



## ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ. ВИТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ И СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

*Изатуллаев Сарвар Абдумоннонович*

*СамМУ Фармация факультет ассистент*

*Расулов Камол,*

*Эргашев Бегзод,*

*Эсонкулов Фирдавс.*

*СамМУ Фармация факультет студенты 3- курса*

**Аннотация:** *Гетероциклические соединения (гетероциклы) (от др.-греч. ἕτερος — другой) — органические соединения, содержащие циклы, в состав которых входят атомы, помимо углерода и водорода. Могут рассматриваться как карбоциклические соединения с гетерозаместителями (гетеро атомами) в цикле. Наиболее разнообразны и хорошо изучены ароматические азотсодержащие гетероциклические соединения. Предельные случаи гетероциклических соединений — соединения, не содержащие атомов углерода в цикле, например, пентазол.*

**Ключевые слова:** *Гетероциклические соединения, производные фурана  
Фуран – это пятичленный ГЦ, содержащий ГА кислород. Сам фуран не обладает физиологической активностью. Пиразол относится к пятичленным гетероциклам.*

### **Гетероциклические системы в составе лекарственных средств**

Гетероциклические системы составляют основу многих лекарственных средств как природного происхождения (алкалоиды, витамины, антибиотики, ферменты), так и синтетических (анальгин, фурацилин, барбитураты). По химическому строению гетероциклы (ГЦ) разнообразны и различаются: -



Размером цикла (трех-, четырех-, пяти-, шестичленные); - По природе гетероатомов (ГА) — азот-, кислород- и серосодержащие; - По количеству ГА в цикле (с одним, двумя и т.д.). ГЦ могут представлять собой конденсированную систему, состоящую из 2, 3, 4 колец (индол, хинолин, пурин и т.д.).

Наличие ГА в молекуле обеспечивает их лабильность по сравнению с другими ОС. Это особенно проявляется у ГЦ с несколькими ГА и при наличии различных заместителей в молекуле. Такие соединения имеют наибольшую тенденцию к раскрытию цикла и рециклизации, а также к различным таутомерным превращениям (кетонольная). Например, стереоизомеры барбитуровой кислоты:

Это имеет значение для синтеза и анализа, а также с этим связана и биологическая активность этих соединений (возможность перемещения электронов). Большинство методов синтеза ЛВ основано на гетероциклизации алифатических соединений, которые основаны на конденсации альдегидов, карбоновых кислот с аммиаком или алифатическими и ароматическими соединениями, содержащими в молекуле первичную ароматическую аминогруппу. Так получают различные азотсодержащие ГЦ, являющиеся структурной основой многих синтетических и природных лекарственных веществ.

### **Гетероциклические соединения, производные фурана**

Фуран – это пятичленный ГЦ, содержащий ГА кислород. Сам фуран не обладает физиологической активностью. В лечебной практике применяют производные 5-нитрофурана, исходный продукт синтеза — фурфурол.

Препараты этой группы представляют собой желтые кристаллические вещества, без запаха, мало растворимы или практически нерастворимы в воде



и этаноле (фурацилин очень мало растворим). Из-за наличия нитро- и амидной групп фурацилин проявляет в растворах кислотные свойства и лучше других препаратов растворяется в щелочах. Подлинность препаратов устанавливают по цветной реакции с водным раствором NaOH. Фурацилин образует соль, окрашенную в оранжево-красный цвет, фурадонин — темно-красного, фуразолидон — красно-бурого цвета. Для отличия препаратов друг от друга используют спиртовой раствор KOH в сочетании с ацетоном, в котором они хорошо растворяются: фурацилин приобретает темно-красное окрашивание, фурадонин — зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением белого осадка, фуразолидон — красное окрашивание, переходящее в бурое. КО фурацилина по ГФ выполняют йодометрическим методом, основанном на окислении препарата йодом в щелочной среде, после окончания процесса окисления раствор подкисляют и смесь титруют тиосульфатом натрия. Фурадонин количественно определяют методом неводного титрования раствором метилата натрия в смеси диметилформамида и диоксана (индикатор тимоловый синий). КО фуразолидона - фотоколориметрическим методом. Препараты хранят по списку Б. Обладают антибактериальной активностью, подавляют рост и развитие грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, действуют на некоторые вирусы и риккетсии, поэтому применяют при различных бактериальных инфекциях.

### **Гетероциклические соединения, производные пиразола**

Пиразол относится к пятичленным гетероциклам, у которого 2 атома азота расположены в соседних положениях ароматического ядра. Частично гидрированный пиразол называется пиразолином, полностью гидрированный — пиразолидином. Для медицины представляют интерес кетопроизводные пиразолина и пиразолидина: 1- фенилпиразолон-5 и 1-фенилпиразолидин-3,5 соответственно. Первую группу составляют ЛС, оказывающие



анальгетическое и жаропонижающее действие (анальгин), вторую – ЛП, оказывающие противовоспалительное действие (бутадион). Антипирин синтезируют из дикетена (продукт пиролиза ацетона при 600°C над оксидом аммония). Дикетен конденсируют с фенилгидразином. Образовавшийся продукт метилируют метиловым эфиром бензолсульфокислоты. Антипирин – исходный продукт для амидопирина, который отличается наличием в молекуле диметиламиновой группировки. Синтез анальгина осуществляют из монометиламиноантипирина и смеси: формальдегида и бисульфита натрия. Это — белые или бесцветные кристаллические вещества, без запаха, горького вкуса. Антипирин очень легко, анальгин легко растворимы в воде, амидопирин растворим (медленно), а бутадион не растворим. В этаноле амидопирин и антипирин легко 44 растворимы, а анальгин и бутадион трудно. Анальгин практически не растворим в эфире и хлороформе, остальные препараты растворимы в хлороформе. Подлинность амидопирина подтверждают реакцией образования окрашенной в красный цвет комплексной соли — феррипирина. Анальгин дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые регистрируют по запаху. Бутадион можно идентифицировать реакциями осаждения солями меди (осадок бледно-голубого цвета), серебра (белого цвета). Для выполнения реакций сначала получают натриевую соль бутадиона, действуя NaOH. Амидопирин и анальгин ввиду наличия основных свойств дают характерные реакции с осадительными (общеалкалоидными) реактивами на органические основания. При нагревании анальгина с реактивом Миллона (раствор ртути в азотной кислоте) возникает темно-синее окрашивание.



## Шестичленные гетероциклы пиридинового ряда

Пиридин относится к шестичленным гетероциклам с одним гетероатомом в кольце – атомом азота. Пиридин не применяется в медицине в силу своей высокой токсичности, хотя и обладает сильным бактерицидным действием. Однако введением в его молекулу различных функциональных групп можно снизить его токсичность. Производные пиридина как ЛС условно можно классифицировать по следующим группам: производные пиридинметанола (пиридоксина гидрохлорид), производные пиридин-3-карбоновой кислоты (никотиновая кислота и ее амид), производные пиридин-4-карбоновой (изоникотиновой) кислоты (изониазид, фтивазид). Исходные продукты синтеза пиридинкарбоновых кислот — содержащиеся в каменноугольной смоле жидкие вещества — пиколины

1. Препараты, производные никотиновой кислоты. Входят: кислота никотиновая (витамин В5), никотинамид (вит. РР), диэтиламид никотиновой кислоты (кордиамин). Экономичный способ синтеза никотинамида основан на пропускании газообразного аммиака через смесь никотиновой кислоты и водного раствора аммиака при 180—185°C. Кордиамин получают, действуя на никотиновую кислоту диэтиламином в присутствии трихлороксида фосфора (V). Кислота никотиновая, ее амид — белые кристаллические вещества, кордиамин — жидкость, смешивающаяся во всех соотношениях с водой, этанолом, эфиром, хлороформом. Никотинамид легко растворим в воде и умеренно — в этаноле. Кислота никотиновая трудно растворима в воде, мало — в этаноле. В эфире и хлороформе эти препараты практически не растворимы или очень мало растворимы. Для испытания подлинности препаратов НТД рекомендуются реакции разложения и цветные реакции. Реакция разложения кислоты никотиновой и никотинамида происходит при нагревании с кристаллическим карбонатом натрия, при этом образуется пиридин, который



легко обнаружить по характерному запаху. К этой же группе относятся реакции разложения препаратов при нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов. Никотинамид разлагается с образованием аммиака, который обнаруживают по запаху или посинению влажной лакмусовой бумаги. Диэтиламид никотиновой кислоты в этих условиях разлагается с образованием 45 диэтиламина с характерным запахом. По продуктам разложения в сильнощелочной среде можно отличить кислоту никотиновую от ее производных. Она ввиду кислотных свойств ее растворов образует окрашенные нерастворимые соли. Например, с ионами меди (II) — осадок сине-зеленового цвета (никотинат меди).

Общей на производные пиридина является реакция с лимонной кислотой и уксусным ангидридом — при нагревании появляется красное или фиолетовое окрашивание. Для отличия препаратов друг от друга рекомендуют специальные цветные реакции. При испытании на чистоту устанавливают допустимое содержание примесей исходных продуктов синтеза или разложения препаратов (хлориды, сульфатная зола и тяжелые металлы). Для КО кислоты никотиновой используют кислотные свойства ее водных растворов. После растворения в горячей воде титруют 0,1 М раствором NaOH до образования натриевой соли (индикатор — фенолфталеин). Ее можно определить и йодометрическим методом после осаждения никотината меди. Количественную оценку никотинамида и кордиамина проводят определением азота в органических соединениях реакцией разложения с отгонкой аммиака в приемник с борной кислотой. Образуется смесь метабората и тетрабората аммония, которую титруют 0,1 М раствором соляной кислоты. Существуют методы неводного титрования с использованием безводной уксусной кислоты, 0,1 М раствора хлорной кислоты (титрант) и индикатора кристаллического фиолетового (никотинамид). Используют как витаминные препараты при пеллагре, гастритах с пониженной кислотностью, хронических колитах,



гепатитах, циррозе печени; в качестве стимулятора ЦНС используют диэтиламид никотиновой кислоты в форме 25%-ного водного раствора.

**2.** Препараты, производные изоникотиновой кислоты. У гидразида изоникотиновой кислоты и его производных была обнаружена высокая противотуберкулезная активность. Из многих синтезированных веществ, которые получают взаимодействием гидразинов с альдегидами (кетонами), наиболее часто используют изониазид (Гидразид изоникотиновой кислоты), метазад (1,1-Метилен-бис- (изоникотиноилгидразид)), фтивазид (3-Метокси-4-оксибензилиденгидразид изоникотиновой кислоты):

Это — кристаллические порошки белого цвета или с желтоватым кремовым оттенком, фтивазид имеет желтую окраску и запах ванилина. Изониазид легко растворим в воде, умеренно в этаноле. Метазад, фтивазид мало растворимы или практически не растворимы в воде и этаноле. В эфире и хлороформе все препараты практически не растворимы или очень мало растворимы. Метазад и фтивазид обладают основными свойствами, поэтому растворимы в минеральных кислотах. Производные изоникотиновой кислоты обладают способностью к таутомерным превращениям, при этом могут проявлять в растворах как кислотные, так и основные свойства, которые характеризуются константами ионизации. НТД рекомендует способы идентификации по УФ-спектрам поглощения и с помощью цветных реакций. Методы КО препаратов основаны на окислении продуктов гидролиза, для чего используют различные окислительно-восстановительные методы (йодометрию). Хранят препараты по списку Б, в хорошо укупленной таре.

**3.** Оксиметилпиридиновые витамины (В6) и их производные. Основной препарат — пиридоксина гидрохлорид, синтезируемый из алифатических соединений. Из последнего синтезируют пиридитол и пиридоксальфосфат.



Пиридоксина гидрохлорид и пиридитол легко растворимы в воде, пиридоксальфосфат — мало растворим. В органических растворителях препараты не растворимы или трудно растворимы. Пиридитол мало растворим в этаноле. Подлинность пиридоксина гидрохлорида и пиридоксальфосфата подтверждают по УФ-спектрам. Количественно пиридоксина гидрохлорид определяют двумя способами, один из которых основан на использовании неводного титрования, а второй заключается в нейтрализации связанной соляной кислоты в препарате 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор — бромтимоловый синий). Содержание пиридоксальфосфата и пиридитола определяют также методом неводного титрования, но без добавления ацетата ртути. При определении первого используют растворитель — смесь уксусного ангидрида и муравьиной кислоты (индикатор—раствор Судана III), для второго растворителем служит смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:30). Перед титрованием смесь нагревают до кипения, охлаждают и титруют (индикатор - кристаллический фиолетовый). Для пиридитола НТД рекомендует меркуриметрический метод, позволяющий установить количество хлора, которого в препарате должно быть 15,75—16,2% (титрант — 0,1 М раствор нитрата ртути (II), индикатор — дифенилкарбазон).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

### Основная

1. Аксенова, Э.Н. Фармацевтическая химия / Э.Н.Аксенова, О.П.Андрианова, А.П.Арзамасцев. - Учебное пособие. - Изд-во: ГЭОТАР-Медиа. – 2008. - 640с., ISBN 978-5-9704- 0744-8
2. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч.1. Общая фармацевтическая химия; Ч.2. Специальная фармацевтическая химия: учебное пособие./В.Г.Беликов – М.: МЕДпресс информ. – 2009. – 616 с., ISBN 5-98322-585-5
3. Государственная Фармакопея РФ XII издание, 1 часть. М.: Медицина, 2008.- 696 с.





4. Чупак-Белоусов, В.В. Фармацевтическая химия. Курс лекций./В.В.Чупак-Белоусов. Книга первая. – 3курс. - М.: Изд. БИНОМ, 2012. – 335 с., ISBN 978-5-9518-0479-2

#### Дополнительная

1. Nizomiddinovich, T. F., Abdimannonovich, I. S., & Zoirovich, A. J. (2024). Of organic substances by thin layer chromatographic method. Ta'lim innovatsiyasi va integratsiyasi, 14(1), 70-72.

2. Тошбоев, Ф. Н., Анваров, Т. О., & Изатуллаев, С. А. (2023). ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ. World of Scientific news in Science, 1(1), 166-169.

3. Тошбоев, Ф. Н. (2023). Тахир Откирович Анваров, and Сарвар Абдиманнонович Изатуллаев.". ОПРЕДЕЛЕНИЕ PH СРЕДЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПОТЕНЦИОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ." World of Scientific news in Science, 1, 166- 169.

4. Изатуллаев, С. А., & Ёрбекова, С. Ё. К. (2024). НОВЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА ГИДРАЗИДОВ ФОСФОРИЛИРОВАННЫХ МУРАВЬИНЫХ КИСЛОТ ТРЕТИЧНОГО ФОСФИНОКСИДНОГО СТРОЕНИЯ. Research Focus, 3(3), 11-15.

5. Abdumannonovich, Izatullayev Sarvar, Yorbekova Sevinch Yoqubjon Qizi, and Abdukarimova Farida Abdumalik Qizi. "THE EFFECT OF ALKALOIDS ON THE HUMAN BODY." Research Focus 3.3 (2024): 83-87.

6. Изатуллаев, С. А. (2024). ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ С МАСССПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ. Лучшие интеллектуальные исследования, 32(1), 114-121.