

УДК: 54-3:547.831:547.835

## КОНСТАНТИ ІОНІЗАЦІЇ НІТРОГЕНОВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

Панасенко Т.В., к.фарм.н., доцент, Паливода Л.В., студентка магістратури

*Запорізький національний університет, Україна, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66*[lyuba.paliwoda@yandex.ua](mailto:lyuba.paliwoda@yandex.ua)

Похідні нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, а саме: хіноліну та акридину, є основою для створення багатьох високоефективних лікарських засобів. Вони застосовуються як антиоксидантні, протималярійні, антисептичні, місцево анестезуючі засоби.

Актуальність роботи полягає в тому, що для новосинтезованих біологічно активних похідних акридину та хіноліну необхідно провести дослідження їх фізико – хімічних властивостей, зокрема, констант іонізації.

Процеси іонізації – дуже важливі для проникнення речовин через різні мембрани і, тому їх визначення є особливо доцільним для всіх сполук, що розглядаються як біологічно активні.

Методом потенціометричного титрування похідних хіноліну та акридину, синтезованих на кафедрі хімії Запорізького національного університету, визначені їх рКа, проведено порівняння практичних значень з теоретичними. Визначено, як впливають різні замісники у структурі речовин на значення констант іонізації.

*Ключові слова:* нітрогеновмісні сполуки, потенціометрія, константи іонізації, хінолін, акридин.

## КОНСТАНТЫ ИОНИЗАЦИИ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Панасенко Т.В., Паливода Л.В.

*Запорожский национальный университет, Украина, 69600, г. Запорожье, ул. Жуковского, 66*

Производные азотсодержащих гетероциклических соединений, а именно: хинолина и акридина, являются основой для создания многих высокоэффективных лекарственных препаратов. Они применяются как антиоксидантные, противомаларийные, антисептические, местно анестезирующие средства.

Актуальность работы состоит в том, что для новосинтезированных биологически активных производных акридина и хинолина необходимо провести исследование их физико-химических свойств, в частности, констант ионизации.

Процессы ионизации – очень важны для проникновения веществ через различные мембраны, их определение является особо целесообразным для всех веществ, которые рассматривают как биологически активные.

Методом потенциометрического титрования производных хинолина и акридина, синтезированных на кафедре химии Запорожского национального университета, определены их рКа, проведено сравнение практических значений с теоретическими. Определено влияние различных заместителей в структуре веществ на значения констант ионизации.

*Ключевые слова:* азотсодержащие соединения, потенциометрия, константы ионизации, хинолин, акридин.

## IONIZATION CONSTANTS OF NITROGEN – CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS

Panasenکو T.V., Palivoda L.V.

*Zaporizhzhya national university, Ukraine, 69600, Zaporizhzhya, Zhukovskogo Street, 66.*

Derivatives of compounds that contain Nitrogen, namely: quinoline and acridine, are the basis for the creation of many high effective drugs. They are used as antioxidant, antimalarial, local anesthetic, antiseptic means.

The search of physical-chemical properties, such as ionization constants, for newly synthesized biologically active derivatives of acridine and quinoline is actual.

The process of ionization is very important for the penetration of substances through different membranes and of course it is essential not only for inorganic cations, but for all compounds that are considered as biologically active. It is likely that the degree of ionization of organic molecules in solutions is determined by their structure. It is very important to determine the ionization constants of biologically active derivatives of quinoline and acridine.

The aim of the work was to implement potentiometric titration of biologically active substances (derivatives of quinoline and acridine), that were synthesized at the Department of Chemistry Zaporizhzhia National University, to determine their pKa, to compare practical and theoretical numerical values, to study the relationship between the value of the ionization constants (or pKa) and the structure of matter.

Determination of the ionization constants carried out using the following methods:

To determine the ionization constants using the following methods:

- Potentiometric titration;
- Spectrophotometric;
- Conductometric;
- Measuring the increase solubility of the substance in water at different values of pH.

Method of potentiometric titration was chosen for study because it has several advantages, namely: express, obtained experimental data are reliable, device and accessories are inexpensive.

Potentiometry - is an electrochemical method of investigation and analysis of substances that is based on the measurement of electromotive forces (EMF) of reversible galvanic elements. There are direct potentiometry and potentiometric titration.

The potential of the indicator electrode changes during the reaction between the determinable substance and titrant. Potentiometric titration is based on the determination of the equivalence point at it. There is a sharp jump of the potential of the indicator electrode near the equivalence point, if at least one of the parties of titration reaction is a member of electrode process.

Potentiometry is used to study the kinetics and stability constants of complex compounds, the dissociation constants of weak acids and hydroxides (bases), as well as the solubility product of slightly soluble electrolytes.

V.Nernst's equation is the basis of potentiometric analysis.

The basis of potentiometric analysis is V.Nernst's equation.

We investigated biologically active substances from quinoline and acridine which were synthesized at the Department of Chemistry Zaporizhzhia National University: 1) 2-(5,8-dimethoxy-2-methylquinolin-4-ylthio)acetic acid, 2) 2-acetamido-2-(acridin-9-ylthio)acetic acid.

Compound (1) is light-yellow.  $M = 294$  g/mol. It dissolves in mixture of water and alcohol.  $T_m = 153 - 155^\circ\text{C}$ .

Compound (2) - yellow powder.  $M = 340$  g/mol. It dissolves in ethanol, methanol and water sparingly. Dissolves in mixture of water and alcohol (1:1).  $T_m = 232-235^\circ\text{C}$ .

Determination of the ionization constants were performed on pH-150m using a combined glass electrode EGC-10 605. pH of water-alcohol (1: 1) 0.005 M solution was determined every 0.1 ml of titrant (NaOH 0.1 N). Has been measured pH of investigated solutions. According to the derived data were built integral and differential titration curves.

For substances 1 value of pKa<sub>1</sub> complies to the heterocyclic Nitrogen (compared with quinoline pKa = 9.13), the value of pKa<sub>2</sub> complies to the carboxyl group etanovoyi acid (pKa 4.76 etanovoyi acid).

There is substantial influence on the value of pKa<sub>1</sub> by the methyl-group.

For substances 2 value of pKa<sub>1</sub> complies to the carboxyl group of cysteine (compared to the carboxyl group of pure cysteine pKa = 1.71), value of pKa<sub>2</sub> complies heterocyclic Nitrogen (compared with acridine pKa = 8.4).

Theoretical values of pKa were calculated for compound 1 using a computer program ACDI - lab: pKa<sub>1</sub> = 3,93 ± 0,50; pKa<sub>2</sub> = 2,86 ± 0,10.

Thus, reducing the basic properties of heterocyclic Nitrogen is influenced by electron acceptor substituent - carboxyl group (- I effect).

As a result of research:

1. The ionization constants of biologically active derivatives of quinoline and acridine were identified: 2-(5,8-dimethoxy-2-methylquinolin-4-ylthio)acetic acid pKa<sub>1</sub> = 3,67, pKa<sub>2</sub> = 2,72; 2-acetamido-2-(acridin-9-ylthio)acetic acid pKa<sub>1</sub> = 5,0, pKa<sub>2</sub> = 8,1.
2. Using a computer program ACDI - lab were calculated theoretical values of pKa.
3. The dependence of the numerical values of the constants of ionization structure of matter was determined.

Key words: Nitrogen-containing heterocyclic compounds, potentiometry, ionization constants, quinoline, acridine.

## ВСТУП

Похідні нітрогеновмісних гетероциклічних сполук, а саме: хіноліну та акридину, являються основою для створення багатьох високоефективних лікарських засобів. Вони застосовуються як антиоксидантні, протималарійні, антисептичні, місцево анестезуючі засоби.

Актуальність роботи полягає в тому, що для новосинтезованих біологічно активних похідних акридину та хіноліну необхідно провести дослідження фізико – хімічних властивостей, зокрема, констант іонізації.

Процеси іонізації – дуже важливі для проникнення речовин через різні мембрани і, звичайно, вони суттєві не тільки для неорганічних катіонів, але і для всіх сполук, що розглядаються як біологічно активні. Імовірно, що ступінь іонізації органічних молекул в розчинах визначається їх структурою [1, 2]. Тому дуже актуальним є визначення констант іонізації біологічно активних похідних хіноліну та акридину.

Метою роботи було проведення потенціометричного титрування біологічно активних речовин похідних хіноліну та акридину, синтезованих на кафедрі хімії Запорізького національного університету, визначення їх рКа, порівняння практичних значення з теоретичними, вивчення залежності між значенням константи іонізації (або рКа) та структурою речовини.

Для визначення константи іонізації використовують такі методи:

- потенціометричне титрування;
- спектрофотометричний;
- кондуктометричний;
- вимірювання підвищення розчинності в воді досліджуваної речовини при різних значеннях рН розчину.

Для дослідження був обраний метод потенціометричного титрування, оскільки він володіє рядом переваг, а саме: є експресним методом, отримані експериментальні дані є надійними, прилад і комплектуючі мають порівняно невелику вартість.

Потенціометрія об'єднує методи визначення різноманітних фізико-хімічних величин і концентрації речовин, заснованих на вимірі електрорушійних сил оборотних електрохімічних ланцюгів, коли робочий електрод має потенціал, близький до рівноважного значення.

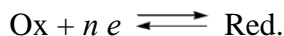
Потенціометричний аналіз з'явився на межі ХІХ та ХХ ст, його теоретичною основою стало рівняння В. Нернста.

## МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Потенціометрія – це електрохімічний метод дослідження та аналізу речовин, що базується на вимірюванні електрорушійної сил (ЕРС) оборотних гальванічних елементів.

Потенціометрія використовується для вивчення кінетики та визначення констант стійкості комплексних сполук, констант дисоціації слабких кислот та основ, а також добутку розчинності малорозчинних електролітів [3,4].

В основі потенціометричного аналізу лежить рівняння В.Нернста. Електричний потенціал виникає на електродах під час проходження на них окисно - відновної (електрохімічної) реакції, яка проходить між окисником та відновником з утворенням окисно – відновної пари:



Рівняння В. Нернста виражає залежність величини електродного потенціалу від активності іонів в розчині:

$$E = E^0 + \frac{RT}{z^+F} \ln \frac{a_{\text{Ox}}}{a_{\text{Red}}} = E^0 + \frac{RT}{z^+F} \ln \frac{[\text{Ox}] \gamma_{\text{Ox}}}{[\text{Red}] \gamma_{\text{Red}}} \quad (1)$$

$E^0$  – стандартний електродний потенціал;

$R$  – універсальна газова стала ( $R = 8,314$  Дж/моль·К);

$F$  – стала Фарадея (96485 Кл/моль);

$T$  – абсолютна температура;

$z^+$  – число електронів, що приймають участь в реакції;

$a_{\text{Ox}}$ ,  $a_{\text{Red}}$  – активності окисленої та відновленої форм редокс-системи відповідно;

$[\text{Ox}]$ ,  $[\text{Red}]$  – їхні молярні концентрації;

$\gamma_{\text{Ox}}$ ,  $\gamma_{\text{Red}}$  – їхні коефіцієнти активності.

Підставивши значення  $T = 298,15$  К та числові значення констант в рівняння, отримаємо рівняння Нернста при  $25^\circ\text{C}$ :

$$E = E^0 + 0.059 \lg \frac{a_{\text{Ox}}}{a_{\text{Red}}} = E^0 + 0.059 \lg \frac{[\text{Ox}] \gamma_{\text{Ox}}}{[\text{Red}] \gamma_{\text{Red}}} \quad (2)$$

Рівняння Нернста дозволяє:

- обчислити потенціал індикаторного електрода у розчині даного складу;
- розрахувати співвідношення активностей (концентрацій) окисленої і відновленої форм в аналізованому розчині при даному потенціалі;
- розрахувати концентрацію окисленої або відновленої форми;
- оцінити похибку виміру концентрації іона за допомогою іоноселективного електрода у присутності сторонніх іонів;
- оцінити величини констант хімічних рівноваг [5, 6].

У потенціометрії зазвичай застосовують гальванічний елемент, що включає два електроди: перший електрод – індикаторний, його потенціал залежить від активності (концентрації) іонів, що визначають, в розчині, другий – електрод порівняння, потенціал якого не залежить від концентрації іонів, які визначають. Величину ЕРС можна розрахувати по різниці потенціалів цих електродів [7].

Виділяють пряму потенціометрію та потенціометричне титрування. Метод прямої потенціометрії оснований на встановленні залежності потенціалу електрода від концентрації розчину (побудова калібрувального графіка або налаштування вимірювального приладу) та подальшому її використанні для аналізу розчинів невідомої концентрації. Метод достатньо

простий та експресний. Найбільш широко використовується для визначення водневого показника – рН [8]. Точність методу залежить, в першу чергу, від типу електроду. Це єдиний метод прямого визначення активності іонів в розчинах. Пряма потенціометрія володіє важливими перевагами. У процесі вимірювань склад аналізованого розчину не змінюється. При цьому, як правило, не потрібно попереднє відділення речовини, що визначається. Метод можна легко автоматизувати, що дозволяє використовувати його для безперервного контролю технологічних процесів.

Потенціометричне титрування засноване на визначенні точки еквівалентності щодо зміни потенціалу індикаторного електроду при проведенні хімічної реакції між титрантом і визначуваною речовиною. Поблизу точки еквівалентності відбувається різка зміна (стрибок) потенціалу індикаторного електроду, якщо хоча б один з учасників реакції титрування є учасником електродного процесу.

Метод потенціометричного титрування має ряд переваг перед прямою потенціометрією і титруванням з візуальними індикаторами: відсутні спотворення результатів за рахунок дифузійного потенціалу; немає необхідності знати коефіцієнт активності іона, що визначається; виключені суб'єктивні помилки за рахунок інструментального фіксування кінцевої точки; можливий аналіз каламутних і забарвлених розчинів; процес можна порівняно легко автоматизувати; можливе диференційоване титрування компонентів суміші. Результати визначень методом потенціометричного титрування більш точні, ніж при використанні прямої потенціометрії, оскільки поблизу точки еквівалентності невеликій зміні концентрації відповідає велика зміна потенціалу індикаторного електроду.

До недоліків потенціометричного титрування можна віднести не завжди швидке встановлення потенціалу після додавання титранту [9].

### ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

На кафедрі хімії Запорізького національного університету на основі хіноліну та акридину були синтезовані біологічно активні речовини, які досліджували (рис. 1).

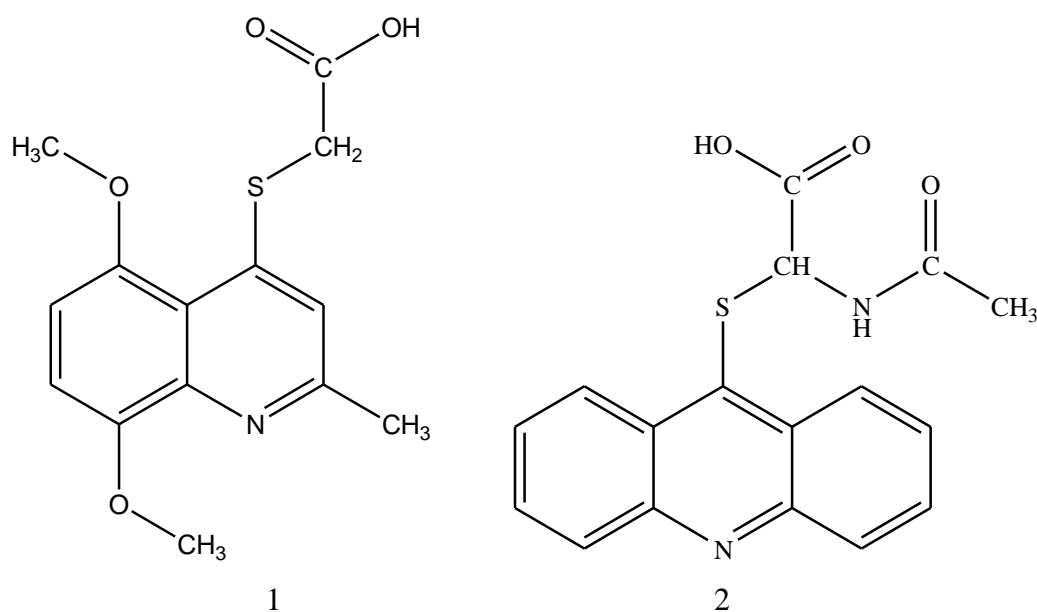


Рисунок 1 – Об'єкти дослідження. Сполуки: 1) 2-(5,8-диметокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)етанова кислота; 2) 2-ацетамідо-2-(акридин-9-ілтіо)етанова кислота.

Сполука (1) світло – жовтого кольору.  $M = 294$  г/моль. Добре розчинна у водно-етиловій суміші (1 : 1).  $T_{пл} = 153 - 155$  °С.

Сполука (2) - порошок жовтого кольору.  $M = 340$  г/моль. Важкорозчинний у етиловому, метиловому спирті та у воді. Речовина добре розчинна у водно-етиловій суміші (1 : 1).  $T_{пл} = 232-235$  °С.

### ВИЗНАЧЕННЯ КОНСТАНТ ІОНІЗАЦІЇ

Визначення констант іонізації проводили на рН – метрі - мілівольметрі рН-150МА, використовуючи скляний комбінований електрод ЕСК-10605. Методика полягала в тому, що визначалось рН водно-спиртового (1:1) 0,005 М розчину (при 25<sup>0</sup>С) через кожні 0,1 мл титранту ( NaOH 0,1н ), титрант готувався з фіксанальних розчинів ДСТУ 8.135-74.

Перед початком роботи електроди попередньо були підготовані: 12-годинне відстоювання в розчині KCl, промивання дистильованою водою. Потім прилад вмикають на 30 хв. для прогрівання і налагоджують його за допомогою буферних розчинів. Для цього було взято три види буферних розчинів з відповідно їх рН: рН(1) = 1,68, рН(2) = 6,86 і рН(3) = 9,18. Прилад налагоджували за (1) і (3) розчинами, а (2) – перевірочний.

Після налагодження приладу вимірювали рН розчинів. Перед кожним вимірюванням на приладі встановлювали температуру розчину. Вимірявши об'єм, при якому спостерігалась різка зміна потенціалу (стрибок титрування), проводили точне титрування, для чого додавали майже весь необхідний об'єм титранта (на 1,5-2 мл менше), а потім додаючи його маленькими порціями (по 0,05 мл з мікробюретки) до досягнення різкої зміни потенціалу та ще деякий надлишок.

Відомості про відносну величину основності в будь-якому ряді сполук мають важливе значення, бо навіть найменша зміна основності створює сильний вплив на ступінь іонізації речовини при даному рН.

В результаті проведених досліджень були визначені константи іонізації біологічно активних речовин похідних хіноліну та акридину, синтезованих на кафедрі хімії ЗНУ.

За отриманими даними були побудовані інтегральні та диференціальні криві потенціометричного титрування (рис. 2, 3).

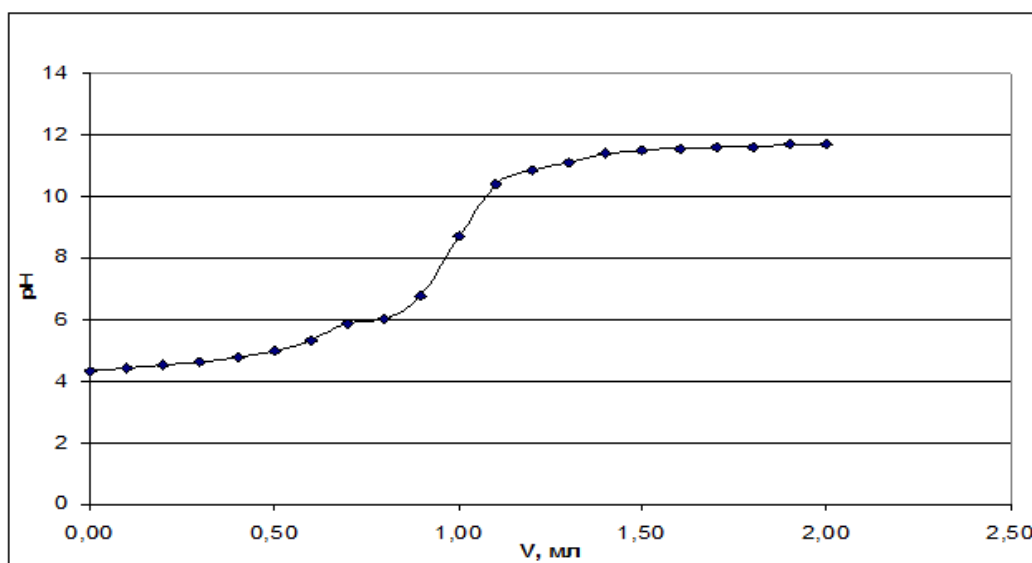


Рисунок 2 – Інтегральна крива титрування 2-ацетамідо-2-(акридин-9-ілтію) етанової кислоти

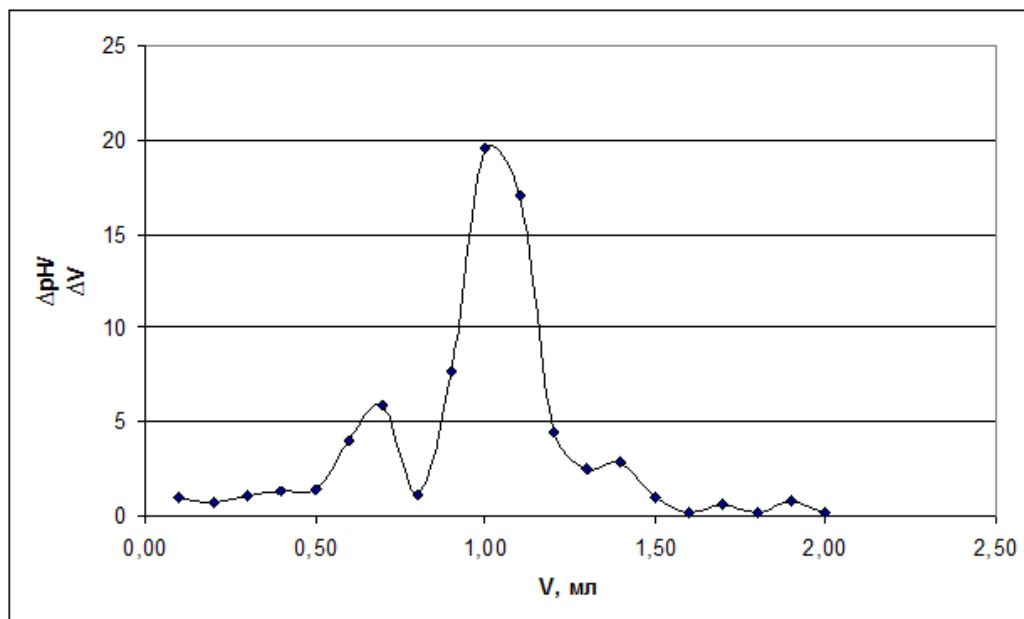


Рисунок 3 – Диференційна крива титрування 2-ацетамідо-2-(акридин-9-ілтію) етанової кислоти

В результаті проведених досліджень були визначені константи іонізації біологічно активних новосинтезованих похідних хіноліну та акридину. Дані занесені до табл. 1.

Таблиця 1 – Константи іонізації похідних хіноліну та акридину

№ з/п	Сполука	pKa <sub>1</sub>	pKa <sub>2</sub>
1	2	3	4
1	1-(5,8-диметокси-2-метилхінолін-4-ілтію)пропан-2-он	3,67	2,72
2	2-ацетамідо-2-(акридин-9-ілтію)етанова кислота	5,0	8,1

Для речовини 2-(5,8-диметокси-2-метилхінолін-4-ілтію) етанової кислоти pKa<sub>1</sub> = 3,67, pKa<sub>2</sub> = 2,72. Значення pKa<sub>1</sub> відповідає гетероциклічному Нітрогену (у порівнянні з хіноліном pKa = 9,13), значення pKa<sub>2</sub> відповідає карбоксильній групі етанової кислоти (pKa етанової кислоти 4,76).

Для речовини 2-ацетамідо-2-(акридин-9-ілтію) етанової кислоти pKa<sub>1</sub> = 5,0, pKa<sub>2</sub> = 8,1. Значення pKa<sub>1</sub> відповідає карбоксильній групі цистеїну (у порівнянні з карбоксильною групою чистого цистеїну pKa = 1,71), значення pKa<sub>2</sub> відповідає гетероциклічному Нітрогену (у порівнянні з акридином pKa = 8,4).

Для сполуки 1 основність гетероциклічного Нітрогену у порівнянні з чистим хіноліном зменшилась, кислотність карбоксильної групи – збільшилась. На чисельне значення  $pK_a$  значно впливають метоксигрупи в положеннях 5, 8.

За допомогою комп'ютерної програми ACDI – lab для сполуки 1 були розраховані теоретичні значення  $pK_a$ :  $pK_{a1}=3,93\pm 0,50$ ;  $pK_{a2}=2,86\pm 0,10$ .

Для сполуки 2 основність гетероциклічного Нітрогену у порівнянні з чистим акридином зменшилась, кислотність карбоксильної групи цистеїну – зменшилась.

Електроноакцепторні замісники збільшують кислотність, а електронодонорні – зменшують. Вплив електроноакцепторних замісників пов'язаний з їх здатністю делокалізувати негативний заряд і тим самим стабілізувати спряжену основу (аніон). Вплив електронодонорних замісників призводить до дестабілізації аніона [10,11]. Електронодонорні замісники збільшують електронну густину в основному центрі за рахунок впливу ефективної електронегативності замісника та призводять до збільшення основності [12,13].

Отже, зменшення основних властивостей гетероциклічного Нітрогену відбувається під впливом електроноакцепторного замісника, – карбоксильної групи (-I-ефект) [14].

### ВИСНОВКИ

1. Освоєно методику визначення констант іонізації нітрогеновмісних гетероциклічних сполук.
2. Визначені константи іонізації біологічно активних новосинтезованих похідних хіноліну та акридину: для речовини 2-(5,8-диметокси-2-метилхінолін-4-ілтіо)етанової кислоти  $pK_{a1} = 3,67$ ,  $pK_{a2} = 2,72$  2-ацетамідо-2-(акридин-9-ілтіо) етанової кислоти  $pK_{a1}=5,0$ ,  $pK_{a2} = 8,1$ .
3. За допомогою комп'ютерної програми ACDI – lab були розраховані теоретичні значення  $pK_a$ .
4. Визначено залежність чисельного значення констант іонізації від структури речовини: електроноакцепторні замісники зменшують  $pK_a$  (збільшують кислотність), а електронодонорні – збільшують  $pK_a$ .

Ключові слова: нітрогеновмісні сполуки, потенціометрія, константи іонізації, хінолін, акридин.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Титриметрические методы анализа неводных растворов / Безуглый В.Д., Худякова Т.А., Шкодин А.М., Балятинская Л.Н., Ермаков В.И. – М.: Химия, 1986. – 384с.
2. Граник В. Г. Основы медицинской химии. – М.: Вузовская книга, 2001. – 320с.
3. Васильев В. П. Аналитическая химия. Физико-химические методы анализа: [учеб. для студ. вузов, обучающихся по химико-технол. спец]/ Васильев В. П. . - М.: Дрофа, 2002. - С. 179-181.
4. Турьян Я.И. Окислительно-восстановительные реакции и потенциалы в аналитической химии. — М.: Химия, 1989. — 248 с.
5. Аналитическая химия. Химические методы анализа / Под ред. Петрухина О. М. – М.: Химия, 1992. – 400 с.
6. Отто М. Современные методы аналитической химии: Пер. с англ. – М.: Техносфера, 2008. – 544 с.



7. Загальна та неорганічна хімія. Частина 1 / О.М. Степаненко, Л.Г. Рейтер, В.М. Ледовських, С.В. Іванов / – К.: Педагогічна преса, 2002.–250с.
8. Бейтс Р. Определение рН. Теория и практика: Пер. с англ. 2-е изд. – Л.: Химия, 1972. – 400с.
9. Шевряков М.В., Повстяной М.В., Рябініна Г.О. Практикум з аналітичної хімії. Кількісний аналіз: Навчальний посібник для студентів вищих навчальних закладів/ М.В. Шевряков, М.В. Повстяной, Г.О.Рябініна. – Херсон: Олді – плюс, 2012. – 208с.
10. Общая органическая химия / Под ред. Д. Бартона и У. Д. Оллиса. Т. 8. Азотсодержащие гетероциклы. – М.: Химия, 1985. – 752 с.
11. Гетероциклические соединения в 8 т. Т.4 / Под ред. Р. Эльдерфильда. Пер. с англ., – М., 1955. – 539 с.
12. Дюга Г., Пенни К., Биоорганическая химия. Химические подходы к механизму действия ферментов: Пер. с англ. – М.: Мир, 1983. – 512 с.
13. Черних В.П. та ін. Органічна хімія / В.П. Черних, Б.С. Зименковський, І.С. Грищенко: Підручник для фарм. вузів і факультетів. У 3 кн.: Кн. 1 Основи будови органічних сполук. – Харків.: Основа, 1993. – 144с.
14. Mackay D., Shiu W.Y., Ma K. – C., Lee S.C. «Handbook of Physical-Chemical Properties and Environmental Fate for Organic Chemicals» 2ed, 2006. – V. 4. – 75 p.

#### REFERENCE

1. Titrimetricheskie metodyi analiza nevodnyih rastvorov / Bezuglyiy V.D., Hudyakova T.A., Shkodin A.M., Balyatinskaya L.N., Ermakov V.I. – М.: Himiya, 1986. – 384s.
2. Granik V. G. Osnovyi meditsinskoYi himii. – М.: Vuzovskaya kniga, 2001. – 320s.
3. Vasilev V. P. Analiticheskaya himiya. Fiziko-himicheskie metodyi analiza: [ucheb.dlya stud. vuzov, obuchayuschihysya po himiko-tehnol. spets]/ Vasilev V. P. - М.: Drofa, 2002. - S. 179-181.
4. Turyan Ya.I. Okislitelno-vosstanovitelnyie reaktsii i potentsialyi v analiticheskoy himii. — М.: Himiya, 1989. — 248 s.
5. Analiticheskaya himiya. Himicheskie metodyi analiza / Pod red. Petruhina O. M. – М.: Himiya, 1992. – 400 s.
6. Otto M. Sovremennyye metodyi analiticheskoy himii: Per. s angl. – М.: Tehnosfera, 2008. – 544 s.
7. Zagalna ta neorganIchna hImIya. Chastina 1 / О.М. Stepanenko, L.G. Reyter, V.M. Ledovskih, S.V. Ivanov / – К.: PedagogIchna presa, 2002.–250с.
8. Beyts R. Opredelenie rN. Teoriya i praktika: Per. s angl. 2-e izd. – L.: Himiya, 1972. – 400s.
9. Shevryakov M.V., Povstyanoy M.V., RyabInIna G.O. Praktikum z analItichnoYi hImIYi. KIlkIsniy analIz: Navchalniy posIbInik dlya studentIv vischih navchalnih zakladIv/ M.V. Shevryakov, M.V. Povstyanoy, G.O.RyabInIna. – Herson: OldI – plyus, 2012. – 208s.
10. Obschaya organicheskaya himiya / Pod red. D. Bartona i U. D. Ollisa. Т. 8. Azotsoderzhaschie geterotsiklyi. – М.: Himiya, 1985. – 752 s.
11. Geterotsiklicheskie soedineniya v 8 t. Т.4 / Pod red. R. Elderfilda. Per. s angl., – М., 1955. – 539 s.

12. Dyuga G., Penni K., Bioorganicheskaya himiya. Himicheskie podhodyi k mehanizmu deystviya fermentov: Per. s angl. – M.: Mir, 1983. – 512 s.
13. Chernih V.P. ta In. OrganIchna hImIya / V.P. Chernih, B.S. Zimenkovskiy, I.S. Grischenko: PIdruchnik dlya farm. vuzIv I fakultetIv. U 3 kn.: Kn. 1 Osnovi budovi organIchnih spoluk. – HarkIv.: Osnova, 1993. – 144s.

Рецензенти: Парченко В.В., д. фарм. н., доцент кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медичного університету;  
Завгородній М.П., к.б.н., доцент кафедри хімії ЗНУ.