

**ПРИМЕНЕНИЕ ГАЛОГЕНАЛКАНОВ В МЕДИЦИНЕ**

*Тураева Доно Тухтамурадовна*

*Преподаватель кафедры общепрофессиональных  
наук кафедры «Медицинская химия»*

**Аннотация:** В этой статье представлен ряд сведений о строении, номенклатуре галогеналканов. Галогеналканы в настоящее время используются в медицине для приготовления самых желанных продуктов.

**Ключевые слова:** Галогеноалканы, Этилхлорид, Хлороформ, Иодоформ (СН<sub>3</sub>) Фторотан

Галогеноалканы (алкилгалогениды) — органические соединения, которые содержат в своём составе связь «углерод-галоген». Их строение можно представить, исходя из строения углеводорода, в котором связь С-Н заменена на связь С-Х, (Х — фтор, хлор, бром, йод). В силу того, что атомы галогенов являются более электроотрицательными, чем атом углерода, связь С-Х поляризована таким образом, что атом галогена приобретает частичный отрицательный заряд, а атом углерода — частичный положительный. Соответственно, алкилгалогениды являются ярко выраженными электрофилами, и на этом свойстве основано их применение в органическом синтезе.

Согласно рекомендациям ИЮПАК, галогеналканы следует называть по заместительной либо радикало-функциональной номенклатуре. В заместительной номенклатуре атомы галогенов обозначаются приставками «фтор-», «хлор-», «бром-» или «иод-», которые добавляются к названию родоначального углеводорода с указанием перед ними локанта — номера атома углерода, с которым связан галоген. Например, вещество СН<sub>3</sub>-СНBr-СН<sub>2</sub>-СН<sub>3</sub> будет называться «2-бромбутан». При наличии в составе молекулы нескольких атомов одного и того же галогена необходимо указать все локанты, а также использовать соответствующие множащие приставки: «ди-», «три-», «тетра-» и т. д. Так, Br-СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub>-Br называется «1,2-дибромэтан»[1].

Название соединения по радикало-функциональной номенклатуре составляется из названия органического радикала и класса соединения («фторид», «хлорид», «бромид», «иодид») с использованием, если необходимо, множащих приставок. Например, СН<sub>3</sub>-СНBr-СН<sub>2</sub>-СН<sub>3</sub> — втор-бутилбромид; Br-СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub>-Br — этилендибромид. Эта номенклатура, как правило, применяется для простых галогеналканов, в составе которых содержится один атом галогена[1].

Традиционно в русском языке используется также другой вариант радикало-функциональной номенклатуры, в котором класс галогеналкана выражается в виде прилагательных «фтористый», «хлористый», «бромистый», «иодистый». Например, метилиодид — иодистый метил, изопропилхлорид — хлористый изопропил[2].

В рамках номенклатуры ИЮПАК сохраняются некоторые тривиальные названия галогеналканов: хлороформ  $\text{CHCl}_3$ , бромформ  $\text{CHBr}_3$  и иодоформ  $\text{CHI}_3$ [1]. Полностью галогенированные алканы, в которых на галоген замещены все атомы водорода, называются пергалогенированными[2].

Галогеналканы делятся по признаку строения углеводородного радикала, к которому присоединён атом галогена. Выделяют первичные ( $\text{RCH}_2\text{X}$ ), вторичные ( $\text{R}_2\text{CHX}$ ) и третичные галогениды ( $\text{R}_3\text{CX}$ )

Галогеналканы, в основном, бесцветны, хотя иодиды на свету могут в небольшой степени разлагаться и приобретать красную или коричневую окраску из-за выделяющегося иода. Низшие галогениды имеют сладковатый запах[2].

Галогеналканы почти не растворяются в воде, но смешиваются со многими органическими растворителями[2].

Температура кипения галогеналканов отражает силу их межмолекулярного взаимодействия в жидком состоянии. Обеспечивают межмолекулярное взаимодействие преимущественно силы Ван-дер-Ваальса. При рассмотрении температуры кипения различных галогеналканов можно заметить следующие зависимости:

Разветвлённые изомеры имеют более низкую температуру кипения, чем линейные (н-бутилбромид —  $100\text{ }^\circ\text{C}$ , трет-бутилбромид —  $72\text{ }^\circ\text{C}$ ). Причина заключается в том, что разветвлённые соединения имеют более сферическую форму и меньшую площадь поверхности. Из-за этого силы Ван-дер-Ваальса проявляются слабее.

Если сравнивать алкан и галогеналкан сходной структуры и молекулярной массы, то температура кипения галогеналкана будет выше (этан —  $-89\text{ }^\circ\text{C}$ , бромэтан —  $4\text{ }^\circ\text{C}$ ). Это связано с полярностью галогенида и большей поляризуемостью брома по сравнению с метилом.

Температуры кипения фторалканов близки к температурам кипения алканов соответствующей молекулярной массы (н-гексан —  $69\text{ }^\circ\text{C}$ , 1-фторпентан —  $63\text{ }^\circ\text{C}$ ). Это связано с небольшим размером фтора и его низкой поляризуемостью[5].

Плотность жидких галогеналканов выше, чем плотность алканов соответствующей молекулярной массы. Это объясняется тем, что галогены в принципе имеют большую массу на единицу объёма. Например, атом брома и метильная группа имеют практически одинаковый ван-дер-ваальсовский радиус, но атомная масса брома в 5 раз выше. Также плотности всех бромалканов и

иодалканов выше плотности воды (1,46 г/мл при 25 °С у бромэтана и 1,936 г/мл у иодэтана). Хлоралканы легче воды (0,891 г/мл у 1-хлорпропана), но ди- и полихлоралканы уже тяжелее воды (1,48 г/мл у хлороформа, 2,89 г/мл у бромформа, 4,00 у иодоформа)

Галогеналканы широко используются как алкилирующие реагенты в органическом синтезе, в том числе и при получении лекарственных веществ. Некоторые галогеналканы применяются в медицине.

**Этилхлорид** (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Cl) используют как местноанестезирующее средство. Его действие основано на быстром испарении, что вызывает сильное охлаждение.

Фармакологическое действие

Фармакологическое действие - местноанестезирующее, наркотное.

Характеристика

Прозрачная бесцветная, легко летучая жидкость. Температура кипения — 12–13 °С. Трудно растворима в воде, смешивается со спиртом и эфиром, огнеопасна.

#### Фармакология

При нанесении на область поражения быстро испаряется (вследствие низкой температуры кипения) и вызывает сильное охлаждение тканей и потерю болевой чувствительности. Наркотный эффект обусловлен угнетением ЦНС и нарушением синаптической передачи импульсов. При нанесении на кожу приводит к местному обезболивающему эффекту и ишемии тканей: после появления «иней» на коже ткани становятся плотными и нечувствительными. При вдыхании паров (при концентрации во вдыхаемой смеси 3–4 об.%) быстро (в течение 2–3 мин) наступает стадия хирургического наркоза; стадия возбуждения непродолжительна, пробуждение быстрое. Обладает выраженной силой, но малой шириной наркотного действия (повышен риск передозировки).

Применение вещества Этилхлорид

Кратковременное местное обезболивание при небольших хирургических операциях на кожных покровах, рожистом воспалении, нейрмиозитах, бородавчатых формах красного лишая, очаговой алопеции, термических ожогах, невралгиях, в т.ч. межреберной, невритах, радикулитах, ушибах мягких тканей, растяжениях связок и сухожилий (в т.ч. в спортивной медицине), укусах насекомых, дерматитах, сопровождающихся зудом; ингаляционный наркоз (крайне редко) — при очень коротких хирургических вмешательствах.

Противопоказания

Гиперчувствительность, заболевания сосудов (варикозное расширение вен, сосудистые спазмы).

Ограничения к применению

Нарушения целостности кожных покровов.

Побочные действия вещества Этилхлорид

Воспалительные изменения (гиперемия, экссудация) на местах аппликации.

Способ применения и дозы

Местно, ингаляционно. Для местного обезболивания согревают ампулу с жидкостью (30 мл) в руках и направляют выделяющуюся из капилляра струю с расстояния 25–30 см на пораженную поверхность кожи (обычно — до образования «инея»). Лечебные процедуры проводят 1 раз в сутки в течение 7–10 дней.

Меры предосторожности

Следует избегать вдыхания паров (при испарении препарата с кожных поверхностей).

**Хлороформ** (CHCl<sub>3</sub>) долгое время использовался в качестве средства для наркоза. В настоящее время в связи с появлением более эффективных и менее токсичных препаратов он используется в лабораторной практике для наркоза животным.

Хлороформ был впервые получен в 1831 году независимо в качестве растворителя каучука Самуэлем Гутри (Samuel Guthrie), затем Либихом (Justus von Liebig) и Суберейном (Eugène Soubeiran).

Формулу хлороформа установил французский химик Дюма (Dumas). Он же и придумал в 1834 г. название «хлороформ», благодаря свойству этого соединения образовывать муравьиную кислоту при гидролизе (лат. formica переводится как «муравей»).

В клинической практике в качестве общего анестетика хлороформ первым применил Холмс Кут (Holmes Coote) в 1847 г., в широкую практику он был внедрён акушером Джеймсом Симпсоном, который использовал хлороформ для уменьшения боли при родах.

В России метод производства медицинского хлороформа предложил учёный Борис Збарский в 1916 году, когда проживал на Урале в селе Всеволодовильва в Пермском крае.

Показатель преломления: 1,44858 при 15 °С.

Температура кристаллизации: –63,55 °С

Температура кипения: 61,152 °С

Дипольный момент: 1,15 дебая

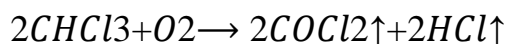
Диэлектрическая проницаемость: 4,806 при 20 °С

Образует азеотропную смесь с водой (т. кип. 56,2 °С, 97,4 % хлороформа).

Химические свойства[править | править код]

Образует азеотропную смесь с водой (т. кип. 56,2 °С, 97,4 % хлороформа).

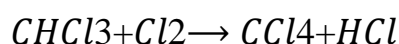
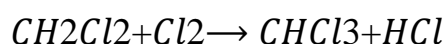
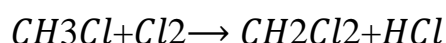
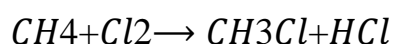
С кислородом воздуха при ненадлежащем хранении (на свету) образует фосген:



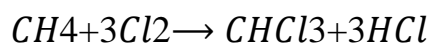
Поступающий в продажу хлороформ содержит этиловый спирт (1—2 %) в качестве стабилизатора, который связывает образующийся фосген.

Получение[править | править код]

В промышленности хлороформ производят хлорированием метана или хлорметана. Реакционную смесь нагревают до температуры 400—500 °С. При этом происходит серия химических реакций. Подобное происходит также при освещении смеси ультрафиолетом.



Общая реакция:

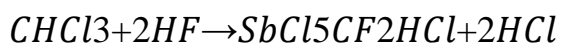


Результатом процесса является смесь, состоящая из хлорметана, дихлорметана, хлороформа и тетрахлорметана. Разделение веществ осуществляется ректификацией.

В лаборатории хлороформ можно получить при помощи галоформной реакции[6] или по реакции между ацетоном или этанолом и хлорной известью.

В конце XIX и начале XX вв. хлороформ использовался как анестетик при проведении хирургических операций. Впервые как средство для наркоза хлороформ был применён при хирургических операциях шотландским врачом сэром Джеймсом Янгом Симпсоном (1848 год). В России хлороформ как средство для наркоза впервые применил Н. И. Пирогов. Однако в данной роли хлороформ впоследствии был заменён более безопасными веществами.

Хлороформ используется для производства хлордифторметана — фреона (хладона-22) путём реакции обмена атомов хлора на фтор при обработке хлороформа безводным фтористым водородом в присутствии хлорида сурьмы(V) (по реакции Свартса)[7]:



Хлороформ также используется в качестве растворителя в фармакологической промышленности, а также для производства красителей и пестицидов. Хлороформ,

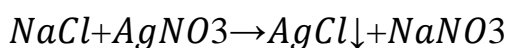
содержащий дейтерий (CDCl<sub>3</sub>) — наиболее общий растворитель, используемый в ядерном магнитном резонансе (ЯМР).

Хлороформ применяют в пробе Бейльштейна, в этой реакции наблюдается окрашивание пламени в голубовато-зелёный цвет ионами меди.



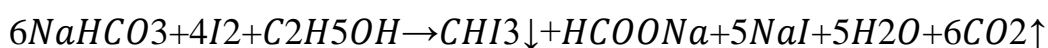
Обнаружение хлороформа [править | править код]

В пробирку вносят 1-2 мл исследуемого раствора и 1 мл 10%-го спиртового раствора гидроксида натрия. Пробирку осторожно нагревают на пламени газовой горелки в течение 3-5 мин. После охлаждения раствора его подкисляют 10%-раствором азотной кислоты до кислой реакции на лакмус и прибавляют 0,5 мл 1%-го раствора нитрата серебра. Появление белого растворимого в аммиаке осадка указывает на наличие хлороформа в исследуемом растворе. Эта реакция не специфична. Её дают и другие хлорорганические соединения (хлоральгидрат, четырёххлористый углерод, дихлорэтан и др.)

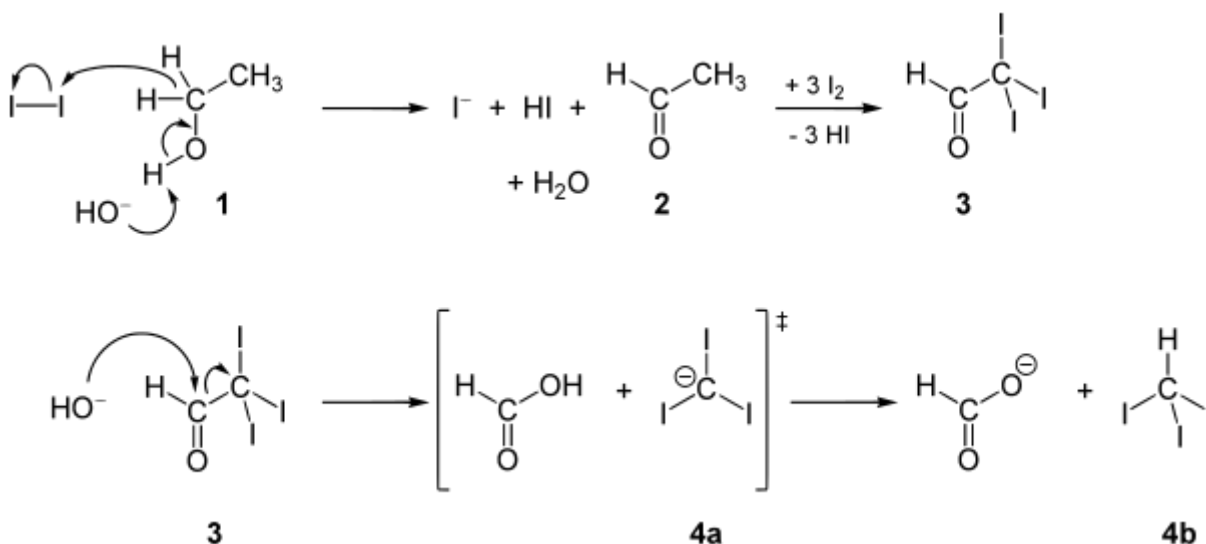


**Иодоформ** (CHI<sub>3</sub>) используют как наружное антисептическое средство.

Иодоформ получают из этанола, изопропанола или ацетона, действием иода и щелочей, аммиака или карбонатов щелочных металлов:



Реакция протекает по следующей схеме:



Иодоформ также можно получить электролизом иодида калия или натрия в спиртовом растворе. При электролизе образуются иод и щёлочь, необходимые

для процесса. Образующийся при реакции иодид калия (натрия) снова подвергается электролизу, и таким образом весь иод соли идёт на образование иодоформа.

Также иодоформ можно получить йодоформной пробой.

Биологические свойства[править | править код]

Умеренно-ядовит.

В медицине иодоформ применяют как антисептик. В частности, используется для полоскания горла.

В стоматологии в ряде случаев йодоформ применяют для тампонады лунки после удаления зуба.

**Фторотан** (CF<sub>3</sub>-CHClBr) является эффективным средством для общего наркоза.

Фторотановый наркоз используют при различных операциях, в том числе полостных (на органах брюшной или грудной полости); у детей и лиц пожилого возраста; у больных бронхиальной астмой. Особенно полезно применение фторотанового наркоза в тех случаях, когда следует избегать возбуждения и напряжения пациента (например, в нейрохирургии, офтальмологии и т. п.). Невоспламеняемость препарата облегчает применение во время операции электро- и рентгеновской аппаратуры.

Для введения в наркоз начинают с подачи фторотана в концентрации 0,5 об. % (с кислородом), затем в течение 1,5—3 мин увеличивают её до 3—4 об. %. Для поддержания хирургической стадии наркоза применяют концентрацию 0,5—2 об. %.

При использовании фторотана сознание выключается обычно через 1—2 мин. после начала вдыхания его паров. Через 3—5 мин. наступает хирургическая стадия наркоза. Спустя 3—5 мин. после прекращения подачи фторотана пациенты начинают пробуждаться. Наркозная депрессия полностью исчезает через 5—10 мин. после кратковременного и через 30—40 мин. после продолжительного наркоза. Возбуждение наблюдается редко и выражено слабо.

Пары фторотана не вызывают раздражения слизистых оболочек. Существенных изменений газообмена при наркозе фторотаном не происходит; артериальное давление обычно понижается, что частично связано с угнетающим влиянием препарата на симпатические ганглии и с расширением периферических сосудов. Тонус блуждающего нерва остаётся высоким, что создаёт условия для брадикардии. В некоторой степени фторотан оказывает депримирующее (угнетающее) действие на миокард. Кроме того, фторотан повышает чувствительность миокарда к катехоламинам: введение адреналина и норадреналина во время наркоза может вызвать фибрилляцию желудочков.

Фторотан не влияет на функцию почек; в отдельных случаях возможны нарушения функции печени с появлением желтухи.

Фторотан удобен для применения при операциях на органах грудной полости, так как не вызывает раздражения слизистых оболочек дыхательных путей, угнетает секрецию, расслабляет дыхательную мускулатуру, что облегчает проведение искусственной вентиляции легких. Фторотановый наркоз может применяться у больных бронхиальной астмой. Особенно показано применение фторотана в случаях, когда необходимо избегать возбуждения и напряжения больного (нейрохирургия, офтальмохирургия и др.).

Фторотан входит в состав так называемой азеотропной смеси, состоящей из двух объёмных частей фторотана и одной объёмной части эфира. Эта смесь оказывает более сильное наркотическое действие, чем эфир, и менее сильное, чем фторотан. Наркоз наступает медленнее, чем при применении фторотана, но быстрее, чем при применении эфира.

При наркозе фторотаном следует точно и плавно регулировать подачу его паров. Надо учитывать быструю смену стадий наркоза. Поэтому фторотановый наркоз проводят при помощи специальных испарителей, расположенных вне системы циркуляции. Концентрация кислорода во вдыхаемой смеси должна быть не ниже 50 %. Для кратковременных операций фторотан иногда применяют также при помощи обычной маски для наркоза. При подаче фторотана на маску в количестве 30—40 капель в минуту, период возбуждения длится около 1 мин, а хирургическая стадия наркоза наступает обычно на 3—5-й минуте. Как правило, начинают с подачи на маску фторотана со скоростью 5—15 капель в минуту, затем подачу быстро увеличивают до 30—50 капель в минуту; для поддержания хирургической стадии наркоза подают 10—25 капель в минуту. Применять фторотан через маску у детей не рекомендуется.

Во избежание побочных явлений, связанных с возбуждением блуждающего нерва (брадикардия, аритмия), больному до наркоза вводят атропин или метацин. Для премедикации предпочтительнее пользоваться не морфином, а промедолом, который меньше возбуждает центры блуждающего нерва.

При необходимости усилить релаксацию мышц предпочтительно назначать релаксанты деполяризующего типа действия (дитилин); при применении препаратов недеполяризующего (конкурентного) типа дозу последних уменьшают против обычной. Концентрация фторотана при использовании миорелаксантов (при управляемом дыхании) не должна превышать 1—1,5 об. %. Ганглиоблокаторы назначают в меньших дозах, так как их действие потенцируется фторотаном.

При наркозе фторотаном в связи с угнетением симпатических ганглиев и расширением периферических сосудов возможна повышенная кровоточивость,



что требует тщательного проведения гемостаза, а при необходимости — возмещения кровопотери.

В связи с быстрым пробуждением после прекращения наркоза больные могут ощущать боль, поэтому необходимо раннее применение анальгетиков. Иногда в послеоперационном периоде наблюдается озноб (вследствие расширения сосудов и теплопотери во время операции). В этих случаях больные нуждаются в согревании грелками. Тошнота и рвота обычно не возникают, однако следует учитывать возможность их появления в связи с введением анальгетиков (морфина).

Наркоз фторотаном не следует применять при феохромоцитоме и в других случаях, когда повышено содержание в крови адреналина, при выраженном гипертиреозе. Осторожно надо применять его у больных с нарушениями ритма сердца, при гипотензии, органических поражениях печени. При гинекологических операциях следует учитывать, что фторотан может вызвать понижение тонуса мускулатуры матки и повышенную кровоточивость. Применение фторотана в акушерство-гинекологической практике должно ограничиваться лишь теми случаями, когда релаксация матки является показанной. Под влиянием фторотана понижается чувствительность матки к препаратам, вызывающим её сокращение (алкалоиды спорыньи, окситоцин).

При наркозе фторотаном нельзя применять адреналин и норадреналин во избежание аритмий.

Следует учитывать, что у лиц, работающих с фторотаном, могут развиваться аллергические реакции.

Для обеспечения безопасности медицинского персонала, проводящего анестезию с использованием этого вещества, были разработаны специальные фильтры-поглотители.

### Литература

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. — 15-е изд. — М. : Новая Волна, 2005. — С. 16—17. — 1200 с. — ISBN 5-7864-0203-7.
2. Машковский, М. Д. Фторотан // Лекарственные средства. — 15-е изд. — М. : Новая Волна, 2005. — 1200 с. — ISBN 5-7864-0203-7.
3. Трегер Ю. А. Галогензамещенные углеводородов // Химическая энциклопедия : в 5 т. / Гл. ред. И. Л. Кнунянц. — М.: Советская энциклопедия, 1988. — Т. 1: А — Дарзана. — С. 485—487. — 623 с. — 100 000 экз. — ISBN 5-85270-008-8.
4. Нейланд О. Я. Органическая химия. — М. : Высшая школа, 1990. — С. 218—236. — ISBN 5-06-001471-1.
5. Brown W. H., Foote C. S., Iverson B. L., Anslyn E. V. Organic Chemistry. — 6th ed. — Brooks/Cole, 2012. — P. 296—389. — ISBN 978-0-8400-5498-2.

6. Siegemund G., Schwertfeger W., Feiring A., Smart B., Behr F., Vogel H., McKusick B., Kirsch P. Fluorine Compounds, Organic (англ.) // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. — Wiley, 2016. — doi:10.1002/14356007.a11\_349.pub2.
7. Rossberg M., Lendle W., Pfeleiderer G., Tögel A., Dreher E.-L., Langer E., Rassaerts H., Kleinschmidt P., Strack H., Cook R., Beck U., Lipper K.-A., Torkelson T. R., Löser E., Beutel K. K., Mann T. Chlorinated Hydrocarbons (англ.) // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. — Wiley, 2006. — doi:10.1002/14356007.a06\_233.pub2.
8. Strack H., Cook R., Mann T. Chlorinated Paraffins (англ.) // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. — Wiley, 2011. — doi:10.1002/14356007.o06\_o02.
9. Yoffe D., Frim R., Ukeles S. D., Dagani M. J., Barda H. J., Benya T. J., Sanders D. C. Bromine Compounds (англ.) // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. — Wiley, 2013. — doi:10.1002/14356007.a04\_405.pub2.
10. Lyday P. A., Kaiho T. Iodine and Iodine Compounds (англ.) // Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. — Wiley, 2015. — doi:10.1002/14356007.a14\_381.pub2.