мембрани від оксидативних агентів. Що цікаво, прийом глутатіону в якості добавки не збільшує концентрацію ендogenous глутатіону, тоді як цистеїн піднімає рівень глутатіону в організмі [18]. Цистеїн покращує травлення і захищає стінку травного тракту. Він також слугує попередником тіостаноламінового фрагменту HS-KoA (кофермента A) [4].

Має важливе значення для протікання дезінтоксикаційних процесів в організмі. Один з найбільш потужних антиоксидантів, при цьому його антиоксидантна дія посилюється при одночасному прийомі вітаміну С і селену. Цистеїн використовується як протиотрута від негативних наслідків прийому алкоголю – похмілля і пошкодження печінки – завдяки можливості перетворення побічного продукту при метаболізмі алкоголю – ацетальдегіду – у відносно нешкідливу оцтову кислоту. Сірковмісні амінокислоти, особливо цистин і цистеїн, виявилися ефективним захистом від токсичних властивостей купруму [2].

Радіопротекторний ефект (захист від дії рентгенівських променів і радіації) цистеїну був відкритий в 1949 р. З цього часу тривають активні пошуки нових речовин, що володіють подібною властивістю. На початку 1950-х р. було синтезовано аміноетилізотіосечовину (АЕТ) і визначено, що радіопротекторність сірки обумовлені будовою сполуки. Найбільш ефективними є структури, що містять сульфгідрильні групи (-SH) [19].

Декарбоксильований цистеїн (рис. 1.6) – 2-меркаптоетиламін

(2-аміноетантиол, 2-аміноетилмеркаптан, тіоетаноламін, меркамін, цистеамін).

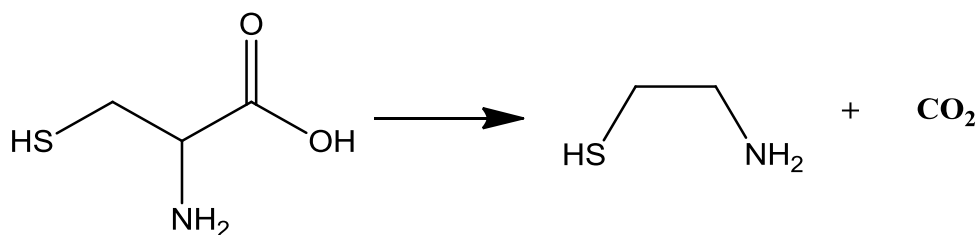


Рисунок 1.6 – Декарбоксілювання цистеїну з утворенням цистеаміну

Його молярна маса – 77,15 г/моль; безбарвні кристали; температура плавлення 97,0 - 98,5 °С. Гідрохлорид 2-меркаптоетиламіну має температуру плавлення 70-71 °С, розчинний в етанолі, воді, не розчинний в діетиловому ефірі.

2-Меркаптоетиламін і його похідні застосовують для профілактики і лікування променевої хвороби. Дія цистеаміну як радіозахисного засобу базується на його здатності взаємодіяти з активними вільними радикалами, утворювати змішані дисульфіді з молекулами біологічно активних сполук. Крім того, він перешкоджає зшиванню і руйнуванню молекул ДНК, а також може взаємодіяти з деякими ферментами і надавати їм стійкість до іонізуючого випромінювання. 2-меркаптоетиламін застосовують в якості моделі при створенні нових радіозахисних засобів і як стандарт для оцінки їх ефективності. Цистеамін також використовують як інгібітор старіння (окислення) деяких полімерів, антидот при отруєнні парацетамолом [20].

1.2 Хінолін та його похідні

Хінолін (бензо[b]піридин, 1-азанафталін) – конденсована гетероциклічна органічна сполука (рис. 1.7).

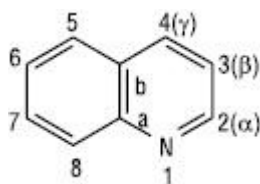


Рисунок 1.7 – Структурна формула хіноліну

Молярна маса хіноліну – 129,15 г/моль. У вологому повітрі на світлі жовтіє. Температура плавлення $-15,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, температура кипіння $236,6\text{ }^{\circ}\text{C}$, $108,8\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ мм рт. ст.}$; $d_4^{20} = 1,0929$, $n_D^{20} = 1,6268$. За нормальних умов - безбарвна рідина з неприємним запахом. Добре розчинний в етанолі, диетиловому етері, бензені, погано розчиняється у воді (0,7% при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$); гігроскопічний (захоплює до 22 % води); переганяється з водяною парою [10].

Хінолін був відкритий в 1834 р. у кам'яновугільній смолі, з якої і добувається, аналогічно піридину та ізохіноліну, завдяки своїм основним властивостям.

Для одержання похідних хіноліну найчастіше використовують синтез Скраупа, оскільки, змінюючи склад вихідних речовин для синтезу, можна одержати похідні різноманітної будови, наприклад, хінозол (8-оксихіноліну сульфат). Для цього конденсують попередньо отриманий 2-амінофенол з гліцерином у присутності сульфатної кислоти і окисників – нітробензолу або арсенатної кислоти H_3AsO_4 (рис. 1.8).

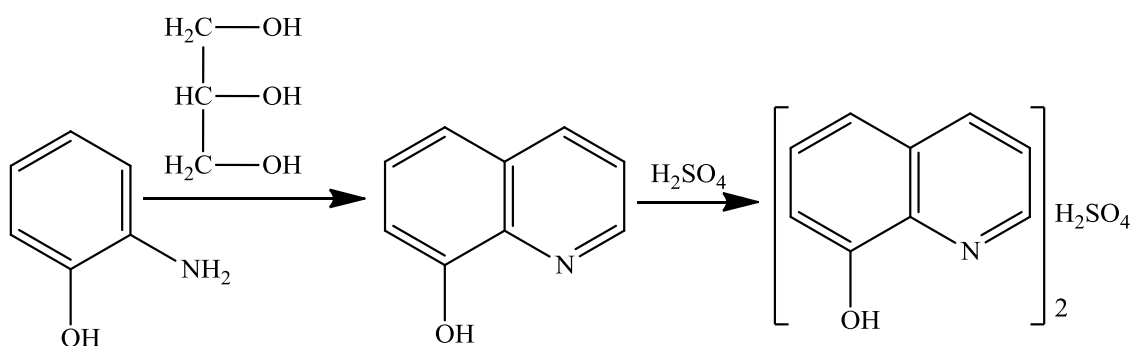


Рисунок 1.8 – Добування сульфату 8-оксихіноліну синтезом Скраупа

Але цю ж речовину можна одержати сульфуванням хіноліну з

наступним сплавленням отриманого 8-сульфохіноліну з лугом [29].

Похідні хіноліну виявляють різноманітну фармакологічну дію і застосовуються як:

1. Протималярійні засоби: похідне 4-амінохіноліну – хлорохін (хінгамін), похідні 8-амінохіноліну – хіноцид, плазмоцид та ін.
2. Антисептичні й антибактеріальні засоби: похідні 8-оксихіноліну – хінозол, хініофон, нітроксолін, ентеросептол, хлорхінальдол та ін.
3. Анестезуючий засіб: похідне 4-хінолінокарбонової кислоти – совкаїн (перкаїн) та ін.
4. Ціанінові барвники застосовуються для сенсibiliзації фотографічних емульсій(наприклад, етиловий червоний).
5. 8-Оксихінолін (оксин) широко використовується в аналітичній хімії для виявлення багатьох металів, що утворюють з ним внутрішньокмплексні солі – оксинати(хелати) за рахунок участі вільної пари електронів нітрогену [30].

1.3 Сучасні напрями модифікації 4-меркаптопохідних хіноліну

Дослідження біологічної дії сполук вказує на те, що їх активність, значною мірою визначається природою замісників в хіноліновому гетероциклі. Тому набуває актуальності введення в азагетероцикл залишків амінокислот, наділених різними видами активності.

У механізмі розвитку багатьох патологічних станів процес вільно-радикального окиснення (ВРО) займає провідне місце і увагу дослідників привертають біологічно активні сполуки, наділені антиоксидантними властивостями [29, 30].

L-Цистеїн (рис.1.9) є замінною сірковмісною амінокислотою, яка має в своєму складі три різні функціональні групи. За класифікацією Пірсона,

сульфгідрильна група – SH – виступає м'якою основою, що характеризується низькою електронегативністю, легкою поляризацією та окиснювальністю. Аміногрупа, NH₂ – відноситься до проміжних основ, в той час як карбоксильна група – COOH – має щільну електронну будову, високу електронегативність та низьку поляризацію [31].

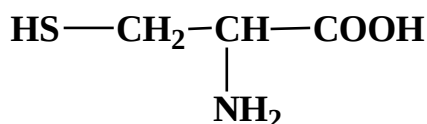


Рисунок 1.9 – α-аміно-β-меркаптопропіонова кислота

За рахунок сульфгідрильної і карбоксильної груп здійснюється координація цистеїну з металами та реалізується значний детоксикуючий ефект [32, 33]. Згідно принципу Клопмана, взаємодія жорстка основа – жорстка кислота, яка переважно характерна при утворенні комплексів цистеїну з марганцем та залізом, обумовлена, головним чином, електростатичною взаємодією між донором (COO⁻) та акцепторами (Mn²⁺, Fe²⁺) з високою орбітальною електронегативністю. З іншого боку, взаємодія іонів нікелю і кобальту з амінокислотою є результатом ковалентної координації донора з низькою орбітальною електронегативністю, яким є сульфгідрильна група ліганду та акцепторів із більш високою поляризацією та низькою електронегативністю [32-35].

Реакційно здатна сульфгідрильна група (-SH) в складі L-цистеїну може окиснюватися як спонтанно, так і під впливом спеціальних ферментів, а продукти, що утворюються, як і сам цистеїн, приймають участь в реакціях трансамінування. Важлива роль цистеїну в обміні сірки. Розщеплення цистеїну під впливом десульфогідрази призводить до утворення піровиноградної кислоти та сірководню [23, 36].

При певних умовах цистеїн легко віддає водень, і тоді дві молекули цистеїну, через дисульфідний зв'язок, утворюють нову сірковмісну амінокислоту – цистин. Зворотність цієї реакції (рис. 1.10) являє собою окисно-відновний

процес і відіграє важливу роль в регуляції процесів обміну речовин [37].

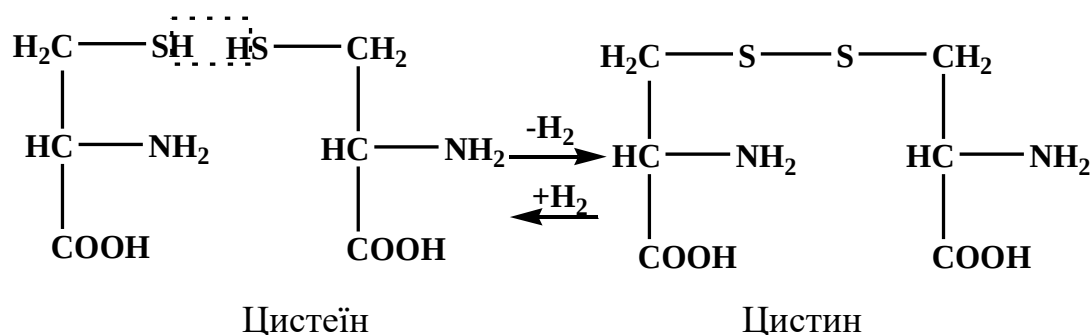


Рисунок 1.10 – Взаємоперетворення цистеїну та цистину

За рахунок утворення дисульфідних містків цистеїн відіграє важливу роль у формуванні вторинної структури білків [37]. Сульфідні групи залишків цистеїну входять до складу активного центру тілових ферментів, безпосередньо приймають участь у каталітичному акті, в утворенні і розпаді фермент - субстратного комплексу, або ж здійснюють зв'язок фермент-кофактор. Групи, що розташовані поза активним центром, забезпечують каталітично активну конформацію ферменту [36-38].

Цистеїн також приймає участь в біосинтезі глутатіону, таурину та коферменту А. Амінокислотний склад (глутамат-цистеїн-гліцин) визначає ступінь впливу глутатіонової системи антиоксидантного захисту на стан клітин печінки та мозку при шкідливій дії алкоголю, деяких лікарських препаратів і токсичних речовин, на зменшення негативної дії летальних доз рентгенівського випромінювання [2, 37-40].

Цистеїн необхідний в обміні речовин кришталика ока, тому його використовують при початкових формах вікової, міопічної, променевої та контузійної катаракти [2, 41].

Дана амінокислота здатна компенсувати дефіцит метіоніну в організмі, прискорювати процеси відновлення після операцій, опіків, сприяти росту волосся та нігтів, інгібувати фіброз органів та процеси канцерогенезу, зміцнювати сполучні тканини, що важливо при артриті, дозозалежно посилювати

агрегацію тромбоцитів, а у поєднанні з вітаміном С – впливати на руйнування ниркових каменів [2, 40, 42-45].

В сучасній фармакотерапії багатьох патологічних станів широко використовуються похідні L-цистеїну, а саме ацетилцистеїн (АЦЦ) (рис.1.11). Це безбарвна кристалічна речовина з незначним специфічним запахом, легко розчинна у воді та спирті. Препарат швидко реабсорбується та активно метаболізується у печінці і тонкому кишечнику. При проникненні в системний кровотік, на 50% зв'язується з білками плазми, надходить в міжклітинний простір, розподіляється переважно в печінці, нирках, легенях. АЦЦ здатний проникати крізь плацентарний бар'єр. Виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів. Частота розвитку побічних ефектів не перевищує 1,5% [2].

Хоча АЦЦ здебільшого використовується як муколітик, за останні роки визначені й інші види фармакологічної дії [2, 46]. Наявність вільної тіольної групи призводить до вираженої антиоксидантної, антитоксичної, імуномодельючої дії, а за рахунок нейтралізації вільних радикалів проявляється протипухлинна та протиатеросклеротична дія, уповільнюються процеси старіння організму [47-60].

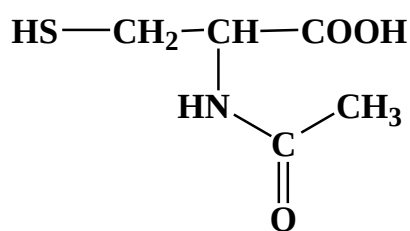


Рисунок 1.11 – L-ацетилцистеїн (α-ацетиламіно-β-меркаптопропіонова кислота)

Аміногрупа сприяє високій стійкості препарату до окиснення, SH- група забезпечує високу метаболічну активність АЦЦ. Проникаючи до клітини, активна речовина (АЦЦ) дезацетилюється, звільняючи L-цистеїн- амінокислоту, необхідну для синтезу глутатіону, а також стимулює його синтез, за рахунок підсилення активності глутатіон-S-трансферази, сприяє перетворенню

позаклітинного цистина в цистеїн. Щільно пов'язані синтез та метаболізм ацетилцистеїну і глутатіону: прийом ацетилцистеїну підвищує рівень глутатіону в організмі, що неможливо досягти при введенні препаратів глутатіону [50, 61]. Слід зазначити, що інші деривати цистеїну, сульфідні групи яких заблоковано (наприклад, карбоксиметилцистеїн), не мають аналогічних АЦЦ властивостей [61].

Таким чином, механізм АОА дії АЦЦ пов'язаний з:

- 1) прямим антиоксидантним впливом за рахунок взаємодії вільної тіольної групи з електрофільними групами вільних радикалів та реактивних кисневих метаболітів;
- 2) опосередкованим впливом за рахунок підвищення внутріклітинної концентрації глутатіону – високореактивного трипептиду, головного антиоксидантного компоненту внутрішньоклітинного захисту, що нейтралізує ендогенні та екзогенні вільні радикали і токсини, забезпечує підтримання морфологічної цілісності клітин і їх функціональної активності.

Вперше антиокиснювальні властивості ацетилцистеїну, навіть у низьких концентраціях, виявили Агуоа і співавтори (1989 р.) при вивченні його неспецифічної активності у нейтралізації вільно-радикальних груп на моделях *in vivo* та *in vitro* [51]. Препарат здатний зв'язувати $\text{NO}\cdot$ та NO_2^+ групи, перетворювати O NOO^- у неактивний NO_2 [53].

З антиоксидантною дією пов'язаний і цитопротекторний вплив речовини, який реалізується за рахунок постачання тіолових груп. АЦЦ запобігає фрагментації мітохондрій, вільно-радикальному ушкодженню білків і ДНК, що пов'язано з накопиченням дельта-амінолівуленової кислоти, захищає клітини від апоптозу [54-64].

АЦЦ широко застосовується кардіологами для профілактики та лікування захворювань серця та судин. Він активує киснево-транспортну функцію, підвищує резистентність мембран еритроцитів, сприяє зниженню тиску у гіпертоніків, поліпшує кровообіг [64]. Введення препарату при інфаркті міокарду перешкоджає пошкодженню серцевого м'яза. Відмічаються позитивні результати

при подоланні толерантності до органічних нітратів та посилення судинорозширювальної й дезагрегантної дії. Попереднє застосування N-ацетил-L-цистеїну відновлює коронарний кровообіг і скорочувальну функцію міокарду при імобілізаційному стресі. Істотно обмежує несприятливі ефекти як при короткочасному, так й при тривалому окиснювальному стресі. За рахунок інактивації активних форм кисню та азоту наявна здатність попереджувати порушення ендотелій-залежної вазодилатації у пацієнтів з гіпертензією, відновлювати NO-залежне розслаблення судин при експериментальній серцевій недостатності.

За рахунок тіолових груп, необхідного компоненту окисного фосфорилювання, ацетилцистеїн здатний попереджати погіршення клінічного стану пацієнтів з прогресуючою міоклонічною епілепсією та з іншими нейродегенеративними процесами (хвороба Паркінсона), прогресування яких обумовлено надлишковою продукцією вільних радикалів та зниженням синтезу АТФ.

Відмічають позитивний ефект при використанні препарату в якості імуномодулятору й антимуtagenного засобу.

О. Cetinkale із співавторами (1999) вважають, що попередити глибоку імуносупресію у пацієнтів з опіками можливо за рахунок впливу на клітинний імунітет шляхом своєчасного призначення ацетилцистеїну.

Результати клінічних досліджень дозволяють припустити, що дефіцит цистеїну у ВІЛ-інфікованих пацієнтів призводить не тільки до клітинної дисфункції, а і до розвитку ряду патогенетичних факторів. У пацієнтів, хворих на СНІД, встановлена залежність важкості інфекційних ускладнень від рівня глутатіону, що вказує на актуальність застосування АЦЦ.

Нові потенційні області застосування ацетилцистеїну: цитокін-опосередовані захворювання, зокрема артрит, у якості додаткової терапії при шизофренії за рахунок відновлення redox-процесів.

Ацетилцистеїн наділений вираженою антитоксичною активністю. Він поєднує властивості неспецифічної токсикотропної протиотрути (вступає у

фізико-хімічні взаємодії з токсичними речовинами в організмі людини), токсикокінетичної протиотрути (впливає на швидкість процесів деградації токсичних молекул) і активізує синтез глутатіону - важливого фактору хімічної детоксикації [61].

Ацетилцистеїн виступає класичним антидотом при гострому отруєнні парацетамолом, яке супроводжується накопиченням високотоксичного метаболіту N-ацетил-p-бензохіноніміну, здатного утворювати незворотні ковалентні зв'язки з життєво важливими макромолекулами гепатоцитів та ініціювати процеси ВРОЛ.

Відомо, що ацетилцистеїн наділений антитоксичною дією відносно широкого спектру токсичних речовин, зокрема альдегідів, фенолів, ціанідів, дихлоретану [9]. АЦЦ перешкоджає розвитку нефротоксичних ефектів циклоспоринів та хлориду ртуті, знижує ототоксичний ефект при лікуванні аміноглікозидними антибіотиками, захищає клітини від токсичного впливу кадмію [10]. Зменшення проявів ВРОЛ на фоні введення АЦЦ спостерігається при гострому токсичному ураженні печінки щурів леткими компонентами епоксидної смоли ЕД-20, при виробництві та використанні азбесту та інших волокнистих матеріалів [11].

Позитивний ефект АЦЦ відмічається і при проведенні селективної коронароангіографії у хворих з порушенням функції нирок.

Для України залишається важливою проблемою отруєння аманітальними грибами. Їх токсичність обумовлена наявністю циклопептидних токсинів, фаллоїдину, аманітінів, які інгібують РНК- полімерази II і перешкоджають транскрипції РНК та ДНК, що призводить до токсичної поразки печінки, нирок, мозку – тканин з високими показниками білкового синтезу. Результати аналізу клінічних випадків свідчать про успішне використання АЦЦ [15, 16].

N-ацетилцистеїн здатний зменшувати потребу в кокаїні у пацієнтів з наркотичною залежністю, допомагає звільнитися від гральної залежності за рахунок впливу на «центр задоволень» в головному мозку [17, 18].

Перспективність наряду поєднання природних амінокислот з

синтетичними азагетероциклами підтверджена дослідженнями сполук, синтезованих в лабораторії фізіологічно активних речовин ЗНУ, завідуючий д.б.н., проф. Бражко О. А. (рис. 1.12).

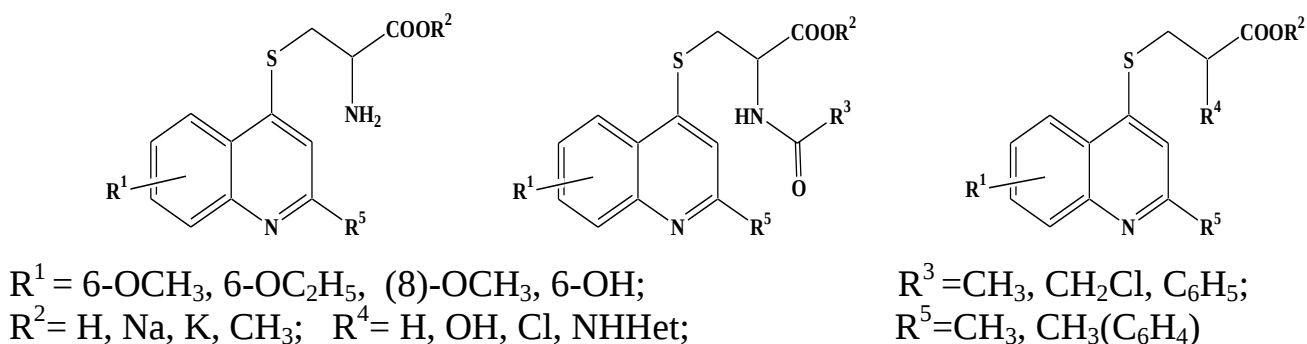


Рисунок 1.12 – Потенційні біорегулятори на основі похідних хіноліну та цистеїну

Присутність атома сірки обумовлює як антирадикальний захист ($\cdot\text{OH}$), так і інгібування процесів ліпопероксидації (ROOH) за рахунок відновлюючих властивостей з утворенням сульфоксиду та шестичленних комплексів з металами змінної валентності [48, 50].

При заміні атому водню в сульфгідрильній групі 4-меркаптохінолінів на метильний, аралкільний або карбоксильний радикал спостерігається поява значної (на рівні анальгіну і більше) аналгетичної активності [48]. Етерифікація (хінолін-4-ілтіо)-карбонових кислот неоднаково впливає на їх дію. Так, етилові естери дещо поступаються за дією відповідним кислотам, а метилові проявляють значну аналгетичну активність, яка перевершує дію відповідної кислоти [48].

Введення алкоксигрупи в шосте положення хіноліну для S-заміщених 4-меркаптохіноліну сприяє значному зниженню гострої токсичності, появі вираженої протиішемичної, антиоксидантної, церебропротекторної, протизапальної та аналгетичної дії [52, 53].

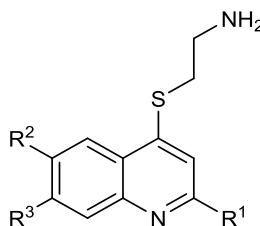
Таким чином, механізм антиоксидантної та церебропротекторної дії найбільш перспективних S-карбоксилкілзаміщених реалізується шляхом дезалкілування залишку карбонової кислоти з утворенням 4-меркапто-хінолінів.

Водорозчинний залишок карбонової кислоти в даному випадку виконує транспортну функцію меркаптопохідного. Атом Сульфуру тіокарбонової кислоти та ендогенний атом Нітрогену виступають як субстіїнти із потенційно високими антиоксидантними властивостями. Ступінь прояву даних властивостей залежить від тіон-тіольної рівноваги, а також здатності до комплексоутворення [48, 50].

2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Об'єкт дослідження

Об'єктом досліджень є S-заміщені цистеаміну на основі хіноліну, синтезовані у лабораторії біотехнології ФАР Запорізького національного університету (рис. 2.1).



$R^1 = \text{CH}_3, \text{H};$

$R^2 = \text{CH}_3\text{O}, \text{C}_2\text{H}_5\text{O}, \text{H};$

$R^3 = \text{Cl}, \text{H}.$

Рисунок 2.1 – Структурна формула S-заміщених 2-аміноетантіолу на основі хіноліну

2.2 Спектроскопія ядерного магнітного резонансу

Спектроскопія ядерного магнітного резонансу (ЯМР) заснована на властивості ядер деяких атомів, при знаходженні їх у зовнішньому магнітному полі, поглинати випромінювання у діапазоні радіочастот. Важливо відзначити, що поглинання енергії радіочастотного випромінювання характерно тільки для ядер, що володіють магнітним моментом. До них відносяться ядра з непарної сумою протонів і нейтронів, тобто мають спин квантове число, не рівне нулю - ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P та ін. Такі ядра поведуться у зовнішньому магнітному полі як магніти.

У даний час в органічній хімії широко застосовується спектроскопія ЯМР

на протонах (^1H), так званий протонний магнітний резонанс (ПМР) [25].

У звичайному спектрі ПМР кожний протон молекули дає свій сигнал (сигнали двох і більше протонів можуть накладатися один на одного). Цей сигнал характеризується трьома параметрами: інтенсивністю (прямо пропорційна вмісту протонів даного типу у зразку), величиною константи спин-спінової взаємодії (КССВ) з іншими протонами у тій же молекулі та величиною хімічного зсуву. Ця взаємодія здійснюється лише по ланцюгу ковалентних зв'язків і тому швидко слабшає зі збільшенням відстані між взаємодіючими ядрами. Величини КССВ визначаються багатьма структурними чинниками. Головним із них є геометрія відповідного фрагмента. Саме на цьому передусім засновано застосування спектроскопії ПМР для встановлення конфігурації. Ця константа проявляється у спектрі у вигляді розщеплення сигналів на окремі компоненти (вимірюється у герцах). Відстань між резонансними сигналами різних протонів називається хімічним зсувом.

Хімічний зсув є основною характеристикою ПМР і залежить від структури молекули. На величину хімічного зсуву впливають, з одного боку, електронна густина у протона, з іншого – вторинні магнітні поля, що виникають у результаті циркуляції електронів у сусідніх атомах і зв'язках. Обидва фактори пов'язані зі структурою молекули. Абсолютний хімічний зсув експериментально визначити неможливо, тому хімічний зсув вимірюється по відношенню до сигналу еталонної величини. В якості еталонів застосовують сполуки, які містять один протон або групу еквівалентних протонів. В якості міжнародного стандарту для вимірювання хімічних зсувів обрали тетраметилсилан – $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ (ТМС). Відстань між сигналами зразка й еталону залежить від напруженості прикладеного поля (або частоти), тому хімічний зсув вимірюється у відносних одиницях – мільйонних долях поля чи резонансної частоти [26].

2.3 Тонкошарова хроматографія

Тонкошарова хроматографія (ТШХ) є різновидом рідинної хроматографії у якій рухома фаза рухається у пористому середовищі плоского шару сорбенту під дією капілярних сил. Підготовка до безпосередньо самого процесу ТШХ включає у себе наступні стадії: підготовка, насичення камери, насичення шару сорбенту (капілярне, сорбційне) [27].

Крапля досліджуваної речовини наноситься на лінію старту платівки, що встановлюється вертикально у кювету з розчинником. Розчинник підіймається по платівці завдяки капілярності й переносить розчинені у ньому компоненти, але з різними швидкостями, оскільки вони адсорбуються по-різному. У результаті утвориться послідовність смуг, які можна ідентифікувати за допомогою реактиву або за відстанню, на яку вони просунулися за певний час. При використанні придбаних платівок, для хроматографування їх необхідно попередньо підготувати. Це пов'язано з тим, що адсорбенти платівок при зберіганні сорбують вологу та інші речовини, що містяться у повітрі. При використанні непідготовлених платівок у процесі хроматографування з'являється фронт «бруду», який може заважати визначенню речовин. Для поділу речовин використовувалися пластини «Сорбфіл» на металевій основі.

Для проведення ТШХ певну кількість речовини (20 мг) розчиняємо у 0,5 см³ метанолу і наносимо на лінію старту. Після нанесення досліджуваних речовин на пластину необхідно дочекатись повного видалення розчинників, тому що навіть невеликий їх вміст у досліджуваній речовині може вплинути на розподіл. Видалення розчинників зазвичай проводять природною сушкою платівок, або у сушильній шафі. Далі платівку містимо у хроматографічну камеру з системами розчинників (перша система – оцтова кислота-вода (1:1), друга система – хлороформ-метанол (1:1)), до того моменту, коли лінія рухомої фази сягне лінії фінішу. Після хроматографування досліджуваних речовин

платівки сушимо, оскільки при наявності на платівці навіть слідів розчинника, можна отримати не достовірні результати.

Якщо хроматографічна система мала у своєму складі тільки легко киплячі компоненти, то достатньо природної сушки протягом 3-5 хвилин. Якщо ж до складу системи входять високо киплячі рідини (вода, спирти, органічні кислоти та ін.), сушку платівки потрібно проводити не менше 10 хв. або поміщати платівку у сушильну шафу. Висушена платівка є хроматограмою досліджуваних речовин.

Для визначення місця розташування плям розділених речовин на хроматографічній платівці розглядаємо її використовуючи ультрафіолетове світло (254 нм та 360 нм). Так, визначивши якість хроматографування (відсутність «хвостів» поділюваних речовин або перекриття їх плям, правильну форму та розміри, відсутність злиття хроматографічних доріжок і т.д.) і визнавши придатним проведений поділ для подальшого дослідження, визначаємо R_f виявлених плям. Цей параметр є аналогією часу утримування і залежить як від властивостей поділюваних речовин, складу рухомої фази і сорбенту, так і від фізичних параметрів. На початку визначаємо відстань, яку пройшов фронт розчинника від лінії старту до місця, де знаходився фронт у момент закінчення хроматографування (рис. 2.2).

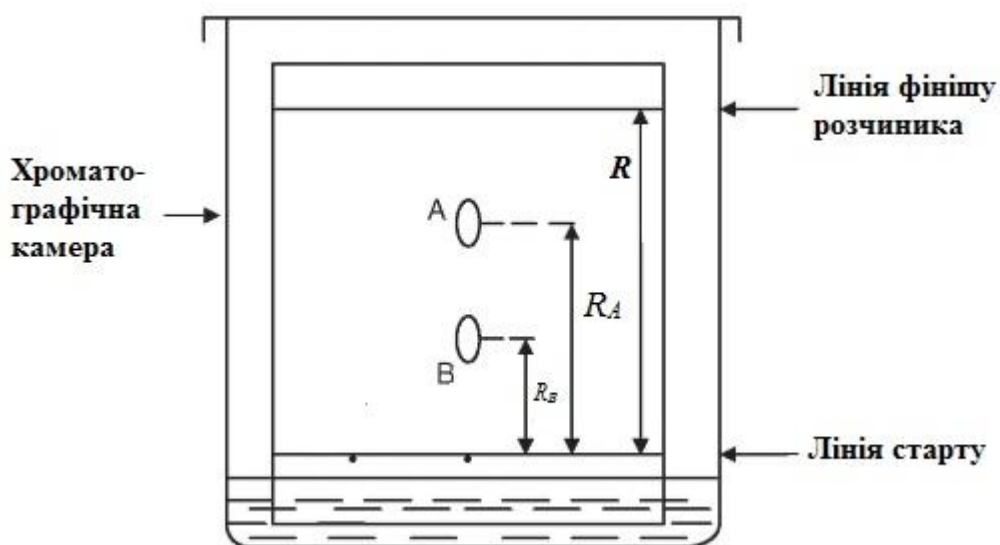


Рисунок 2.2 – Схема розділення речовин А і В методом тонкошарової хроматографії

Потім визначаємо відстань від лінії старту до центру плями розділеної речовини і розраховуємо значення R_f даних сполук за відношенням між відстанню, яку пройшли дані сполуки (R) і відстанню, яку пройшов фронт розчинника (R_0) (2.1):

$$R_f = R/R_0 \quad (2.1)$$

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

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

На значення R_f не впливає відстань, пройдена фронтом розчинника, однак у багатьох методиках описується проходження фронту на відстань 10 см. Це використовується тільки для полегшення розрахунків R_f [28].

2.4 Визначення температури плавлення капілярним методом

Температура плавлення ($T_{пл}$) є найважливішою константою, що характеризує тверду речовину.

Температурою плавлення сполуки є температура, при якій його кристалічна фаза знаходиться у рівновазі з власним розплавом. Температура плавлення відповідає температурі, при якій тиск пари над твердою речовиною дорівнює тиску пари над рідиною.

Зазвичай під температурою плавлення розуміють інтервал температур між появою перших крапель рідини і повним переходом твердої речовини у рідкий стан. Для чистих індивідуальних речовин цей інтервал вимірюється частками градуса. Точніше визначити температурний інтервал плавлення можна шляхом повторного плавлення зразка після його застигання.

Присутність домішок, як правило, знижує температуру плавлення речовин. Якщо випробуваний зразок плавиться при більш низькій температурі, ніж наведена у літературі для даної речовини, це вказує на його недостатню чистоту.

Додатковим критерієм чистоти речовини може служити також температурний інтервал, в якому відбувається плавлення. Так, якщо чисті продукти повністю розплавляються у межах $0,5 - 1,0^{\circ}\text{C}$, то сильно забруднені речовини не мають чіткої температури плавлення і при нагріванні перетворюються у рідину поступово, у межах декількох градусів. Однак це правило справедливо не завжди, тому не слід робити висновки про якість продукту лише на підставі температурного інтервалу плавлення.

Слід зауважити, що визначення температури плавлення з метою попередньої ідентифікації речовин дає надійні результати лише у тих випадках, коли речовини плавляться без розкладання.

Найбільш поширеним з усіх методів визначення температури плавлення органічних речовин є визначення температури плавлення капілярним методом. Для цього невелику кількість тонко розтертого і добре висушеного препарату поміщають у запаяний з одного кінця тонкостінний капіляр, який прикріплюють до термометра і поміщають у нагрівальний блок. Використовують капіляр довжиною 45-50 мм, діаметром 1,0-1,2 мм для безбарвних речовин і 0,8-1,0 мм для забарвлених. При заповненні капіляра його відкритий кінець кілька разів вдавлюють у порошкоподібну речовину, поміщену на годинникове скло. Після цього капіляр кілька разів вдаряють заповненим кінцем об поверхню столу. Наповнений капіляр кидають запаяним кінцем вниз 10-15 разів через скляну трубку висотою 800 мм і діаметром 15-20 мм, поставлену вертикально на скляну або кахельну пластину, до ущільнення речовини у шар 2-3 мм.

Капіляр закріплюють на термометрі гумовим колечком (кільце відрізане від відповідного за розмірами гумового шланга). Проба речовини повинна перебувати на рівні ртутного резервуара термометра. У звичайних умовах нагрівання при переході з твердого стану у рідкий у капілярі можна спостерігати такі явища: усадка речовини (стовпчик речовини змінює свою форму, стискаючись і

відстаючи від стінок капіляра, без видимого переходу в рідкий стан); запотівання (на внутрішній поверхні капіляра з'являються крапельки рідини, речовина спікається, не втрачаючи своєї зв'язності); часткове плавлення (в капілярі поряд з твердими частинками утворюється меніск рідини по всьому перетину капіляра). Після цього, за трохи вищої температури настає стан повного розплавлення.

Температуру плавлення (топлення) здебільшого відзначають по термометру, коли речовина повністю розплавилась, утворивши прозорий розплав. Визначення температури плавлення у капілярах може бути виконано дуже точно, якщо попередньо приблизно визначити температуру плавлення речовини, як сказано вище, а потім капіляр з речовиною помістити у прилад, нагрітий на кілька градусів нижче цього приблизного значення [29].

2.5 Якісний функціональний аналіз

Якісний функціональний аналіз передбачає проведення якісних реакцій на функціональні групи, що входять до складу досліджуваних речовин. До таких груп належать: первинна аміногрупа, атоми Сульфуру і Хлору.

2.5.1 Якісна реакція на сірку

Декілька кристалів досліджуваної речовини поміщаємо у маленьку суху пробірку. На фільтрувальний папір наносимо декілька краплин $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$. Потім цей папір вносимо у пробірку. Далі пробірку обережно нагріваємо у полум'ї горілки, тримаючи її у дерев'яному затиску. Через деякий час речовина розкладається і ми спостерігаємо почорніння на фільтрувальному папері – утворюється чорний осад PbS .

2.5.2 Якісна реакція на первинні аміни

При взаємодії у кислому середовищі з ароматичними альдегідами первинні аміни утворюють забарвлені у жовтий колір основи Шиффа. Методика: близько 20 мг субстанції розчиняють у 10 мл води, додають 5 мл розчину диметиламінобензальдегіду і 2 мл хлоридної кислоти. Одержаний розчин нагрівають на водяній бані, спостерігають забарвлення розчину у жовтий колір [30].

2.5.3 Якісна реакція на галогени (проба Бельштейна)

Для проведення реакції на галогени, роблять невелику петлю на кінці мідної проволочки і прокалюють її в окислювальній зоні полум'я доти доки не припиниться забарвлення полум'я горілки. Після охолодження проволочки петлю занурюють у невелику кількість досліджуваної речовини і потім нагрівають її на пальнику. При руйнуванні і згоранні органічної речовини галоїди утворюють з міддю солі, які забарвлюють полум'я у зелений колір [31].

2.6 Методи комп'ютерного прогнозування біологічної активності

Ліпофільність сполук визначали за допомогою комп'ютерної програми ChemDraw Ultra 8.0 в системі н-октанол – вода. Ліпофільність виражали в $\log P$, де P – коефіцієнт розподілу сполуки між н-октанолом та водою.

Віртуальний скринінг сполук проведено за допомогою комп'ютерної програми PASS (Prediction Activity Spectra for Substances). Комп'ютерна система PASS прогнозує за структурною формулою хімічної речовини більше 1200 видів біологічної активності [76]. Робота системи PASS заснована на аналізі залежностей «структура-активність» для речовин з навчальної вибірки, що містить більш ніж 90 000 різноманітних біологічно активних речовин (субстанції відомих лікарських препаратів і фармакологічно активні сполуки). Результати прогнозу видаються у вигляді списку назв імовірних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (P_a) і відсутності кожної активності (P_i), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці імовірності розраховуються незалежно по підвибірках активних та неактивних сполук, їхня сума не дорівнює одиниці. P_a і P_i інтерпретуються як оцінки міри приналежності речовини до класів активних і неактивних сполук відповідно. Чим більше для конкретної активності величина P_a і чим менше величина P_i , тим більший шанс виявити цю активність в експерименті.

Відомо декілька популярних комп'ютерних програм для проведення хемометричних досліджень:

GUSAR (<http://www.way2drug.com/gusar/>).

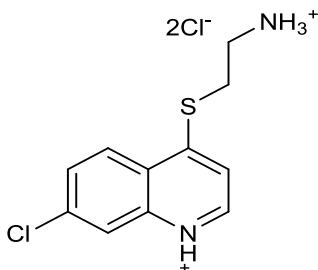
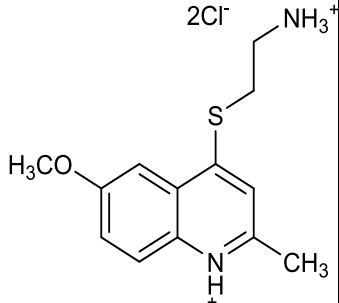
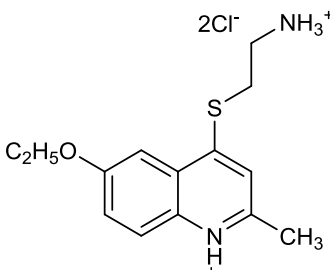
– ПЗ для побудови достовірних QSAR моделей на основі програмного ядра, яке складається з унікального алгоритму самоузгодженої регресії, що дозволяє вибирати оптимальний набір Д – як структурної будови, так і БА, розрахунок яких заснований на результатах автоматичного прогнозування за допомогою ПЗ PASS для більш ніж 4000 видів БА. Для репрезентації молекулярної структури використовуються Д багаторівневих атомних околиць MNA (Multilevel Neighborhood of Atoms), які найкраще підходять для прогнозування біотрансформації сполук, та кількісні Д атомних околиць QNA (Quantitative Neighbourhoods of Atoms) [77]. Програма має режим масової побудови моделей як з використанням QNA, так й MNA Д, результатом чого є консенсус прогнозування досліджуваної активності. Програма є комерційною, для безкоштовного використання доступна лише пробна версія.

3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1 Квантово-хімічні розрахунки та комп'ютерне прогнозування

За допомогою квантово-хімічних розрахунків можна отримати досить багато інформації щодо будови, фізико-хімічних властивостей і реакційної здатності органічних сполук. Тому з метою попередньої оцінки властивостей синтезованих сполук було розраховано параметри за допомогою пакетів програм ChemOffice 15.0 та ACDLabs (електронний ресурс). Результати квантово-хімічних розрахунків наведено у табл. 3.1.

Таблиця 3.1 – Квантово-хімічне прогнозування синтезованих молекул

Структура молекули	 2.1		
	 2.2		
Параметр квантово-хімічного розрахунку	 2.3		
1	2	3	4
Назва за ІЮПАК	Дигідрохлорид 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну	Дигідрохлорид 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну	Дигідрохлорид 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Продовження таблиці 3.1

1	2	3	4
Елементний склад	C,H,N,S,Cl	C,H,N,S,Cl,O	C,H,N,S,Cl,O
Загальні дані			
Молекулярна маса	311,66	321,27	335,29
Кількість донорів водневого зв'язку	2	2	2
Кількість водневого зв'язку акцепторів	2	3	3
Кількість зв'язків, що обертаються	3	4	5
Фізичні властивості			
Молекулярна рефракція	$67,83 \pm 0,4 \text{ см}^3$	$73.99 \pm 0.4 \text{ см}^3$	$78.62 \pm 0.4 \text{ см}^3$
Молярний об'єм	$178,7 \pm 5,0 \text{ см}^3$	$205.7 \pm 5.0 \text{ см}^3$	$222.0 \pm 5.0 \text{ см}^3$
Показник заломлення	$1,683 \pm 0,03$	1.638 ± 0.03	1.626 ± 0.03
Поверховий натяг	$62,9 \pm 5,0 \text{ Дин/см}$	$56.1 \pm 5.0 \text{ Дин/см}$	$54.5 \pm 5.0 \text{ Дин/см}$

Продовження таблиці 3.1

Густина	1,33±0,1 г/см ³	1.20 ± 0.1 г/см ³	1.18 ± 0.1 г/см ³
Поляризованість	26,89±0,5*10 ⁻²⁴ см ³	29.33 ± 0.5*10 ⁻²⁴ см ³	31.16 ± 0.5 10 ⁻²⁴ см ³
Мас-спектрометрія	Моноізотопна маса: 238.033146 Номінальна маса: 238 Середня маса: 238.7364 M ⁺ : 238.032597 M ⁻ : 238.033695 [M+H] ⁺ : 239.040422 [M+H] ⁻ : 239.04152 [M-H] ⁺ : 237.024772 [M-H] ⁻ : 237.02587	Моноізотопна маса: 248.098333 Номінальна маса: 248 Середня маса: 248.3439 M ⁺ : 248.097785 M ⁻ : 248.098882 [M+H] ⁺ : 249.10561 [M+H] ⁻ : 249.106707 [M-H] ⁺ : 247.08996 [M-H] ⁻ : 247.091057	Моноізотопна маса: 262.113983 Номінальна маса: 262 Середня маса: 262.3705 M ⁺ : 262.113435 M ⁻ : 262.114532 [M+H] ⁺ : 263.12126 [M+H] ⁻ : 263.122357 [M-H] ⁺ : 261.10561 [M-H] ⁻ : 261.106707
logP	2.40	2.78	3.23
LogD	pH = 1.7: -2.38 pH = 4.6: -0.75 pH = 6.5: -0.28 pH = 7.4: 0.45 pH = 8: 1.01	pH = 1.7: -2.21 pH = 4.6: -1.04 pH = 6.5: 0.07 pH = 7.4: 0.81 pH = 8: 1.38	pH = 1.7: -1.76 pH = 4.6: -0.59 pH = 6.5: 0.52 pH = 7.4: 1.27 pH = 8: 1.83
pK	9.4 ± 0.4	9,4 ± 0.4	9.4 ± 0.4

З метою попереднього прогнозування за допомогою ChemOffice 15.0 було згенеровано теоретичні ЯМР-спектри для досліджуваних речовин (Додаток А (рис. А. 1, рис. А. 2, рис. А. 3)).

3.2 Синтез S-заміщених цистеаміну на основі хіноліну

Синтез S-заміщених цистеамінів на основі хіноліну є одним із напрямків роботи лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин Запорізького національного університету. Ресинтез S-заміщених 2-аміноетантіолу із замісниками хіноліну у 7 положенні з 2-аміноетантіолом та для положень 2,6 проводився за удосконаленими методиками синтезу.

3.2.1 Синтез дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Синтез дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну відбувався за рахунок нуклеофільного заміщення атому Хлору у 4-му положенні 2-аміноетантіолом. Схема реакції представлена на рис. 3.1.

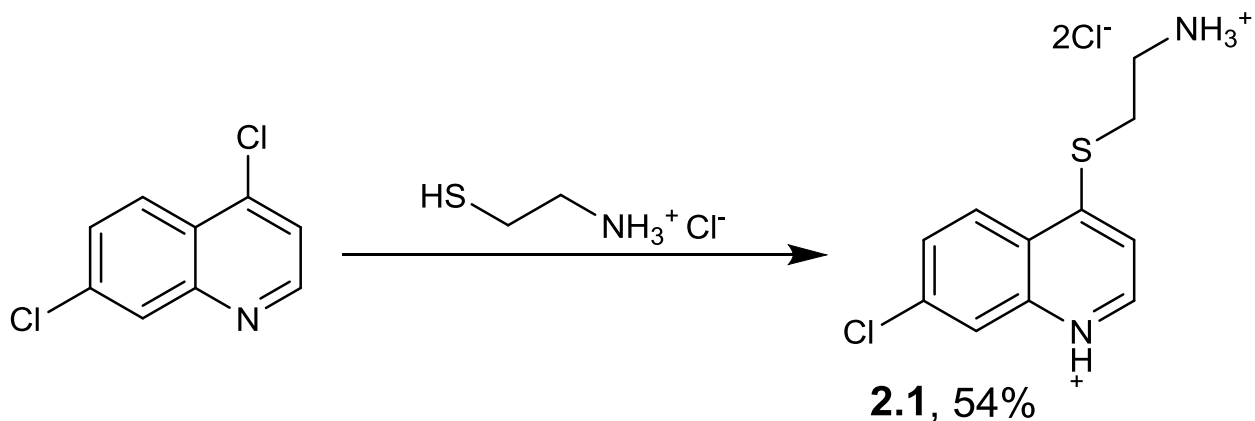


Рисунок 3.1 – Схема синтезу дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Синтез дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну ставився 2 рази за певними варіаціями.

Синтез варіант А: для проведення даного синтезу було розраховано маси

речовин, необхідних для проведення реакції у кількостях 0,010 моль. Спочатку зважена необхідна кількість 4,7-дихлорхіноліну (2 г) і розчинена у 10 мл діоксану. Паралельно еквівалентна кількість цистеаміну (1,26 г) розчинена у 0,5 мл води та додано до діоксанового розчину 4,7-дихлорхіноліну разом з каталітичною кількістю хлоридної кислоти. Далі реакційну суміш нагрівали на піщаній бані протягом 4.30 хв. Спостерігалось утворення маслянистого шару. Для кристалізації речовини, залишили колбу на 3 години у темному і прохолодному місці. Після цього, злили шар розчинника, додали 50 мл ацетону, який через пару годин відфільтрували та висушили. У результаті проведеного синтезу отримали сполуку 2.1 дигідрохлорид 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін блідо-жовтого кольору з практичним виходом речовини 37,9% .

Синтез варіант Б: для проведення даного синтезу було розраховано маси речовин, необхідних для проведення реакції у кількостях 0,010 моль. Спочатку зважена необхідна кількість 4,7-дихлорхіноліну (2 г) і розчинена у 10 мл діоксану. Паралельно еквівалентна кількість цистеаміну (1,26 г) розчинена у 0,3 мл води та додано до діоксанового розчину 4,7-дихлорхіноліну разом з каталітичною кількістю хлоридної кислоти. Далі реакційну суміш нагрівали на піщаній бані протягом 5 хв. Спостерігалось утворення маслянистого шару. Для кристалізації речовини, залишили колбу на 3 години у темному і прохолодному місці. Після цього, злили шар розчинника, додали 50 мл ацетону, який через пару годин відфільтрували та висушили. У результаті проведеного синтезу отримали сполуку 2.1 дигідрохлорид 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін блідо-жовтого кольору з практичним виходом речовини 52,4%.

Зменшивши кількість води, у якій розчиняли цистеамін, та збільшивши час нагрівання вдалося отримати очікуваний продукт реакції та збільшити його вихід. Результати спектрального аналізу дозволили ідентифікувати очікуваний продукт нуклеофільного заміщення тільки за методом синтезу Б, за методом синтезу А виявлено тільки сліди гетероциклічної системи.

3.2.2 Синтез дигідрохлориду 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Синтез дигідрохлориду 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну здійснено тіонуванням солянокислим цистеаміном сполуки 4-хлоро-6-метокси-2-метилхіноліну, яка була отримана у ході синтезу. Схема реакції представлена на рис. 3.2.

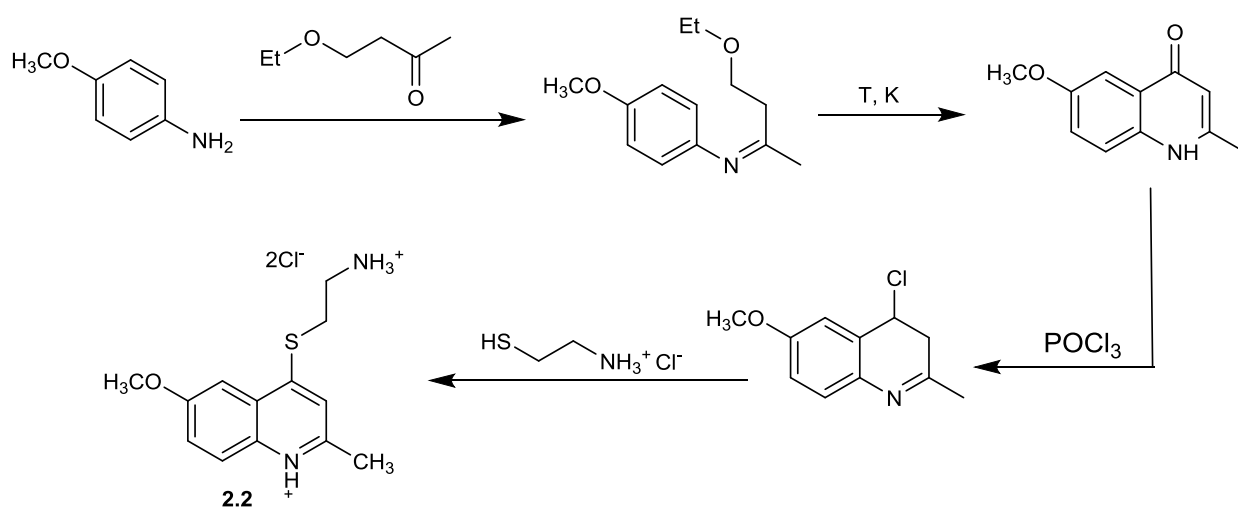


Рисунок 3.2 – Синтез дигідрохлориду 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Для проведення даного синтезу було повністю розчинено 50 г анізидину у 60 мл ацетоуксусного ефіру і 50 мл ізопропілового спирту. Після додавання каталітичної кількості хлоридної кислоти до реакційної суміші, її помістили у темне місце. На наступному етапі колбу з вазеліновим маслом на піщаній бані довели до температури 280°C і почали додавати до колби з вазеліновим маслом речовину, контролюючи температуру на рівні 275-280°C, як тільки температура наближалась до позначки 280°C знову додавали речовину, до запусіння реакційної суміші. Далі колбу поступово охолоджували, заливали ацетоном, на наступну добу – відфільтрували та залишили до повного висихання.

Після висушування маса речовини склала 25,5 г (вихід становить 28,4%).

На наступному етапі її розчинили у POCl_3 та поставили на піщану баню кип'ятити зі зворотнім холодильником протягом 1 години. Зняли та залили у лід і залишили на ніч у холодильнику. Після охолодження, довели розчин до кімнатної температури і відфільтрували, рідину яка залишилась після фільтрування, знову поставили у холодильник для охолодження. Після цього додали амоніак, відфільтрували та висушили. Перекристалізовували сполуку з гексану.

Сполуку розчинили у 20 мл діоксану 2,07 г (0,01 моль) (розчин 1). Додали розчинений у 5 мл діоксану 1,2 г (0,011 моль) солянокислий цистеамін (розчин 2), Додали розчин 1 до розчину 2 одержали реакційну суміш, яку кип'ятили протягом 15 хв. на водяній бані, залишили на 2 години для кристалізації осаду дигідрохлориду S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну. Осад відфільтрували та промили його ацетоном. Кристалізували з метанолу. Вихід дигідрохлориду S-(6-метокси-2-метилхінолін-4-іл)цистеаміну сполуки 2.2 2,57 г (80 %).

3.2.3 Синтез дигідрохлориду 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Синтез дигідрохлориду 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну здійснено тіонуванням 4-хлоро-6-етокси-2-метилхінолін солянокислим цистеаміном. Схема реакції представлена на рис. 3.3.

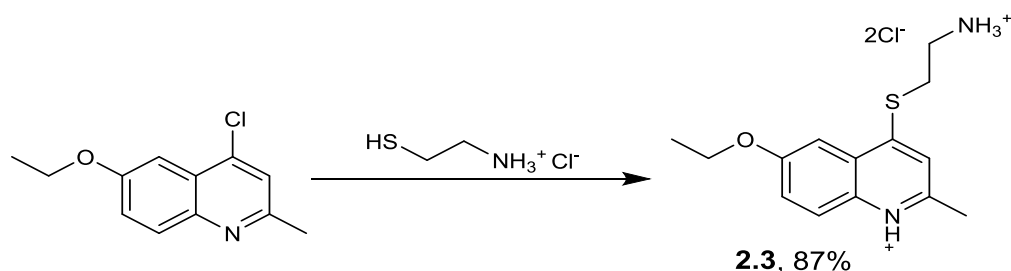


Рисунок 3.3 – Синтез дигідрохлориду 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Для проведення синтезу, розчинили 2 г 4-хлоро-6-етокси-2-метилхінолін у 15 мл діоксану, та нагріли на піщаній бані до кипіння. Солянокислий цистеамін масою 1,03 г розчинили у 1 мл води та додали 2 краплі хлоридної кислоти, нагріли до кипіння. Потім злили обидва розчини і прокип'ятили 5 хв. Залишили висихати речовину, при цьому спостерігалось помутніння та деяка кількість маслоподібного осаду. Залишили колбу до охолодження і відстоювання для кристалізації речовини. У результаті синтезу отримали дигідрохлорид 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1амін, сполуку 2.3 блідо-жовтого кольору з виходом речовини 87%.

3.3 Результати досліджень фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук

З метою ідентифікації речовин було проведено тонкошарову хроматографію у двох системах хлороформ-метанол та оцтова кислота-вода. Розраховане чисельне значення R_f , яке представлено у табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Результати хроматографічних досліджень

Показник R_f	Сполука 2.1	Сполука 2.2	Сполука 2.3
1	2	3	4
Система: хлороформ- метанол	0*	0,61	0,68
Система: оцтова кислота-вода	Синтез А: 0,4 Синтез Б: 0,41	0,51	0,62

Примітка. * - система не підійшла для даної сполуки

Хроматографічний аналіз підтвердив чистоту синтезованих сполук. Це було підтверджено наявністю тільки однієї плями у кожному випадку, яка була рівномірно забарвлена.

Для ідентифікації отриманих сполук була проведена спектроскопія ЯМР на протонах (^1H), дані якої наведено у додатку (Додаток Б (рис. Б 1, рис. Б 2, рис. Б 3, рис. Б 4)), порівняльна характеристика теоретичних і практичних спектрів наведена у Додатку Б (табл. Б 1, табл. Б 2, табл. Б 3, табл. Б 4).

Порівнюючи результати ЯМР спектрів, для синтезу сполук дигідрохлоридів 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-амінів, можна зробити висновок що синтез пройшов вдало для сполуки отриманої варіант Б.

У синтезу Б наявний сигнал характерний для гетероциклів, а у сполуки отриманої синтезом А тільки в слідових кількостях. Сигнал характерний для аміно групи, наявний на обох спектрах. Також наявні сигнали характерні для протонів розташованих біля сірки (SCH_2) у вигляді квартету, та для протонів які входять до аміно групи. Тож, можемо зробити висновок, що реакція пройшла вдало у синтезу Б коли зменшили кількість води та збільшили час експозиції.

Температуру плавлення отриманих сполук було визначено капілярним методом. Результати даних досліджень наведені у табл. 3.3.

Таблиця 3.3 – Значення температури плавлення (теоретичне ChemOffice 15.0 і практичне значення)

Сполука	Т пл., $^{\circ}\text{C}$ (розкладу*)	
	практична	теоретична
1	2	3
2.1	Синтез А: 135 Синтез Б: 120	243
2.2	88	270
2.3	192*	282

Був проведений якісний функціональний аналіз, на функціональні групи, що входять до складу досліджуваних речовин, результати наведено у табл. 3.4.

Таблиця 3.4 – Результати функціонального аналізу

Якісна реакція	Що спостерігалось	Сполуки, у яких спостерігалось
1	2	3
на сірку	почорніння на фільтрувальному папері	2.1, 2.2, 2.3
на первинні аміни	забарвлення розчину у жовтий колір	2.1, 2.2, 2.3
на галогени	забарвлення полум'я у зелений колір	2.1, 2.2, 2.3

3.4 Прогнозована токсичність та прогноз ключових для радіопротекторної дії активностей

Передбачення вірогідності прояву речовиною конкретних видів біологічної активності дозволяють визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної речовини, і які речовини з тих, що є в розпорядженні дослідника найімовірніше проявлять необхідні ефекти [15-19]. Основа для такого передбачення пов'язана з твердженням – «Біологічна активність речовини є функцією її біологічної структури». Отже, прогноз здійснюється на основі структурної формули хімічної сполуки і може бути виконаний на етапі планування синтезу. Із теоретично можливих будуть відібрані найбільш вірогідні базові структури нових сполук з необхідною біологічною дією, яка найбільш задовольняє поставленим задачам. Базуючись на даних комп'ютерного прогнозу, дослідник може виявити нові ефекти і механізми дій для раніше вивчених речовин.

Результати попередньої оцінки загального біологічного потенціалу сполук наведені у табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Результати прогнозу біологічної активності

№	Прогнозована токсичність (LD ₅₀ , (мг/кг))		PASS-прогноз біологічної активності		
	Gusar IP	Gusar Oral	Pa	Pi	Активність
2.1	199,5	873,94	2. 0,258 3. 0,379 4. 0,221	2. 0,237 3. 0,149 4. 0,127	1. free radical scavenger, 2. oxygen scavenger, 3. membrane integrity agonist, 4. radioprotector, 5. embryotoxicity, 6. teratogenicity
2.2	451,9	2340	1. 0,264 2. 0,354 3. 0,330 4. 0,335	1. 0,040 2. 0,126 3. 0,176 4. 0,069	1. free radical scavenger, 2. oxygen scavenger, 3. membrane integrity agonist, 4. radioprotector, 5. embryotoxicity, 6. teratogenicity
2.3	356,6	1253	1. 0,221 2. 0,321 3. 0,376 4. 0,348	1. 0,061 2. 0,156 3. 0,151 4. 0,064	1. free radical scavenger, 2. oxygen scavenger, 3. membrane integrity agonist, 4. radioprotector, 5. embryotoxicity, 6. teratogenicity

Примітки:

1. free radical scavenger (пастка вільних радикалів),
2. oxygen scavenger (пастка активних форм кисню),
3. membrane integrity agonist (мембранопротектор),
4. radioprotector (радіопротектор),
5. embryotoxicity (ембріотоксичність),
6. teratogenicity (тератогенність).

Комп'ютерний прогноз біологічної дії показав імовірність прояву антирадикальної, радіопротекторної та антиоксидатної активності та не високу токсичність на двох моделях.

4 ОХОРОНА ПРАЦІ ТА БЕЗПЕКА В НАДЗВИЧАЙНИХ СИТУАЦІЯХ

Тема моєї кваліфікаційної роботи «S-гетерилмодифіковані похідні ендогенних тіолів: синтез та ідентифікація». Дослідження проводились в лабораторії біотехнології фізіологічно активних речовин (313 аудиторія, III навчального корпусу біологічного факультету Запорізького національного університету).

Перед початком роботи зі мною був проведений інструктаж з охорони праці та пожежної безпеки моїм науковим керівником за інструкцією №60, №62, які представлені в лабораторії.

Всі правила безпеки нами під час виконання роботи були дотримані.

Основними небезпечними та шкідливими факторами, забруднювачами повітря були: неорганічні та органічні сполуки (кислоти, луги, органічні розчинники), робота з електроприладами, з електронагрівачами, з персональним комп'ютером [68].

Вимоги до безпечного проведення робіт в лабораторії.

За правилами техніки безпеки, жодна людина не повинна працювати в хімічній лабораторії одна. Виконання моєї кваліфікаційної роботи проходило під чітким керівництвом наукового керівника.

Для забезпечення складу повітря робочої було передбачено: проведення робіт з хімічними речовинами у витяжній шафі; використання природної вентиляції.

Виробничий шум та виробничі вібрації.

Єдиним джерелом шуму в лабораторії є витяжна шафа, її шум не перевищує допустимі норми і не заважає при роботі.

Джерелом вібрації в умовах лабораторії є робота витяжної шафи. Вібрації, які вона викликала не перевищували допустимі норми і не заважали роботі.

При роботі зі шкідливими та небезпечними хімічними речовинами необхідно працювати у спеціальному одязі (бавовняному халаті, спеціальному фартусі,

бавовняному ковпаку), спеціальному взутті (шкіряному взутті) та у інших засобах індивідуального захисту (захисних окулярах, респіраторі ШБ «Пелюстка», гумових рукавичках).

Необхідно дотримуватися вимог санітарних норм та особистої гігієни: приступати до роботи тільки у засобах індивідуального захисту; прийняти та утримувати на протязі зміни робоче місце у чистоті й порядку; зберігати та приймати їжу тільки у відведених місцях; зберігати харчові продукти, в тому числі й молочні, що видаються на підприємстві, в холодильниках, які використовуються тільки з цією метою; після роботи вимити забруднені частини тіла.

Вимоги перед початком роботи.

Перед початком роботи необхідно одягти засоби індивідуального захисту. Включити систему припливно-витяжної вентиляції за 10-15 хв. до початку роботи. На робочому місці повинні бути тільки необхідні для виконання конкретної роботи реактиви, прилади, обладнання.

Перед роботою необхідно перевірити справність приладів та обладнання, включити загальнообмінну припливно-витяжну вентиляцію і при необхідності вентиляцію у витяжній шафі.

При виявлених несправностях обладнання та засобів колективного захисту сповістити керівника робіт та не приступати до роботи до усунення виявлених несправностей.

Вимоги безпеки під час роботи [69].

Усі 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 загальнообмінній вентиляції, що працює, із застосуванням засобів індивідуального захисту.

Змішування або розведення хімічних речовин, що супроводжуються виділенням тепла слід виконувати в термостійкому або порцеляновому посуді.

При нагріванні рідини у пробірці необхідно спрямовувати її у бік від себе і осіб, які знаходяться поруч. При збовтуванні розчину у колбах, пробірках

закривати їх тільки пробками. Не здійснювати відбір дрібних порцій речовин безпосередньо з великих бутлів, бочок.

У лабораторії не повинні: залишати запалені пальники та інші нагрівальні прилади без нагляду; зберігати будь-які речовини невідомого походження без напису та етикеток; зливати відпрацьовані ефір, бензен та ін., відходи кислот, луги тільки у спеціальну тару.

Вимоги безпеки при роботі зі скляним посудом: при збиранні скляних приладів, окремих частин гумових трубок необхідно захищати руки рушником; необхідно стежити за відповідністю марки скла характеру роботи, що проводиться; скляний посуд не застосовувати для роботи при підвищеному тиску; при перенесенні посудин з гарячою рідиною слід посудину брати рушником двома руками, підтримуючи однією рукою дно.

Вимоги безпеки при роботі з легкозаймистих рідин (ЛЗР) та горючих рідин ГР.

Для нагрівання ЛЗР та ГР не використовувати відкрите полум'я. Нагрівання невеликих кількостей ГР виконувати тільки на водяній бані та електроплитах, що закриті. Роботи з ними повинні виконуватись тільки у витяжній шафі, що пристосована для цієї роботи, у невеликих кількостях, загальнообмінній вентиляції, що працює та електроприладах, що вимкнуті, і газових пальників.

ЛЗР та ГР можна переносити у щільно закритому посуді, розміщеному спеціальному металевому ящику з ручками. Розлиті ЛЗР необхідно засипати піском. Забруднений пісок необхідно збирати тільки дерев'яною лопатою або совком. Хімічний посуд, в якому виконувались роботи з ЛЗР і ГР, після проведення роботи повинні негайно промивати гарячою водою.

Вимоги безпеки при роботі з їдкими та отруйними речовинами.

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

Для приготування розчинів кислот, кислоти необхідно приливати у воду

тонкою цівкою при безперервному перемішуванні, а не навпаки.

Роботи у лабораторії повинні проводитись тільки на справному електрообладнанні. При виявленні дефектів в ізоляції приводів, несправності рубильників, штепселів, розеток, вилок та ін. апаратури слід негайно повідомити черговому електрику.

Треба використовувати тільки переносні лампи з напругою 36 В у сухих приміщеннях і 12 В у приміщеннях з підвищеною небезпекою ураження електрострумом.

У випадках припинення подачі електроенергії всі електроприлади повинні бути знеструмлені.

Вимоги безпеки під час роботи у витяжній шафі.

Перед початком роботи необхідно перевірити наявність тяги.

Зачинити всі відділення витяжної шафи створами, крім тієї, де буде проводитися робота, опустити створку нижче рівня обличчя, але не нижче 0,4 м.

Всі роботи, пов'язані з можливістю виділення вибухопожежонебезпечних парів та газів, повинні проводитися у витяжних шафах і при припливно-витяжній вентиляції, що працює.

При виявленні під час роботи несправностей на робочому місці, в обладнанні та засобах колективного захисту зупинити роботу, вимкнути обладнання, прилади. Повідомити про це керівника робіт та без його вказівки роботу не відновлювати.

Вимоги після закінчення роботи: вимкнути обладнання, газові пальники, електроприлади, закрити газ, воду, вимкнути електроенергію; усунути вогненебезпечні речовини у сховище; прибрати робоче місце; ключі здати в установлене місце.

Правила електробезпеки.

В хімічній лабораторії слід користуватися електронагрівачами закритого типу та ін. електричним обладнанням тільки заводського виготовлення.

Вимоги безпеки в екстремальних ситуаціях.

Перша медична допомога.

При ураженні електрострумом потерпілого звільняють від контакту з електрострумом, якщо це не зроблено раніше.

Виключають джерело електроживлення, а якщо це неможливо, те скидають обірваний провід дерев'яним сухим ціпком.

При зупинці подиху, проводять штучне дихання, вводять серцеві та серцево-судинні засоби (0,1%-ий розчин адреналіну – 1 мл, 0,1%-ий розчин кордіаміну – 2 мл, 10%-ий розчин кофеїну – 1 мл підшкірно), засоби, що стимулюють подих (1%-ий розчин лобеліну – 1 мл внутрішньовенно чи повільно внутрішньом'язово).

Накладають стерильну пов'язку на електроопікову рану. Штучне дихання не припиняють протягом тривалого часу.

При зупинці серця – непрямий масаж серця, внутрішньосерцеве введення розчину адреналіну та 10%-ого розчину кальцію хлориду. Госпіталізація: транспортування лежачи на носилках в опікове чи хірургічне відділення.

Отруєння лугами.

Причини: попадання лужних сполук натрію та калію, які є у регенеративній речовині, у дихальні шляхи.

Ознаки: неприємний лужний смак у роті, кашель, різка печія слизових оболонок очей, гортані, біль за грудиною, розширення зіниць, різка слабкість, загальні судоми.

Допомога: забезпечити потерпілому приплив свіжого повітря, вивільнити його від одягу, який утруднює дихання, дати понюхати нашатирний спирт. У разі припинення дихання необхідно проводити штучне дихання.

Опіки шкіри.

При опіках I та II ст. слід негайно покласти на вражене місце примочку зі спиртом, горілкою, одеколоном або слабким розчином калію перманганату. Спирт та його похідні стримують подальше руйнування клітини і водночас знезаражують місце ушкодження. При опіках III-IV ст. на вражені місця накладають стерильні пов'язки. При великих опіках використовують чисті,

випрасувані простирадла. Потерпілого слід напоїти чаєм або мінеральною водою та терміново доставити до лікарні.

Перелік негайних заходів при сильних опіках:

- 1) перевірити дихання і роботу серця. Якщо відсутнє дихання чи пульс, негайно починайте штучне дихання рот в рот та масаж серця;
 - 2) перевірити, чи не перебуває потерпілий в шоці;
 - 3) негайно опустити попечену частину тіла на 10 хв. в чисту воду. Якщо немає достатньої кількості води, накрити опік намоченим тампоном;
 - 4) промити рану водою та зав'язати грубою сухою пов'язкою.
- Потерпілому можна дати знеболюючі пігулки. Ніколи не змазуйте рану кремом чи маззю. Вони створюють тверду шкірку поверх опіку, яка може відкрити рану. Використовувати необхідно дезинфікуючі розчини: фурациліну та калію перманганату (1:5000), 3-4 рази на добу.

При важких опіках – ковток гарячої кави чи чаю допоможе відновити втрачену рідину та заспокоїть потерпілого.

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

Загорання в лабораторії слід відразу ліквідувати.

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

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

Починаючи працювати на ПК, необхідно пам'ятати, що це дуже складна апаратура, яка потребує акуратного та обережного ставлення до неї, високої самодисципліни на всіх етапах її експлуатації.

Забороняється: торкатися екрана, тильного боку дисплея, проводів живлення та заземлення, з'єднувальних кабелів; порушувати порядок увімкнення й вимикання апаратних блоків; класти на апаратуру сторонні

предмети; працювати на комп'ютері у вологому одязі та вологими руками; палити в приміщенні, де знаходяться комп'ютери.

Під час роботи на комп'ютері необхідно: суворо дотримуватися інструкції з експлуатації апаратури; працювати на клавіатурі чистими сухими руками, не натискаючи на клавіші без потреби чи навмання; працювати з флеш-пам'ять USB, оберігати її від ударів, дії магнітного поля й тепла, правильно вставляти флеш-пам'ять USB у дисковод; коректно завершувати роботу з тим чи іншим програмним засобом.

У разі появи запаху горілого, самовільного вимикання апаратури, незвичних звуків треба негайно вимкнути комп'ютер. Не можна працювати на комп'ютері при недостатньому освітленні, високому рівні шуму тощо.

Під час роботи комп'ютера, екран дисплея є джерелом електромагнітного випромінювання, яке руйнує зір, викликає втому, знижує працездатність. Через це треба, щоб очі користувача знаходилися на відстані 60-70 см від екрана, а безперервна робота за комп'ютером тривала не більше 25 хв. для дітей та 40-45 хв. для дорослих.

Напруга живлення ПК (220 В) є небезпечною для життя людини. У конструкції блоків комп'ютера, міжблочних з'єднувальних кабелів передбачена достатньо надійна ізоляція від струмопровідних ділянок. Користувач має справу лише з декількома вимикачами живлення. В практичній роботі можуть зустрічатись непередбачені ситуації, і щоб вони не стали небезпечними для користувача, необхідно знати та чітко виконувати ряд правил техніки безпеки.

Особливо уважним треба бути під час роботи з дисплеєм. Електронно-променева трубка якого, використовує високу напругу та є джерелом електромагнітного випромінювання. Неправильне поводження з дисплеєм та ін. електронною апаратурою може призвести до важких уражень електричним струмом, спричинити загоряння апаратури [70-71].

Отже, завдяки ретельному виконанню правил техніки безпеки та високим знанням, отриманим під час вивчення дисципліни «Основи охорони праці в

галузі» під час виконання кваліфікаційної роботи магістра не сталося жодної надзвичайної ситуації.

ВИСНОВКИ

1. Проведено квантово-хімічні розрахунки S-заміщених цистеаміну. За допомогою пакету програм ChemOffice 15.0 та ACDLabs було *in silico* розраховано такі фізичні властивості, як logP, logD, pK, ЯМР-спектри, температуру плавлення. Комп'ютерний прогноз біологічної дії показав імовірність прояву антирадикальної, радіопротекторної та антиоксидатної активності.
2. Реакціями нуклеофільного заміщення синтезовано 3 сполуки, що є S-заміщеними цистеаміну: дигідрохлорид 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін, дигідрохлорид 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-амін, дигідрохлорид 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл) тіо)етан-1-амін.
3. Проведено ідентифікацію синтезованих сполук на основі результатів тонкошарової хроматографії та якісних реакцій на первинну аміногрупу, атом Сульфур, атом Хлору.
4. Визначено фізико-хімічні показники та спектральні дані синтезованих сполук: теоретично (за допомогою хімічного софту: logP, logD, температуру плавлення, ^1H ЯМР), та експериментально (температура плавлення, R_f , ^1H ЯМР). Проведено порівняльний аналіз теоретично та практично отриманих фізико-хімічних та спектральних даних.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Актуальним питанням є вивчення залежності біологічної активності сполук від їх структури.

Зацікавленість до глибшого вивчення біологічних властивостей наведених гетеросистем та її похідних виросла в останній час у зв'язку з тим, що вони є доступними, реакційно спроможними і досить перспективними синтонами для синтезу різноманітних біологічно активних речовин.

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

«Біоорганічна хімія» – для студентів бакалаврів.

«Хімія лікарських засобів» – для студентів магістрів.

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие по фармакопее для врача. Москва : Новая волна. 2012. 1216 с.
2. Ridley R. G. Medical need, scientific opportunity and the drive for antimalarial drugs. *Nature*. 2002. Vol. 415. P. 686.
3. Kumar N., Singh R., Rawat D. S. Tetraoxanes: synthetic and medicinal chemistry perspective. *Med. Res. Rev.* 2012. Vol. 32. P. 581-610.
4. Бражко О. А. Біологічно активні похідні хіноліну та акридину з азото- та сірковмісними функціональними групами. Дисертація д-ра біол. наук : 02.00.10 / Олександр Анатолійович Бражко; Ін-т біоорг. хімії та нафтохімії НАН України. Київ, 2005. 456 с.
5. Корнет М. М. Біологічна активність похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну та їх структурних аналогів. Дисертація к. б. н.: 02.00.10, Нац. акад. наук України, Ін-т біоорган. хімії та нафтохімії. К., 2012. 220 с.
6. Kornet M. M., Brazhko O. A., Zavgorodniy M. P., Balyura V. V. Svitlychna K. M., Humenna H. A. S,N-modified aminothiols as potential antiradiation agents. *Сучасні проблеми біології, екології та хімії* : Збірник матеріалів VI Міжнародної науково-практичної конференції. Запоріжжя: поліграфічний центр «CopyArt», 2020. 202 с.
7. Бражко О. А., Омелянчик Л. О., Завгородній М. П., Мартиновський О. О. Хімія та біологічна активність 2(4)-тіохінолінів і 9-тіоакридинів : монографія. Запоріжжя : ЗНУ, 2012. 236 с.
8. Bongarzone S., Bolognesi M. L. The concept of privileged structures in rational drug design: focus on acridine and quinoline scaffolds in neurodegenerative and protozoan diseases. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2011. Vol. 6. № 3. P. 251-268.

9. Fallah-Mehrjardi M. Friedlander synthesis of poly-substituted quinolines: A mini review. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2017. Vol. 14. №3. P. 187-196.
10. Mphahlele M. J., Lesenyeho L. G. Halogenated quinolines as substrates for the palladium-catalyzed cross-coupling reactions to afford substituted quinolones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2013. Vol. 50. №1. P. 1-16.
11. Guo Z., Yan C., Zhu W.H. High-Performance Quinoline-Malononitrile Core as a Building Block for the Diversity-Oriented Synthesis of AIEgens. *Angewandte Chemie-International Edition*. 2020. Vol. 59. №25. P. 9812-9825.
12. Madapa S., Tusi Z., Batra S. Advances in the syntheses of quinoline and quinoline-annulated ring systems. *Current Organic Chemistry*. 2008. Vol. 12. №13. P. 1116-1183.
13. Strekowski L. Synthesis of quinolines and acridines by the reaction of 2-(perfluoroalkyl)anilines with lithium and Grignard reagents. *Heterocyclic Communications*. 2015. Vol. 21. №3. P. 145-151.
14. Kozlov N. G., Gusak K. N., Kadetskii A. P. Development of the catalytic synthesis of compounds of the quinoline series (the N. S. Kozlov reaction) (review). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2010. Vol. 46. №5. P. 505-528.
15. Mahajan A., Chundawat T. S. Review on the Role of the Metal Catalysts in the Synthesis of Pharmacologically Important Quinoline Substrate. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2019. Vol. 16. №7. P. 631-652.
16. Mandewale M. C. Developments in quinoline synthesis: A review. *Heterocyclic Letters*. 2015. Vol. 5. №3. P. 475-488.
17. Zhang J. R. Advances in Radical Oxidative CH Alkylation of N-Heteroarenes. *Chinese Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 35. №3. P. 271-279.
18. Silveira Pinto L. S., Alves Vasconcelos T. R., Souza M.V.N. Eco-friendly methodologies for the synthesis of quinoline nucleus. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2019. Vol. 16. №6. P. 602-608.

19. Kumari L. Synthesis and Biological Potentials of Quinoline Analogues: A Review of Literature. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*. 2019. Vol. 16. №7. P. 653-688.
20. Mahajan A., Arya A., Chundawat T. S. Green synthesis of silver nanoparticles using green alga (*Chlorella vulgaris*) and its application for synthesis of quinolines derivatives. *Synthetic Communications*. 2019. Vol. 49. №15. P. 1926-1937.
21. Duc D. X. Recent Progress in the Synthesis of Quinolines. *Current Organic Synthesis*. 2019. Vol. 16. №5. P. 671-708.
22. Nainwal L. M. Green recipes to quinoline: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 164. P. 121-170.
23. Li L. H., Niu Z. J., Liang Y. M. Organocatalyzed synthesis of functionalized quinolones. *Chemistry-an Asian Journal*. 2020. Vol. 15. № 2. P. 231-41.
24. Furumoto S. F-18-Labeled 2-Arylquinoline derivatives for tau imaging: chemical, radiochemical, biological and clinical features. *Current Alzheimer Research*. 2017. Vol. 14. №2. P. 178-185.
25. Kulkarni P. V. Quinoline-n-butylcyanoacrylate-based nanoparticles for brain targeting for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2010. Vol. 2. №1. P. 35-47.
26. Czaplinska B., Spaczynska E., Musiol R.. Quinoline Fluorescent Probes for Zinc from Diagnostic to Therapeutic Molecules in Treating Neurodegenerative Diseases. *Medicinal Chemistry*. 2018. Vol. 14. №1. P. 19-33.
27. Chelucci G., Porcheddu A. Synthesis of Quinolines via a Metal-Catalyzed Dehydrogenative N-Heterocyclization. *Chemical Record*. 2017. Vol. 17. № 2. P. 200-216.
28. Bharate J. B., Vishwakarma R. A., Bharate S. B. Metal-free domino one-pot protocols for quinoline synthesis. *Rsc Advances*. 2015. Vol. 5. № 52. P. 420-453.

29. Singh D. Structural Diversity Attributed by Aza-Diels-Alder Reaction in Synthesis of Diverse Quinoline Scaffolds. *Current Organic Chemistry*. 2019. Vol. 23. № 8. P. 920-958.
30. Chu X. M. Quinoline and quinolone dimers and their biological activities: An overview. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 161. P. 101-117.
31. Weyesa A., Mulugeta E. Recent advances in the synthesis of biologically and pharmaceutically active quinoline and its analogues: a review. *Rsc Advances*. 2020. Vol. 10. №35. P. 20784-20793.
32. Lei M. Radiolabelled Quinoline Derivatives for the PET Imaging of Peripheral Benzodiazepine Receptor. *Current Medical Imaging*. 2012. Vol. 8. №4. P. 302-307.
33. Anjali, Pathak D., Singh D. Quinoline: a diverse therapeutic agent. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2016. Vol. 7. № 1. P. 1-13.
34. Musiol R. Styrylquinoline – a versatile scaffold in medicinal chemistry. *Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 16. № 2. P. 141-154.
35. 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. №8. P. 617-697.
36. Santos F. A., Rao V. S. N. Study of the Anti-pyretic Effect of Quinine, an Alkaloid Effective Against Cerebral Malaria, on Fever Induced by Bacterial Endotoxin and Yeast in Rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1998. № 50(2). P. 225-229.
37. Mukherjee S., Pal M. Quinolines: a new hope against inflammation. *Drug Discovery Today*. 2013. Vol. 18. № 7-8. P. 389-398.
38. Naidoo S., Jeena V. Synthesis of 2,4-Disubstituted quinoline derivatives via A(3)-Coupling: An ecoscale evaluation. *Synthesis-Stuttgart*. 2017. Vol. 49. №12. P. 2621-2631.

39. Mukherjee S., Pal M. Medicinal chemistry of quinolines as emerging anti-inflammatory agents: An overview. *Current Medicinal Chemistry*. 2013. Vol. 20. № 35. P. 4386-4410.
40. Zajdel P. Quinoline- and isoquinoline-sulfonamide analogs of aripiprazole: novel antipsychotic agents. *Future Medicinal Chemistry*. 2014. Vol. 6. №1. P. 57-75.
41. Prajapati S. M. Recent advances in the synthesis of quinolines: a review. *Rsc Advances*. 2014. Vol. 4. № 47. P. 24463-24476.
42. Jégou G., Jenekhe S.A., Highly Fluorescent Poly (AryleneEthynylene) s Containing Quinoline and 3-Alkylthiophene. *Macromolecules*. 2001, Vol. 34. P. 7926-7928.
43. Cnubben N. H. P., Wortelboer H. M., Van Zanden J. J., Rietjens I. M. C. M., Van Bladeren P. J. Expert Opin. *Drug Metab.&Toxicol*. 2005. Vol. 1. P. 219.
44. Українець І. В., Моспанова Е. В., Головченко О. С. та ін. Синтез, строение и противотуберкулезная активность N-R-амидов 4-гидрокси-1-изобутил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоновой кислоты. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2011. Т. 9, № 2 (34). С. 38–43.
45. Jayakumar K. Natarajan, John N. Alumasa, Kimberly Yearick et al. 4-N-, 4-S-, and 4-O-Chloroquine Analogues: Influence of Side Chain Length and Quinolyl Nitrogen pKa on Activity vs Chloroquine Resistant Malaria. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2008. V. 51, № 12. P. 3466–3479.
46. Генчева В. І., Омелянчик Л. О., Завгородній М. П. та ін. Створення потенційного нейропротектора (В-34) на основі 3-(8-метокси-2- метилхінолін-4-ілтіо)-2-гідроксипропанової кислоти. *Вісник Запорізького національного університету*. 2015. № 1. С. 164–173
47. Лабенська І. Б. Прогноз біологічної активності сполук як основа для пошуку нових біорегуляторів в ряду N-ацильних похідних S-(2- метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну. *Пит. біоіндикації та екології*. 2013. Вип. 18, № 2. С. 314-324.

48. Узленкова Н. Е., Бражко О. А., Корнет М. М. та ін. Вивчення потенційних радіопротекторів S-гетерилмодифікованих тіолів. *Укр. радіол. журн.* 2014. Т. XXII, вип. 1. С. 56–61.
49. Ліханова Н. В. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей алкіламідів 1-R-4-гідрокси-2-оксохінолін-3-карбонових кислот: автореф. дис. канд. фарм. наук: 12.00.02 / Нац. фармац. акад.-я. Харків, 2000. 19 с.
50. 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 acid. *Science Review*. 2017. № 7(7). P. 8-10.
51. Карцев В. Г., Толстиков Г. А. Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды. Москва : Иридиум-пресс, 2001. Т. 1. 602 с.
52. Корнет М. М. Аналгетична активність похідних S-(хінолін-4-іл)-L-цистеїну та їхніх структурних аналогів. *Вісник ЗНУ. Серія : Біологічні науки.* 2015. № 1. С. 174-183.
53. Лабенська І. Б. Біологічна активність N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну: автореф. дис. канд. біол. наук : 02.00.10. Запоріжжя, 2010. 22 с.
54. Бражко О. О., Омелянчик Л. О., Лабенська І. Б. та ін. Синтез і біологічна активність нових похідних 6-бromo-2-метил-4-сульфанілхінолінів. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2014. № 2. P. 15-22.
55. Omelianchuk L., Brazhko O., Labenska I., Zavgorodniy M., Petruscha Yu. Biological activity and physicochemical properties N-acid derivatives S-(2-methylquinolin-4-yl)-L-cysteine : monograph. Zaporizhzhia National University : Zaporizhzhya, 2018.
56. Корнет М. М. Біологічна активність деяких S-(хінолін-4-іл)заміщених цистеїну. *Медична хімія.* 2007. Т.9, № 2. С. 65-69.
57. Омелянчик Л. О. Пошук біологічно активних речовин на основі S-(хінальдиніл-4)-L(-)-цистеїну. *Вісник ЗНУ.* 1999. № 1. С. 190-193.

58. Омелянчик Л. О. Пошук біорегуляторів з антиоксидантною дією серед S-похідних 4-меркаптохінолінів. *Ukrainica Bioorganica Acta*. 2007. № 2. С. 17-24.
59. Лабенська І. Б. Біологічна активність нових S-гетерилзаміщених ацетилцистеїну. *Вісник ЗНУ*. 2005. № 1. С. 113-119.
60. Лабенська І. Б. Біологічна активність N-ацильних похідних S-(2-метилхінолін-4-іл)-L-цистеїну: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / Лабенська І.Б. Запоріжжя, 2010. 22 с.
61. Генчева В. І. Біологічна активність S-заміщених похідних 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук / В.І. Генчева. Київ, 2008. 21 с.
62. Губський Ю. И. Антирадикальные и антиокислительные свойства нестероидных противовоспалительных средств производных пиридинкарбоновых кислот. *Український біохімічний журнал*. 1999. Т. 71, № 5. С. 85-89.
63. Sharma R. K., Agarwal A. Role of reactive oxygen species in male infertility (Review). *Urology*. 1996. Vol. 48. P. 835-850.
64. Торопцева М. В. Роль оксидативного стресса в патогенезе различных форм мужского бесплодия: автореф. дис. ...канд. мед наук / М. В. Торопцева. Москва, 2009. 21 с.
65. Agarwal A., Ikemoto I., Loughlin K. R. Relationship of sperm parameters to levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J. Urol.* 1994. Vol. 152. P. 107-110.
66. Клочков В. В., Каратаева В. В., Каратаева Ф. Х. Конспекты лекций. ЯМР высокого разрешения в органической и биоорганической химии. Казань : КГУ, 2013. 164 с.
67. Корнет М. М. Фізичні методи в біології : навчально-методичний посібник для здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра напряму підготовки «Біологія». Запоріжжя : ЗНУ, 2015. 102 с.
68. Корнет М. М., Бражко О. А., Дерев'янко Н. П., Завгородній М. П. Фізичні методи дослідження речовин : навчально-методичний посібник для

здобувачів ступеня вищої освіти бакалавра напряму підготовки «Хімія». Запоріжжя : ЗНУ, 2016. 120 с.

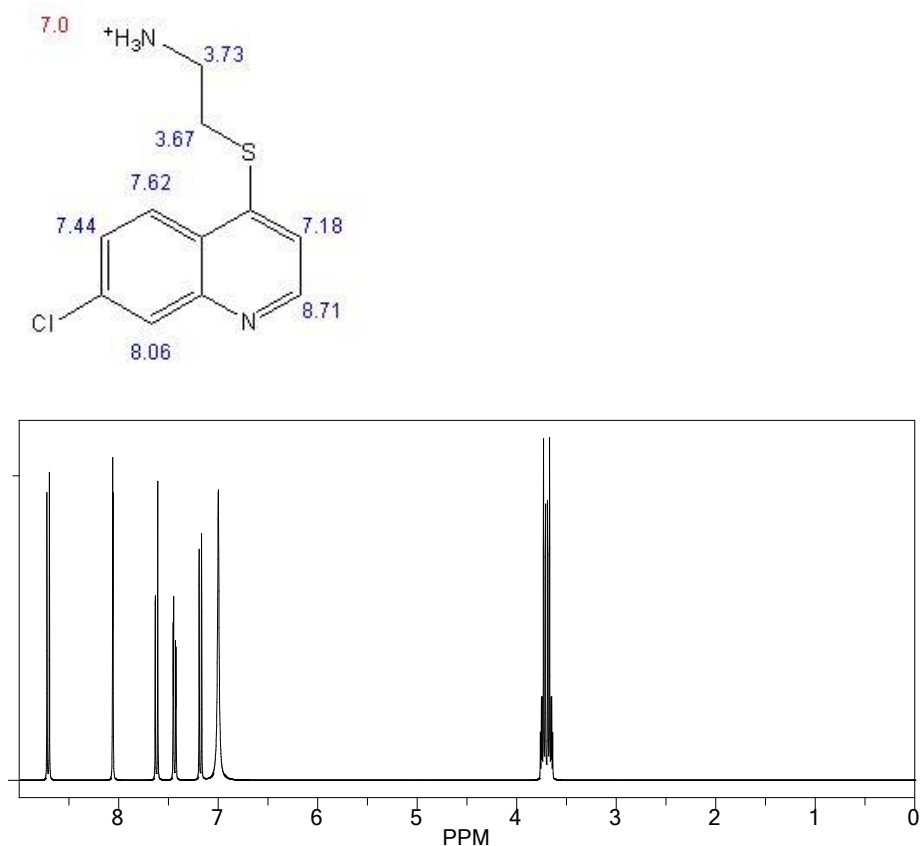
69. Продукты химические органические. Методы определения интервала температуры плавления : ГОСТ 18995.4-73. Москва : Министерство химической промышленности, 2009. 14 с.

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

71. Запорожець О. І., Протоєрейський О. С., Франчук Г. М., Боровик І. М. Основи охорони праці : підручник. Київ : Центр учбової літератури», 2017. 264 с.

ДОДАТКИ

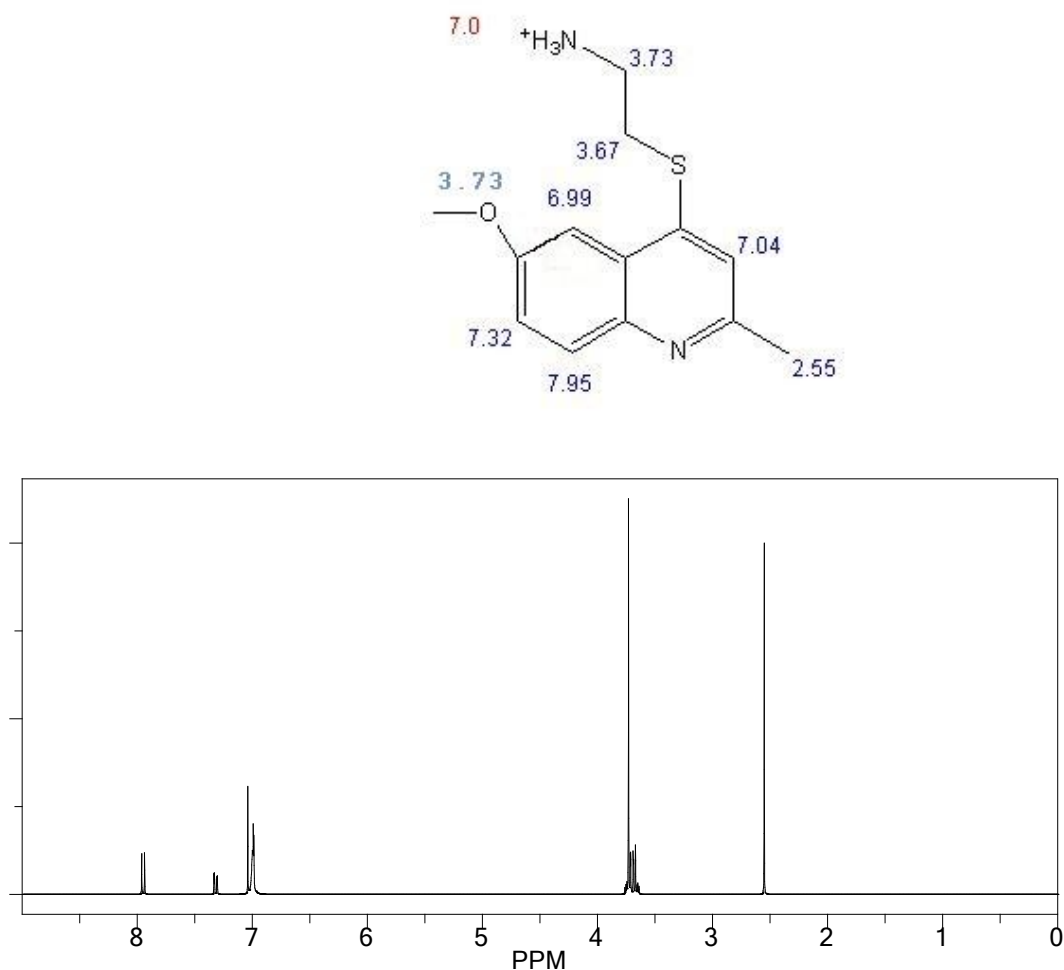
ДОДАТОК А



Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH	7.44	7.43	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 2-naphthalene
		0.01	1 -Cl from 1-benzene
CH	8.06	8.05	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 2-naphthalene
		0.01	1 -Cl from 1-benzene
CH	7.62	7.68	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 2-naphthalene
		-0.06	1 -Cl from 1-benzene
CH	8.71	8.81	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 2-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 4-pyridine, in DMSO
		-0.10	1 -S-C from 1-benzene
CH	7.18	7.26	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 2-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 4-pyridine, in DMSO
		-0.08	1 -S-C from 1-benzene
CH2	3.67	1.37	methylene
		1.60	1 alpha -S-C*R
		0.70	1 beta -Np
CH2	3.73	1.37	methylene
		2.00	1 alpha -Np
		0.36	1 beta -S-C*R
NH3+	7.0	7.00	ammonium

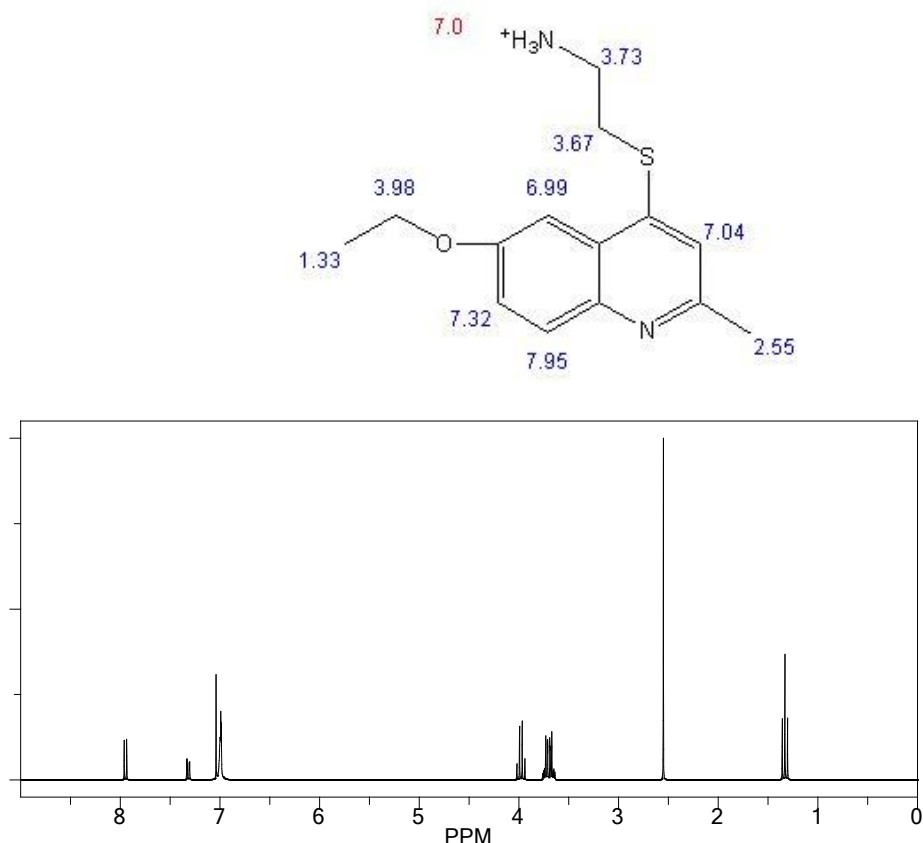
Рисунок А. 1 – Теоретичне зображення ЯМР-спектру для дигідрохлориду
2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну



Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH	7.32	7.61	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		-0.28	1 -OC from 2-naphthalene
		-0.01	1 -C from 2-naphthalene
CH	7.95	8.05	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		-0.07	1 -OC from 2-naphthalene
		-0.03	1 -C from 2-naphthalene
CH	6.99	7.68	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		-0.70	1 -OC from 2-naphthalene
		0.01	1 -C from 2-naphthalene
CH	7.04	7.26	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		0.00	1 -OC from 2-naphthalene
		-0.14	1 -C from 2-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 4-pyridine, in DMSO
		-0.08	1 -S-C from 1-benzene
CH2	3.67	1.37	methylene
		1.60	1 alpha -S-C*R
		0.70	1 beta -Np
CH2	3.73	1.37	methylene
		2.00	1 alpha -Np
		0.36	1 beta -S-C*R
NH3+	7.0	7.00	ammonium
CH3	2.55	0.86	methyl
		1.69	1 alpha -1:C*N*C*C*C*1
CH3	3.73	0.86	methyl
		2.87	1 alpha -O-1:C*C*C*C*C*1

Рисунок А. 2 – Теоретичне зображення ЯМР-спектру для дигідрохлориду
2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну



Protocol of the H-1 NMR Prediction:

Node	Shift	Base + Inc.	Comment (ppm rel. to TMS)
CH	7.32	7.61	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		-0.28	1 -OC from 2-naphthalene
		-0.01	1 -C from 2-naphthalene
CH	7.95	8.05	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		-0.07	1 -OC from 2-naphthalene
		-0.03	1 -C from 2-naphthalene
CH	6.99	7.68	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		-0.70	1 -OC from 2-naphthalene
		0.01	1 -C from 2-naphthalene
CH	7.04	7.26	quinoline
		?	1 unknown substituent(s) from 1-naphthalene
		0.00	1 -OC from 2-naphthalene
		-0.14	1 -C from 2-naphthalene
		?	1 unknown substituent(s) from 4-pyridine, in DMSO
		-0.08	1 -S-C from 1-benzene
CH2	3.67	1.37	methylene
		1.60	1 alpha -S-C*R
		0.70	1 beta -Np
CH2	3.73	1.37	methylene
		2.00	1 alpha -Np
		0.36	1 beta -S-C*R
NH3+	7.0	7.00	ammonium
CH3	2.55	0.86	methyl
		1.69	1 alpha -1:C*N*C*C*C*C*1
CH3	1.33	0.86	methyl
		0.47	1 beta -O-1:C*C*C*C*C*C*1
CH2	3.98	1.37	methylene
		0.00	1 alpha -C
		2.61	1 alpha -O-1:C*C*C*C*C*C*1

Рисунок А. 3 – Теоретичне зображення ЯМР-спектру для дигідрохлориду
2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін

ДОДАТОК Б

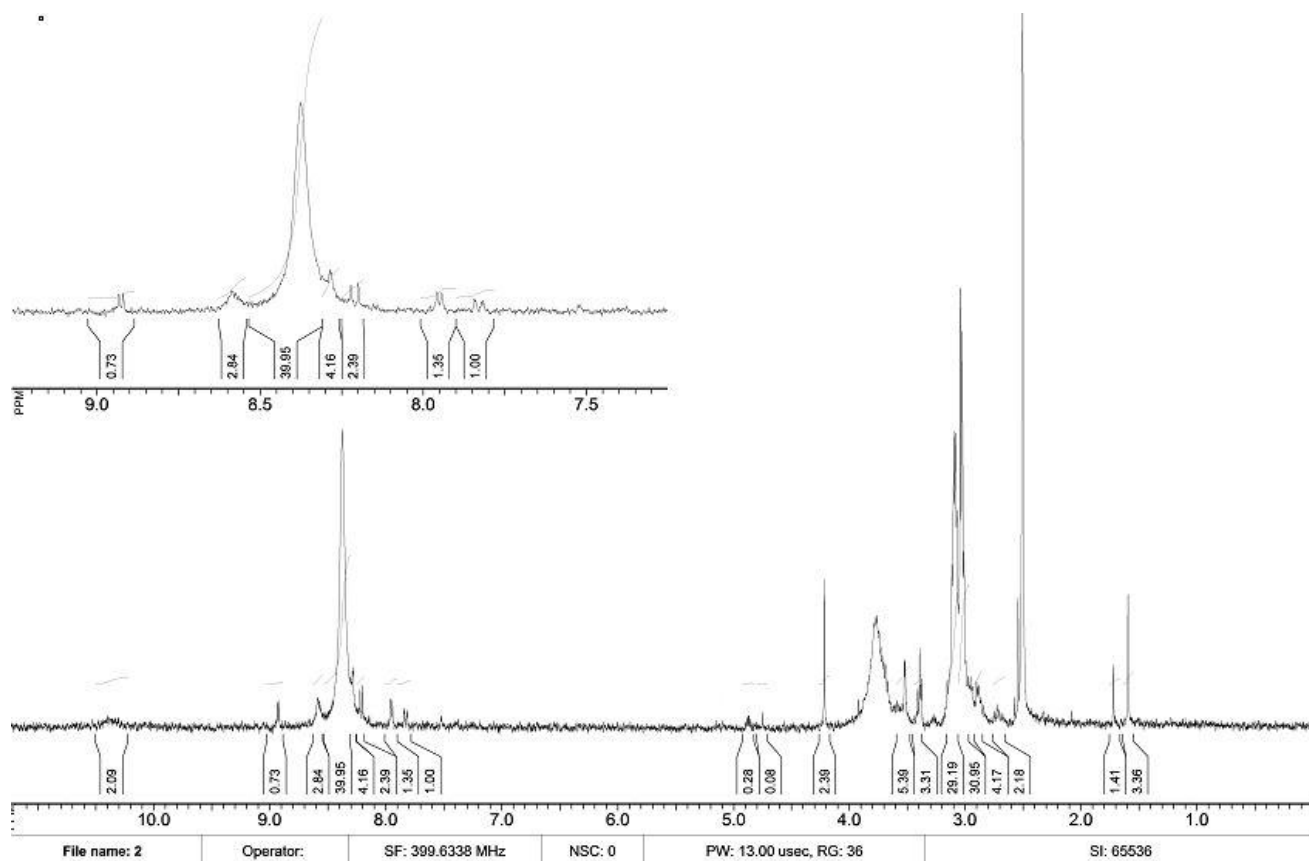


Рисунок Б. 1 – ЯМР-спектр дигідрохлориду 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну (синтез А)

Таблиця Б. 1 – Порівняльна характеристика практичних та теоретичних даних ЯМР для дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну, синтез А

Дигідрохлорид 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну			
Синтез А			
Хімічний зсув, δ , м.ч.			
№	Група	Теоретичне значення	Практичне значення
1	$H_{\text{аром.}}$, м	7,18-8,71	7,88-8,8 (4H)
2	SCH_2 , 2H, т/м	3,67	3,64
3	NCH_2 , 2H, к	3,73	3,9
4	Інші групи	7,0 (NH_3^+ , 3H, с)	8,4 (NH_3^+ , 3H, с)

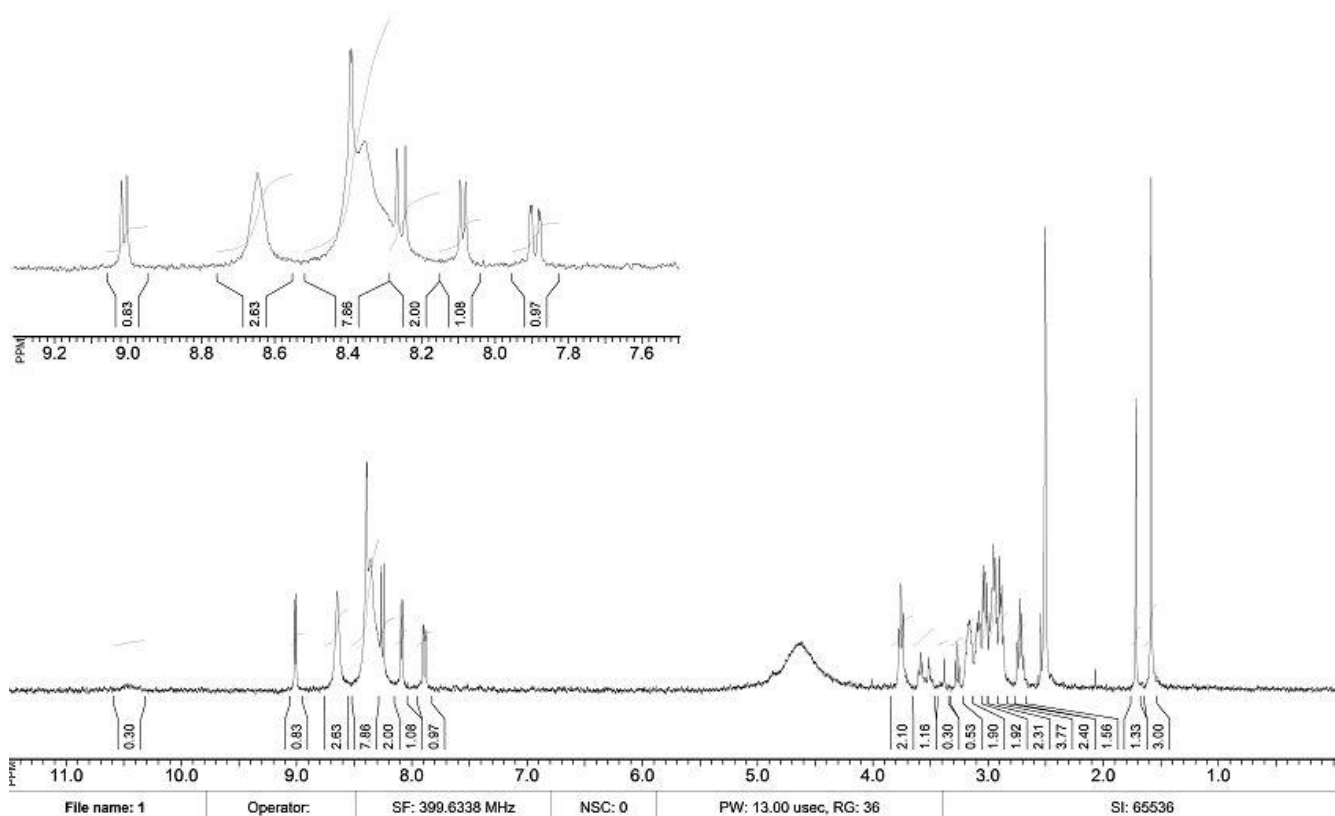


Рисунок Б. 2 – ЯМР-спектр дигідрохлориду 2-((7-хлорхінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну (синтез Б)

Таблиця Б. 2 – Порівняльна характеристика практичних та теоретичних даних ЯМР для дигідрохлориду 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну, синтез Б

Дигідрохлорид 2-((7-хлорохінолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну			
Синтез Б			
Хімічний зсув, δ , м.ч.			
№	Група	Теоретичне значення	Практичне значення
1	$H_{\text{аром.}}, M$	7,18-8,71	7,85-9,0 (4H)
2	$SCH_2, 2H, T/M$	3,67	3,54
3	$NCH_2, 2H, K$	3,73	3,82
4	Інші групи	7,0 ($NH_3^+, 3H, C$)	7,85 ($NH_3^+, 3H, C$)

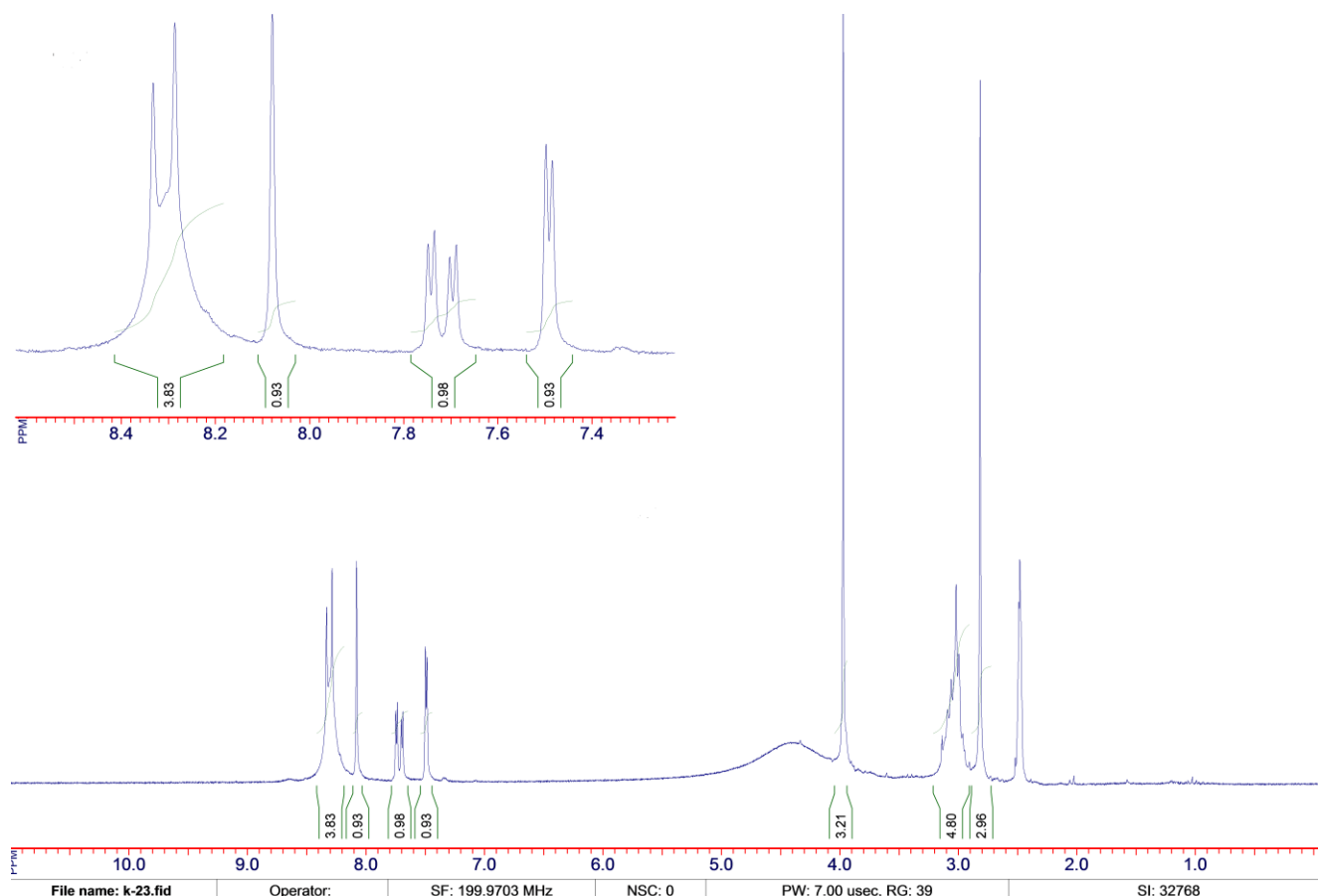


Рисунок Б. 3 – ЯМР-спектр дигідрохлориду 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-аміну

Таблиця Б. 3 – Порівняльна характеристика практичних та теоретичних даних ЯМР для дигідрохлориду 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-амін

Дигідрохлорид 2-((6-метокси-2-метилхолін-4-іл)тіо)етан-1-амін			
	Хімічний зсув, δ , м.ч.		
№	Група	Теоретичне значення	Практичне значення
1	H _{аром.} , м	6,99-7,95 (4H)	7,48-8,08 (4H)
2	CH ₃ , 3H, с	2,55	2,81
3	SCH ₂ , 2H, т/м	3,67 (т)	2,45 (т)
4	NCH ₂ , 2H, к	3,73	3,11
5	Інші групи	3,73 (OCH ₃ , 3H,с), 7.0 (NH ₃ ⁺ , 3H, с)	4,01 (OCH ₃ , 3H, с), 8,35 (NH ₃ ⁺ , 3H, с)

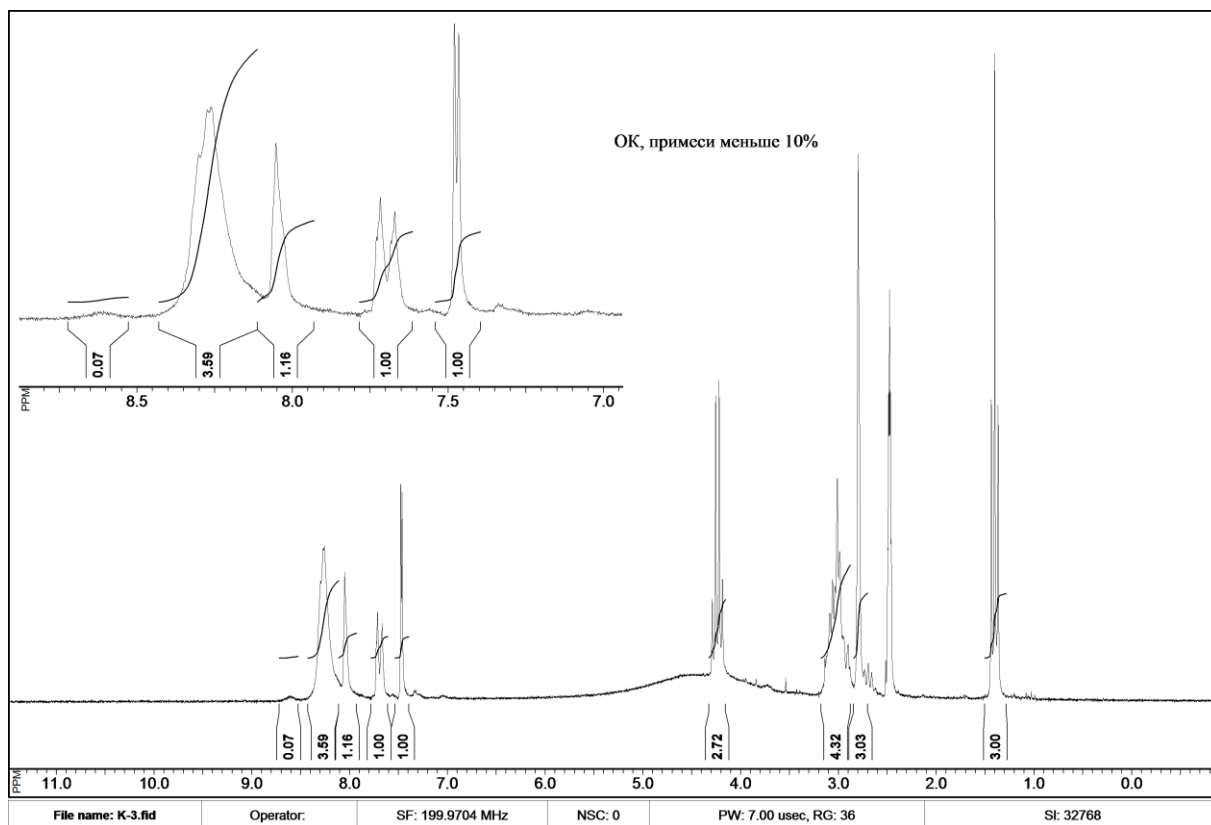


Рисунок Б. 4 – ЯМР-спектр дигідрохлориду 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін

Таблиця Б. 4 – Порівняльна характеристика практичних та теоретичних даних ЯМР для дигідрохлориду 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін

Дигідрохлорид 2-((6-етокси-2-метилхінолін-4-іл)тіо)етан-1-амін			
	Хімічний зсув, δ , м.ч.		
№	Група	Теоретичне значення	Практичне значення
1	$H_{\text{аром.}}$, м	6,99-7,95 (4H)	7,48-8,14 (4H)
2	CH_3 , 3H, с	2,55	2,85
3	SCH_2 , 2H, т/м	3,67 (м)	2,49 (м)
4	NCH_2 , 2H, к	3,73	3,00
5	Інші групи	133 (CH_3 , 3H, т), 3,98 (OCH_2 , 2H, к), 7,0 (NH_3^+ , 3H, с)	1,45 (CH_3 , 3H, т), 4,25 (OCH_2 , 2H, к), 8,30 (NH_3^+ , 3H, с)

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

Я Світлична Катерина Миколаївна, студентка 2 курсу, форми навчання денної, факультету біологічного, спеціальність Хімія, адреса електронної пошти : svetlichnaya-97@ukr.net,

– підтверджую, що написана мною кваліфікаційна робота на тему «S-гетерилмодифіковані похідні ендогенних тіолів: синтез та ідентифікація» відповідає вимогам академічної доброчесності та не містить порушень, що визначені у ст. 42 Закону України «Про освіту», зі змістом яких ознайомлений;

– 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 К. М. Світлична
(студентка)

Дата _____ Підпис _____

ПІБ М. М. Корнет
(науковий керівник)