

ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

Асеева Наталья Валерьевна

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНА МЕТОДАМИ
ВОЛЬТАМПЕРОМЕТРИИ И СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1.4.2 – Аналитическая химия

Томск – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Научный руководитель:

Короткова Елена Ивановна

д.х.н., профессор Отделения химической инженерии Инженерной школы природных ресурсов ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Официальные оппоненты:

Шилова Инесса Владимировна

д.ф.н., старший научный сотрудник Лаборатории фитофармакологии и специального питания НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга

Стожко Наталия Юрьевна

д.х.н., профессор, заведующая кафедрой физики и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет»

Защита состоится «4» декабря 2025 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.08 Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан «__» _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.08
к.х.н.

A handwritten signature in blue ink that reads 'Е.В. Дорожко'.

Дорожко Е.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Нафтохиноны и их производные в последнее время находят широкое применение в борьбе против опухолевых заболеваний. Рак является одной из основных причин преждевременной смерти в мире уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). На сегодняшний день смертность от ССЗ преобладает в 70 странах (включая Бразилию и Индию), а рак в 57 странах (включая Китай). Тем не менее, согласно актуальным тенденциям, основанным на анализе данных о смертности, существует вероятность, что в течение этого столетия рак может занять позицию главной причины преждевременной смерти в большинстве стран мира, опередив при этом сердечно-сосудистые заболевания. К примеру, уже за 2020 год по отчету Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) от рака умерло около 10 миллионов человек, что составляет каждую шестую смерть на планете [1]. Наиболее распространенными видами рака, являются рак молочной железы, легких, толстой и прямой кишки, а также рак предстательной железы. Эти данные подчеркивают важность дальнейших исследований и профилактических мер для борьбы с этим серьезным вызовом для мирового здравоохранения.

В связи с вышесказанным, существует острая необходимость разработки химиотерапевтических стратегий с использованием новых низкомолекулярных противоопухолевых агентов. Вещества с хиноновой структурой, как природные, так и синтетические, демонстрируют широкий спектр биологической активности, включая антимикробное, противовоспалительное, противовирусное, кардиозащитное, антиишемическое и противоопухолевое действие. Долгое время в центре внимания многих исследований было изучение противораковой активности синтетических и природных нафтохинонов, после исследований проведенных практически полвека назад Национальным институтом рака (NCI-USA).

В настоящее время для химиотерапии клинически используются такие представители ряда хинонов как, антрациклиновые антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, митоксантрон), блеомицины, дактиномицин и митомицин–С. Такое клиническое значение представителей этого класса соединений стимулировало огромный исследовательский интерес к разработке новых лекарственных соединений содержащих в своей структуре нафтохиноновый фрагмент, а также оценки их электрохимической активности, подтверждающей протекание окислительно-восстановительных реакций в организме и описание механизмов протекания данных реакций. Таким образом, исследование электрохимической активности и разработка количественных методик определения производных 1,4-нафтохинона, обладающих потенциалом в качестве новых противоопухолевых агентов, представляет собой актуальную научную задачу, для разработки новых терапевтических стратегий.

Цель работы: исследование физико-химических закономерностей окисления–восстановления новых производных 1,4-нафтохинона методом вольтамперометрии, изучение их оптических свойств спектральными методами, и разработка вольтамперометрической и спектрофотометрической методик количественного определения этих соединений в субстанции.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследование электрохимических и оптических свойств производных 1,4-нафтохинона, выбор рабочих условий для получение аналитического сигнала от них;
2. Исследование морфологии поверхности электрода методом сканирующей электронной микроскопии, а также электрохимических свойств электрода методом электрохимической импедансной спектроскопии (ЭИС);
3. Исследование физико-химических закономерностей процесса окисления – восстановления производных 1,4-нафтохинона (обратимость, наличие

адсорбции, расчет числа электронов участвующих в ходе реакции). Оценка схем окисления-восстановления производных 1,4-нафтохинонов;

4. Подбор рабочих параметров для количественного определения производных 1,4-нафтохинона;

5. Разработка методик количественного определения производных 1,4-нафтохинона в субстанциях, включающих оценку основных метрологических характеристик;

6. Исследование цитопротекторных и антиоксидантных свойств новых производных 1,4-нафтохинона.

Научная новизна:

1. Исследованы физико-химические закономерности окисления-восстановления новых производных 1,4-нафтохинона. Показано, что процесс имеет квазиобратимый характер, осложненный адсорбцией соединений на поверхности рабочего импрегнированного графитового электрода. Предложены схемы окисления-восстановления анализируемых производных 1,4-нафтохинона на импрегнированном графитовом электроде. Показано появление новых пиков окисления-восстановления производных 1,4-нафтохинона (NQ1 и NQS) при потенциалах $(-0,60 \pm 0,05)$ В и $(-0,40 \pm 0,05)$ В соответственно, характерных для иминогруппы, а также один пик для NQ1, относящийся к процессу электроокисления гидроксильной группы при потенциале $(0,14 \pm 0,05)$ В.

2. Исследованы оптические свойства производных 1,4-нафтохинона спектральными методами. Показано, что наибольшая интенсивность поглощения наблюдается при длине волны 280 нм для всех исследованных производных 1,4-нафтохинонов. Кроме того, показано, что введение в бензольное кольцо хромофорной или ауксохромной групп приводит к батохромному сдвигу (сдвиг в сторону более длинных волн) данной полосы поглощения и увеличению её интенсивности (гиперхромный эффект) для двух производных 1,4-нафтохинонов. Отмечено появление новой волны поглощения для двух производных 1,4-

нафтохинона (NQ1 и NQS) в видимой области при длине волны 480 нм, типичной для аминозамещенных хинонов.

3. Разработаны алгоритмы проведения количественного определения производных 1,4 нафтохинонов в субстанции методами вольтамперометрии и спектрофотометрии. Линейный диапазон определения соединений NQ1 и NQS методом вольтамперометрии с линейной разверткой потенциала в режиме первой производной составил от 1 до 800 и от 0,5 до 10 мкмоль/дм³ с пределами обнаружения 0,8 и 0,086 мкмоль/дм³ для NQ1 и NQS соответственно. Линейный диапазон определения соединений NQ1 и NQS методом спектрофотометрии составил от 0,3 до 2 мкмоль/дм³ и от 0,2 до 2 мкмоль/дм³ с пределами обнаружения 0,094 и 0,073 мкмоль/дм³ для NQ1 и NQS соответственно.

Практическая значимость:

1. Подобраны рабочие условия регистрации вольтамперометрического и спектрофотометрического сигналов производных 1,4-нафтохинона.

2. Разработана вольтамперометрическая и спектрофотометрическая методики количественного определения производных 1,4-нафтохинона в субстанции, которые могут найти применение в лабораториях контроля качества фармацевтической продукции.

3. Исследованы цитопротекторная и антиоксидантная активности производных 1,4-нафтохинона. Показано, что данные соединения проявляют цитопротекторную активность по отношению к раковым клеткам PC-3 (аденокарцинома предстательной железы), SKOV-3 (рак яичников), MCF-7 (рак молочной железы) и Jurkat. Также данные соединения проявляют антиоксидантную активность по отношению к активным кислородным радикалам, сравнимую с известными антиоксидантами.

Личный вклад автора. Заключается в анализе и систематизации литературных данных по различным видам биологической активности и методам определения производных 1,4-нафтохинона. Проведении экспериментальных

исследований по изучению электрохимических и оптических свойств анализируемых производных 1,4-нафтохинона. Подборе рабочих условий для регистрации вольтамперометрического и спектрофотометрического сигналов, а также разработке вольтамперометрической и спектрофотометрической методик количественного определения производных 1,4-нафтохинона в субстанции, включая обработку и представление результатов эксперимента, публикации результатов, полученных в ходе выполнения данного научного исследования в виде научных трудов (тезисов, статей и патентов).

Положения, выносимые на защиту:

1. Результаты исследования электрохимических и оптических свойств производных 1,4-нафтохинона. Исследование физико-химических закономерностей процесса окисления-восстановления производных 1,4-нафтохинона (обратимость, наличие адсорбции, расчет числа электронов участвующих в ходе реакции). Оценка схем окисления-восстановления производных 1,4-нафтохинонов;
2. Рабочие условия определения производных 1,4-нафтохинона (потенциал, время накопления и pH раствора фонового электролита). Разработка вольтамперометрической и спектрофотометрической методик количественного определения анализируемых производных 1,4-нафтохинона в субстанции.
3. Оценка цитопротекторной и антиоксидантной активности производных 1,4-нафтохинона (противораковых свойств, антиоксидантных свойств, а также активности по отношению к гидроксильным радикалам).

Апробация результатов работы:

Основные результаты исследовательской работы докладывались и обсуждались на XI Всероссийской научной конференции и школы «Аналитика Сибири и Дальнего Востока», посвященной 100-летию со дня рождения И.Г. Юделевича (АСиДВ-11) (г. Новосибирск, 2021), 12 International Conference on Instrumental Methods of Analysis Modern Trends and Applications (Греция, 2021,

virtual event), Всероссийском симпозиуме и школе-конференции молодых ученых «Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях» (г. Севастополь, 2021), XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера «Химия и химическая технология в XXI» (г. Томск, 2022), IV Съезде аналитиков России (г. Москва, 2022).

Публикации:

Результаты проведенных исследований отражены в 13 печатных работах, из которых 3 статьи в научных журналах, которые индексируются базами Web of Science и Scopus, 9 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях и 1 патент на изобретение.

Структура и объем работы:

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), перечисления аппаратуры и методики эксперимента (глава 2), результатов и их обсуждения (глава 3—6), выводов и списка литературы (165 источников), приложения, изложена на 167 страницах машинописного текста и включает 29 рисунков, 29 таблиц, 2 схемы.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю, д.х.н., профессору ОХИ ИШПР ТПУ Коротковой Елене Ивановне за всестороннюю поддержку, полученные знания, ценные советы и наставления, оказанные на протяжении всей подготовки диссертации. Особая признательность адресуется к.х.н., доцентам ОХИ ИШПР ТПУ Липских Ольге Ивановне и Дорожко Елене Владимировне за помощь в обсуждении экспериментальных данных и всестороннюю поддержку в проведении исследований. Автор также выражает признательность к.х.н., доценту ИШХБМТ ТПУ Плотникову Евгению Владимировичу за исследование противораковых свойств производных 1,4-нафтохинона, к.х.н., а также доценту ОХИ ИШПР ТПУ Вороновой Олеся Александровне за вклад в исследование антиоксидантных

свойств. Также автор выражает признательность научной группе под руководством д.х.н., профессора научно-образовательного центра Н.М. Кижнера ТПУ Хлебникова Андрея Ивановича за предоставление производных 1,4-нафтохинона. Автор благодарен всем своим коллегам за поддержку и помощь в процессе выполнения диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

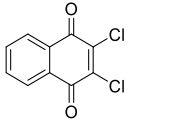
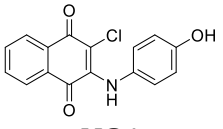
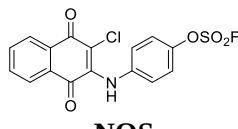
Во введении обоснована актуальность исследования, обозначена цель работы, сформулированы задачи исследования, отражена научная и практическая значимость исследований, а также степень достоверности и апробации результатов исследований.

В первой главе представлен обзор литературы по биологической активности производных 1,4-нафтохинона. Рассматриваются их историческое применение в народной медицине и косметической индустрии, а также антиоксидантные, противовоспалительные и цитотоксические свойства. Обсуждаются методы качественного и количественного определения этих соединений, включая спектральные методы, хроматографию и электрохимические методы анализа. Особое внимание уделяется электрохимии, которая является ключевой для изучения свойств производных 1,4-нафтохинона и их применения в медицине.

Во второй главе подробно описаны реактивы, электроды и оборудование, необходимые для проведения исследований, направленных на разработку вольтамперометрической и спектрофотометрической методик определения новых производных 1,4-нафтохинона. Приведены методики приготовления фоновых и исследуемых растворов. Также изложены подходы к синтезу новых производных 1,4-нафтохинона. Глава также включает алгоритмы вольтамперометрического определения новых производных 1,4-нафтохинона с использованием импрегнированного графитового электрода (ИМГЭ), а также алгоритмы спектрофотометрического определения. Кроме того, описаны методики оценки цитопротекторной и антиоксидантной активности производных 1,4-нафтохинона.

В третьей главе была проведена оценка цитопротекторной активности производных 1,4-нафтохинона. Полученные соединения были протестированы на цитотоксичность (МТТ, микроскопия) против различных линий раковых клеток, а именно РС-3 (аденокарцинома предстательной железы), SKOV-3 (рак яичников), MCF-7 (рак молочной железы) и Jurkat (лимфобластного лейкоза) (таблица 1).

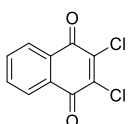
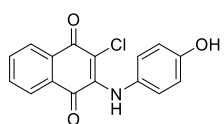
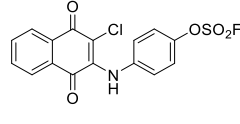
Таблица 1 — Результаты экспериментального определения IC50 (мкМ) для линий раковых клеток (n=6)

Клеточная линия	 NQ	 NQ1	 NQS	Цисплатин
РС-3	22,31±3,54	1,59±0,10	6,23±1,08	40,89±6,20
MCF-7	9,89±1,03	7,68±0,62	17,48±3,02	33,46±5,42
SKOV-3	20,56±2,16	5,98±0,65	7,22±0,92	32,81±7,12
Jurkat	37,88±5,49	2,87±0,10	4,24±0,34	19,97±1,98

Все производные значительно превосходили стандартный цитостатик, особенно для клеток рака простаты и лимфобластного лейкоза. Сравнение цитотоксичности NQ1 и NQS показало, что NQ1 обладает немного более выраженным ингибирующим действием, хотя параметры цитотоксичности обоих соединений близки. Клетки рака молочной железы оказались более устойчивыми к воздействию всех соединений.

Также, была проведена оценка антиоксидантной активности соединений NQ1 и NQS посредством изучения закономерностей электровосстановления кислорода и его радикалов в присутствии анализируемых соединений в этанольной среде методом вольтамперометрии. Из анализируемых производных 1,4-нафтохинона, только соединение NQS проявило антиоксидантную активность (таблица 2), снижая ток ЭВ O₂, что указывает на его взаимодействие с активными формами кислорода (O₂⁻ и H₂O₂).

Таблица 2 — Результаты экспериментального определения антиоксидантной активности производных 1,4-нафтохинона (P = 0,95; n = 3)

Концентрация, мкмоль/дм ³			
--------------------------------------	---	--	---

	NQ	NQ1	NQS
0,1	-5,90±0,31	-5,93±0,24	0,33±0,10
0,5	-5,51±0,27	-5,67±0,10	0,87±0,09
1	-5,26±0,21	-5,64±0,24	0,57±0,14
5	-5,00±0,24	-5,10±0,28	0,29±0,09
10	-4,45±0,20	-4,92±0,26	0,215±0,05

Причем, стоит отметить, что максимальное значение коэффициента антиоксидантной активности соединения NQS достигается при его концентрации в растворе равной 0,5 мкмоль/дм³.

Оценка антиоксидантной активности соединений NQ1 и NQS по отношению к гидроксильным радикалам проводилась согласно методике, в которой авторами был разработан высокочувствительный импедансометрический сенсор на основе нетоксичного модификатора N-ацетил-L-цистеина. Результаты эксперимента показали, что антиоксидантная активность по отношению к гидроксильным радикалам наблюдается исключительно у соединения NQS. Согласно рисунку 1, полученные показатели увеличивающегося значения емкости двойного электрического слоя C_{dl} наглядно свидетельствуют о разрушении монослоя АЦЦ гидроксильными радикалами и увеличении электроактивной площади поверхности сенсора. При добавлении соединения NQS происходит связывание ОН-радикалов с данным веществом, что подтверждается уменьшением степени разрушения монослоя АЦЦ (рисунок 1).

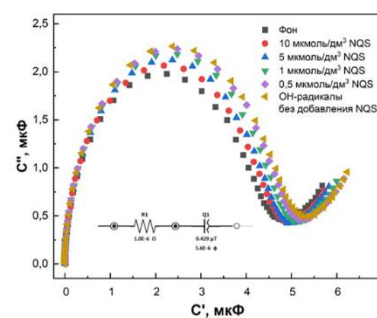


Рисунок 1 — Импедансные спектры в координатах емкостей в фосфатном буферном растворе (рН=6,86) при добавлении разных концентраций соединения NQS; Вставка: эквивалентная электрическая цепь

Отмечено, что процент уловленных ОН-радикалов, а также концентрация ОН-радикалов, подвергнутых действию NQS увеличиваются прямо пропорционально увеличению концентрации NQS в растворе таблица 3.

Таблица 3 — Количество ОН-радикалов, ингибированных соединением NQS, в зависимости от его концентрации ($P = 0,95$; $n = 3$)

Концентрация NQS, мкмоль/дм ³	Процент ОН-радикалов, уловленных антиоксидантом NQS (%)	Концентрация ОН-радикалов, подвергнутых действию NQS с'ОН, нмоль/дм ³
10	69±2,62	0,69±0,03
5	65±2,46	0,65±0,03
1	44,5±2,02	0,45±0,02
0,5	27,3±1,73	0,27±0,02

В четвертой главе исследуются физико-химические закономерности окисления-восстановления производных 1,4-нафтохинона на импрегнированном графитовом электроде (ИМГЭ). Проведена комплексная характеристика ИМГЭ с использованием следующих методов:

1. сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в режиме обратного рассеяния электронов;
2. циклической вольтамперометрией;
3. электрохимической импедансной спектроскопией (ЭИС) с использованием эталона окислительно-восстановительной пары $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}/[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$.

Для исследования электрохимических свойств производных 1,4-нафтохинона, таких как NQ, NQ1 и NQS, использовалась циклическая вольтамперометрия. Циклические вольтамперограммы анализируемых соединений NQ, NQ1 и NQS представленные на рисунке 2 демонстрируют четко выраженные пики, соответствующие окислению и восстановлению различных функциональных групп, соединение NQ дает два пика, вызванных электроокислением-восстановлением хиноидной группы на ИМГЭ (рисунок 2А). Вещество NQ1 дает три анодных и два катодных пика (рисунок 2Б). Два пика вызваны электроокислением-восстановлением хиноидной группы, введение различных групп заместителей приводит к смещению пиков в сторону более положительных значений, два пика, вызваны электроокислением-восстановлением иминогруппы, и один пик, обусловлен процессом электроокисления гидроксильной группы. Вещество NQS дает два пика вызванных электроокислением-восстановлением

хиноидной группы. И два пика, вызванных электроокислением-восстановлением иминогруппы (рисунок 2В).

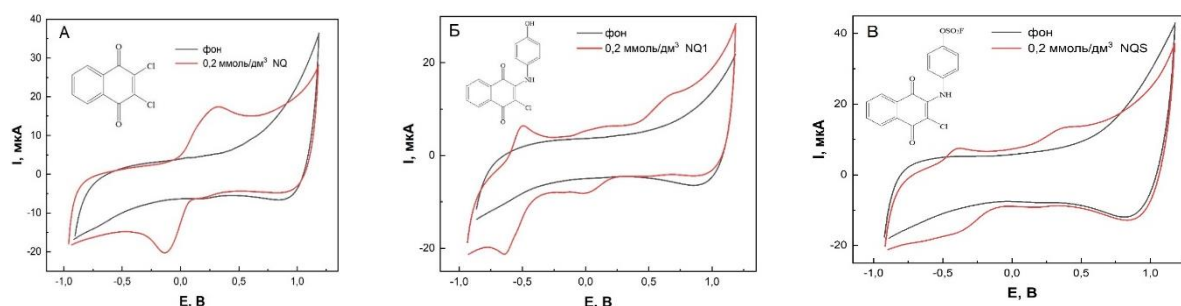


Рисунок 2 — Циклические вольтамперограммы А) NQ Б) NQ1 В) NQS в спиртовом растворе 0,1 моль/дм³ NaClO₄ (pH 4,0) на ИМГЭ относительно ХСЭ (1 моль/дм³ KCl); V=100 мВ/с

В таблице 4 представлены значения потенциалов анодных и катодных пиков исследуемых производных 1,4-нафтохинона.

Таблица 4 — Значения потенциалов анодных и катодных пиков исследуемых производных 1,4-нафтохинона

Вещество	Функциональная группа	Е _{па} , В	Е _{пк} , В
NQ	Хиноидная	0,26 ± 0,05	-0,13± 0,05
NQ1	Имино	-0,51± 0,05	-0,65± 0,05
	Хиноидная	0,64± 0,05	0,03± 0,05
	Гидроксильная	0,14± 0,05	-
NQS	Имино	-0,4± 0,05	-0,36± 0,05
	Хиноидная	0,36± 0,05	0,18± 0,05

Также было проведено исследование адсорбционной природы электрохимического процесса по проверке двух критериев наличия адсорбции на поверхности электрода 1) зависимость тока пика I от скорости сканирования потенциала V должна быть линейной; 2) значение критерия Семерано по логарифмической зависимости тока пика I от скорости сканирования потенциала V должно быть равно или превышать 0,5. На основе графиков зависимости тока пика для соединений NQ, NQ1 и NQS от скорости сканирования потенциала (рисунок 3) был сделан вывод, что для всех производных 1,4 – нафтохинона (NQ, NQ1, NQS) эта зависимость близка к линейной (рисунки 3А 3Б, 3В). Что позволило предположить о наличии адсорбции на поверхности электрода.

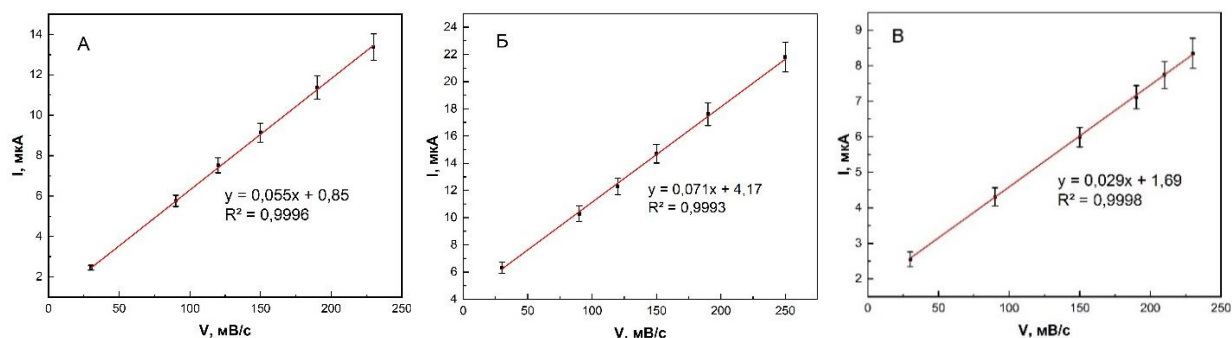


Рисунок 3 — Графики зависимости тока пика электровосстановления А) NQ Б) NQ1 В) NQS от скорости сканирования потенциала в спиртовом растворе 0,1 моль/дм³ NaClO₄ на ИМГЭ относительно ХСЭ (1 моль/дм³ KCl)

Для дальнейшего анализа адсорбционной природы электрохимического процесса были построены логарифмические зависимости тока пика от скорости сканирования потенциала. Значения критерия Семерано, которые представляют собой тангенс угла наклона этих зависимостей, составили 1,04 для NQ, 1,34 для NQ1 и 0,99 для NQS. Эти данные указывают на наличие адсорбционного влияния на характер протекания электрохимического процесса для всех анализируемых соединений.

Следующим одним из важнейших этапов было изучение электрохимического процесса окисления-восстановления анализируемых соединений NQ, NQ1 и NQS на ИМГЭ. Из формы циклических вольтамперограмм можно предположить, что процессы окисления и восстановления производных 1,4-нафтохинонов могут быть как обратимыми, так и квазиобратимыми. Проверка обратимости системы была проведена по следующим диагностическим критериям: 1) для обратимых процессов изменение скорости потенциала не влияет на разницу потенциалов катодного и анодного пиков, но влияет в случае квазиобратимого процесса; 2) для обратимых и необратимых процессов ток I прямо пропорционален $V^{1/2}$. В случае квазиобратимого процесса такая линейная зависимость отсутствует. Для всех исследуемых соединений зависимость $I=f(V^{1/2})$ оказалась нелинейной (рисунок 4).

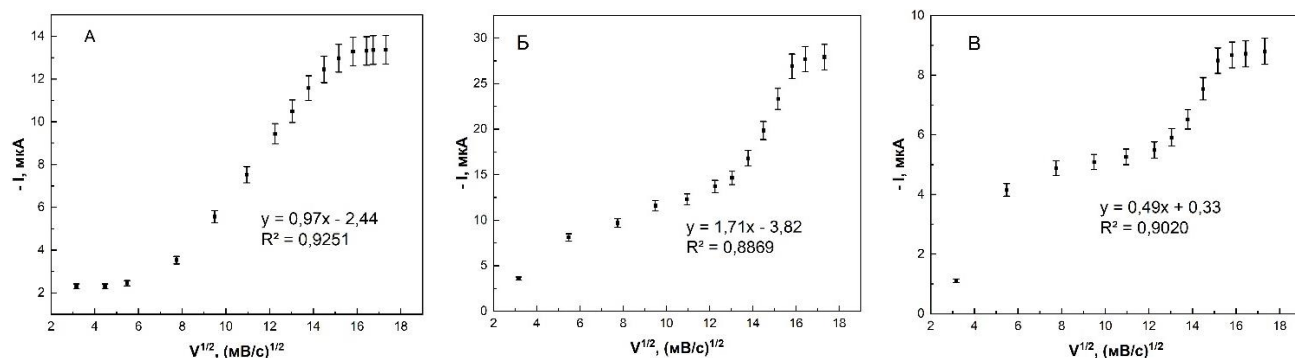
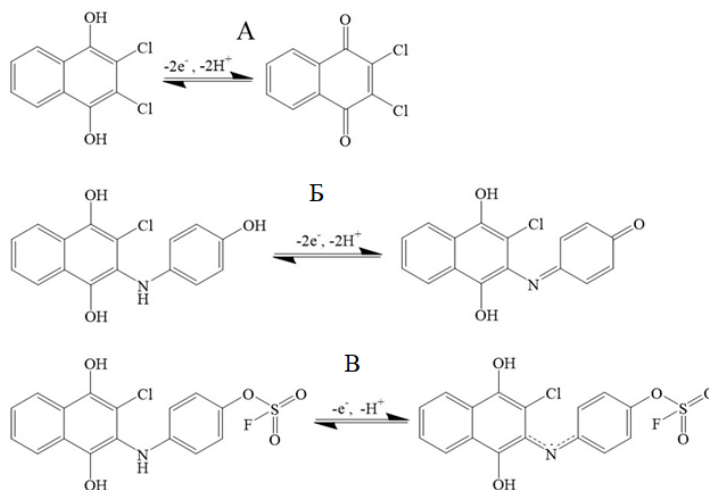


Рисунок 4 — Графики зависимости тока восстановления А) NQ Б) NQ1 В) NQS от $V^{1/2}$ в спиртовом растворе 0,1 моль/дм³ NaClO₄ на ИМГЭ относительно ХСЭ (1 моль/дм³ KCl)

При этом разность потенциалов ΔE_p слабо зависит от скорости развертки потенциала. На основании полученных данных можно сделать вывод о квазиобратимости протекания электрохимического процесса для NQ, NQ1 и NQS на ИМГЭ.

Была предложена схема окисления-восстановления NQ согласующаяся с литературными данными, а также для NQ1 и NQS по иминогруппе (рисунок 5).

Рисунок 5 — Схема окисления-восстановления А) NQ Б) NQ1 и В) NQS на ИМГЭ



Дальнейшим шагом для разработки вольтамперометрической методики количественного определения производных 1,4-нафтохинона стало исследование влияния различных факторов на аналитические сигналы производных 1,4-нафтохинона, такие как pH фонового электролита, время и потенциал электролиза.

Были выбраны рабочие условия для определения NQ, NQ1 и NQS в модельных растворах на ИМГЭ (таблица 5).

Таблица 5 — Рабочие условия для определения NQ, NQ1 и NQS на ИМГЭ

Параметр	Рабочие условия		
	NQ	NQ1	NQS
Фоновый электролит	0,1 моль/дм ³ NaClO ₄ спиртовой раствор		
Рабочий электрод	ИМГЭ		
Метод	Вольтамперометрия с линейной разверткой потенциала в режиме первой производной		
Вспомогательный/сравнения электрод	Хлорид-серебряный электрод (1 моль/дм ³ KCl)		
Скорость сканирования, мВ/с	100		
pH	2	10	
Потенциал накопления, В	1	-1	-1.8
Время накопления, с	50	30	20

После подбора рабочих условий для вольтамперометрического определения NQ1 и NQS были получены линейные градуировочные зависимости значения аналитического сигнала от концентрации исследуемых веществ методом вольтамперометрии с линейной разверткой потенциала в режиме первой производной в модельных растворах для разного диапазона концентраций. Для разработки методики количественного определения анализируемых производных 1,4-нафтохинона (NQ1 и NQS) в субстанции были выбраны следующие аналитические сигналы: анодный пик ($-0,51 \pm 0,05$ В) и катодный пик ($-0,36 \pm 0,05$ В) вызванные электроокислением-восстановлением иминогруппы (NQ1 и NQS соответственно) (рисунок 6). Графики носят линейный характер в заявленных диапазонах концентраций.

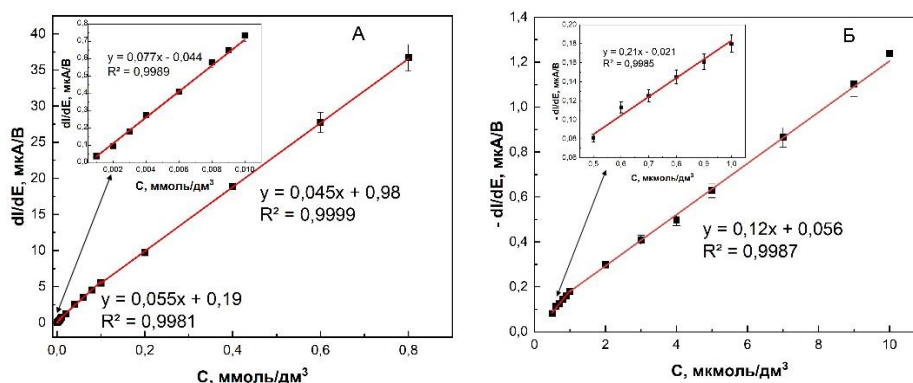


Рисунок 6 — Зависимость тока А) электроокисления NQ1 (pH 10,0) Б) электровосстановления NQS (pH 10,0) от концентрации в спиртовом растворе 0,1 моль/дм³ NaClO₄ на ИМГЭ относительно ХСЭ (1 моль/дм³ KCl); скорость сканирования потенциала 100 мВ/с

В пятой главе было проведено изучение оптических свойств производных 1,4-нафтохинона методами ИК-спектроскопии и спектрофотометрии. Метод ИК-спектроскопии был выбран для проверки и анализа исследуемых соединений. Для исследования оптических свойств анализируемых производных 1,4-нафтохинона были записаны их спектры поглощения в 96% этиловом спирте, диапазон выбранных длин волн составил 200-800 нм (рисунок 7).

Спектры поглощения исследуемых соединений демонстрируют полосу в области 250-280 нм, соответствующую $\pi \rightarrow \pi^*$ -переходу. Введение

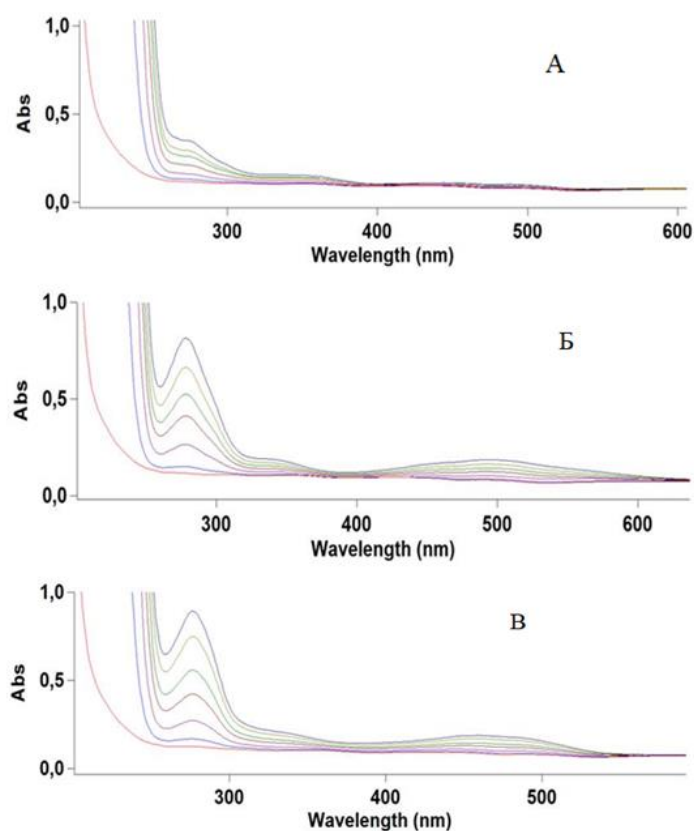


Рисунок 7 – Спектры поглощения А) NQ, Б) NQ1 и В) NQS в этиловом спирте с концентрацией анализируемых веществ от 5 до 20 мкмоль/дм³

хромофорных групп в структуру NQ1 и NQS вызывает bathochromic shift и увеличение интенсивности данной полосы. Для всех соединений наблюдается слабая полоса $n \rightarrow \pi^*$ -перехода в области более длинных волн 330 - 350 нм, а для NQ1 и NQS – дополнительная широкая полоса в видимой области, находящаяся между 470 и 500 нм, характерная для amino-substituted quinones. Исследование влияния pH фоновой среды на положение максимума поглощения и его интенсивность показало, что интенсивность пика при 280 нм максимальна при pH=4 и не зависит от длины волны максимума поглощения для всех трех соединений. Этот пик был выбран в качестве аналитического сигнала. После подбора рабочего значения pH раствора для определения NQ1 и NQS были построены градуировочные зависимости значения аналитического сигнала от

концентрации исследуемых соединений в модельном растворе (рисунок 8). Графики носят линейный характер в заявленных диапазонах концентраций.

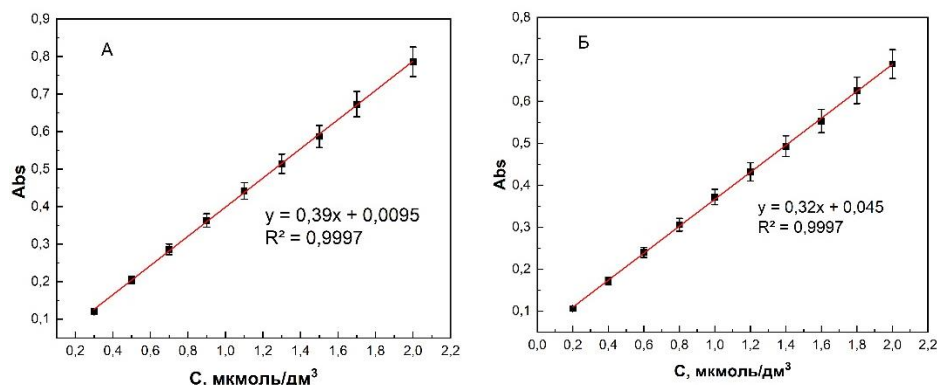


Рисунок 8 — Зависимость интенсивности оптической плотности от концентрации
А) NQ1 и Б) NQS в этиловом спирте (рН = 4)

Шестая глава посвящена разработке вольтамперометрической и спектрофотометрической методик определения производных 1,4-нафтохинона (NQ1 и NQS) в субстанции, а также определению и представлению основных метрологических характеристик разработанных методик.

В связи с тем, что анализируемые производные 1,4-нафтохинона (NQ1 и NQS) представляют собой перспективные лекарственные действующие вещества, обладающие значительным терапевтическим потенциалом и имеющие все шансы стать основой для разработки новых лекарственных препаратов, было проведено исследование влияния компонентов, наиболее часто встречающихся в составе препаратов на основе производных 1,4-нафтохинона. В соответствии с результатами проведенных исследований, приведенных в таблице 6, было установлено, что добавление 100-кратного избытка потенциальных интерферирующих веществ не оказывает статистически значимого воздействия на аналитические сигналы анализируемых соединений NQ1 и NQS.

Таблица 6 — Влияние потенциальных интерферирующих веществ на аналитический сигнал соединений NQ1 и NQS ($P=0,95$, $n=5$)

Метод определения	Анализируемое соединение + Потенциально мешающий компонент	Отношение концентраций компонент: анализируемое соединение	Содержание анализируемого соединения мкмоль/дм³		$t_{\text{эксп}}$		$t_{\text{табл}}$
			NQ1	NQS	NQ1	NQS	

Вольтамперометрия	До введения компонентов	100:1	5,00±0,26	5,00±0,28	2,23	1,80	2,78
	Кальция хлорид		4,80±0,25	4,70±0,37	1,05	0,24	
	Глюкоза		4,70±0,29	4,80±0,28	1,31	1,27	
	Ацетат натрия		4,80±0,39	4,90±0,19	1,95	0,75	
	Аскорбиновая кислота		4,90±0,27	4,70±0,17	1,82	0,90	
Спектрофотометрия	До введения компонентов	100:1	1,00±0,15	1,00±0,19	0,70	0,76	2,78
	Кальция хлорид		0,80±0,18	0,70±0,22	0,87	0,96	
	Глюкоза		0,80±0,10	0,90±0,17	1,29	0,48	
	Ацетат натрия		0,90±0,12	0,70±0,15	0,58	1,18	
	Аскорбиновая кислота		0,70±0,13	0,70±0,20	1,23	0,54	

И завершающим этапом была оценка и сравнительный анализ показателя правильности вольтамперометрической и спектрофотометрической методик количественного определения анализируемых производных 1,4-нафтохинона NQ1 и NQS в субстанции, проверявшиеся методом "введено-найденно". Сравнительный анализ вольтамперометрической и спектрофотометрической методик, представленный в таблице 7, демонстрирует высокую степень согласованности полученных результатов. Дополнительно, проведенный статистический анализ с использованием критерия Стьюдента показал, что значения t не превышают табличные, что свидетельствует о достоверности и правильности разработанных методик.

Таблица 7 — Оценка правильности вольтамперометрической и спектрофотометрической методик ($P=0,95$; $n=5$)

Анализ ируемо е соедине ние	Вольтамперометрия				Спектрофотометрия			
	Введено (мкмоль/д м ³)	Найдено (мкмоль/д м ³)	тэксп		Введено (мкмоль/дм ³)	Найдено (мкмоль/дм ³)	тэксп	тэкс п
NQ1	—	—	—	2,78	0,50	0,61±0,02	0,1	2,78
	1,00	0,97±0,03	0,08		1,00	1,13±0,02	0,11	
	10,00	10,2±0,18	0,02		—	—	—	
NQS	0,50	0,59±0,01	0,07	2,78	0,50	0,62±0,01	0,10	2,78
	1,00	1,05±0,03	0,04		1,00	1,10±0,02	0,09	
	10,00	10,5±0,24	0,3		—	—	—	

Однако вольтамперометрическая методика имеет более высокий показатель правильности и применима к более широкому диапазону концентраций. Она также

отличается мобильностью, экспрессностью и низкой стоимостью. Эти преимущества делают вольтамперометрию более предпочтительным методом для определения анализируемых производных 1,4-нафтохинона. В то же время спектрофотометрическая методика может использоваться как альтернативный метод определения производных 1,4-нафтохинона благодаря своей селективности, которая проявляется в появлении новых полос поглощения для новых производных 1,4-нафтохинона.

Также в соответствии с РМГ 61-2010 были рассчитаны метрологические характеристики разработанной вольтамперометрической методики определения производных 1,4-нафтохинона NQ1 и NQS в субстанции, результаты которых представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Диапазон измерений, значения показателей точности, правильности, внутрилабораторной прецизионности и повторяемости ($P=0,95$, $n=2$, $L=15$)

Соединение	Диапазон измерений мкмоль/дм ³	Показатель повторяемости (относительное среднеквадратическое отклонение повторяемости), σ (%)	Показатель внутрилабораторной прецизионности (относительное среднеквадратическое отклонение внутрилабораторной прецизионности), σ_R (%)	Показатель правильности (границы относительной систематической погрешности при вероятности $P=0,95$), $\pm \Delta_c$ (%)	Показатель точности (границы относительной погрешности при $P=0,95$), $\pm \Delta$ (%)
NQ1	от 1 до 10	11	12	9	25
	от 10 до 100	5	5	6	12
	от 100 до 800	2	2	6	7
NQS	от 0,5 до 1	11	11	8	23
	от 1 до 10	6	6	7	13

ВЫВОДЫ

1. Исследование электрохимических свойств производных 1,4-нафтохинона, выявило наличие четких редокс-пигов, связанных с окислительно-восстановительными процессами хиноидной группы. Для NQ1 и NQS были обнаружены дополнительные пики, обусловленные иминогруппами, а у NQ1 также был выделен пик, соответствующий гидроксильной группе. При исследовании

оптических свойств были отмечены интенсивные электронные переходы в диапазоне 250-280 нм, а для NQ1 и NQS наблюдаются дополнительные пики поглощения между 470 и 500 нм.

2. В результате исследования морфологии поверхности ИМГЭ с использованием методов СЭМ и ЭИС были выявлены важные структурные характеристики электродного материала, а также определена электроактивная площадь поверхности, составившая 0,059 см².

3. В ходе исследования физико-химических закономерностей процессов процесса окисления – восстановления производных 1,4- нафтохинона были получены важные результаты, касающиеся кинетических параметров электрохимических сигналов для соединений NQ, NQ1 и NQS. Эти параметры включают характеристики обратимости процессов, наличие явлений адсорбции на электродной поверхности, а также расчет количества электронов, участвующих в редокс-реакциях. Расчет числа электронов, участвующих в реакциях, позволил более точно охарактеризовать схемы окислительно-восстановительных процессов, особенно для NQ, чьи схемы соответствуют существующим литературным данным. Для соединений NQ1 и NQS были предложены новые схемы, основанные на активности иминогрупп.

4. В результате проведенного исследования были определены рабочие параметры для количественного определения производных 1,4-нафтохинона, включая pH фонового электролита, время и потенциал проведения электролиза.

5. В результате проведенной работы были разработаны две методики для количественного определения производных 1,4-нафтохинона: вольтамперометрическая и спектрофотометрическая. Вольтамперометрическая методика показала линейные диапазоны от 1 до 800 мкмоль/дм³ для NQ1 и от 0,5 до 10 мкмоль/дм³ для NQS, с пределами обнаружения 0,8 и 0,086 мкмоль/дм³ соответственно. Рабочие условия для этой методики включают потенциалы накопления –1 и –1,8 В, время накопления 30 и 20 секунд, а также pH фонового

электролита равным 10. Спектрофотометрическая методика продемонстрировала линейные диапазоны от 0,3 до 2 мкмоль/дм³ для NQ1 и от 0,2 до 2 мкмоль/дм³ для NQS, с пределами обнаружения 0,094 и 0,073 мкмоль/дм³ соответственно. Рабочие условия для спектрофотометрического анализа включают pH фонового электролита равным 4.

6. В ходе исследования цитотоксической активности соединений NQ1 и NQS на клеточных линиях PC-3, SKOV-3, MCF-7 и Jurkat было установлено, что оба соединения демонстрируют значительные антипролиферативные эффекты. Эти эффекты сопровождаются повышением внутриклеточного окислительного стресса и увеличением маркеров апоптоза, что указывает на их потенциал как перспективных лекарственных субстанций. Особое внимание заслуживает соединение NQS, которое проявило выраженную антиоксидантную активность к активным формам кислорода и гидроксильным радикалам. Результаты исследования подчеркивают необходимость дальнейших клинических исследований для оценки эффективности и безопасности данных соединений в терапии различных типов рака.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Асеева Н.В.**, Короткова Е. И., Липских О.И., Хлебников А.И., Даниленко Н.В. Вольтамперометрический способ количественного определения 2-хлор-3-((4-гидроксифенил) амино)-1,4-нафтохинона в модельных растворах. Патент на изобретение РФ № 2786120, дата выдачи 04.03.2022.

2. **Асеева Н.В.** Вольтамперометрическое определение производных 1,4-нафтохинона / Н.В. Асеева, Е.И. Короткова, О.И. Липских, А.И. Хлебников, Н.В. Даниленко // Изв. Вузов. Химия и хим. Технология. – 2022. – Т. 65. – №. 10. – С. 21-28.

3. **Aseeva, N. V.** Synthesis of New 1, 4-Naphthoquinone Fluorosulfate Derivatives and the Study of Their Biological and Electrochemical Properties / N.V. Aseeva, N. V. Danilenko, E. V. Plotnikov, E. I. Korotkova, O. I. Lipskikh, A. N.

Solomonenko, A. I. Khlebnikov // International Journal of Molecular Sciences. – 2024. – V. 25(22). – P. 12245.

4. **Асеева Н.В.** Изучение свойств 1,4-нафтохинонов спектроскопическими методами / Н.В. Асеева, Е.И. Короткова, О.И. Липских, А.И. Хлебников, Н.В. Даниленко // Журнал Сибирского федерального университета. – 2024. – Т.17. – № 2. – С. 186-195.

5. **Асеева Н.В.** Исследование закономерностей окисления-восстановления производных 1,4-нафтохинона на графитовом электроде / Н.В. Асеева // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера: в 2 т. – Томск: Изд-во ТПУ, 2022 – Т. 1 – С. 314–315.

6. **Асеева Н.В.** Определение производных 1,4-нафтохинона методом вольтамперометрии на графитовом электроде / Н.В. Асеева, Е.И. Короткова // IV Съезд аналитиков России: тезисы докладов. – Москва. М.: ОНТИ ГЕОХИ РАН, 2022 – С. 338.

7. **Асеева Н. В.** Изучение спектральных свойств производных 1,4-нафтохинона / Н.В. Асеева, М.В. Липских // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXIV Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, посвященной 85-летию со дня рождения профессора А.В. Кравцова. В 2 томах. Том 1 – Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2023 – С. 368-369.

8. **Aseeva N.V.** Voltammetric determination of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone / N. V. Aseeva, J. Barek, E. I. Korotkova // Instrumental Methods of Analysis: Modern Trends and Applications (IMA-2021) 12th International Conference, Virtual event: book of abstracts: – Thessaloniki: Aristotle University of Thessaloniki. – 2021 – P. 204.

9. **Асеева Н.В.** Определение некоторых производных хинона методом вольтамперометрии / Н. В. Асеева, Е. И. Короткова // Аналитика Сибири и Дальнего Востока (АСиДВ-11) сборник докладов тезисов XI Всероссийской научной конференции и школы, посвященной 100-летию со дня рождения И.Г. Юделевича. – Новосибирск: ИНХ СО РАН, 2021 – С. 116.

10. **Асеева Н.В.** Определение некоторых производных хинона методом вольтамперометрии / Н. В. Асеева, Е. И. Короткова // Химия и химическая технология в XXI веке материалы XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвященной 125-летию со дня основания Томского политехнического университета. В 2 томах. – Томск: ТПУ, 2021 – Т. 1 – С. 273-274.

11. **Асеева Н.В.** Исследование окислительно-восстановительных свойств производных 1,4-нафтохинона / Н.В. Асеева // XXV Всероссийская конференция молодых учёных-химиков (с международным участием): тезисы докладов. – Нижний Новгород: ННГУ, 2022 – С. 224.

12. **Асеева Н.В.** Определение некоторых производных хинона методом вольтамперометрии / Н. В. Асеева, Е. И. Короткова, О. И. Липских // Химия и химическая технология в XXI веке: материалы XXI Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л. П. Кулёва и Н. М. Кижнера, посвященной 110-летию со дня рождения профессора А. Г. Стромберга. – Томск: Изд-во ТПУ, 2020 – С. 301-302.

13. **Асеева Н.В.** Исследование электрохимических свойств некоторых производных 1,4-нафтохинона методом вольтамперометрии / Н. В. Асеева, Е. И. Короткова // Физико-химические методы в междисциплинарных экологических исследованиях сборник трудов Всероссийского симпозиума и школы-конференции молодых ученых. – Севастополь: Граница, 2021 – С. 219-220.