

**ИНАКТИВАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОФУРАНА РЕАКТИВОМ ФЕНТОНА**

*Устинова М.Н., кандидат химических наук,*

*Волобуева В.В.,*

*Белгородский государственный национальный исследовательский университет*

**Аннотация:** *результатом человеческой эволюции и развития индустрии стало возникновение глобальных экологических проблем на планете. Фармацевтика – одна из бурно развивающихся отраслей и, как следствие, «крупный поставщик загрязнителей» в окружающую среду. Поиск методов решения проблем очистки и инактивации органических токсичных поллютантов – важная задача современной химии. Целью данного исследования являлось изучение инактивации лекарственных препаратов нитрофурановой группы пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II).*

*В работе проведено исследование окислительной деструкции препаратов фурацилина и фурагина реактивом Фентона. Выполнено сравнение воздействия различных концентраций окислительной системы на деструкцию препаратов, определены оптимальные условия деструктивных процессов. Сопоставлены характеристики окислительной деструкции двух препаратов, предложено обоснование различий на основе химического строения действующих веществ.*

*Подтверждена эффективность системы Фентона для деструкции препаратов нитрофуранового класса. Химические методы деструкции органических поллютантов являются передовыми и могут быть использованы для очистки сточных вод медицинских и фармацевтических предприятий, а также для локальных очистных сооружений.*

**Ключевые слова:** *инактивация, фурацилин, фурагин, реактив Фентона, пероксид водорода, фармацевтические загрязнители*

**INACTIVATION OF NITROFURAN DERIVATIVES BY FENTON REAGENT**

*Ustinova M.N., Candidate of Chemical Sciences (Ph.D.),*

*Volobueva V.V.,*

*Belgorod State National Research University*

**Abstract:** *the result of human evolution and the development of industry was the emergence of global environmental problems on the planet. Pharmaceuticals is one of the rapidly developing industries and, as a result, a "major supplier of pollutants" to the environment. The search for methods to solve the problems of purification and inactivation of organic toxic pollutants is an important task of modern chemistry. The purpose of this study was to study the inactivation of drugs of the nitrofurane group by hydrogen peroxide in the presence of iron (II) ions.*

*The study of oxidative degradation of furacilin and furagin preparations by Fenton reagent was carried out. The effect of different concentrations of the oxidative system on the destruction of drugs was compared, optimal*

conditions for destructive processes were determined. The characteristics of the oxidative degradation of the two drugs are compared, the justification of the differences based on the chemical structure of the active substances is proposed.

The effectiveness of the Fenton system for the destruction of nitrofurans class drugs has been confirmed. Chemical methods of destruction of organic pollutants are advanced and can be used for wastewater treatment of medical and pharmaceutical enterprises, as well as for local treatment facilities.

**Keywords:** inactivation, furacilin, furagin, Fenton's reagent, hydrogen peroxide, pharmaceutical pollutants

Последнее десятилетие проблема фармацевтического загрязнения окружающей среды значительно возросла. Бурное развитие фармацевтической промышленности явилось основанием увеличения концентраций различных фармацевтических препаратов в природных объектах [1-4]. Ввиду высокого токсикометрического показателя многих препаратов процесс их деградации затруднён, особенно в значительных концентрациях. Особо токсичную группу представляют антибиотики и антимикробные препараты широкого спектра действия, такие как фурацилин и фурагин [5-7]. Данные субстраты являются производными нитрофурана, безусловно менее токсичны чем антибиотики, но в высоких концентрациях провоцируют диспепсические и нейротоксические расстройства, а потому безусловно отрицательно влияют на экосистему и ее обитателей. Вариантом деградации таких препаратов может стать химическая деструкция, с полным разложением органических поллютантов. Поиск эффективных методов инактивации органических загрязнителей различного строения – является актуальной задачей современной химии [8-10].

Известно, что гидроксильные радикалы, получаемые в ходе взаимодействия пероксида водорода с ионами некоторых металлов, имеют значительную окислительную способность. Такими активаторами являются ионы металлов побочных групп периодической системы химических элементов, имеющие меньшее число валентных элект-

тронов, чем число орбиталей, например ионы железа с различной валентностью. Особый интерес представляют катионы железа двухвалентного, как вариант эффективной и воспроизводимой системы, в паре с пероксидом водорода – система Фентона [11].

Основная стадия механизма образования гидроксильных радикалов:



Ранее на кафедре общей химии (НИУ «БелГУ») выполнялись исследования процесса окисления ряда препаратов различными окислительными системами [12-14]. Целью данного исследования являлось изучение инактивации лекарственных препаратов нитрофурановой группы пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II).

Окисление субстратов реактивом Фентона проводили в водных растворах при постоянной температуре 23°C объемом 50 мл.

Для приготовления реактива Фентона применяли «медицинский» пероксид водорода с массовой долей вещества 37,3%, точное значение концентрации которого определяли методом перманганометрии в кислой среде. Концентрация водных растворов пероксида водорода варьировалась в значениях четырех концентраций 4,0, 8,0, 16,0 и 32,0 ммоль/л.

В качестве источника двухвалентных ионов железа в реактиве Фентона использовали соль

Мора, концентрация ионов железа варьировалась в двух значениях концентраций 0,125 и 0,25 ммоль/л.

Исходная концентрация действующего ве-

щества препаратов во всех экспериментах составляла 0,25 ммоль/л. Структурные формулы действующих веществ представлены на рис. 1.

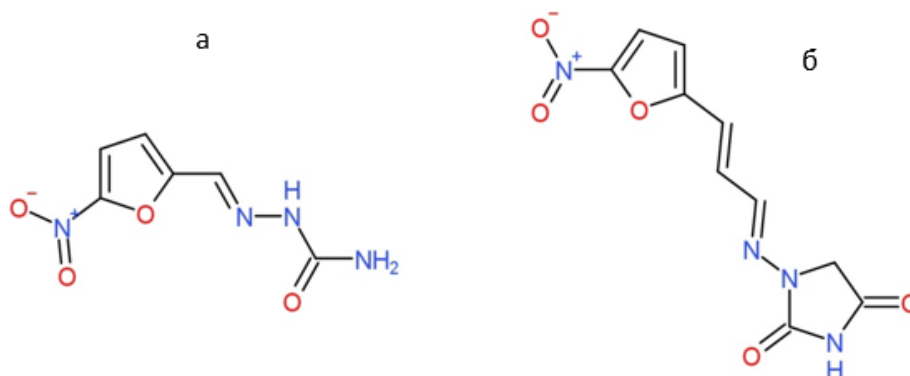


Рис. 1. Структурная формула действующего вещества фурацилина (а) и фурагина (б)

Контроль значения рН проводили во всех случаях, поскольку деструктивные процессы с использованием реагента Фентона наиболее оптимально при значениях рН 2,7 – 3,5 [11]. В данном диапазоне и проводили эксперимент.

Изменение концентрации субстратов наблюдали спектрофотометрическим методом по измене-

нию интенсивности поглощения. Был определен максимум поглощения для каждого субстрата (рис. 2). Регистрацию спектров проводили на спектрофлуориметре (СМ2203) Солар. Концентрацию субстратов определяли по калибровочным графикам в их линейной области.

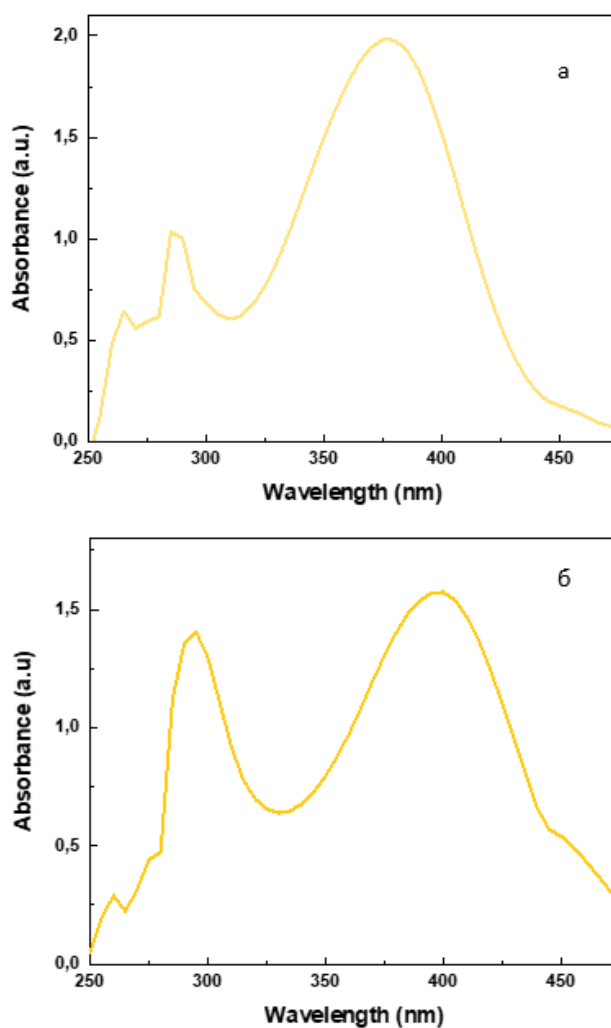


Рис. 2. Спектр поглощения 0,25 ммоль/л водного раствора действующего вещества фурацилина (а)  $\lambda_{max}=375\text{нм}$ , фурагина (б)  $\lambda_{max}=395\text{нм}$

Для пероксида водорода вклад оптической плотности высок до 285 нм, поэтому лекарственные препараты подбирались с максимумами поглощения выше данной величины. Поглощением соли Мора пренебрегали. На рис. 3 представлены спектры поглощения рабочих концентраций пе-

роксида водорода (а) и ионов железа (II). Как можно отметить по спектрам, данные рабочие растворы не дают значительный вклад оптической плотности на выбранных максимумах полос поглощения субстратов.

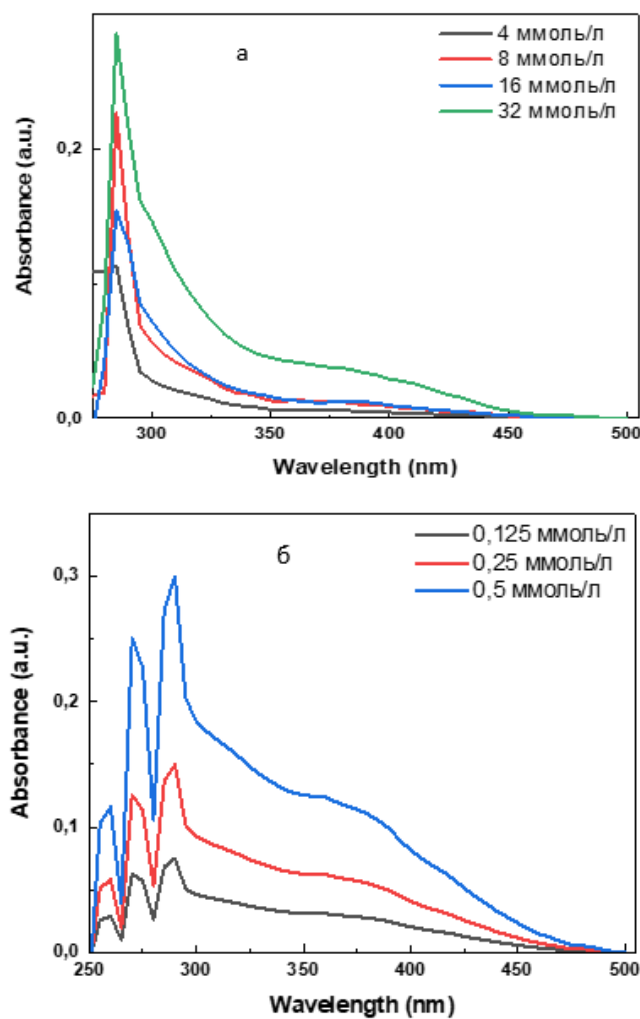


Рис. 3. Спектр поглощения рабочих растворов перекиси водорода (а) и соли Мора (б)

Процесс инактивации окислительной системой действующего вещества фурацилина был исследован с использованием широкого ряда сочетаний окислительных реагентов в течение 60 минут (табл. 1). На протяжении всего процесса изучались

полные спектры, для исключения появления новых компонентов в системе, являющихся другими формами органических веществ или «осколков» субстратов.

Таблица 1

**Кинетические характеристики процесса деструкции фурацилина через час окисления**

Соотношение реагентов	$v_0$ , мкмоль/л×мин	F, %
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=4 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,125 ммоль/л	1,6	42
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=8 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	3,9	61
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=8 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,125 ммоль/л	2,7	45
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=16 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	1,1	75
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=16 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,125 ммоль/л	6,5	54
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=32 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	10,7	89

Как видно из данных, наибольшая степень деструкции достигается при оптимальных соотношениях реагентов [Фурацилин]:[Fe<sup>2+</sup>]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]=1:1:128 и составляет 89%, начальная скорость процесса при этом максимально 10,7 мкмоль/л×мин.

Далее проводили окислительную деструкцию действующего вещества фурагина аналогично фу-

рацилину. По полученным данным (таблица 2), максимальная степень деструкции достигает 94% за первые 10 минут и далее меняется незначительно, максимальная начальная скорость деструкции соответствует 4,7 ммоль/л мин. Оптимальным является соотношение реагентов [Фурагин]:[Fe<sup>2+</sup>]:[H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>]=1:1:64.

Таблица 2

**Кинетические характеристики процесса деструкции фурагина через час окисления**

Соотношение реагентов	$v_0$ , ммоль/л×мин	F, %
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=4 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,125 ммоль/л	0,13	79
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=4 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	1,2	84
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=8 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,125 ммоль/л	1,31	81
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=8 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	2,6	88
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=16 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	4,7	94
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ]=32 ммоль/л [Fe <sup>2+</sup> ]=0,25 ммоль/л	0,18	60

При сравнении процессов деструкции выявлено, что действующее вещество фурагина подвергается окислительной деструкции реактивом Фентона значительно легче по сравнению с действующим веществом фурацилина. В структуре действующего вещества фурацилина нитрофурановая группа соединена через метильный мостик с гидразином карбоксиамида, что делает гетероцикл наиболее устойчивым к деструктивным

превращениям. В случае фурагина нитрофурановая группа через пропенилиденный мостик соединена с 2,4-имидазолидиндионом, вторым гетероциклом. Являясь крупной молекулой с двумя гетероциклами, фурагин менее стабилен и при действии окислительных агентов быстро разрушается. Для сопоставления данных с теоретически возможными способностями структур к окислению, были рассчитаны величины ХПК (табл. 3).

Таблица 3

#### Расчетная величина химического потребления кислорода изучаемых веществ

Название препарата	Брутто-формула действующего вещества	М, г/моль	ХПК, мг/мг
Фурацилин	$C_6H_6N_4O_4$	198	0,8
Фурагин	$C_{10}H_8N_4O_5$	264	1,15

Не смотря, на то, что величина ХПК фурагина выше, чем фурацилина, экспериментально показано, что фурагин окисляется легче при затратах меньшего количества окислителя. Данный факт свидетельствует о том, что по количеству атомов в составе молекулы невозможно определить «окисляемость» препаратов, данные процессы определяются сложностью строения молекулы, устойчивостью связей в структуре, взаимным влиянием заместителей.

Таким образом, установлено, что действующие вещества фурацилина и фурагина может быть деструктированы в водных растворах при комнатной температуре и атмосферном давлении пероксидом водорода в присутствии ионов железа (II). Данный метод можно рекомендовать для инактивации

фармацевтических поллютантов нитрофуранового ряда.

Определены оптимальные условия окисления субстратов: pH, концентрация субстрата / пероксида водорода / ионов железа (II).

Показано, что действующее вещество фурагина подвергается окислительной деструкции реактивом Фентона значительно легче по сравнению с действующим веществом фурацилина. Закономерность связана со строением действующего вещества, что подтверждается расчетами величины ХПК, которые не согласуются с данными реальных окислительных процессов, что свидетельствует, о зависимости расхода окислителя от строения и взаимного влияния заместителей органической молекулы, а не ограничивается числом атомов в составе.

### Литература

1. Козлова М.А. Лекарственное загрязнение природных и сточных вод: методы очистки и результаты исследования // Экологический вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 16. № 1. С. 77 – 80.
2. Гетьман М.А., Наркевич И.А. Прогнозирование и контроль поступления остатков ЛС в окружающую среду // Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской техники. 2013. № 5. С. 36 – 44.
3. Баренбойм Г.М., Чиганова М.А. Загрязнение водных объектов Подмосквья лекарствами, их метаболитами и другими ксенобиотиками с фармакологической активностью: проблемы и пути их решения // Вестник РАЕН. 2014. Т. 14. № 2. С. 97 – 103.
4. Самойленко Н.Н., Ермакович И.А. Загрязнение муниципальных вод фармацевтическими препаратами и их производными // Восточно-Европейский журнал передовых технологий. 2013. Т. 4. № 10 (64). С. 8 – 11.
5. Zhussupova G., Skvirskaya G., Reshetnikov V., Dragojevic-Simic V., Rancic N., Utepova D., Jakovljevic M. The evaluation of antibiotic consumption at the inpatient level in Kazakhstan from 2011 to 2018 // Antibiotics. 2020. V. 9. I. 2. P. 57.
6. Stuart K.A., Welsh K., Walker M.C., Edrada-Ebel R. Metabolomic tools used in marine natural product drug discovery // Expert Opinion on Drug Discovery. 2020. V. 15. I. 4. P. 499 – 522.
7. Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г., Ефанов С.А. // Патент на изобретение 2734245 С1, 13.10.2020. Заявка № 2020111852 от 23.03.2020.
8. Liou M.J., Lu M.C., Chen J.N. Oxidation of explosives by Fenton and photo-Fenton processes // Water Research. 2003. V. 37. I. 3. P. 3172 – 3179.
9. Gutierrez-Mata A.G., Velazquez-Martínez S., Álvarez-Gallegos A., Hernández-Pérez J.A., Silva-Martínez S., Ahmadi M., Ghanbari F. Recent overview of solar photocatalysis and photo-Fenton processes for waster treatment // International Journal of Photoenergy. 2017. V. 2017. P. 8528063.
10. Lebedeva O.E., Solovyeva A.A., Ustinova M. N., Buchelnikov A. S. UV photolysis of several conventional pharmaceuticals: degradability and products // Химия в интересах устойчивого развития. 2021. Т. 29. № 1. С. 52 – 60.
11. Желовицкая А.В., Дресвянников А.Ф., Чудакова О.Г. Применение Перспективных Окислительных Процессов Для Очистки Сточных Вод, Содержащих Фармацевтические Препараты (Обзор) // Вестник технологического университета. 2015. Т.18. №.20. С.73–79.
12. Устинова М.Н., Лебедева О.Е., Курдупова В.И. Фотодеструктивные превращения бензойной кислоты и ее производных // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2017. Т. 7. № 4. С. 16 – 23.
13. Немченко (Устинова) М.Н., Лебедева О.Е. Окислительная деструкция лекарственных веществ // Вода: химия и экология. 2011. № 6. С. 30 – 34.
14. Ustinova M.N., Lebedeva O.E. Oxidative inactivation of drugs // Advances in Environmental Biology. 2014. V. 8. I.13. P. 31 – 33.

## References

1. Kozlova M.A. Lekarstvennoe zagryaznenie prirodnyh i stochnyh vod: metody ochistki i rezul'taty issledovaniya. *Ekologicheskij vestnik Severnogo Kavkaza*. 2020. T. 16. № 1. S. 77 – 80.
2. Get'man M.A., Narkevich I.A. Prognozirovanie i kontrol' postupleniya ostatkov LS v okruzhayushchuyu sredu. *Remedium. Zhurnal o rossijskom rynke lekarstv i medicinskoj tekhniki*. 2013. № 5. S. 36 – 44.
3. Barenbojm G.M., CHiganova M.A. Zagryaznenie vodnyh ob'ektov Podmoskov'ya lekarstvami, ih metabolitami i drugimi ksenobiotikami s farmakologicheskoj aktivnost'yu: problemy i puti ih resheniya. *Vestnik RAEN*. 2014. T. 14. № 2. S. 97 – 103.
4. Samojlenko N.N., Ermakovich I.A. Zagryaznenie municipal'nyh vod farmacevticheskimi preparatami i ih proizvodnymi. *Vostochno-Evropskij zhurnal peredovyh tekhnologij*. 2013. T. 4. № 10 (64). S. 8 – 11.
5. Zhussupova G., Skvirskaya G., Reshetnikov V., Dragojevic-Simic V., Rancic N., Utepova D., Jakovljevic M. The evaluation of antibiotic consumption at the inpatient level in Kazakhstan from 2011 to 2018. *Antibiotics*. 2020. V. 9. I. 2. P. 57.
6. Stuart K.A., Welsh K., Walker M.C., Edrada-Ebel R. Metabolomic tools used in marine natural product drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*. 2020. V. 15. I. 4. P. 499 – 522.
7. Grekhneva E.V., Kudryavceva T.N., Klimova L.G., Efanov S.A. Patent na izobrenie 2734245 C1, 13.10.2020. Zayavka № 2020111852 ot 23.03.2020.
8. Liou M.J., Lu M.C., Chen J.N. Oxidation of explosives by Fenton and photo-Fenton processes. *Water Research*. 2003. V. 37. I. 3. P. 3172 – 3179.
9. Gutierrez-Mata A.G., Velazquez-Martínez S., Álvarez-Gallegos A., Hernández-Pérez J.A., Silva-Martínez S., Ahmadi M., Ghanbari F. Recent overview of solar photocatalysis and photo-Fenton processes for waster treatment. *International Journal of Photoenergy*. 2017. V. 2017. P. 8528063.
10. Lebedeva O.E., Solovyeva A.A., Ustinova M. N., Buchelnikov A. S. UV photolysis of several conventional pharmaceuticals: degradability and products. *Himiya v interesah ustojchivogo razvitiya*. 2021. T. 29. № 1. S. 52 – 60.
11. Zhelovickaya A.V., Dresvyannikov A.F., CHudakova O.G. Primenenie Perspektivnyh Okislitel'nyh Processov Dlya Ochistki Stochnyh Vod, Coderzhashchih Farmaceuticheskie Preparaty (Obzor). *Vestnik tekhnologicheskogo universiteta*. 2015. T.18. №.20. S.73–79.
12. Ustinova M.N., Lebedeva O.E., Kurdupova V.I. Fotodestruktivnye prevrashcheniya benzojnoj kisloty i ee proizvodnyh. *Izvestiya vuzov. Prikladnaya himiya i biotekhnologiya*. 2017. T. 7. № 4. S. 16 – 23.
13. Nemchenko (Ustinova) M.N., Lebedeva O.E. Okislitel'naya destrukciya lekarstvennyh veshchestv. *Voda: himiya i ekologiya*. 2011. № 6. S. 30 – 34.
14. Ustinova M.N., Lebedeva O.E. Oxidative inactivation of drugs. *Advances in Environmental Biology*. 2014. V. 8. I.13. P. 31 – 33.