Органикалық қосылыстардың фармацевтикалық маңызы (қышқылдар, спирттер, эфирлер, аминдер)

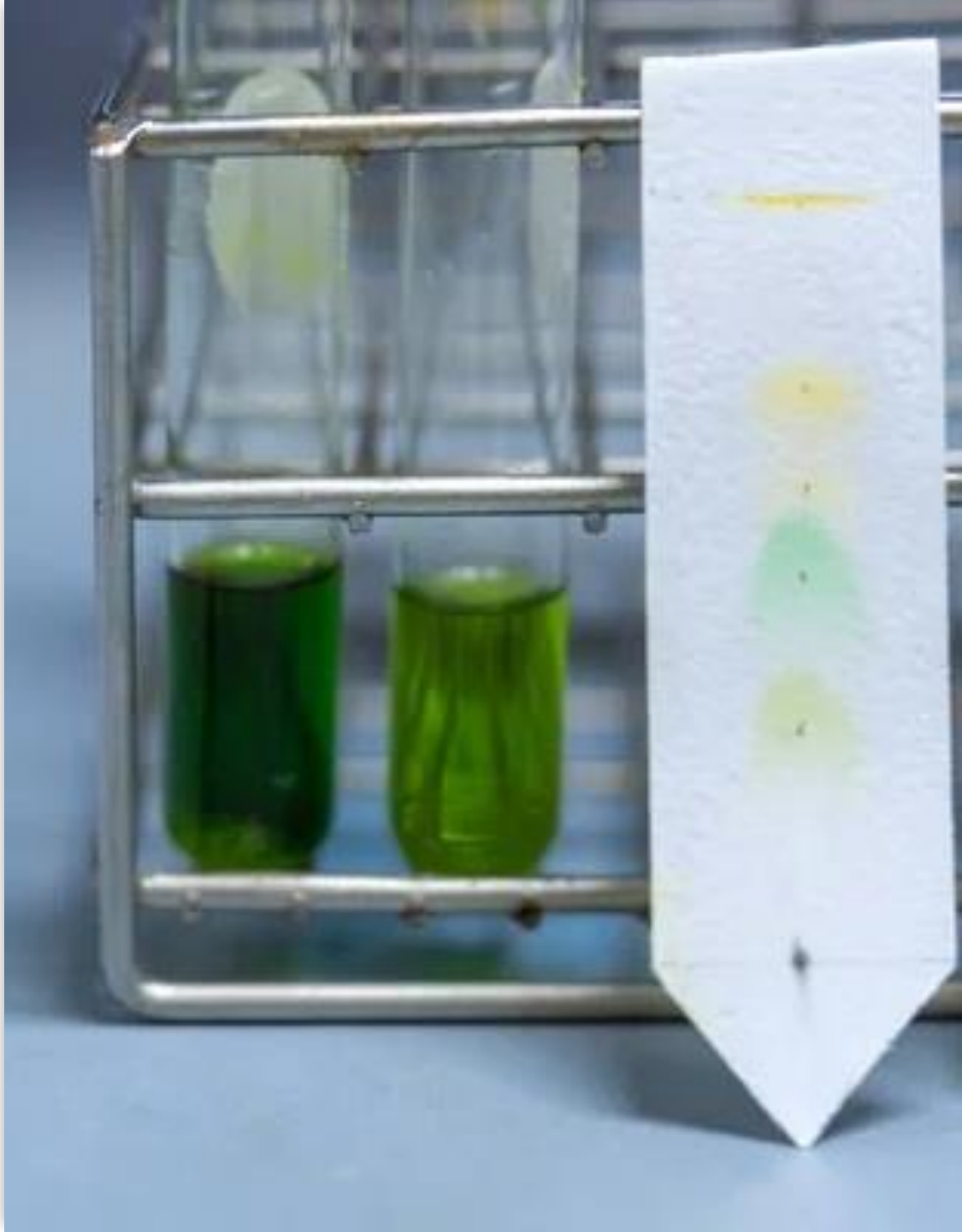
Дәріс оқытушысы:
PhD, қауымд. профессор
Оңалбек Дамира Дүйсембекқызы
damira.onalbek@gmail.com

Кіріспе

Органикалық қосылыстар – фармацевтикалық химияның негізгі құрылыс блоктары. Дәрілік заттардың 80%-дан астамы органикалық құрылымдардан тұрады. Фармацевтикалық өндіріс технологиясында органикалық қосылыстар:

- белсенді фармацевтикалық субстанциялардың негізін құрайды;
- көмекші зат, еріткіш, консервант, стабилизатор ретінде қолданылады;
- синтездің аралық өнімдері мен прекурсорлары болады;
- дәрілік форма түзуге әсер етеді (еріткіштік қасиет, тұрақтылық, pH).

Бұл дәрісте төрт маңызды класс қарастырылады: **қышқылдар, спирттер, эфирлер және аминдер.**



ҚЫШҚЫЛДАРДЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ МАҢЫЗЫ

Органикалық қышқылдар фармацевтикада негізгі рөл атқарады. Олар:

- **дәрілік заттардың белсенді молекулалары**,
- **ерігіштікті жақсартатын қосылыстар**,
- **консервант**,
- **pH реттегіш**,
- **хелатор**,
- **технологиялық реагент**,
- **антисептик**,
- **биохимиялық реакциялардың табиғи компоненттері**.



Фармацевтикалық химияда ең маңызды топтар: **карбон қышқылдары**, **дикарбон қышқылдары**, **ароматты қышқылдар**, **аминқышқылдар**, **гидроксиқышқылдар**, **кетоқышқылдар**, **май қышқылдары** және **олардың тұздары немесе эфирлері**.

Карбон қышқылдары $C_nH_{2n}O_2$

1. Карбон қышқылдарының құрамы

Молекуласында – COOH карбоксил тобы болады.

$R-(COOH)_x$ немесе $R-C$ (O (карбонил тобы), OH (гидроксил тобы))

немесе

$C_nH_{2n+1}COOH$

Карбон қышқылдары табиғатта кең таралған. Құмырсқа қышқылы құмырсқада, қалақайда, шырша жапырағында кездеседі. Сірке қышқылы зат алмасу процесінде маңызды рөл атқарады. Адам организмінде тәулігіне 400 грамдай сірке қышқылы түзіледі. Май қышқылы майдың құрамында болады. Валериан қышқылы валериан өсімдігінің тамырында, лаурин қышқылы ($C_{11}H_{23}COOH$) лавр өсімдігінде, кокос майында болады. Ешкі сүтінің құрамында алты, сегіз және он көміртек атомдары бар қышқылдар болады.

Табиғи карбон қышқылдары



Жүзім қышқылы



Лимон қышқылы –



Қалақай қышқылы – HOOCCOOH



Алма қышқылы- HOOC-CH(OH)-CH2-COOH

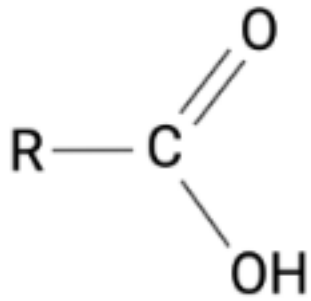


Құмырска қышқылы- HCOOH



Қымыздық қышқылы HOOC-COOH

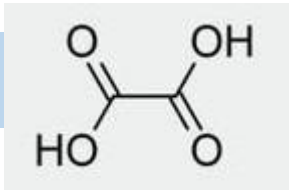
Молекула құрамында-



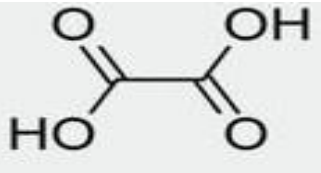
Карбоксил тобы **COOH: - >C=O** және **OH**

RCOOH

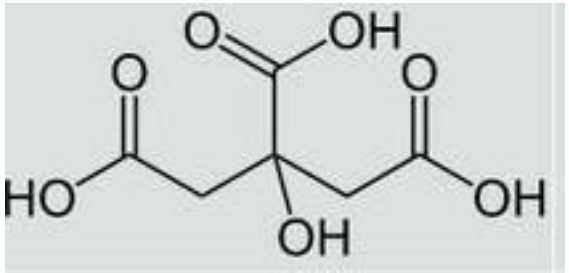
- бір негізді – *RCOOH*
  - **CH_3COOH**



- Екі негізді – *$R(COOH)_2$*
  - **HOOC-COOH**



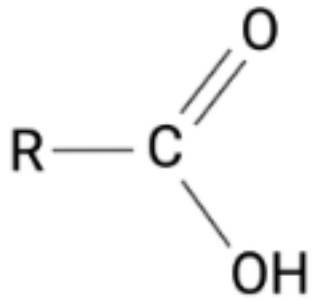
- үш – *$R(COOH)_3$* және көп негізді



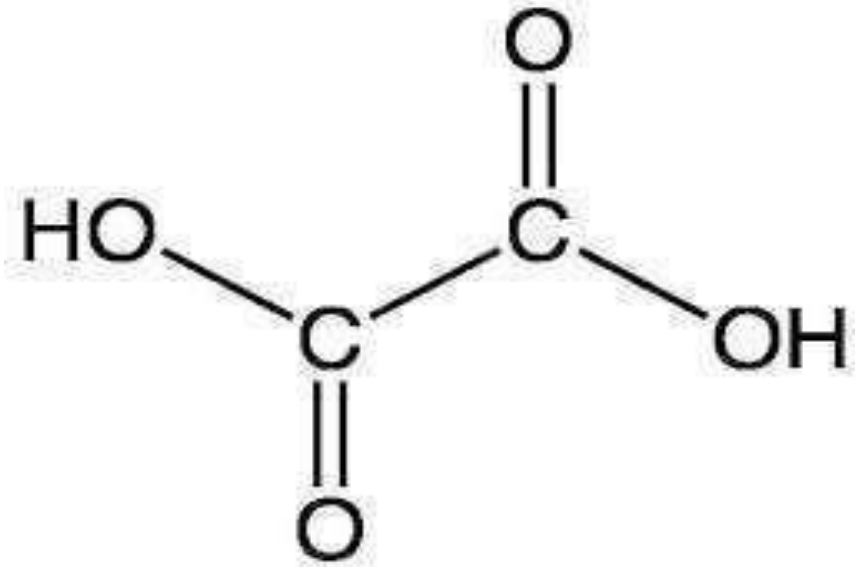
RCOOH

- **қаныққан**
  - CH_3CH_2COOH
- **қанықпаған**
  - $CH_2=CHCH_2COOH$

Екі негізді карбон қышқылдары (немесе дикарбон қышқылдары) — құрамында екі карбоксил тобы (—COOH) бар карбон қышқылдары, жалпы формуласы HOOC—R—COOH.



Радикалдың табиғатына байланысты **қаныққан**, **қанықпаған** және **ароматты** дикарбон қышқылдары болып бөлінеді. Ең қарапайым екінегізді қышқыл – қымыздық қышқылы.



Жоғары май карбон қышқылдары (ЖМК)

- Қаныққан жоғары май қышқылдар:
  $C_{17}H_{35}COOH$ стеарин қышқылы және
  $C_{15}H_{31}COOH$ пальмитин қышқылы;
- Қанықпаған жоғары май қышқылдар:
  $C_{17}H_{33}COOH$ олеин қышқылы, Δ9;
  $C_{17}H_{31}COOH$ линол қышқылы, Δ9,12;
  $C_{17}H_{29}COOH$ линолен қышқылы, Δ9,12,15.
- ЖМҚ тұздары сабындар деп аталады





Фармацевтикада қолданылуы

1) Консерванттар

•**Бензой қышқылы**, **сорбин қышқылы** – микробтардың өсуін тежейді.

2) pH реттегіштер және буфер жүйелері

•**Лимон қышқылы**, **сірке қышқылы**, **құмырсқа қышқылы**.

3) Белсенді субстанциялар

•**Ацетилсалицил қышқылы (Аспирин)** – қабынуға қарсы.

•**Пара-аминосалицил қышқылы (ПАСҚ)** – туберкулостатик.

•**Глюкон қышқылы** – кешен түзгіш, дәрілердің биожетімділігін арттыруда.

4) Еріткіштер және экстрагенттер

•Органикалық қышқылдардың эфирлей туындылары технологияда кең қолданылады.

5) Хелаторлар

•**ЭДТА** (этилендиаминтетраацетат) – металдарды байланыстыратын стабилизатор.

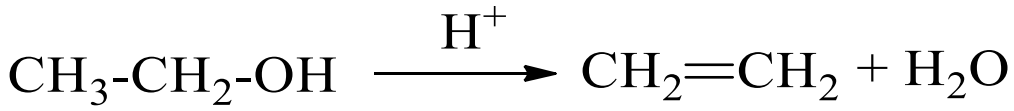


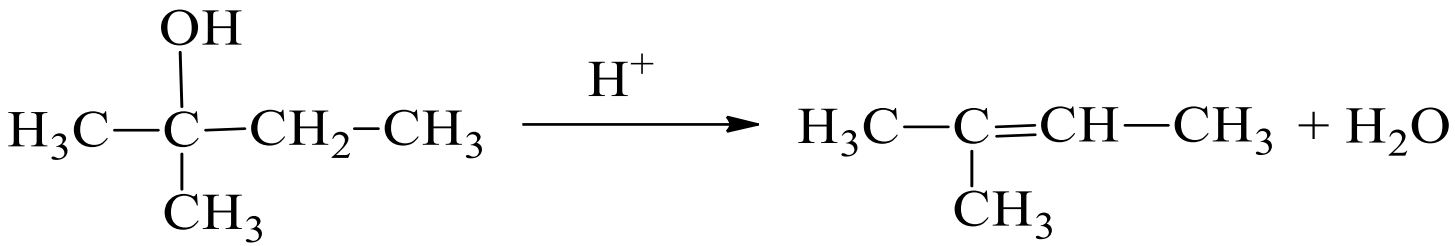


Спирттердің жалпы фармацевтикалық қасиеттері

Қасиет	Фармацевтикадағы рөлі
Полярлы еріткіш	Дәрілік заттарды ерітеді, экстракция жасайды
Антисептик	Микрофлораны жояды (70% спирт – ең тиімді)
Консервант	Сироптарда, тұнбаларда микроб өсуін тежейді
Гигроскопиялық	Ылғал ұстайды (жақпа, гельдер)
Тұтқырлық реттегіш	Сироп, ерітінді, суспензияда
Пластификатор	Суппозиторий, пленка, таблетка жабындарында
Жылу шығару (испарение)	Салқындатқыш әсер (жылуды жұтады)
Терінің өткізгіштігін арттырады	Трансдермальді препараттардың сіңірілуін күшейтеді

1. Спирттердің дегидратациялануы

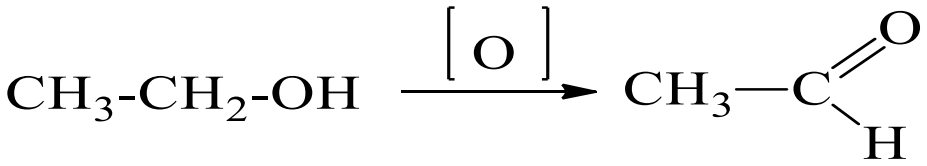


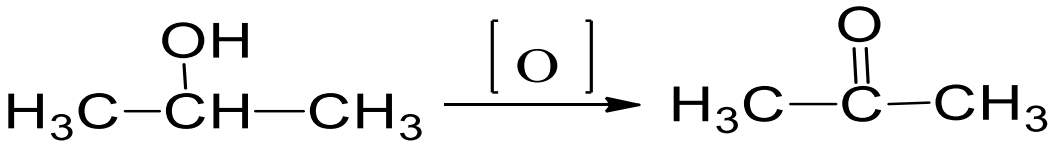


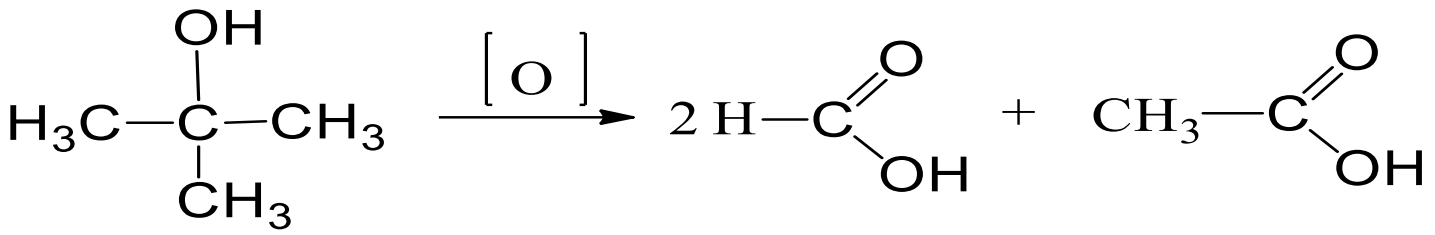
2. Спирттердің екі молекуласының дегидратациясы жай эфир береді



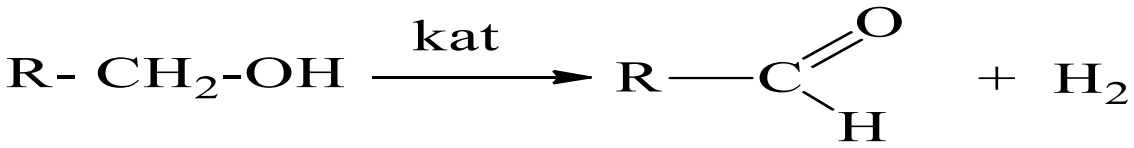
3. Тотығу реакциялары (тотықтырғыш $KMnO_4+H_2SO_4$; $K_2Cr_2O_7+H_2SO_4$)

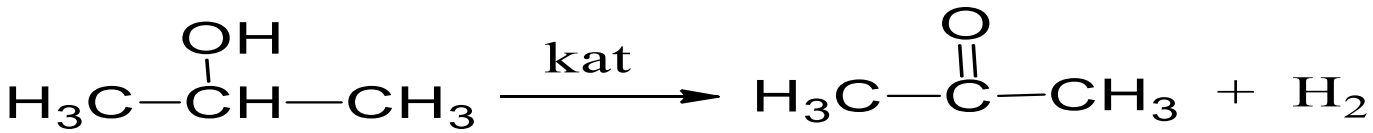




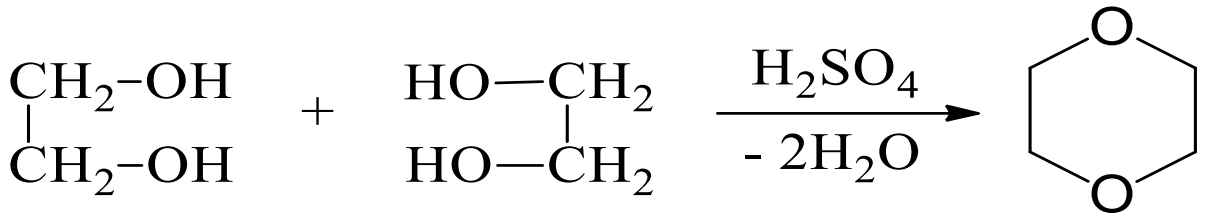


4. Катализаторлардың қатысында (Cu, Ag, Ni, Co, Pt, Pd) 100–180°C сутексізденеді





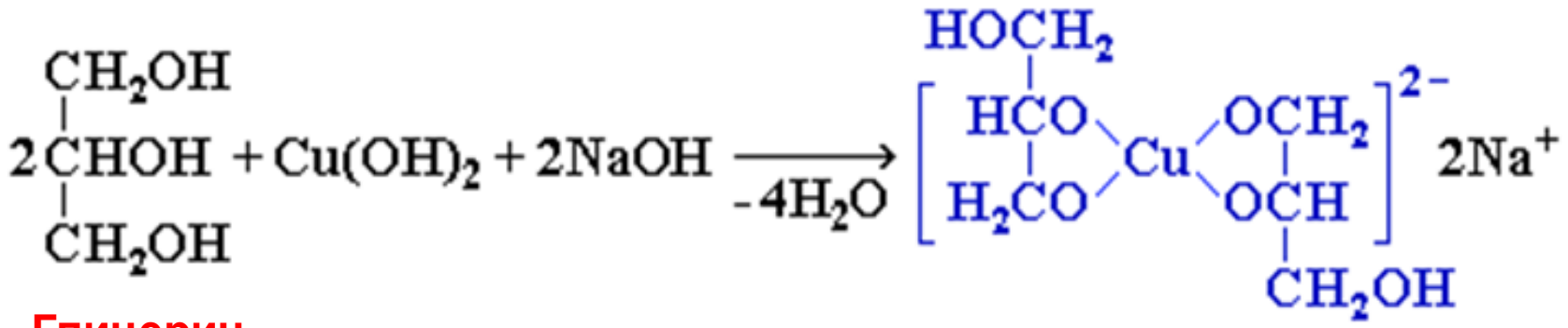
5. Этиленгликольдің дегидратациясы



этиленгликоль

1,4-диоксан
(диоксан)

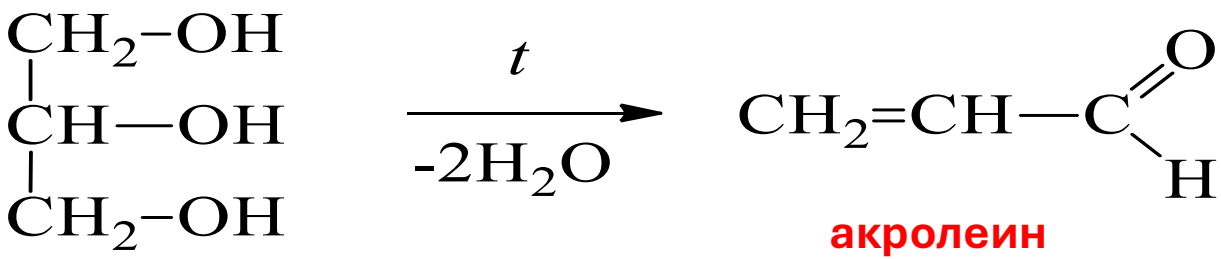
6. Глицерин ауыр металдардың гидроксидтерімен сілтілік ортада хелатты қосылыстар түзеді.



Глицерин

Мыстың (II) глицераты
(көк түс)

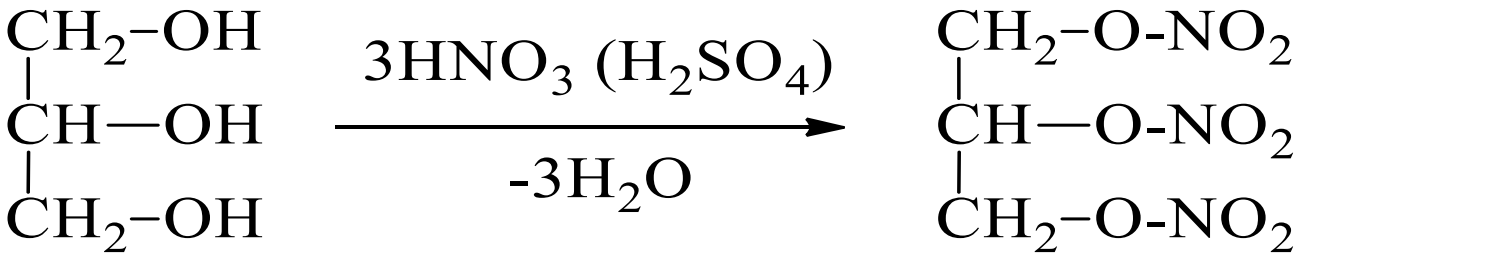
7. Глицеринді қыздырғанда қанықпаған альдегид түзіледі



Глицерин

акролеин

8. Глицерин азот қышқылымен күкірт қышқылының қатысында, глицериннің тринитраты түзіледі

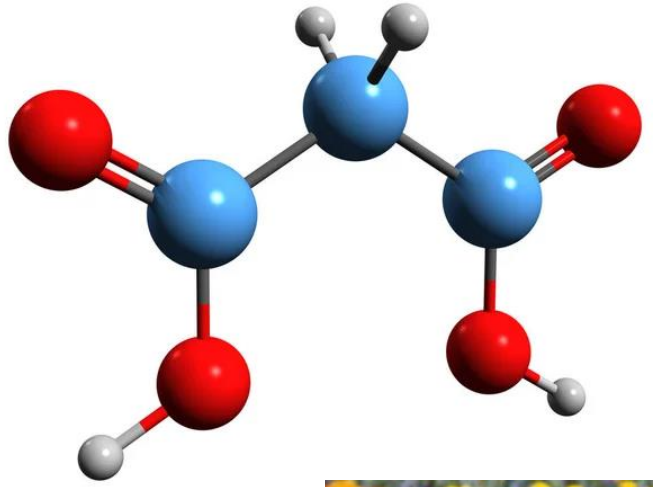


Глицерин

глицериннің тринитраты

Эфирлер

Эфирлер – **спирт пен қышқылдың әрекеттесуінен түзілетін** органикалық қосылыстар.



Фармацевтикада эфирлер:

- **анестетик**,
- **еріткіш**,
- **ароматизатор**,
- **фармацевтикалық субстанция**,
- **көмекші технологиялық зат**,
- **продраг (липофильді форма)**,
- **пластификатор**,
- **жергілікті әсер ететін дәрі**

ретінде өте кең қолданылады.



Эфирлердің екі негізгі түрі:

1. **Қарапайым эфирлер** – R–O–R′
2. **Күрделі (эстер) эфирлер** – R–COO–R′

ЭФИРЛЕРДІҢ ЖАЛПЫ ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

Қасиет	Мәні
Гидролизге ұшырайды	Қышқылдарда және сілтілерде ыдырайды
Ұшқыш	Иіс шығарады, ингаляциялық дәрілерге негіз
Суда нашар ериді	Липофильді препараттарда қолданылады
Иісі жағымды	Ароматизатор ретінде қолданылады
Органикалық еріткіштерде жақсы ериді	Майлы заттарды еріту үшін қажет
Төмен токсикалылық / кейбіреуі	Бензокаин сияқты жергілікті анестетиктер

Жай эфирлер

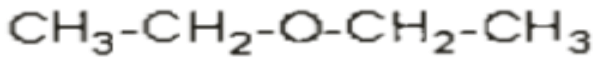
Эфирлер дегеніміз спирттер немесе фенолдардың гидроксил тобындағы сутек атомын әлдебір радикал орын басқан қосылыстар. Жалпы формуласы: **R-O-R'**.

R' радикалының түріне қарай эфирлер үшке бөлінеді:

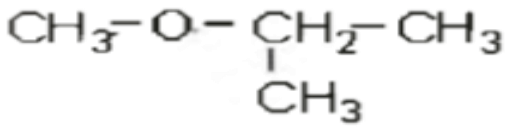
1. жай эфирлер, R' - көмірсутек радикалы;
2. бейорганикалық қышқылдардың күрделі эфирлері, R' – бейорганикалық оттекті қышқылдардың қышқыл қалдығы (-NO2, -NO, -SO3H, т.с.с.)

3.карбон қышқылдарының күрделі эфирлері, R' - карбон қышқылының қалдығы. Жай эфирлердің изомериясы екі факторға байланысты:

1. Көмірсутек радикалдарының құрылысы:



диэтил эфирі



метилизопропил эфирі

2. Көмірсутек радикалдарының құрамы. Изомерияның бұл түрі метамерия деп аталады.



диэтил эфирі



метилпропил эфирі

Алу жолдары

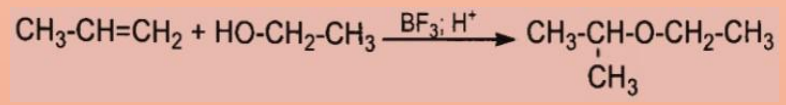
•Алкоголяттар мен алкилгалогенидтерді әрекеттестіру (Вильямсон синтезі):
RONa+R'-I->R-O-R'+NaI

• Спирттерді дегидратациялау :

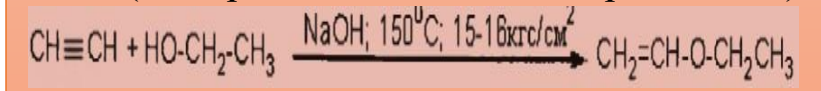




• Спирттердің алкендерге қосылуы. Марковников ережесі бойынша жүзеге асады:



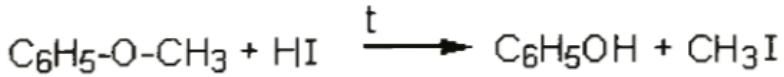
•Алкилвинил эфирлерін ацетиленді спирттерімен және қатты сілтімен қысымда қыздыру арқылы алады (Фаворский, Шостаковский реакциясы):





Химиялық қасиеттері

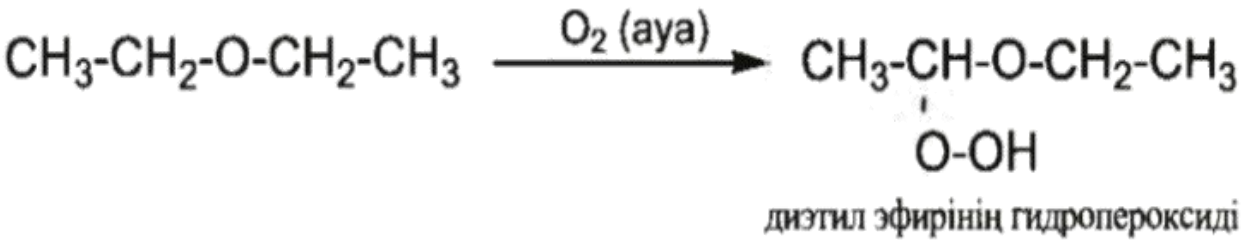
1. Жай эфирлер концентрлі йодты сутек қышқылымен қыздырғанда ыдырайды.



2. Күшті минералды қышқылдар жай эфирлермен қосылу өнімдерін береді:



3. Жай эфирлер сақтау кезінде, әсіресе жарықта, ауаның оттегісімен өздігінен тотығады (аутотығу). Нәтижесінде гидропероксидтер түзіледі:



Күрделі эфирлер

Күрделі эфирлер табиғатта кең тараған. Олар биологиялық өте маңызды қосылыстар. Гүлдер мен жемістердің құрамында күрделі эфирлер болуына байланысты олардың хош иістері болады. Өсімдік және жануарлар майлары күрделі эфирлерге жатады.

$CH_3COOC_4H_9$ - Бутилацетат – алмұрт иісті
$C_3H_7COOCH_3$ – Май қышқылының метил эфирі –алма иісті
$C_3H_7COOC_2H_5$ – Май қышқылының этил эфирі – ананас иісті
$C_4H_9COOC_2H_5$ – Изовалериан қышқылының этил эфирі – малина иісті
$C_4H_9COOC_5H_{11}$ – Изовалериан қышқылының изоамил эфирі – банан иісті
$CH_3COOCH_2C_6H_5$ - Бензилацетат – жасмин иісті
$C_6H_5COOCH_2C_6H_5$ - Бензилбензоат – гүлдің иісі

Күрделі эфирлердің қолданылуы

- Азық-түлік өнеркәсібінде пайдаланылатын жемістер эссенциялар иісі;
- Парфюмерия өнеркәсібі;
- Медицина:ацетилсалицил қышқылы, аскорбин қышқылы, валидол;
- Оқ өткізбейтін шыны жасалатын органикалық синтез шынысы;
- Лавсан талшығы;
- Еріткіштер, бояулар мен лактар
- Ароматерапия

Аминдер

Аминдер – аммиактың (NH_3) туындылары, құрамында **амин тобы (–NH_2, –NH–, –N–)** бар органикалық қосылыстар.
Фармацевтикалық химия үшін ең маңызды функционалды топтардың бірі, себебі көптеген дәрілік заттардың фармакофоры **амин тобы арқылы рецепторлармен байланысады**.

Аминдердің жіктелуі
1.Біріншілік аминдер – $R–NH_2$
2.Екіншілік аминдер – $R_2–NH$
3.Үшіншілік аминдер – $R_3–N$
4.Гетероциклдік аминдер – пиридин, имидазол, морфин сақиналары
5.Биогенді аминдер – адреналин, норадреналин, серотонин
Бұл топтардың барлығы фармакологияда шешуші рөл атқарады.

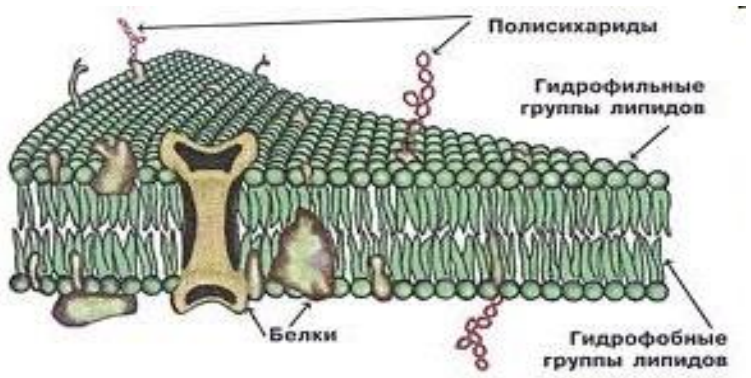
Аминоспирттер

Амин спирттері, молекуласында әртүрлі көміртек атомдарында -NH_2- және -OH- топтары бар органикалық қосылыстар.

Қарапайым аминоспирт – АМИНОЭТАНОЛ (КОЛАМИН):

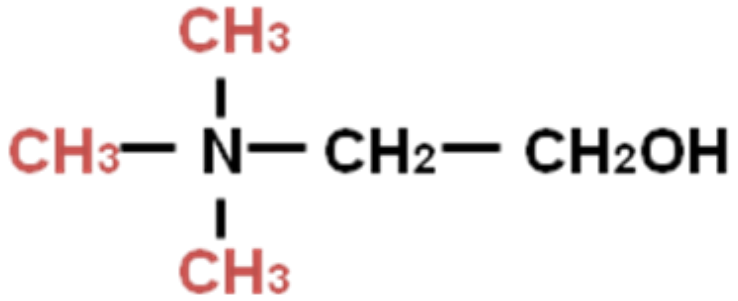
$$HO - CH_2 - CH_2 - NH_2$$

Күрделі липидтердің құрылымдық компоненті – фосфатидилетаноламиндер



Холин

Триметил-2-гидроксиэтиламмоний - күрделі липидтердің құрылымдық элементі.



Ол май алмасуын реттейтін витаминге ұқсас зат (B4 дәрумені) ретінде үлкен маңызға ие.

Ағзада холин түзілуі мүмкін серин амин қышқылынан.



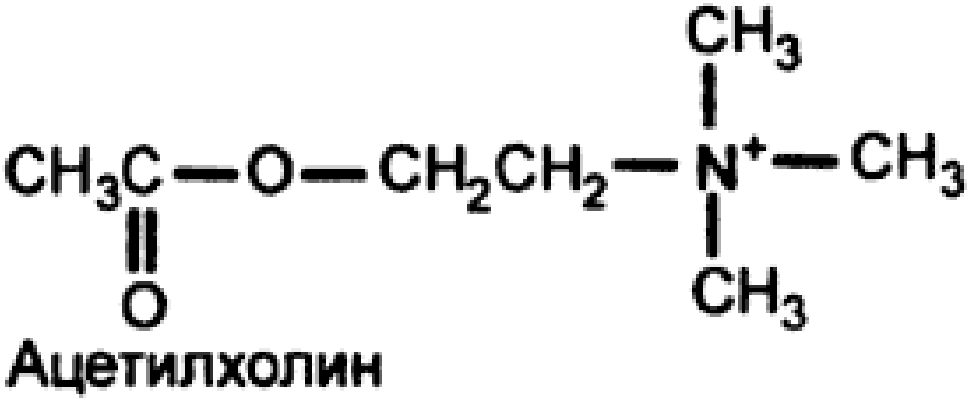


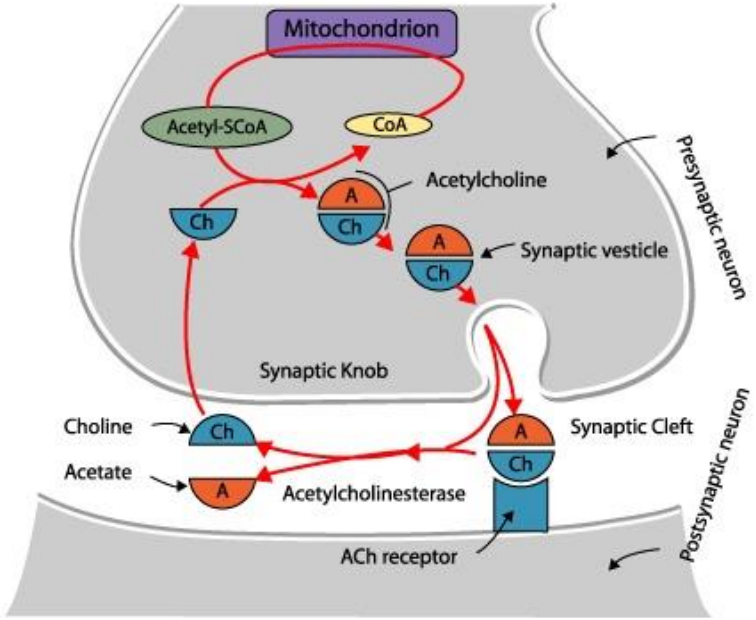
Ацетилхолин

Ацетилхолин – холиннің сірке қышқылының эфирі

Жүйке тіндеріндегі жүйке қозуының берілісіндегі медиатор (нейротрансмиттер)

Ол организмде холиннің ацетилденуі арқылы А ацетил коферментінің көмегімен түзіледі.





Аминофенолдар

Құрамында пирокатехин қалдығы бар аминофенолдар катехоламиндер – биогенді аминдер деп аталады, яғни. организмде зат алмасу процестерінің нәтижесінде түзіледі.

Катехоламиндер - бүйрек үсті безінің миының гормондары және жүйке жүйесінің медиаторлары. Олар вегетативті жүйке жүйесінің симпатикалық бөлімінің күйін көрсетеді және анықтайды және нейрогуморальды реттеуде және жүйке трофизмінде маңызды рөл атқарады.



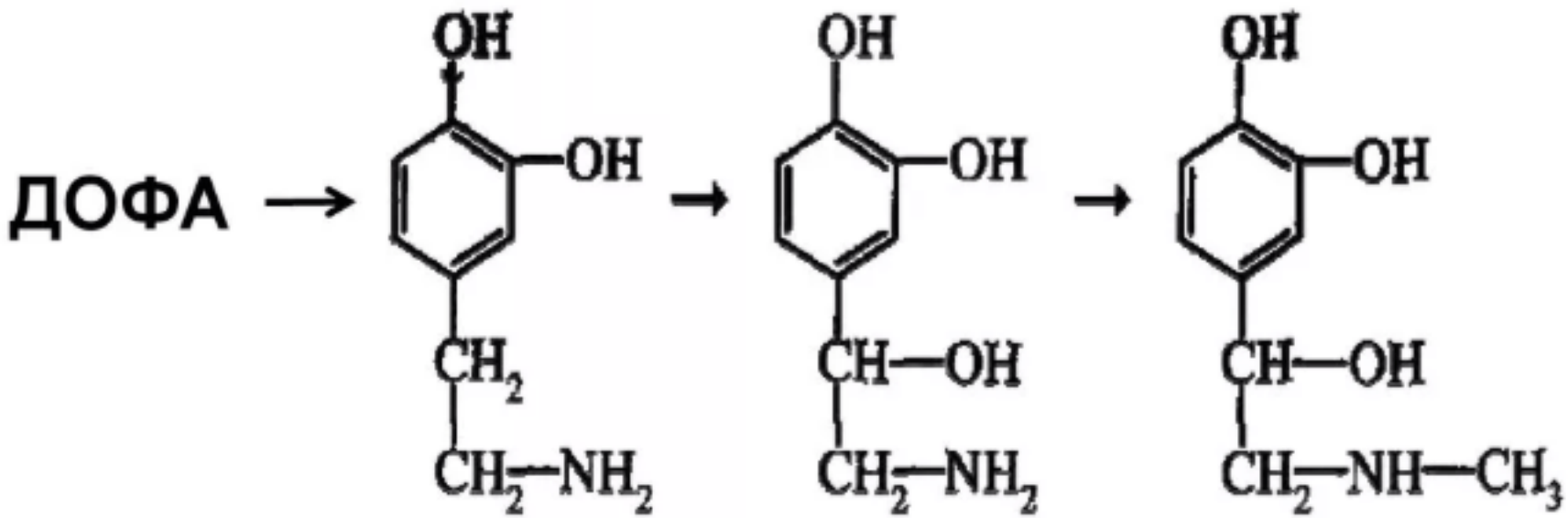
Оларға мыналар жатады:

Дофамин

Норадреналин

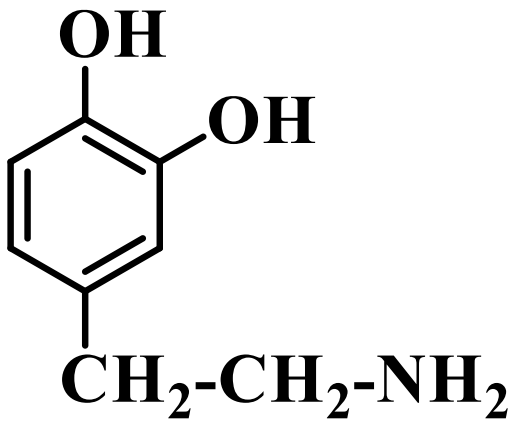
Адреналин

Катехоламиндер



дофамин норадреналин адреналин

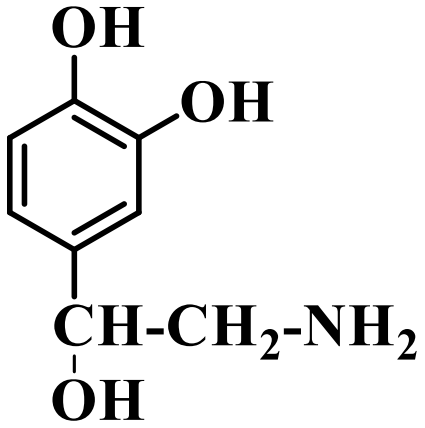
дофамин



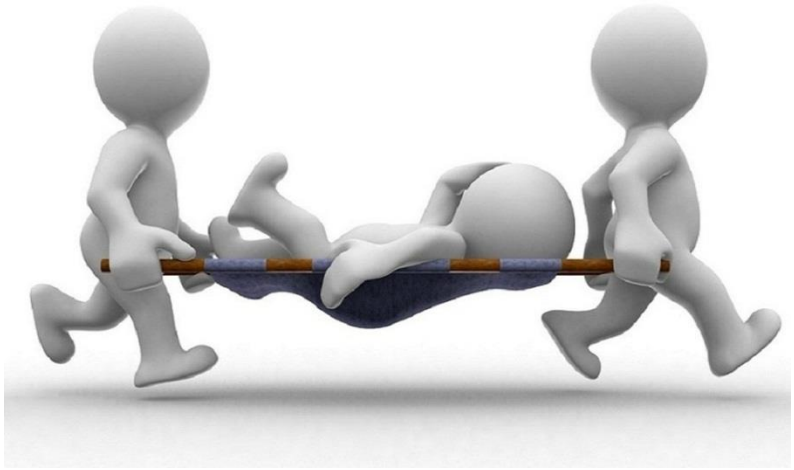
- **Дофамин – диоксифенилаланиннің (ДОФА) декарбоксилденуінен пайда болатын катехоламин биосинтезінің аралық өнімі.**
- **Бірқатар мүшелер мен тіндерде (бауыр, өкпе, ішек және т.б.) дофамин басым болады.**

- **Допамин (DOPA) «сыйақы жүйесі» деп аталатын маңызды нейротрансмиттер болып табылады. Біз жақсылық жасасақ, миға дофамин бөлінеді, ол рахат сезімін тудырады.**

НОРАДРЕНАЛИН



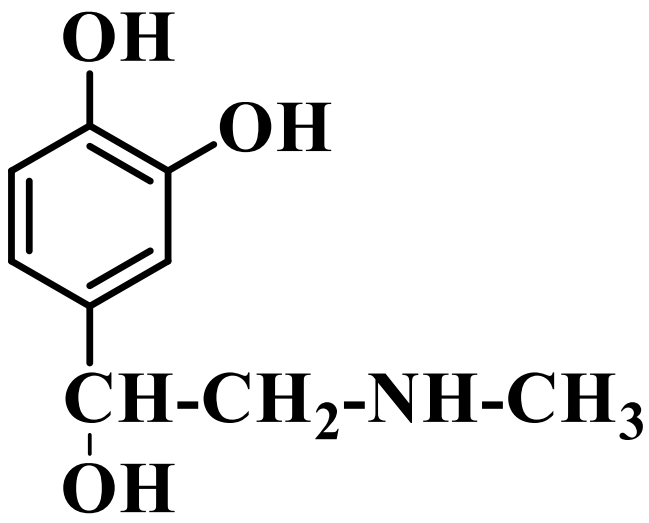
Жүрекке, қан тамырларына, тегіс бұлшықеттерге, сондай-ақ көмірсулар алмасуына әсері бойынша норадреналин гормондық қасиеттерге ие. Қандағы, ағзалардағы және секрециялардағы норадреналин деңгейі симпатикалық жүйке жүйесінің күйін (тонусы мен реактивтілігін) бағалауға мүмкіндік береді.



Норадреналин медициналық тәжірибеде қолданылады:

қан қысымының төмендеуімен, коллапспен, шокпен, қан жоғалтумен және т.б.

адреналин – қорқыныш гормоны





➢Бір қызығы, тек леворотациялық (табиғи) адреналин биологиялық белсенділікке ие, ал декстророторлы адреналин биологиялық белсенді емес.

АМИНДЕРДІҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ РӨЛІ

- Аминдер фармацевтикалық химия мен медицинада ең маңызды функционалдық топтардың бірі болып табылады. Дәрілік молекулалардың басым бөлігі **амин тобы арқылы** фармакологиялық белсенділік көрсетеді.
  Амин топтары:
- **рецепторлармен байланысады**,
- **иондық және сутектік байланыстар түзеді**,
- **дәрінің еруін жақсартады**,
- **тұрақтылығын арттырады**,
- **биожетімділікке әсер етеді**,
- **дәрілік заттардың фармакофорлық орталығын** құрайды.

Қорытынды

Карбоксил, гидроксил, эфирлік, эстерлік және аминдік топтар дәрілік молекуланың иондалуын, ерігіштігін, липофильдігін, тұрақтылығын және биологиялық нысанамен байланысуын анықтайды. Қышқылдар мен аминдер тұз түзу арқылы дәрілік форма қасиеттерін өзгертуге мүмкіндік береді. Спирттер еріткіш, қосалқы зат және белсенді молекуланың құрылымдық бөлігі болады. Жай эфирлер молекула геометриясы мен липофильдігін өзгертеді, ал күрделі эфирлер гидролизденетін байланыс ретінде пролекарство жасауда және әсерді реттеуде қолданылады. Фармацевтикалық талдау функционалдық топ реакцияларын аспаптық сәйкестендірумен, қоспалар профилімен және сандық анықтаумен біріктіреді.