

Лекция № 1 - 2

**Гетероциклические соединения
природного и синтетического
происхождения.**

**Производные фурана и
бензофурана.**

Гетероциклическими соединениями

(от греч. *heteros* – другой)

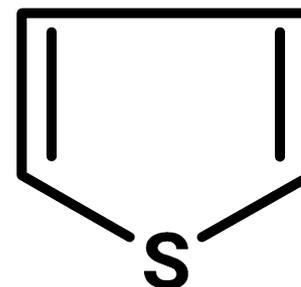
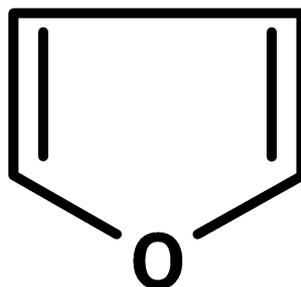
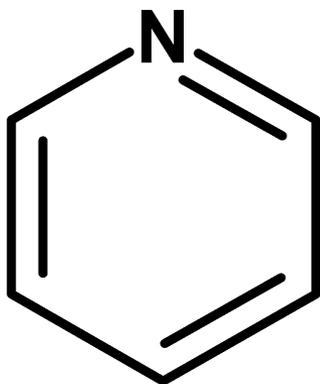
называют

карбоциклические соединения,

содержащие в цикле

один или несколько гетероатомов,

чаще всего **азота**, **кислорода**, **серы**

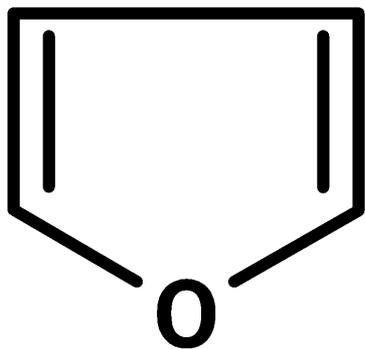


- гетероциклы играют важную роль в химии лекарственных веществ, так как наряду с функциональными группами сам гетероцикл может вступать в различные биохимические реакции в организме
- гетероциклы широко распространены в природе, входят в состав нуклеиновых кислот, витаминов, алкалоидов, некоторых антибиотиков, гликозидов и др.
- наиболее часто в химии лекарственных веществ встречаются пяти- и шестичленные гетероциклы с одним или более гетероатомов

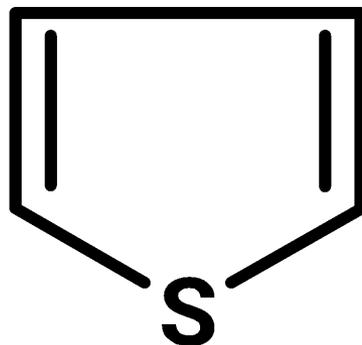
Классификация гетероциклических соединений

- классификацию гетероциклов проводят по общему числу атомов в цикле, внутри каждой группы выделяют подгруппы в соответствии с природой гетероатома и по числу гетероатомов**
- наиболее часто в химии лекарственных веществ встречаются пяти- и шестичленные гетероциклы с одним или более гетероатомом**
- для наименования гетероциклических соединений допускается использование тривиальных названий**

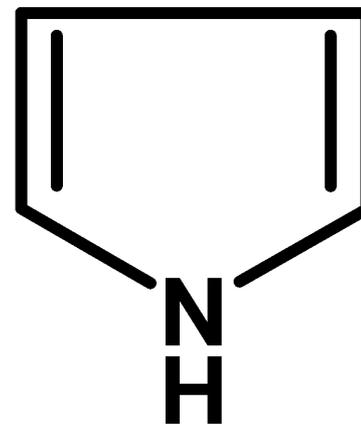
Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом



фуран

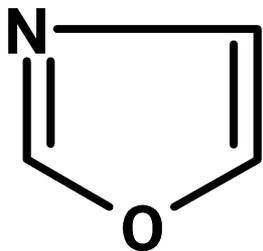


тиофен

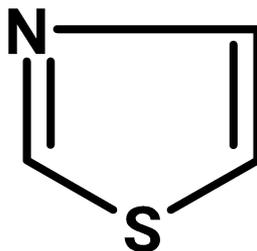


пиррол

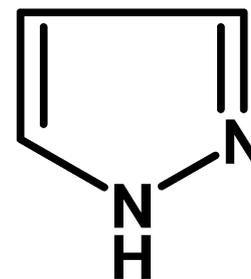
Пятичленные гетероциклы с несколькими гетероатомами



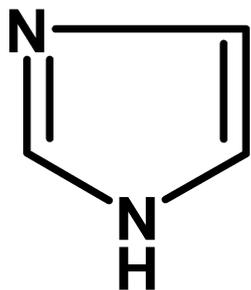
оксазол



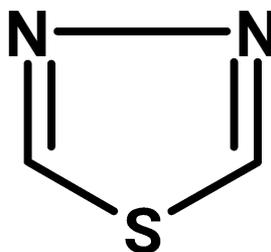
тиазол



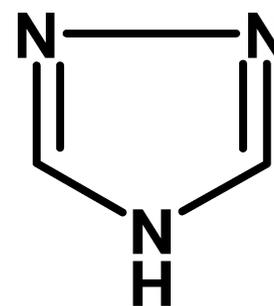
пирозол



имидазол



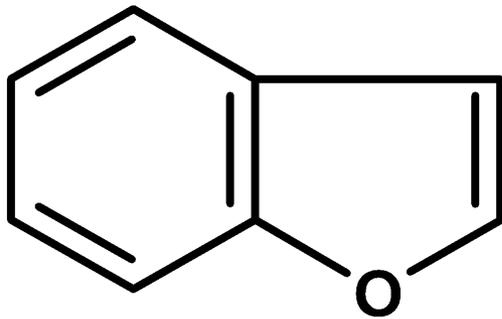
тиадиазол



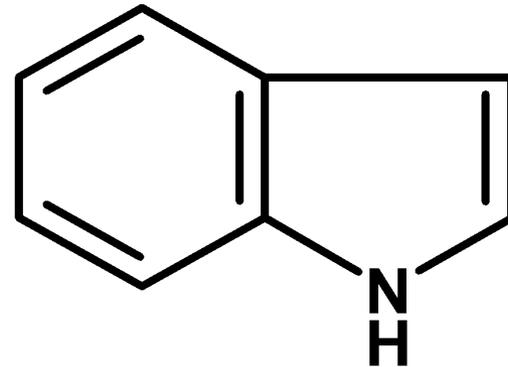
триазол

Азолы — пятичленные гетероциклы, имеющие в цикле не менее двух гетероатомов, один из которых атом азота.

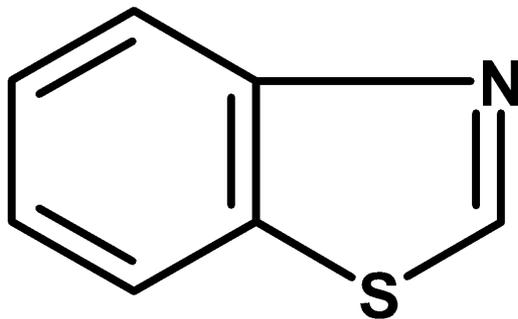
Конденсированные системы с пятичленным гетероциклом



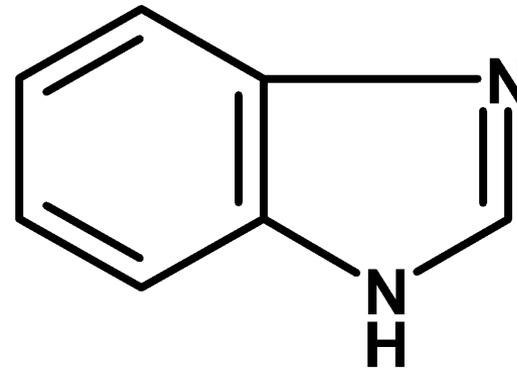
бензофуран



бензопиррол (индол)

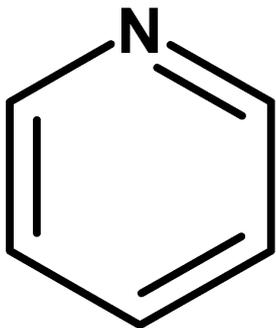


бензотиазол

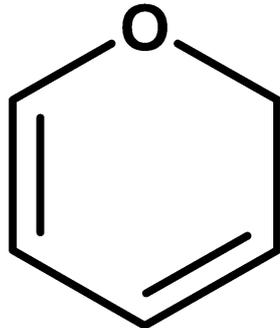


бензимидазол

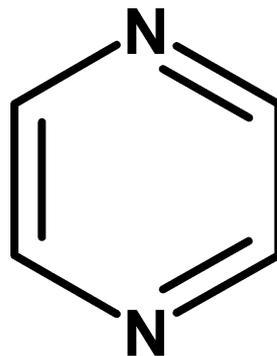
Шестичленные гетероциклы



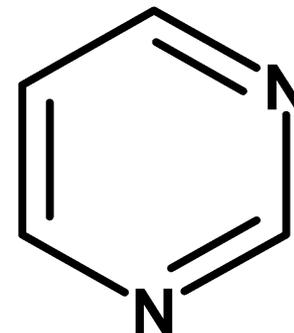
пиридин



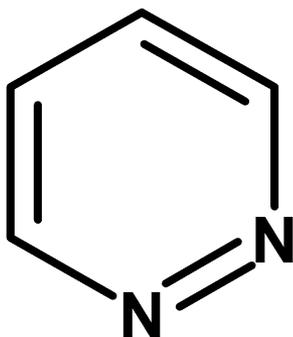
2H-пиран



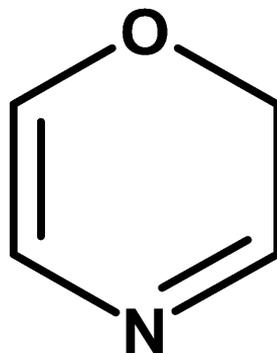
пирозин



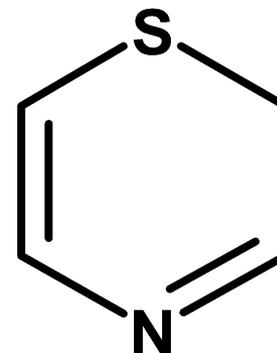
пиримидин



пиридазин



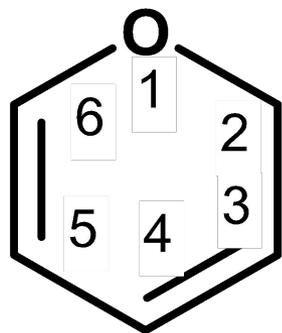
2H-оксазин



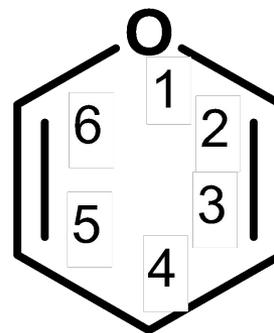
2H-тиазин

Для циклов с одинаковыми гетероатомами могут существовать изомеры, различающиеся положением двойных связей.

Для различения таких изомеров атом цикла, не включённый в систему двойных связей, то есть содержащий «лишний» водород, обозначается приставкой Н-, соответствующей положению этого атома:



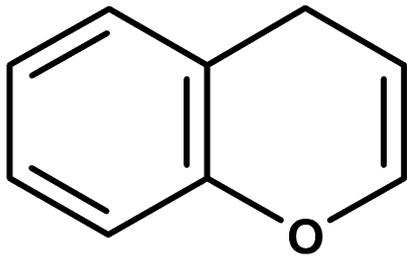
2H-пиран



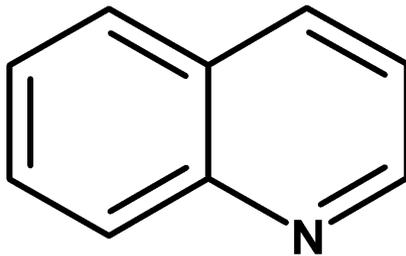
4H-пиран

Конденсированные системы с шестичленным гетероциклом

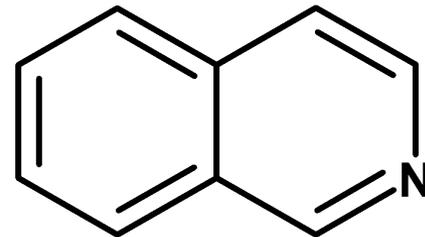
Многие конденсированные системы с шестичленным гетероциклом имеют тривиальные названия:



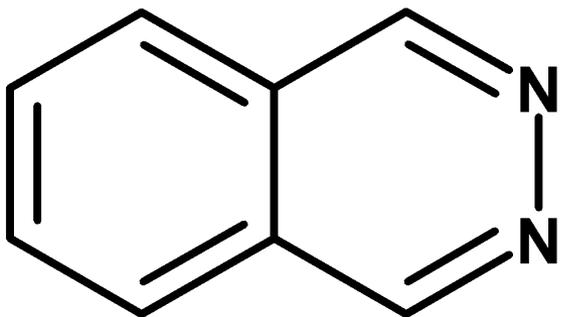
4H-хромен
4H-бензопиран



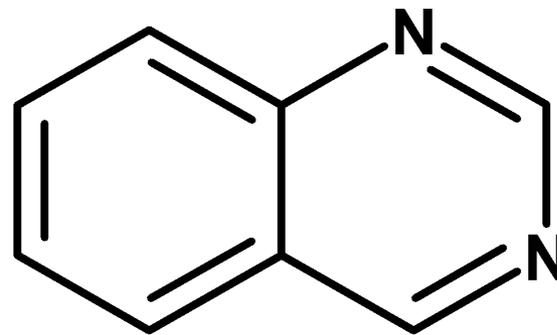
хинолин
бензопиридин



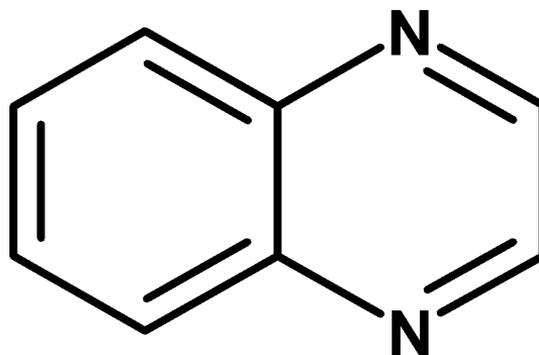
изохинолин
изобензопиридин



ф талазин
бензопиридазин

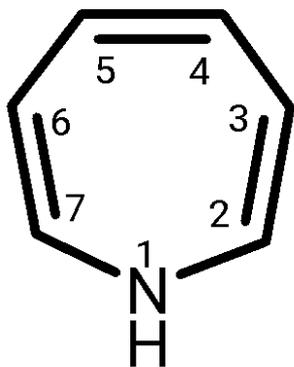


хиназолин
бензопиримидин

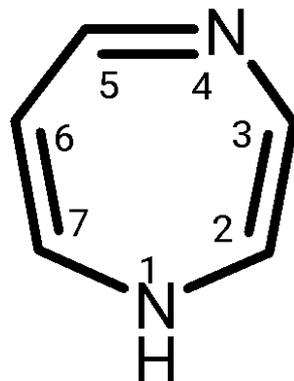


хиноксалин
бензопиразин

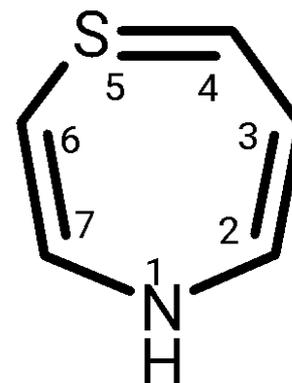
Семичленные гетероциклы



азепин

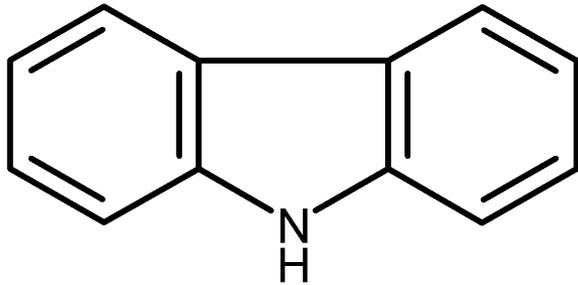


1,4-диазепин

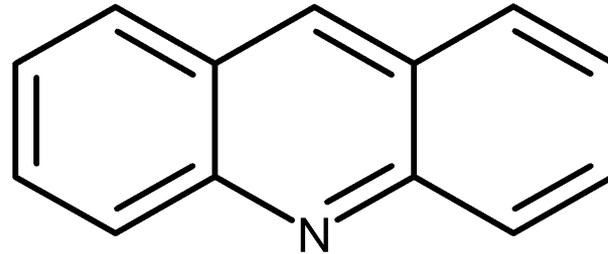


1,5-тиазепин

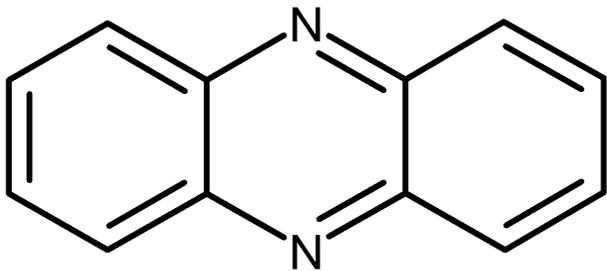
Конденсированные системы, содержащие несколько циклов



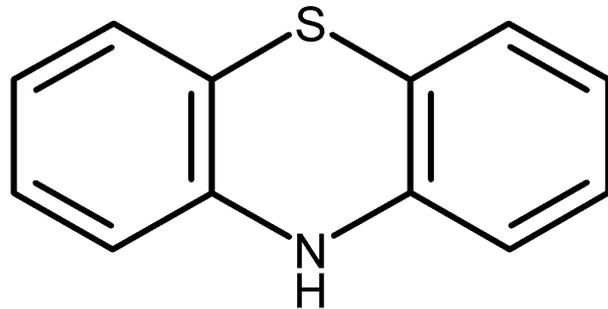
карбазол



акридин



феназин



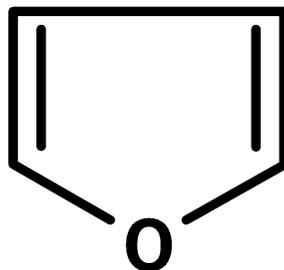
фенотиазин

По химическим свойствам гетероциклические соединения отличаются от карбоциклических:

- 1. Насыщенные азотсодержащие гетероциклы приближаются по свойствам к алифатическим аминам**
- 2. Ненасыщенные гетероциклические соединения по свойствам близки к ароматическим, однако являются более реакционноспособными**

Разнообразие фармакологических свойств гетероциклических соединений гораздо шире по сравнению с алифатическими и карбоциклическими соединениями. Среди гетероциклических соединений находятся некоторые витамины, алкалоиды, антибиотики и др.

Производные фурана



По физическим свойствам фуран – бесцветная жидкость с характерным запахом, растворим в воде в соотношении 1:100, смешивается во всех отношениях с ацетоном и бензолом.

Фуран является **ароматическим** гетероциклическим соединением, для него характерны реакции электрофильного замещения: галогенирования, нитрования, сульфирования и др.

Лекарственные средства, производные фурана

Медицинское значение имеют производные фурана:

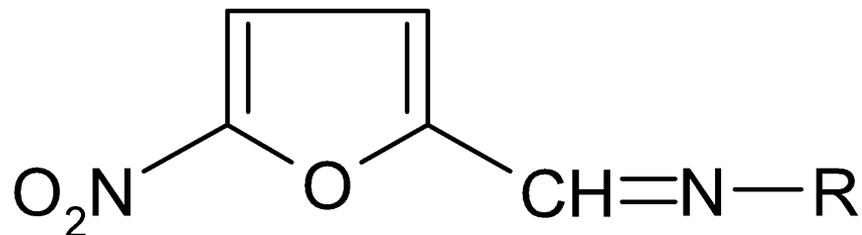
1. Производные 5-нитрофурана – противомикробные средства

2. Производные бензофурана

Амиодарон - антиаритмическое средство

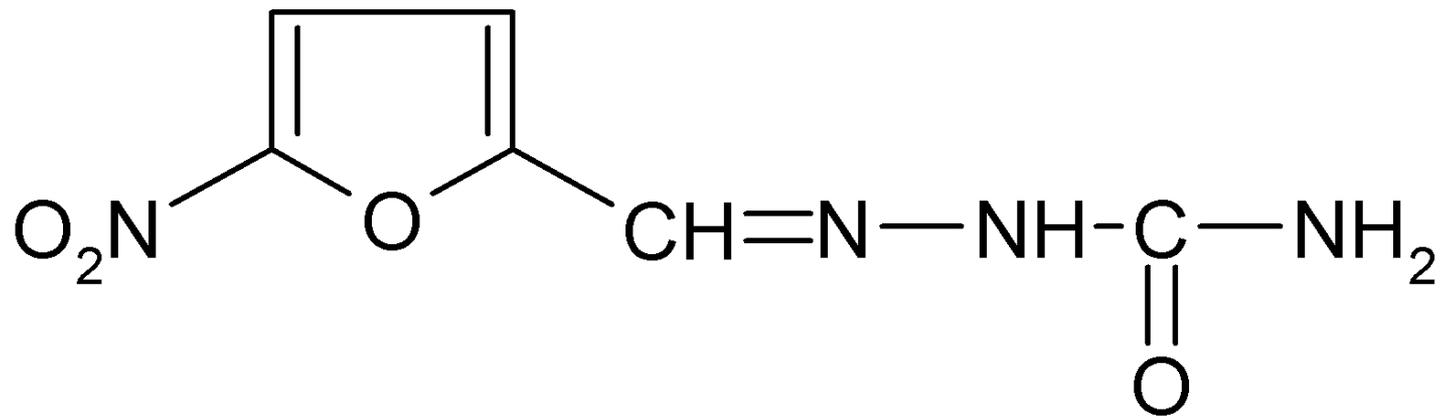
Гризеофульвин - противогрибковое средство

Производные 5-нитрофурана



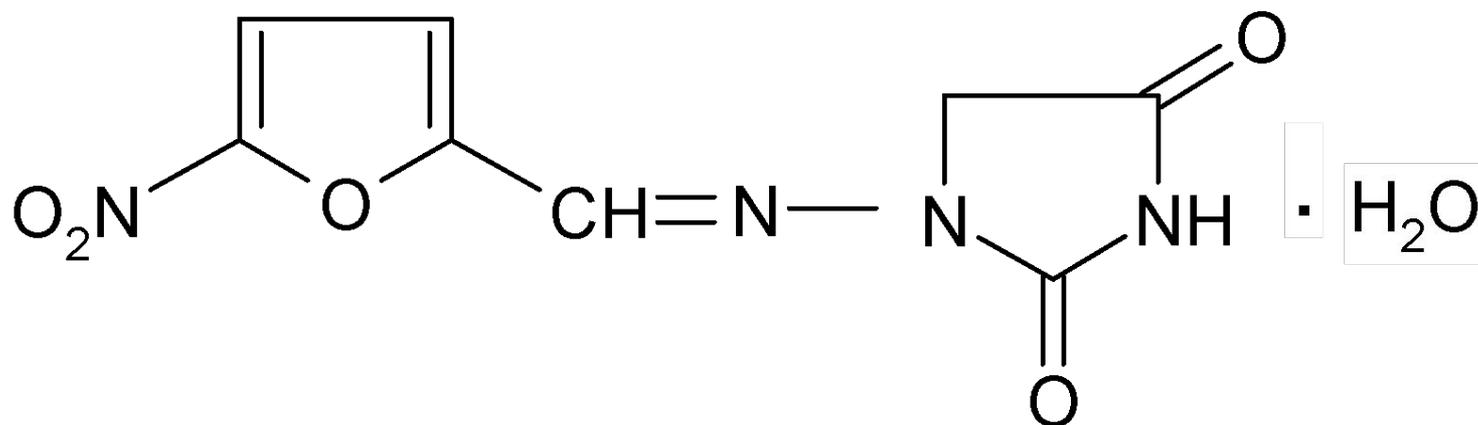
- противомикробное действие связано с наличием нитрогруппы, замена нитрогруппы приводит к резкому снижению или полному исчезновению противомикробных свойств производных фурана
- в медицине нашли применение производные **5-нитрофурфурола**, получаемые путём его конденсации с различными аминопроизводными

Нитрофурал
Nitrofural
Фурацилин



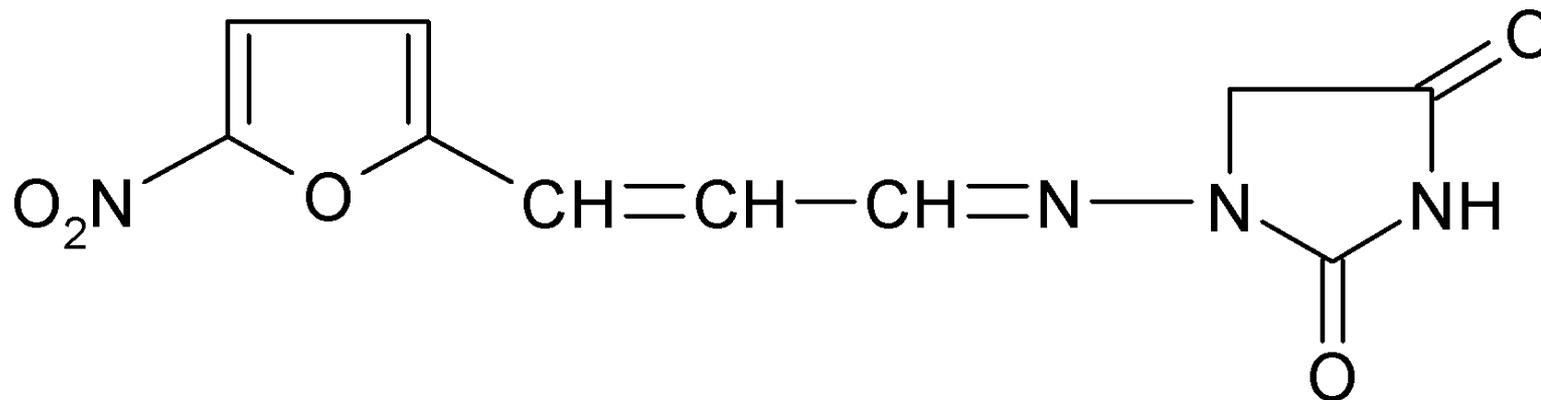
семикарбазон 5-нитрофура

Нитрофурантоин
Nitrofurantoin
Фурадонин



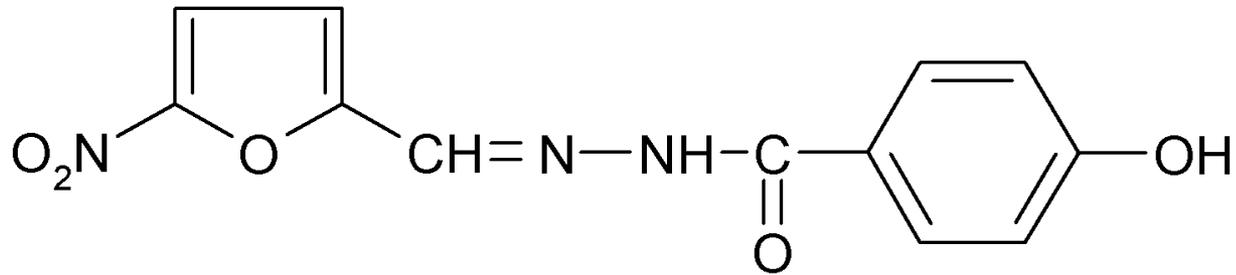
N(5-нитро-2-фуруриден)-1-аминогидант оин

Фуразидин
Furazidin
Фурагин



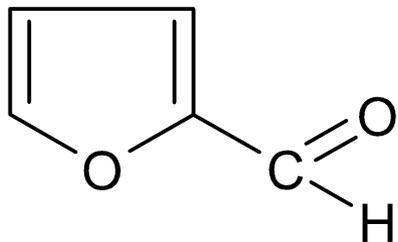
N(5-нит ро-2-фурил)аллилиденаминогидант оин

Нифуроксазид Nifuroxazide

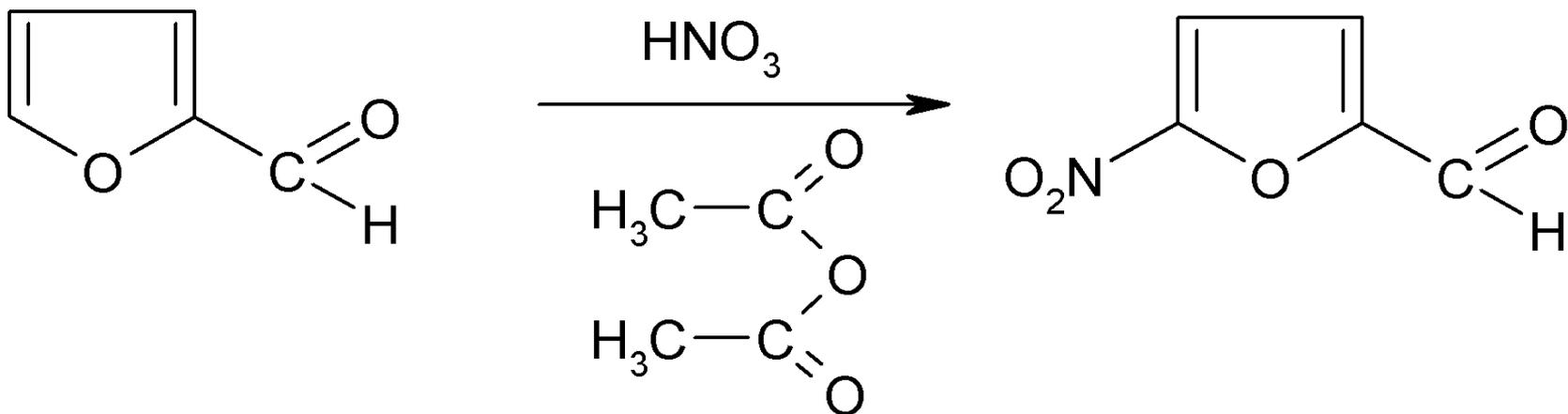


4-гидроксibenзойной кислот ы 5-нит ро-2-фуранилмет иленгидразид

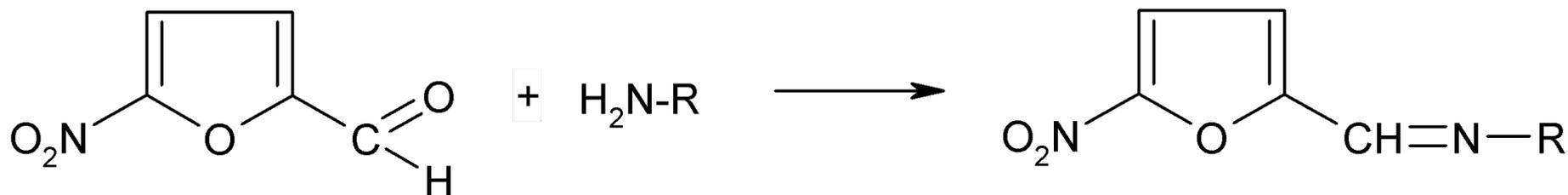
Исходный продукт синтеза производных 5-нитрофурана — **фурфурол** (α-фурилальдегид)



Получают из отходов деревообрабатывающей промышленности путем обработки разведенной серной кислотой и отгонки с водяным паром. Фурфурол подвергают нитрованию азотной кислотой в среде уксусного ангидрида:

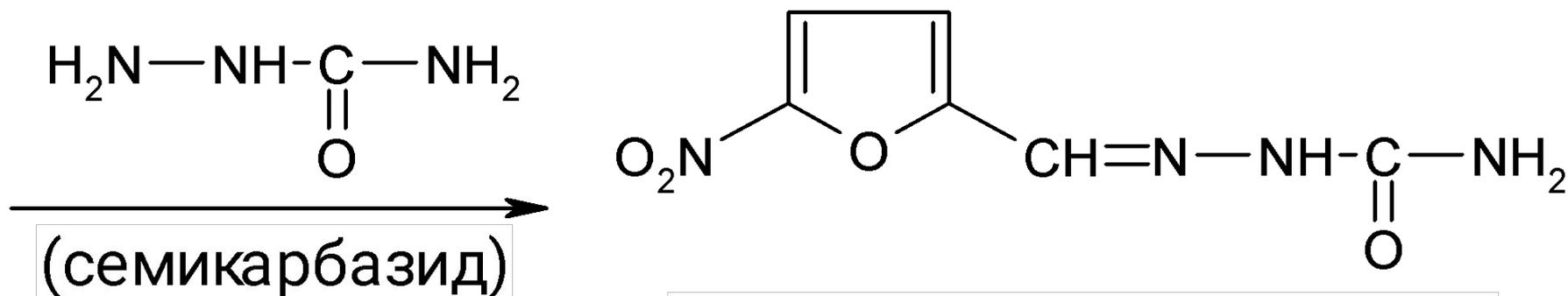


Далее проводят конденсацию 5-нитрофурфурола с различными веществами, содержащими аминогруппу, по общей схеме:



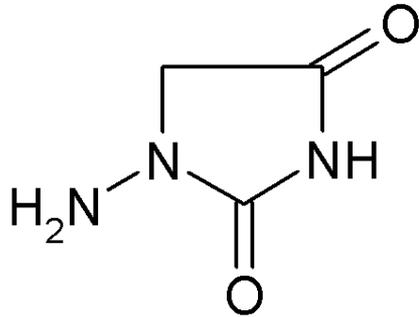
Таким образом, лекарственные вещества данной группы построены по типу **оснований Шиффа** и содержат **азометиновую группу** -CH=N-.

Если R-NH₂:

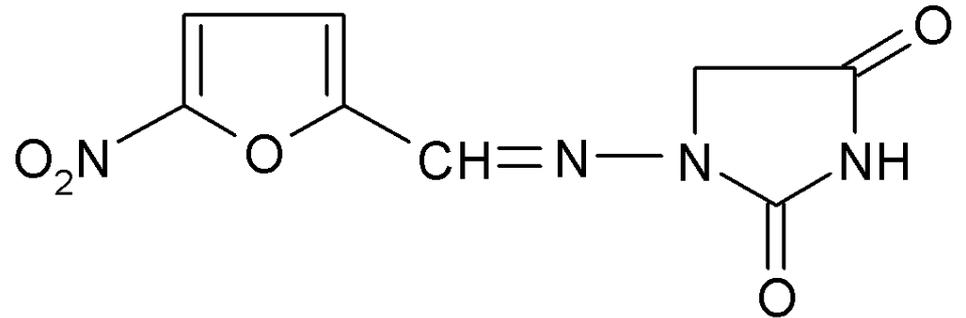


Нитрофурал (фурацилин)

Если R-NH₂:

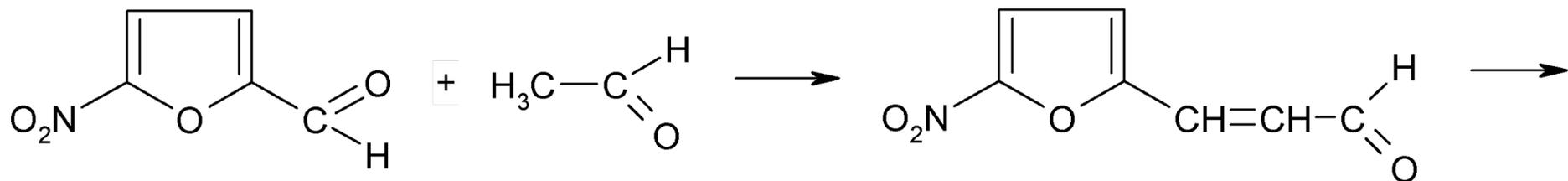


1-аминогидантоин



Нитрофурантоин (фурадонин)

При синтезе фуразидина, у которого азометиновая группа отделена от нитрофуранового фрагмента этиленовым радикалом, 5-нитрофурфурол вначале конденсируют с ацетальдегидом, а затем сочетают с 1-аминогидантоином:



Физические свойства

Желтые с зеленоватым оттенком кристаллические вещества, без запаха.

Очень мало растворимы или практически нерастворимы в воде и в этаноле (нитрофурал очень мало и медленно растворим).

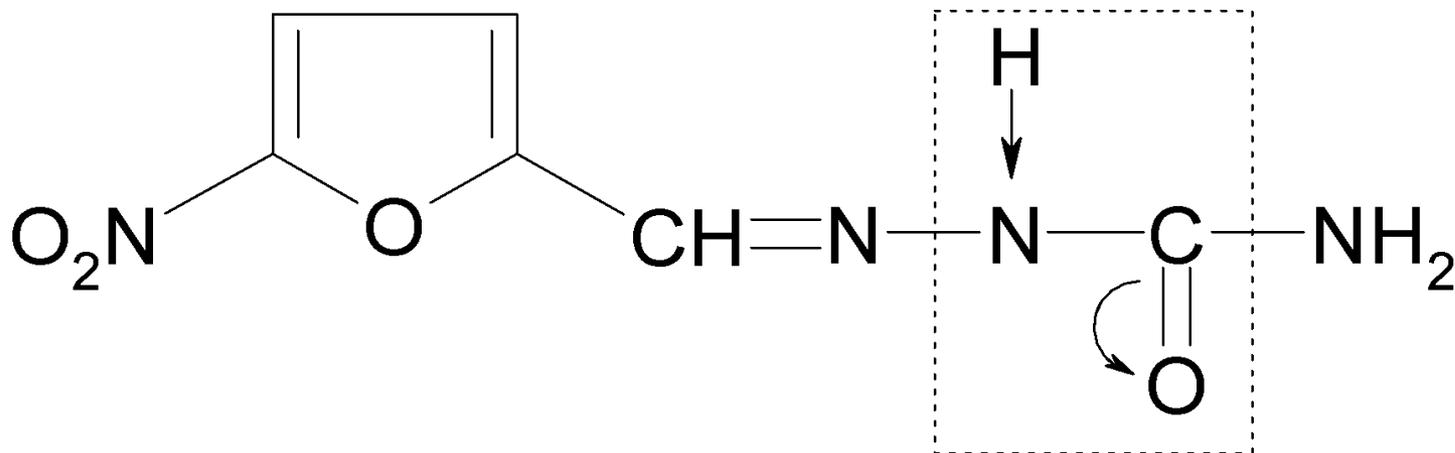
Мало или умеренно растворимы в диметилформамиде.

Мало или очень мало растворимы в ацетоне.

Кислотно-основные свойства

Производные 5-нитрофурана являются веществами кислотного характера.

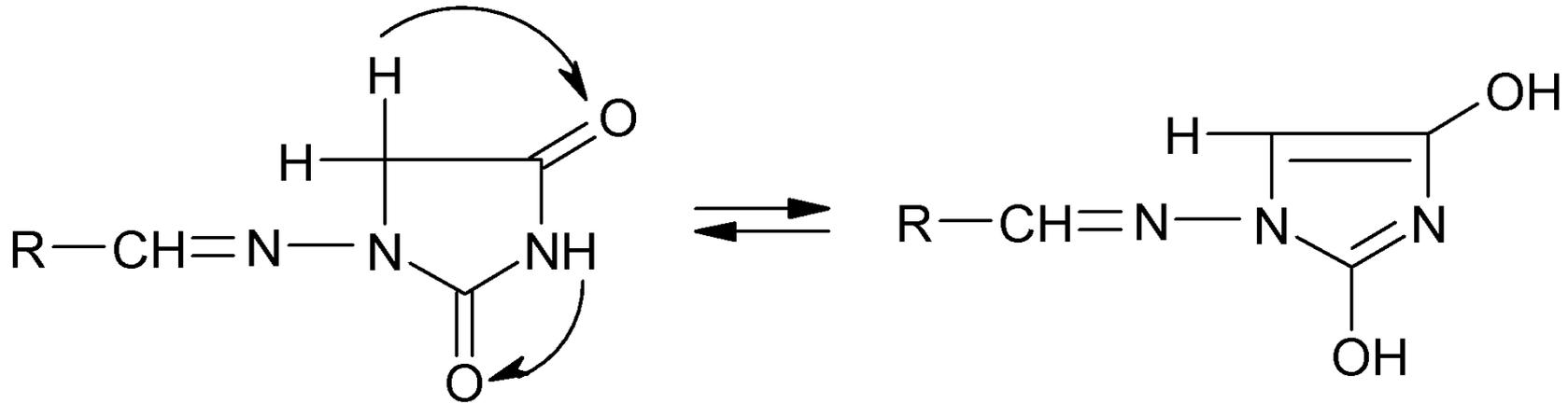
У нитрофураля (фурацилина) кислотные свойства обусловлены подвижным атомом водорода амидной группы в остатке семикарбазида:



Вследствие $-I$ эффекта, молекула фурацилина проявляет свойства ***NH-кислоты***.

Индуктивный эффект (полярный эффект) — смещение электронной плотности химической связи по σ -связям.

Нитрофурантоин (фурадонин) проявляет кислотные свойства за счет кето-енольной и лактим-лактамной таутомерии в гидантоиновом фрагменте:



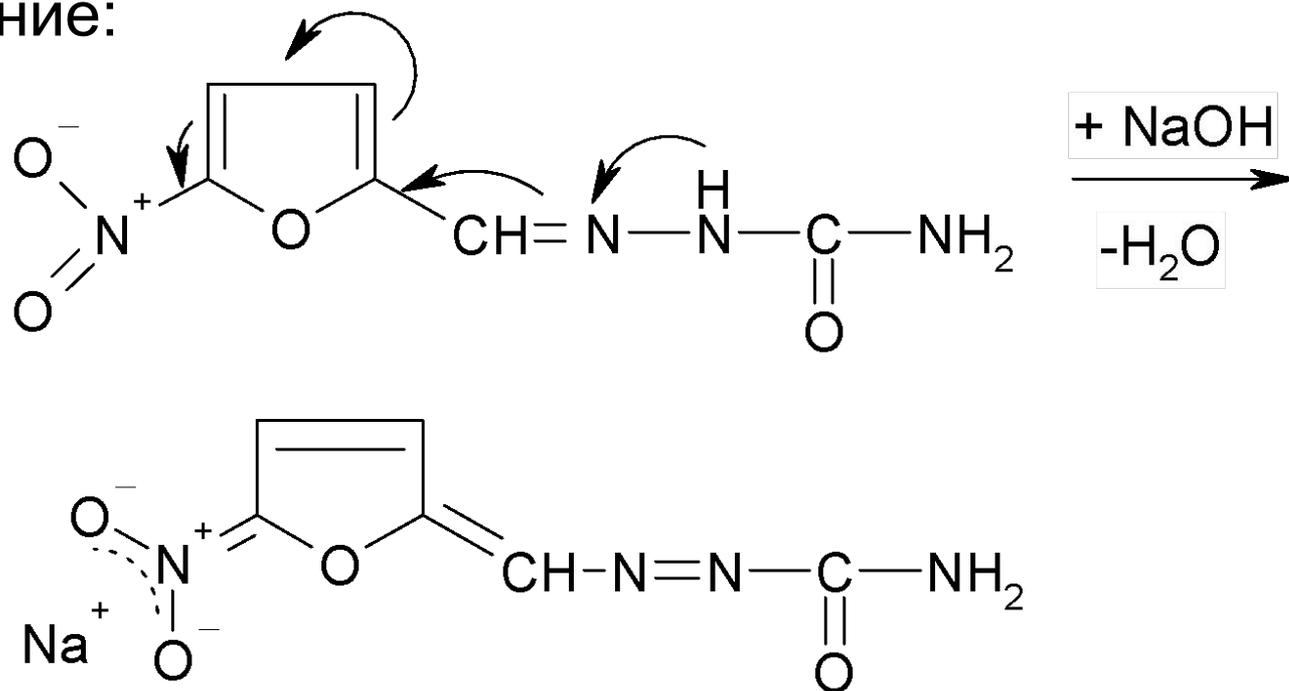
Лактим-лактамная таутомерия обуславливает также возможность существования **фуразидина** (фурагина) в двух формах кислотной (лактамной) и солевой (лактимной).

Кислотные свойства лекарственных веществ группы 5-нитрофурана проявляются в следующих реакциях:

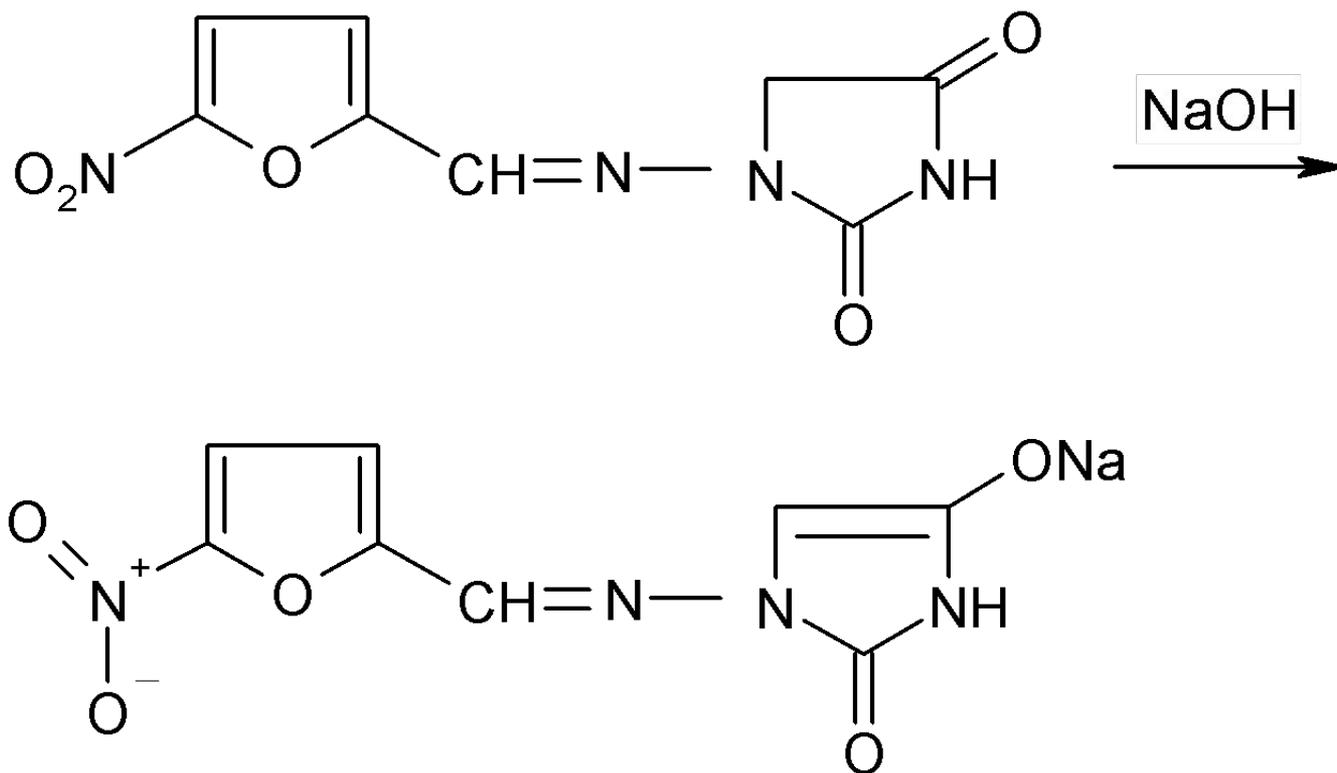
1. С водными растворами щелочей.
2. С протофильными растворителями (диметилформамид, пиридин).
3. С ионами тяжелых металлов.

1. Все лекарственные вещества данной группы реагируют с **раствором натрия гидроксида**, что приводит к углублению их окраски. Поэтому реакция со щелочью является **общегрупповой** для данных веществ.

При растворении фурацилина в **10% растворе натрия гидроксида** происходит депротонирование NH-кислотного центра, что вызывает перераспределение электронной плотности, а это в свою очередь приводит к ионизации вещества и образованию новой сопряженной системы двойных связей - образуется **оранжево-красное** окрашивание:



Образование **темно-красного** окрашивания при действии раствора натрия гидроксида на фурадонин обусловлено таутомерными превращениями в ядре гидантоина, что также приводит к образованию дополнительных двойных связей и ионизации:

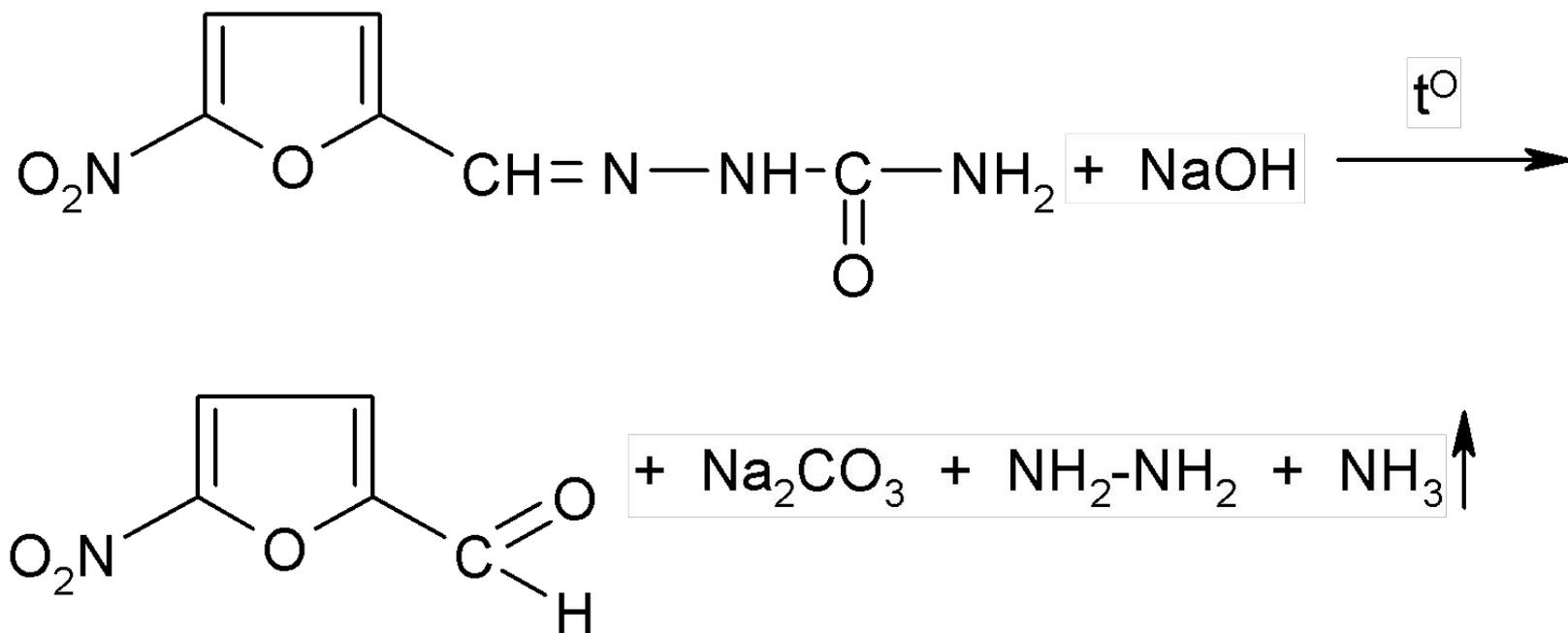


2. За счет кислотных свойств производные 5-нитрофурана растворяются в протонфильных растворителях (пиридин, диметилформамид) с образованием окрашенных анионов, которые с катионами щелочных металлов образуют соли различного цвета. Это свойство позволяет дифференцировать данные вещества.

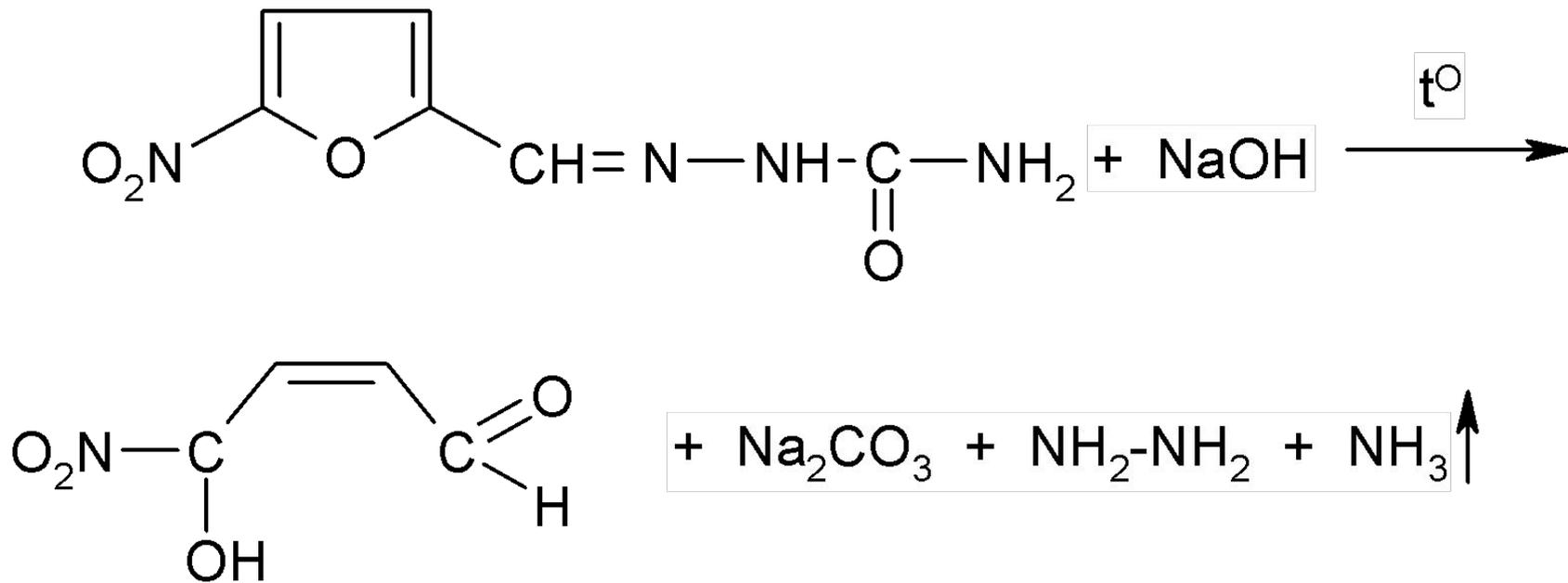
3. Кислотный характер производных 5-нитрофурана дает возможность проводить реакции комплексообразования с ионами тяжелых металлов (Cu^{2+} , Co^{2+} , Ag^+).

Гидролитическое расщепление

Данное свойство связано с наличием в структуре лекарственных веществ производных 5-нитрофурана азометиновой и амидной групп. Используется для отличия фурацилина от других веществ этого ряда. При нагревании фурацилина со щёлочью происходит его деструкция, при этом выделяется аммиак, гидразин и натрия карбонат:



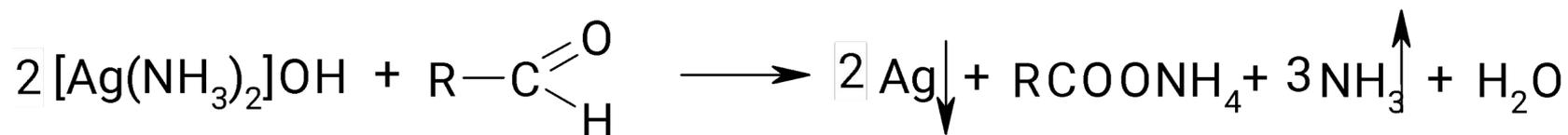
Возможно происходит разрушение фуранового цикла:



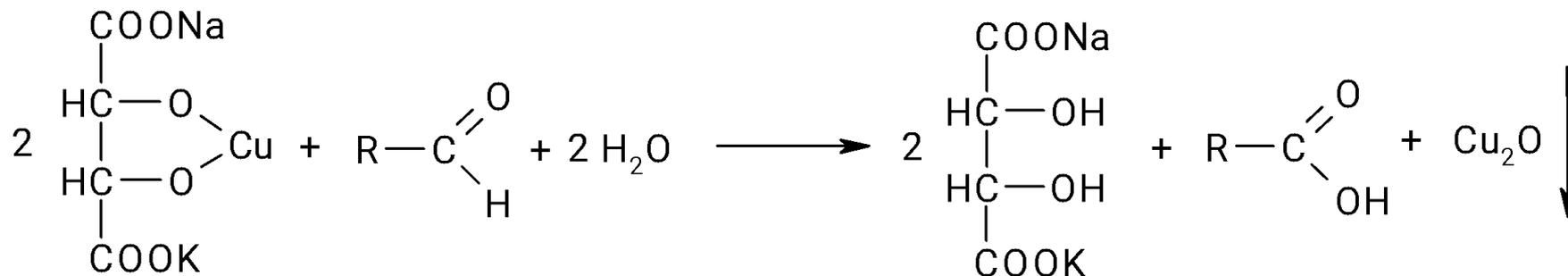
Окислительно-восстановительные реакции

После щелочного гидролиза, сопровождающегося образованием альдегидов могут быть использованы реакции:

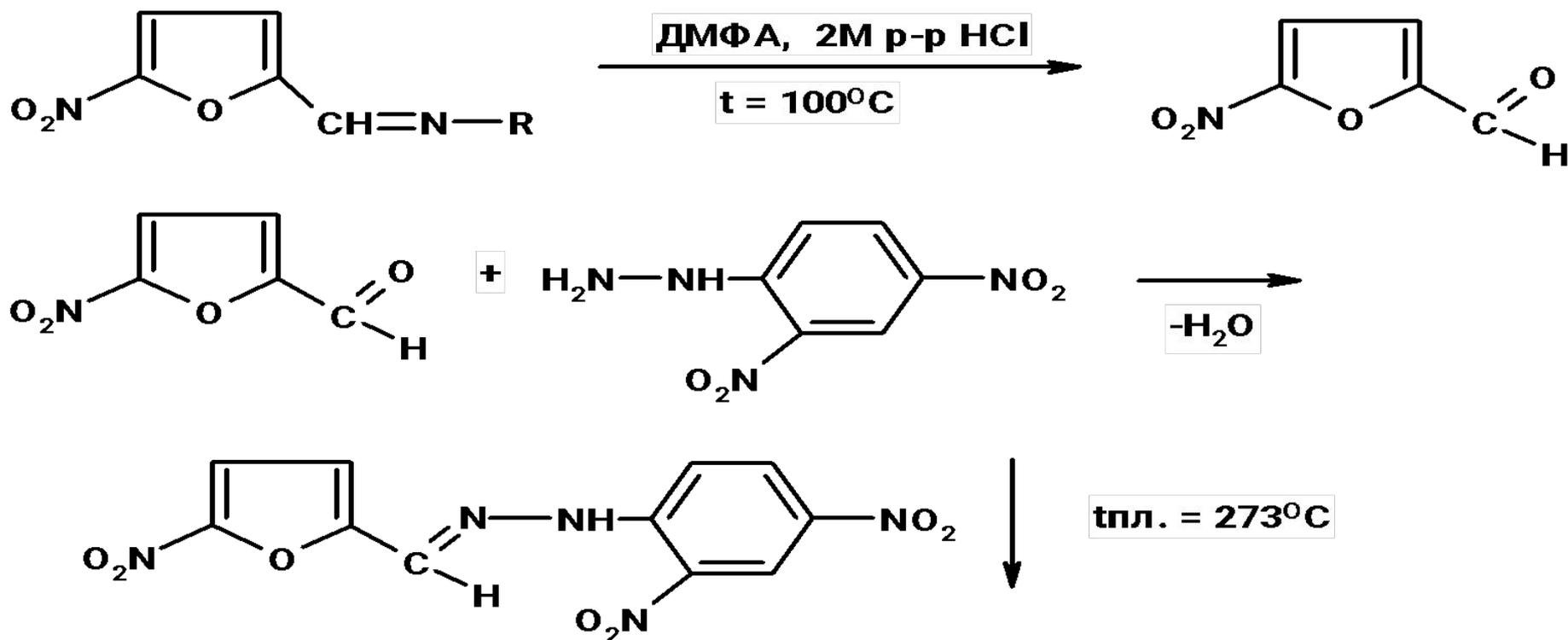
- образования «серебряного зеркала»



- с реактивом Фелинга



Производные 5-нитрофурана можно идентифицировать с помощью общей **реакции образования 2,4-динитрофенилгидразона** (температура плавления 273°C).



Методы количественного анализа

1. Кислотно-основное титрование в неводной среде.

Как вещества кислотного характера, производные 5-нитрофурана можно титровать в среде протофильных растворителей (диметилформамид) стандартными растворами натрия метилата.

Так, Международная фармакопея рекомендует этот метод для фурадонина, который титруется как одноосновная кислота.

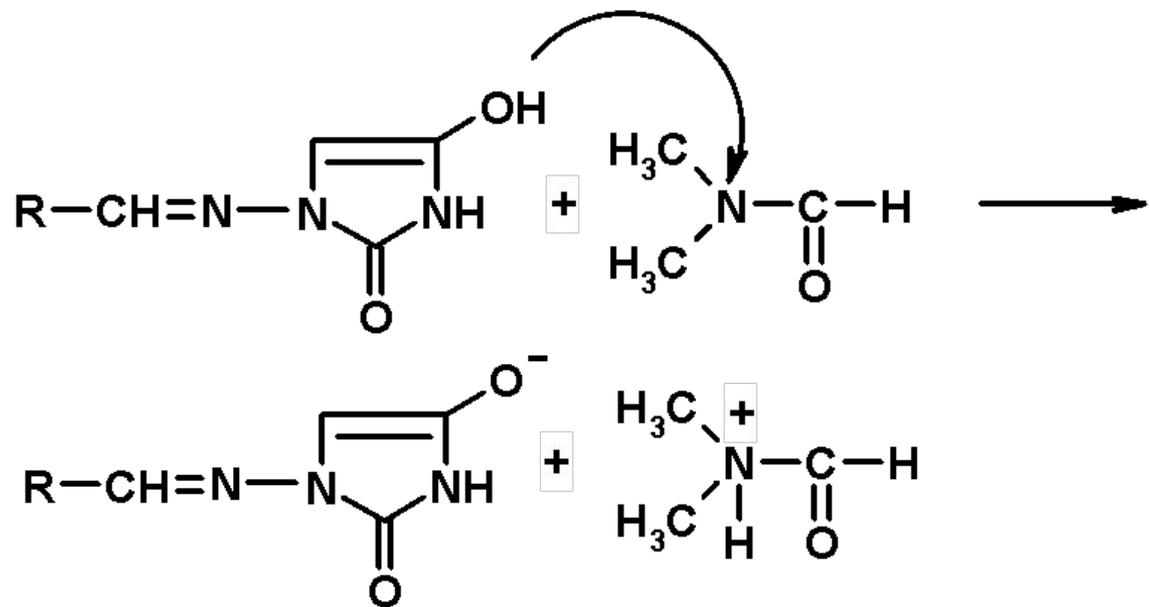
среда – диметилформамид,

титрант – 0,1 М раствор натрия метилата

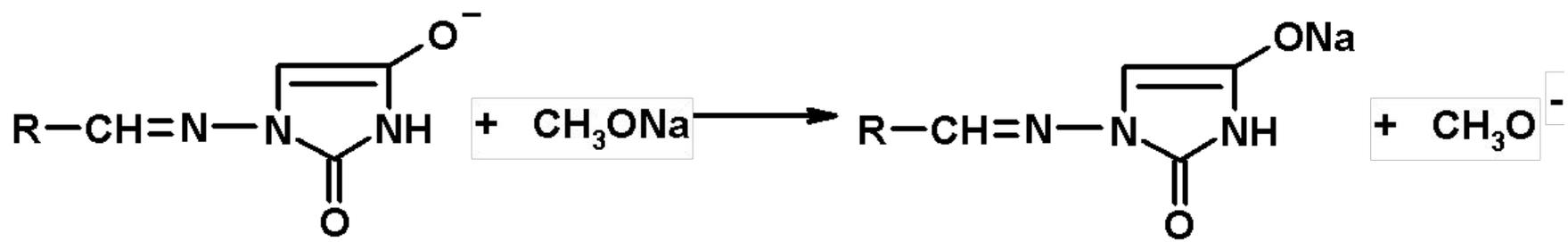
индикатор- тимоловый синий

Схема титрования:

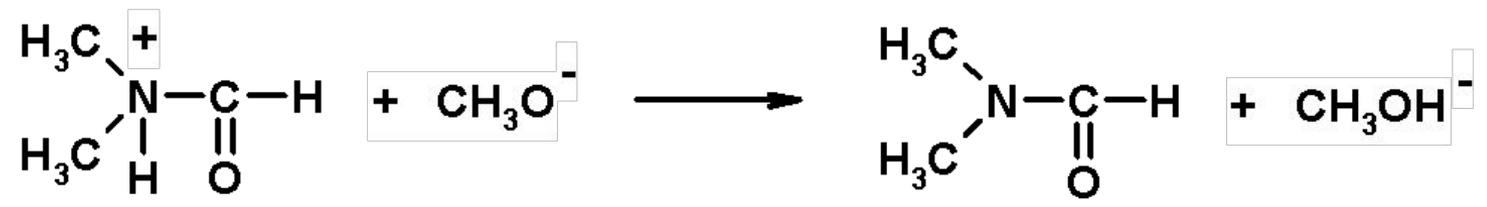
1.



2.



3.



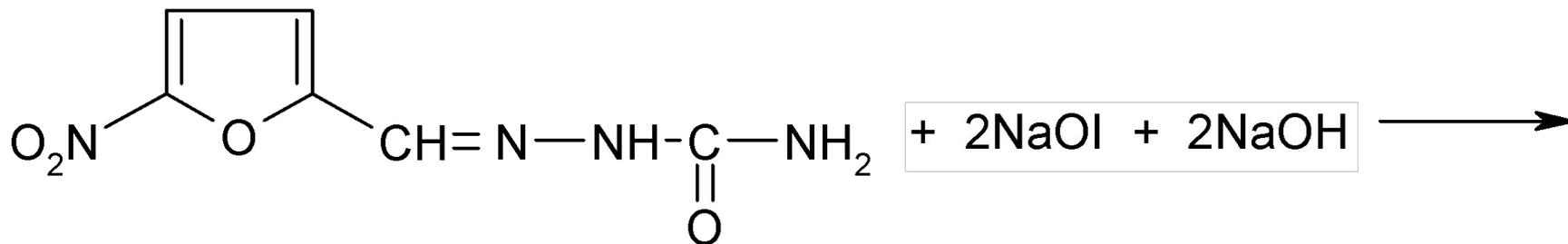
2. Йодометрическое определение нитрофураля (фурацилина).

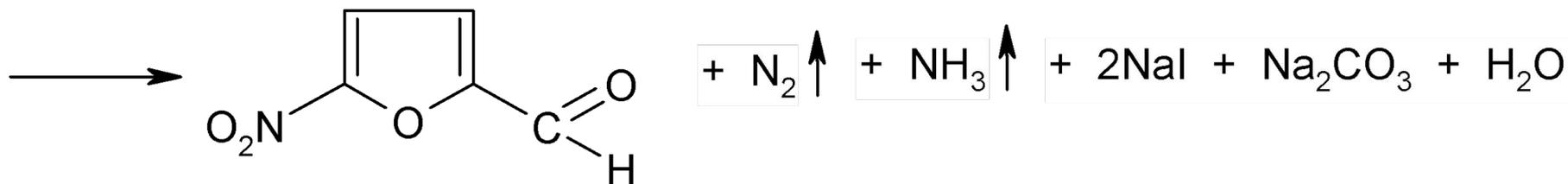
Определение основано на окислении остатка гидразина йодом в щелочной среде:

1. Титрованный раствор иода в щелочной среде образует гипойодит:

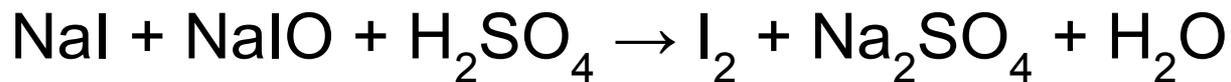


2. Гипойодит окисляет нитрофураля:

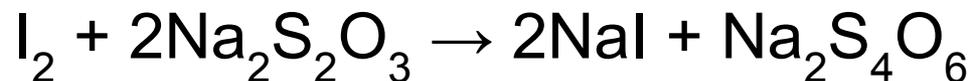




3. После окончания процесса окисления нитрофурала раствор подкисляют:



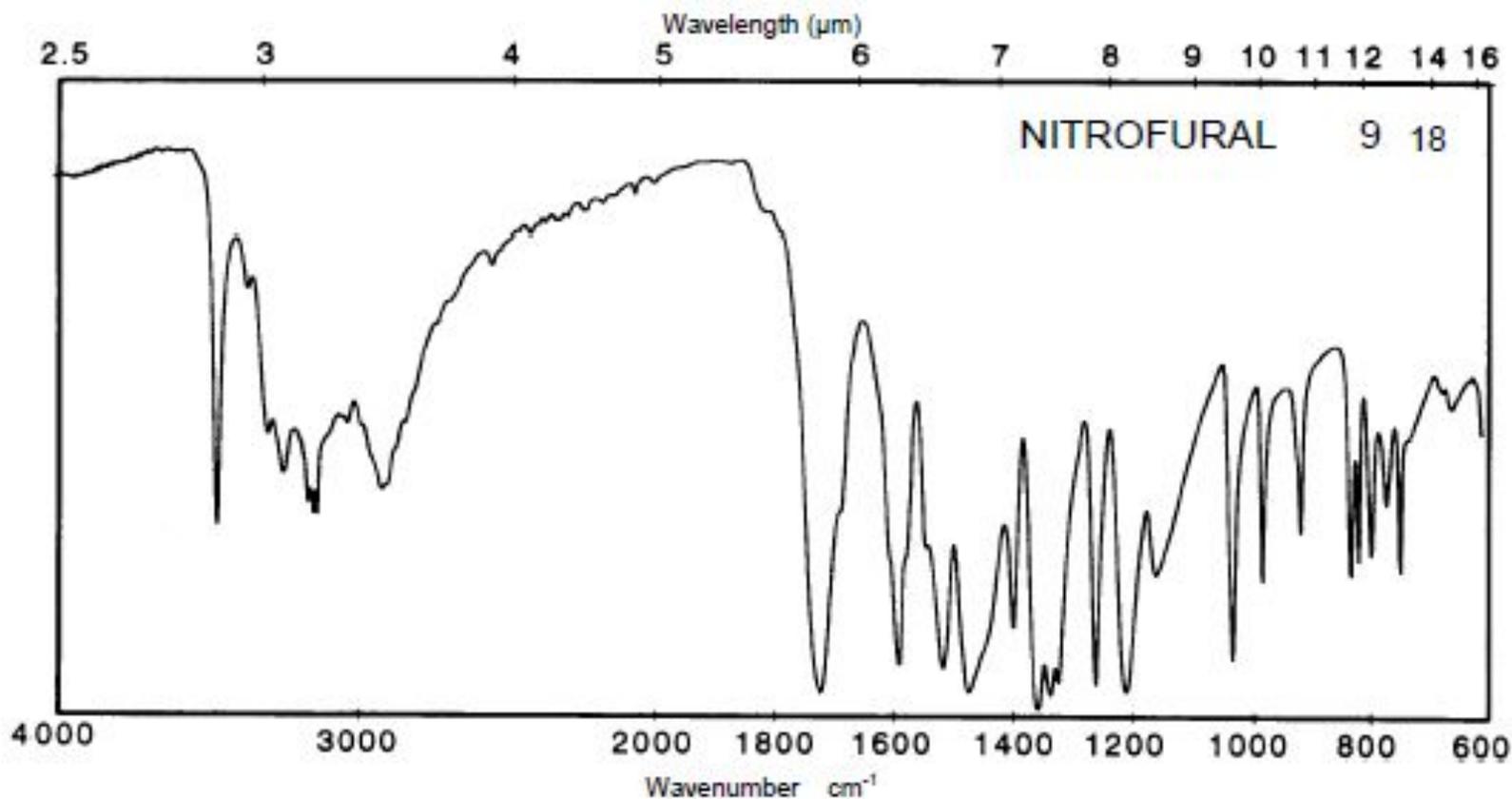
4. Выделившийся йод титруют раствором натрия тиосульфата (индикатор крахмал):



Физико-химические методы анализа

Подлинность.

1. ИК-спектры, снятый в области от 400 до 4000 cm^{-1} , должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения спектра приведенного в НД по положению и относительной интенсивности полос.



2. УФ-спектры растворов в диметилформамиде:

Нитрофурал – имеет максимумы поглощения при 260 нм и 375 нм и минимум поглощения при 306 нм.

Нитрофурантоин - имеет максимумы поглощения при 266 и 367 нм.

Фуразидин — максимумы при 292 и 396 нм.

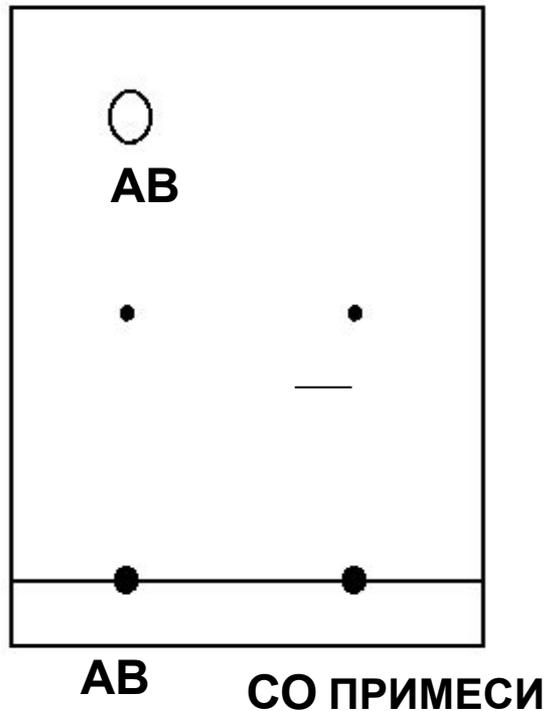
Максимумы второй полосы поглощения (365 - 400 нм) более специфичны для производных 5-нитрофурана, т.к. обусловлены наличием различных электронодонорных групп в положении 2 фуранового цикла.

Чистота

Устанавливают допустимое содержание **посторонних примесей** (от 0,4 до 1%).

Испытания выполняют **методом ТСХ**,

Сравнивают со свидетелями количество, величину и окраску пятен на хроматограммах.



Количественное определение

1. Проводят методом **УФ-спектрофотометрии** в смеси воды с диметилформаамидом:

Нитрофурал – при длине волны 375 нм.

Нитрофурантоин - при длине волны 367нм.

Фуразидин - при длине волны 396 нм.

Расчет содержания проводят по формуле:

$$X, \% = \frac{A_x \cdot a_{cm} \cdot 100 \cdot 100}{A_{cm} \cdot a \cdot (100 - B)}$$

2. Можно проводить **фотоколориметрическим методом**, основанным на использовании цветных реакций со щелочью в различных растворителях.

Применение и формы выпуска

Фармакологическое действие - Противомикробное

Нитрофурал (фурацилин)

Активен в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры, эффективен при устойчивости микроорганизмов к другим противомикробным средствам.

Применяется для лечения и предупреждения гнойно-воспалительных процессов **местно**:

- гнойные раны, пролежни, ожоги II–III степени,
- конъюнктивит,
- фурункулы,
- острый наружный и средний отит,
- ангина,
- стоматит, гингивит;
- мелкие повреждения кожи (в т.ч. ссадины, царапины, трещины, порезы).

Формы выпуска.

- раствор спиртовой 1:1500
- таблетки для приготовления раствора для местного применения 0,1 г
- таблетки для приготовления раствора для местного применения 0.02 г
- фурацилиновая мазь 0,2%
- **Лифузоль** аэрозоль д/наружн. прим.

Нитрофурантоин (фурадонин)

Активен в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры.

Применяется прежде всего для лечения **инфекций мочевыводящих путей**:

- пиелонефрит,
- цистит,
- уретрит,
- профилактика инфекций при урологических операциях.

Формы выпуска. Таблетки 50, 100 мг

Фуразидин (фурагин)

Активен в отношении грамположительной и грамотрицательной флоры. В зависимости от концентрации оказывает бактерицидное или бактериостатическое действие.

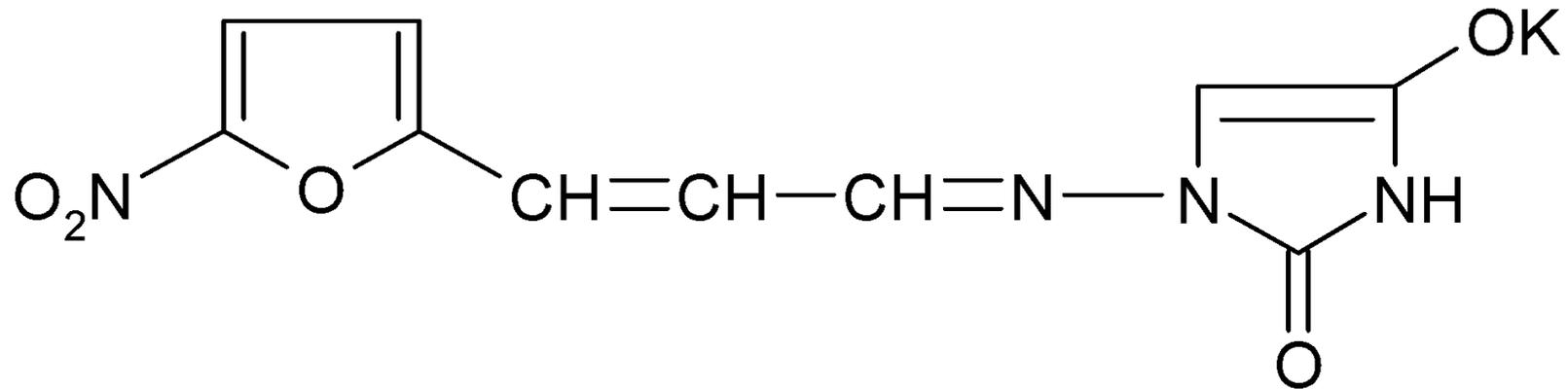
Применяется при инфекционно-воспалительные заболеваниях:

- цистит,
- уретрит,
- пиелонефрит;
- инфекции женских половых органов;
- конъюнктивит,
- профилактика инфекций при урологических операциях, цистоскопии, катетеризации

Формы выпуска. Таблетки 50 мг.

Фуразидин калия [фурагин растворимый]

Смесь фуразидина с калия карбонатом



Формы выпуска.

Фурасол - порошок для приготовления раствора для местного и наружного применения 100 мг, (пакетики ламинированные).

Фурамаг - капсулы 25 мг

Нифуроксазид

Противомикробное средство широкого спектра действия, производное нитрофурана.

Эффективное бактерицидное средство при острых кишечных инфекциях.

Не нарушает равновесие кишечной микрофлоры. При острой бактериальной диарее восстанавливает эубиоз кишечника.

Применяется при **диарее** инфекционного генеза.

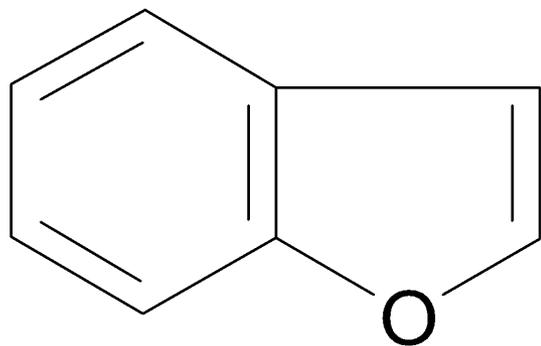
Формы выпуска.

Торговое наименование **Энтерофурил:**

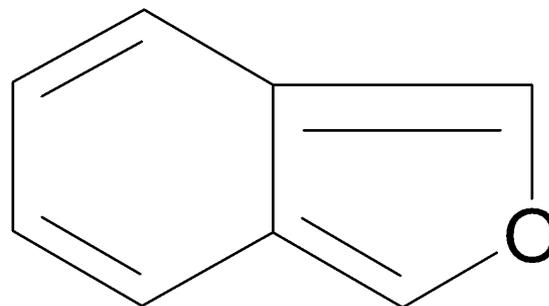
- таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг
- суспензия для приема внутрь 220 мг

Лекарственные средства, производные бензофурана

Бензофуран существует в виде двух изомеров:



2,3-бензофуран

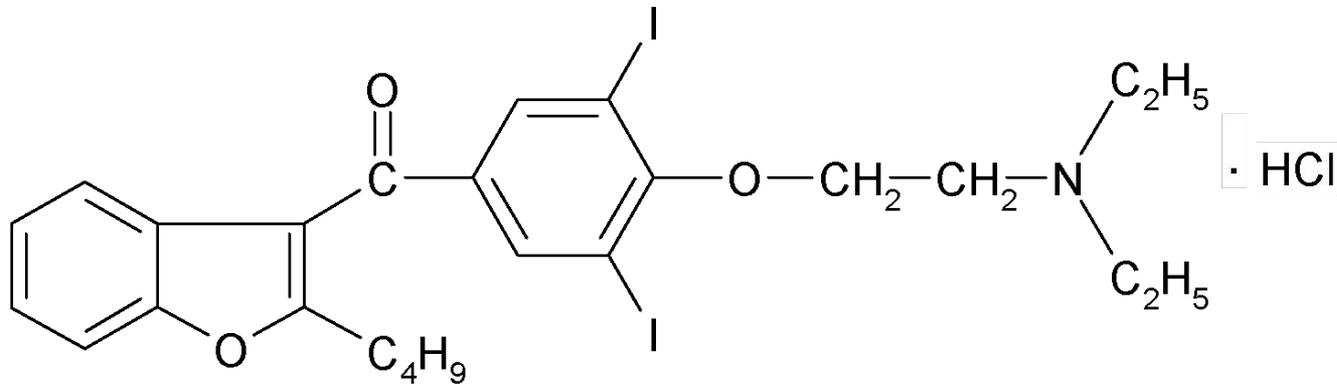


3,4-бензофуран

Содержатся в нафталиновой и фенольной фракциях
каменноугольной смолы.

Амиодарон

Amiodaron

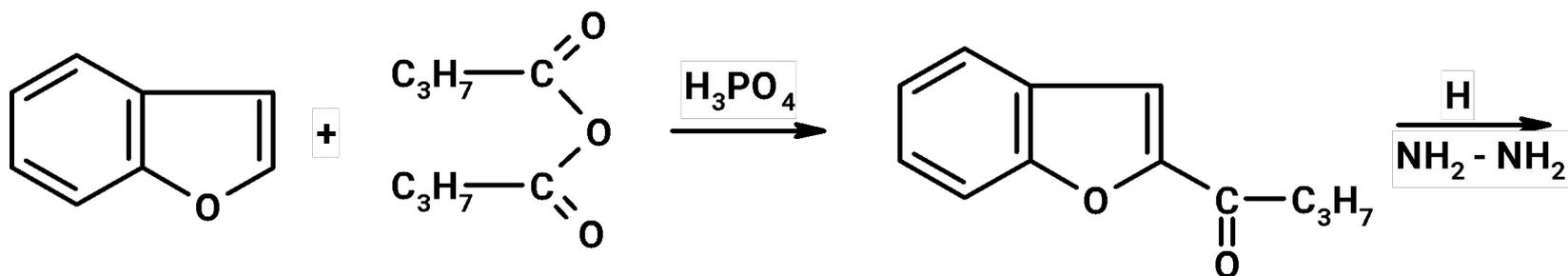


2-бутил-3-(4-диэтиламиноэтокси-3,5-дидодбензоил)-бензофурана гидрохлорид

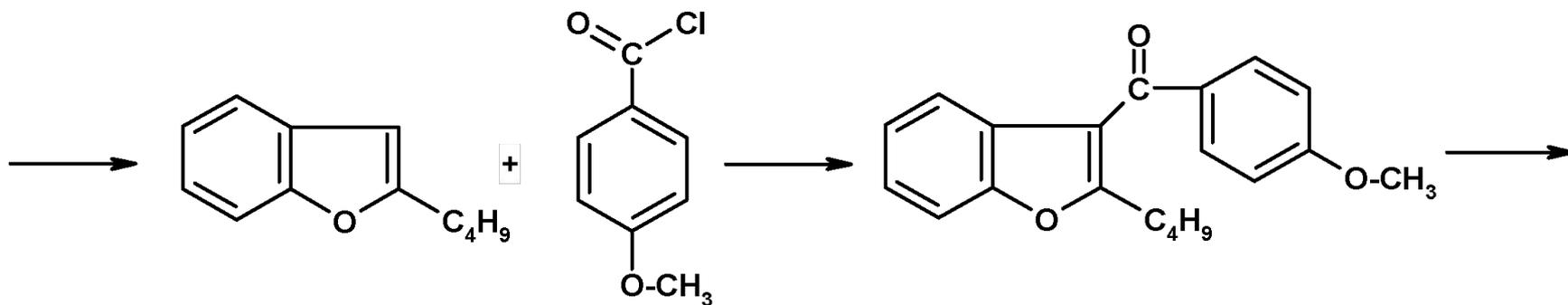
Белый кристаллический порошок, очень мало растворимый в воде, умеренно растворим в спирте.

Получают путём синтеза

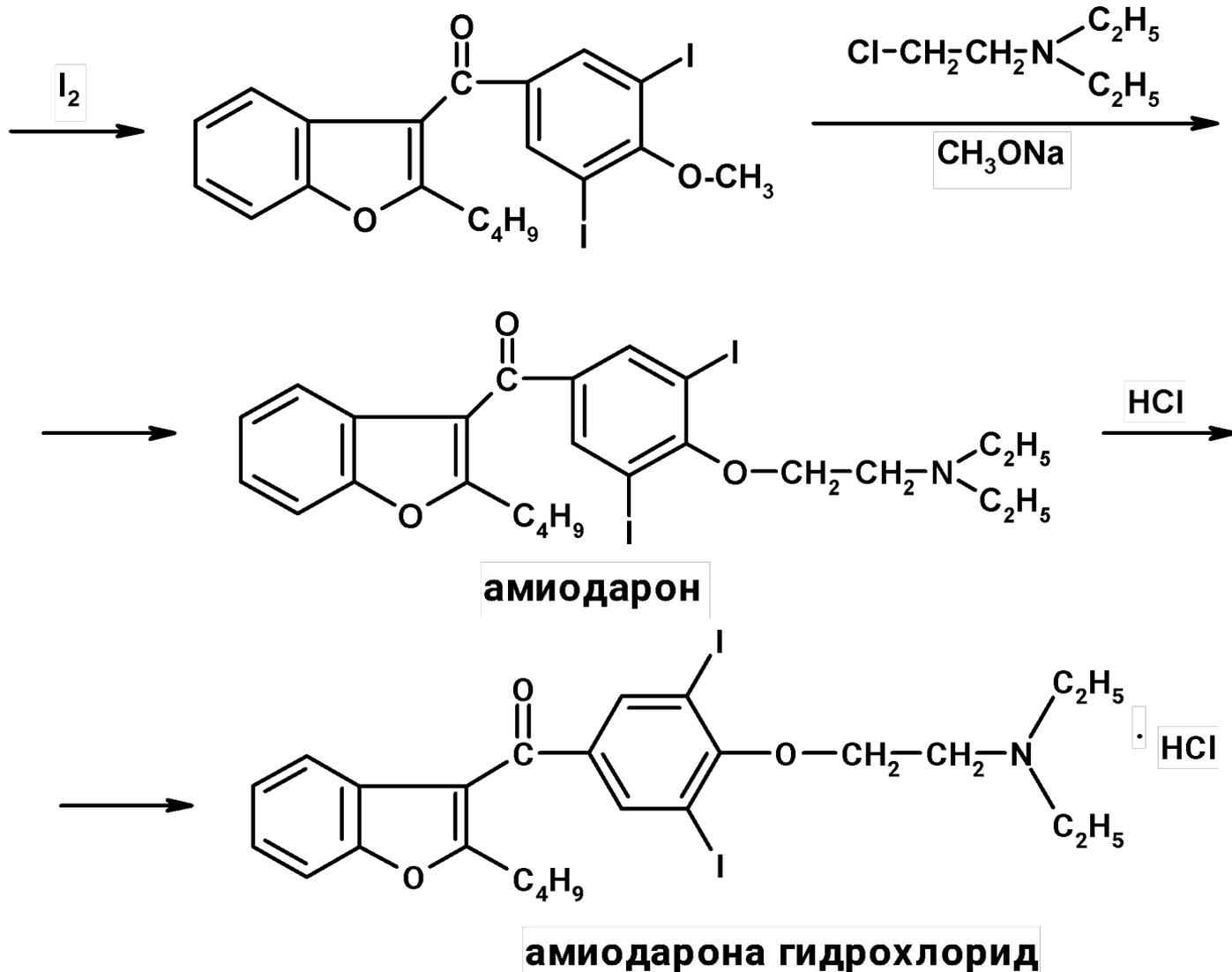
С ядром бензофурана связывают остаток масляной кислоты:



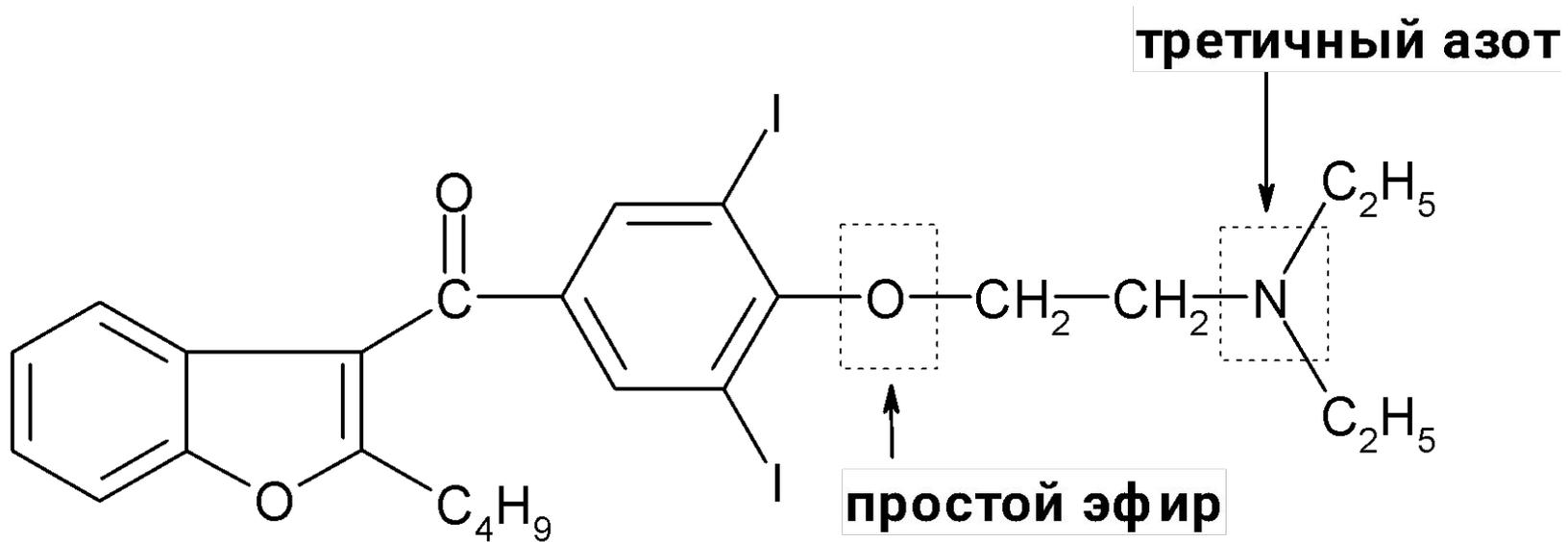
Затем проводят восстановление с помощью гидразина и при действии хлорангидрида *n*-метоксибензойной кислоты вводят остаток бензойной кислоты:



Затем проводят йодирование и замещение метильной группы на диэтиламиноэтильную группу:



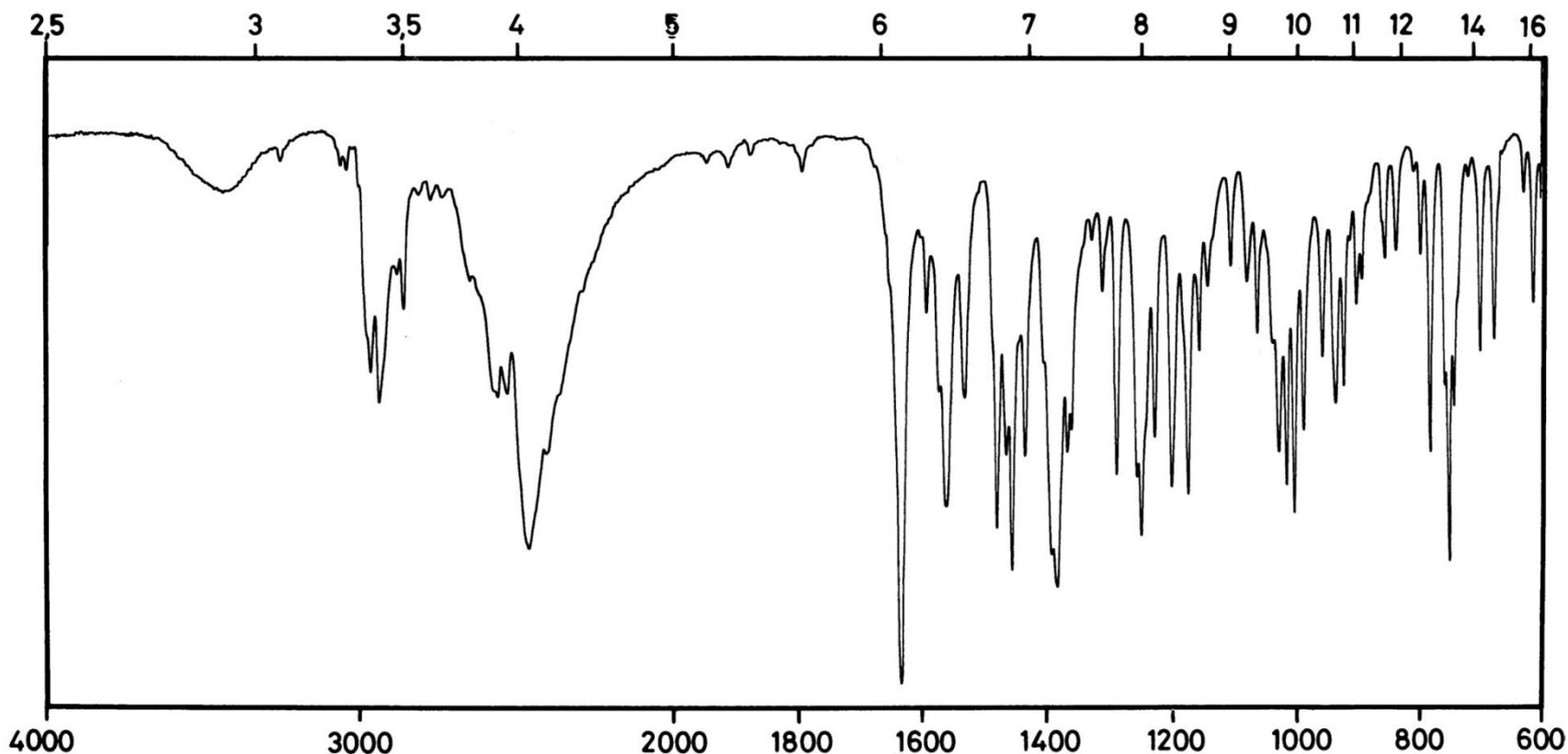
Связь между структурой и свойствами:



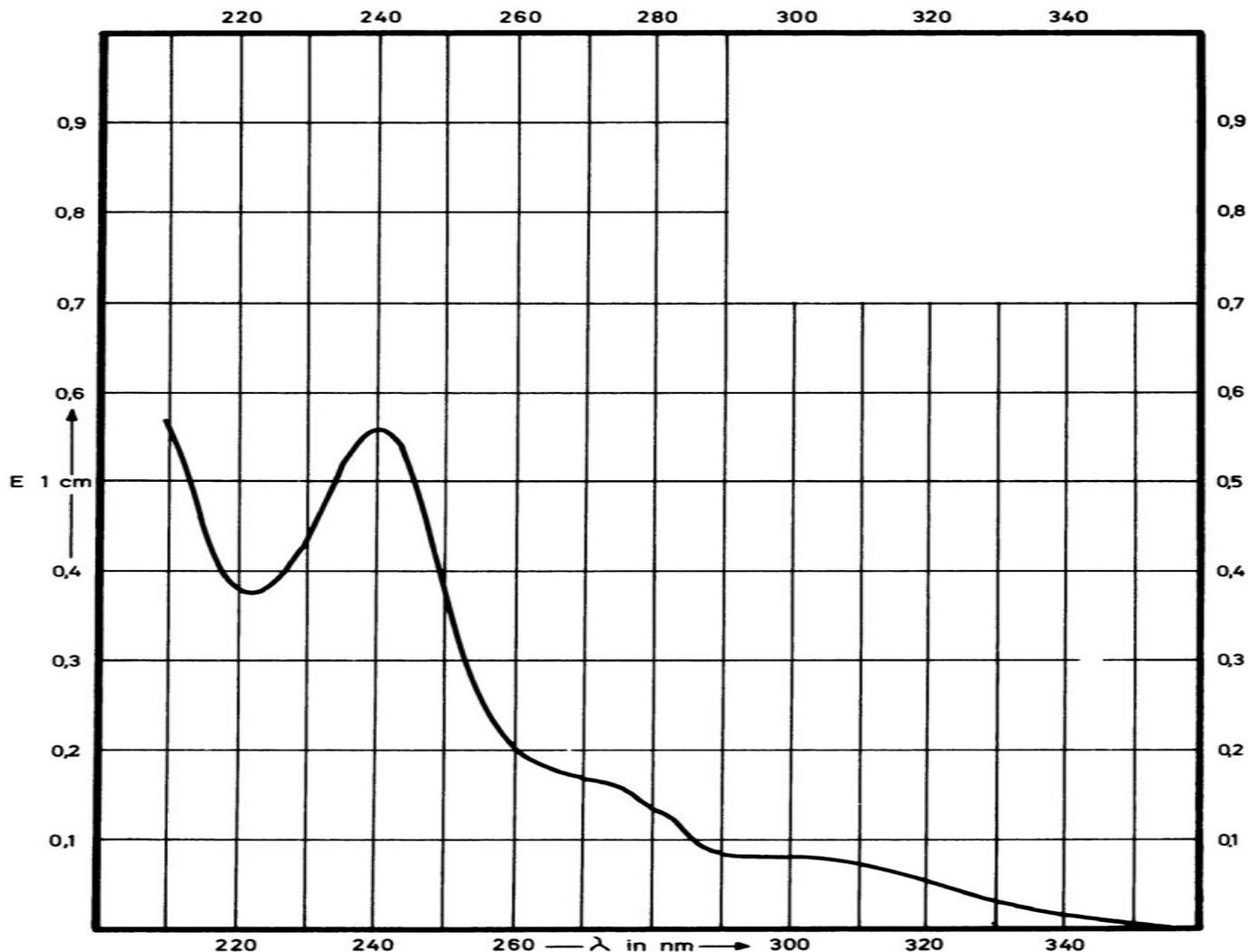
1. Третичная алифатическая аминогруппа в боковой цепи придает молекуле **основные свойства**, следовательно, способность солеобразования с неорганическими кислотами.
2. Присутствие в молекуле простой эфирной группы обуславливает значительную **лабильность** вещества

Подлинность

1. ИК-спектр препарата, снятый в области от 400 до 4000 см^{-1} , должен иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения спектра приведенного в НД по положению и относительной интенсивности полос.



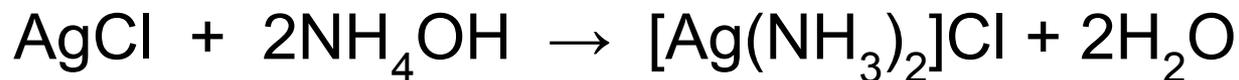
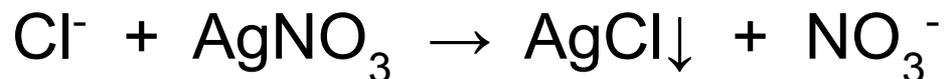
2. **УФ-спектр** 0,001% раствора препарата в спирте имеет максимум поглощения при 244 нм, минимум поглощения при 225 нм и 3 плеча в области от 270 нм до 330 нм.



3. При нагревании препарата с серной кислотой концентрированной - выделяются **фиолетовые пары йода**.



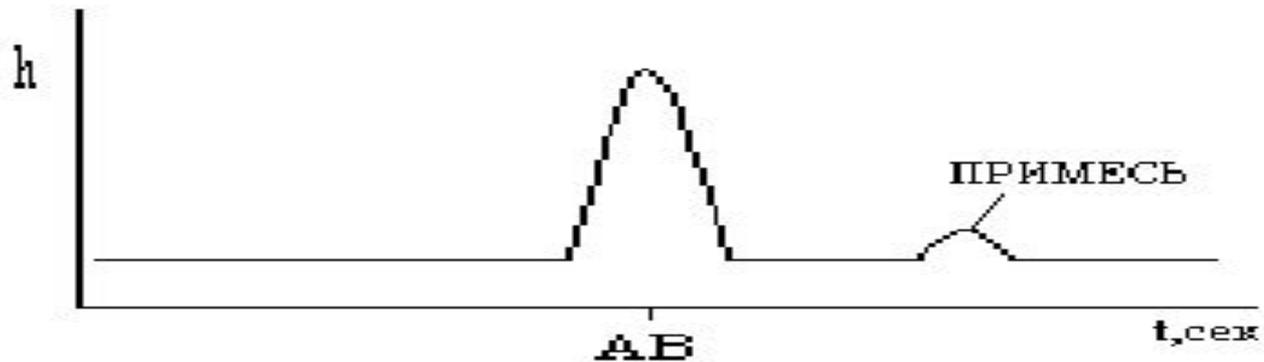
4. 0,05 г препарата растворяют в 5 мл спирта 95 %, прибавляют 5 мл воды, 2 мл раствора натра едкого. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Полученный фильтрат даёт характерную реакцию на хлориды:



Чистота

Посторонние примеси.

1. методом ТСХ
2. методом ВЭЖХ

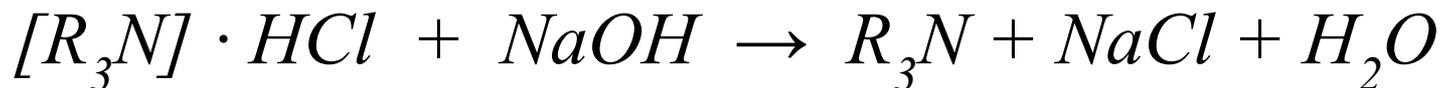
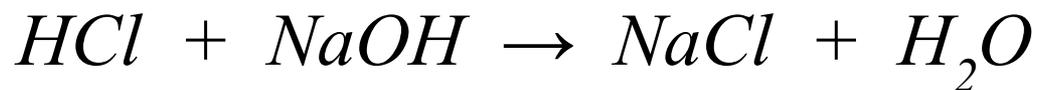


ОСТАТОЧНЫЕ ОРГАНИЧЕСКИЕ РАСТВОРИТЕЛИ
определяют методом ГЖХ.

Количественное определение

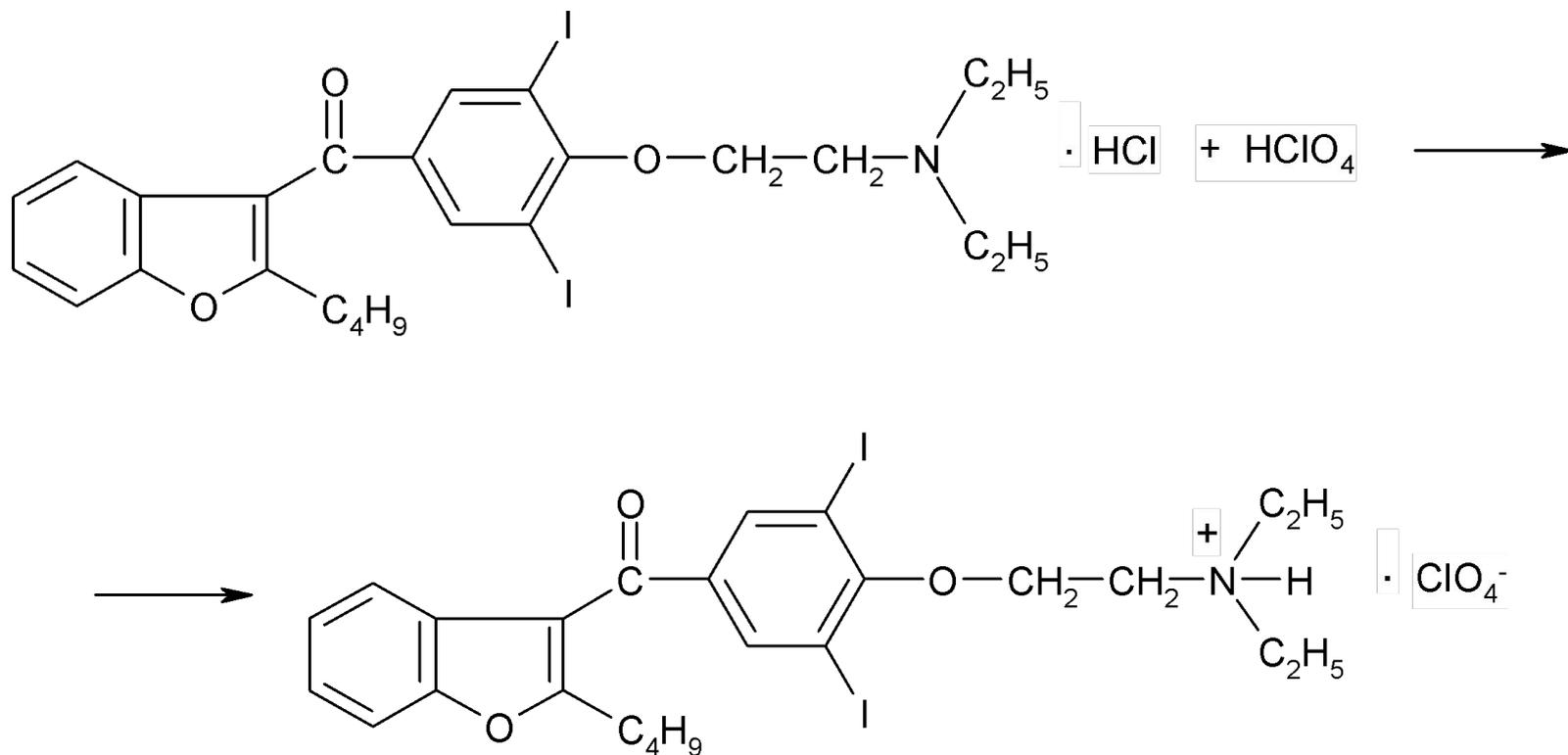
1. Метод алкалиметрии.

Навеску растворяют в смеси этанола и 0,01 М раствора хлороводородной кислоты. Титруют с использованием потенциометра 0,1 М раствором натрия гидроксида. Объём титранта, пошедшего на титрование, устанавливают на потенциометрической кривой между двумя точками перегиба:



2. Метод неводного титрования

Проводят в смеси уксусного ангидрида и муравьиной кислоты, в качестве индикатора используют кристаллический фиолетовый:



В среде уксусного ангидрида соли хлористоводородной кислоты титруют **без добавления** ртути(II) ацетата:

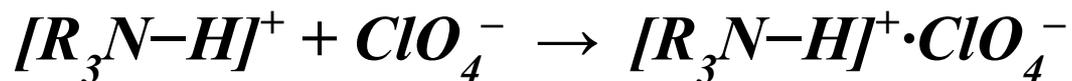
1. Приготовление титранта:



2. Взаимодействие соли с уксусным ангидридом:



3. Солеобразование протонированного основания с хлорат-ионом:



4. Регенерация растворителя:



Хранят амиодарон в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C, в хорошо укупореенной таре.

Применение

Амиодарона был синтезирован как коронарорасширяющее средство. Однако в дальнейшем были выявлены его антиаритмические свойства. В настоящее время он применяется как высокоэффективный **антиаритмический препарат**.

Применяют в таблетках по 0,2 г или в виде 5% раствора для инъекций в ампулах по 3 мл (при угрожающих жизни аритмиях).

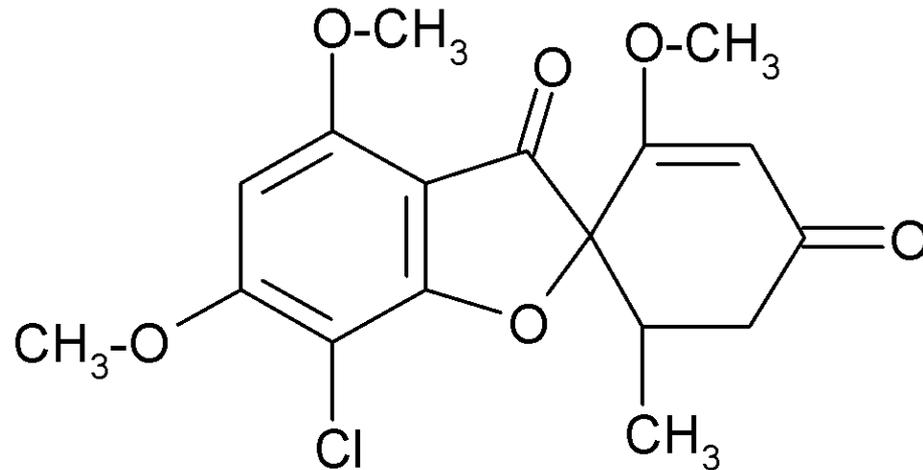
Торговые наименования

Амиокордин

Кордарон

Гризеофульвин

Griseofulvin



2-спиро(2`-метокси-6`-метилциклогексенон-2`)-3-кетоксифурен-4,6-диметил-7-хлор-2,3-дигидробензофуран

Белый с желтоватым оттенком порошок, практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте.

Получают путём ферментации штамма *Penicilium patulum*.

Присутствие в молекуле метокси-, кето-, эпокси-групп обуславливает лабильность лекарственного вещества (способность к Ox/Red реакциям).

Подлинность

1. Устанавливают по реакции с дихроматом калия в серной кислоте концентрированной – образуется **тёмно-красное** окрашивание.
2. **Уф-спектр** гризеофульвина в этаноле имеет полосы поглощения с максимумами при 236 и 291нм.
3. **ИК-спектр** должен совпадать со спектром стандартного образца гризеофульвина или со спектром, прилагаемым к НД.

Количественное определение

Проводят спектрофотометрическим методом при длине волны 291нм. Расчёт содержания ведут по стандартному образцу.

Применение

Гризеофульвин является эффективным **противогрибковым средством**.

Применяется внутрь по 0,125 г или наружно в виде линимента 2,5% с салициловой кислотой при дерматомикозе, вызванным патогенными грибами.