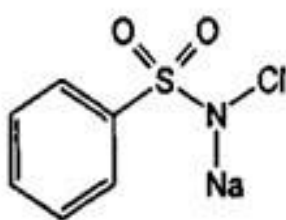


20.04.2020 – 25.04.2020

Занятие № 10

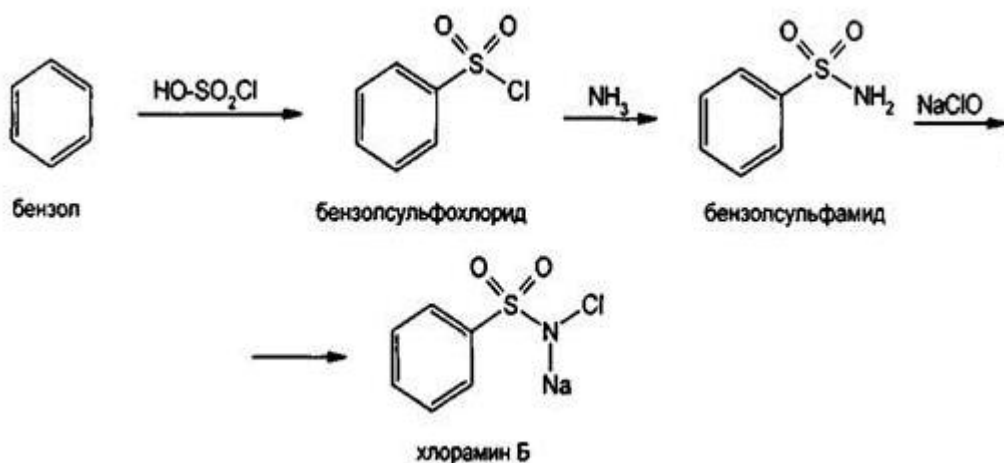
ТЕМА: «СУЛЬФОКИСЛОТЫ АРОМАТИЧЕСКОГО РЯДА. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОЛСУЛЬФОХЛОРАМИДА: ХЛОРАМИН Б, ДИХЛОРАМИН Б, ПАНТОЦИД (ГАЛАЗОН). ЗАМЕЩЕННЫЕ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ КАК ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА: БУТАМИД, ХЛОРПРОПАМИД, БУКАРБАН (КАРБУТАМИД), ГЛИБЕНКЛАМИД.»

Хлорамин Б



Получение

Для синтеза хлорамина Б используют общий принцип, основанный на получении амида бензолсульфокислоты, который затем хлорируют с помощью гипохлорита натрия. Исходным продуктом для получения хлорамина Б служит бензол:



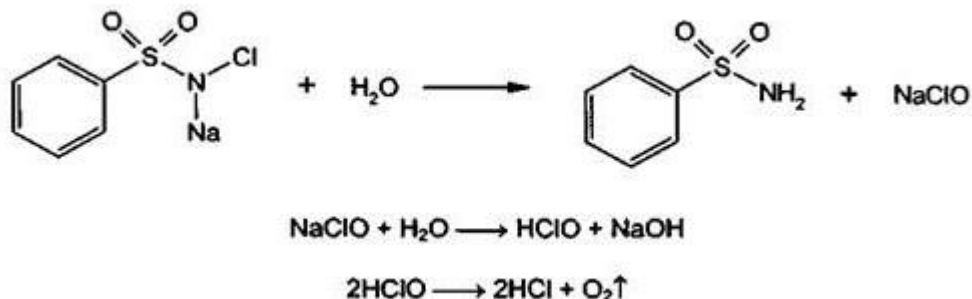
Физические свойства

Белые или слегка желтоватые кристаллы или кристаллический порошок со слабым с запахом хлора.

Подлинность

1. ИК-спектроскопия.

2. Свойства хлорамина Б обусловлены наличием активного хлора в молекулах. При растворении в воде хлорамин Б гидролизуется с образованием гипохлорита натрия. Затем происходит гидролиз:

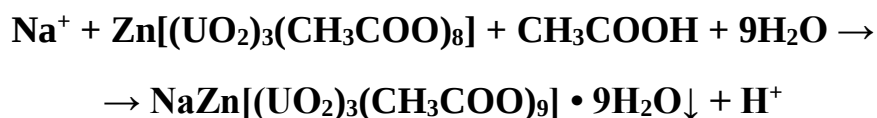


Образование хлорноватистой кислоты в результате гидролиза обуславливает окислительные свойства, которые лежат в основе испытаний лекарственных веществ на подлинность, количественного определения, а также антисептического действия.

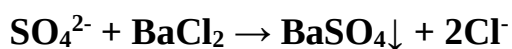
3. Водный раствор хлорамина Б окрашивает красную лакмусовую бумагу в синий цвет (ввиду образования щелочи при гидролизе). Последующее обесцвечивание индикаторов обусловлено окислительными свойствами растворов этих лекарственных веществ.

4. Хлорамин Б при нагревании в тигле разлагается со вспышкой. После прокаливания остатка и внесения его в бесцветное пламя горелки оно окрашивается в желтый цвет (наличие ионов натрия).

При взаимодействии с цинкуранилацетатом образуется зеленовато-желтый осадок:



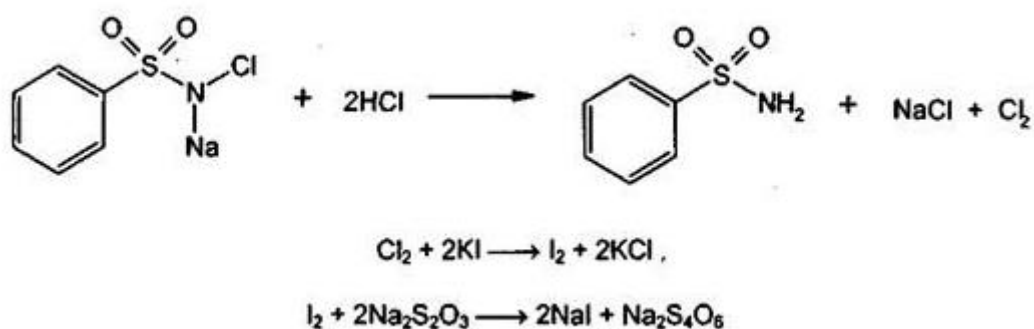
5. Полученный после растворения остатка в воде фильтрат дает положительную реакцию на сульфаты, подтверждающую присутствие атома серы в молекуле. Образуется белый осадок с хлоридом бария:



6. Наличие активного хлора в хлораминах Б устанавливают по реакции с иодидом калия в присутствии хлороформа, слой которого окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественное определение

Наличие активного хлора в хлораминах Б устанавливают по реакции с иодидом калия в присутствии хлороформа, слой которого окрашивается в фиолетовый цвет. Этот же химический процесс лежит в основе их количественного определения иодометрическим методом. Выделившийся йод титруют тиосульфатом натрия. Определение хлорамина Б выполняют в присутствии раствора хлороводородной кислоты (при этом происходит хлорный распад):



Индикатор – крахмал.

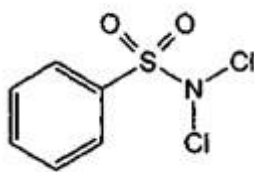
Хранение

Хлорамин Б хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте. Соблюдение указанных условий позволяет предотвратить их разложение, которое происходит под действием влаги и углекислого газа, содержащихся в воздухе и приводит к снижению содержания активного хлора.

Применение

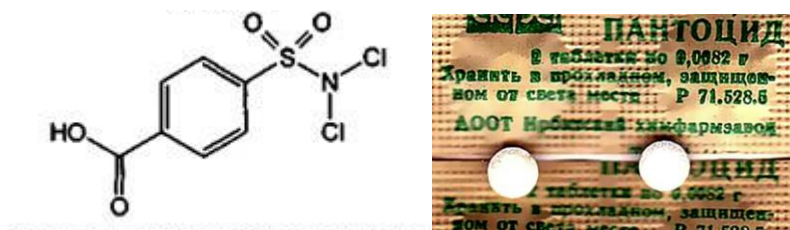
Хлорамин Б применяют в качестве активного антисептического средства. Хлорамин Б назначают для лечения инфицированных ран, а также используют для обезвреживания иприта и других токсичных органических веществ, попавших на кожу (1,5-2%-ные растворы), для дезинфекции рук (0,25-0,5%-ные), инструментария, предметов ухода за инфекционными больными (1-3%-ные).

Дихлорамин Б



От хлорамина Б отличается по содержанию активного хлора, но медицинское применение имеет производное дихлорамина Б:

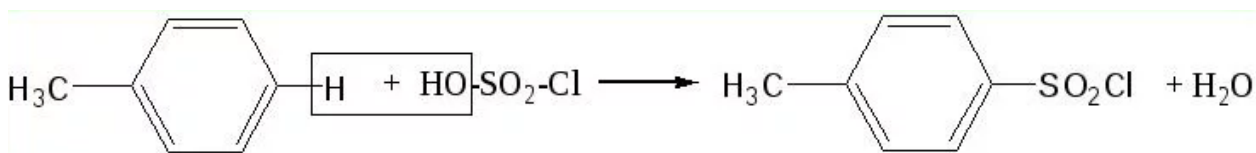
Пантоцид



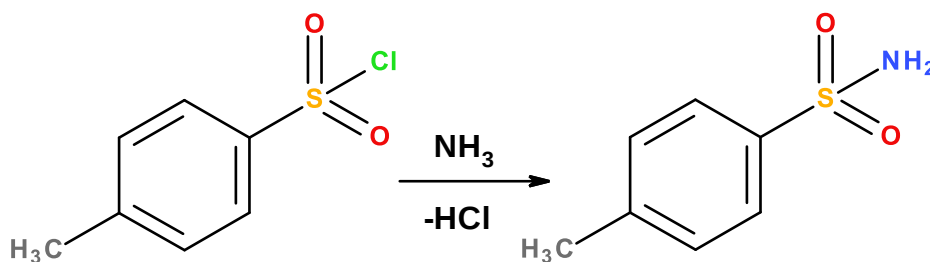
Получение

Синтез состоит из нескольких стадий, напоминает синтез хлорамина.

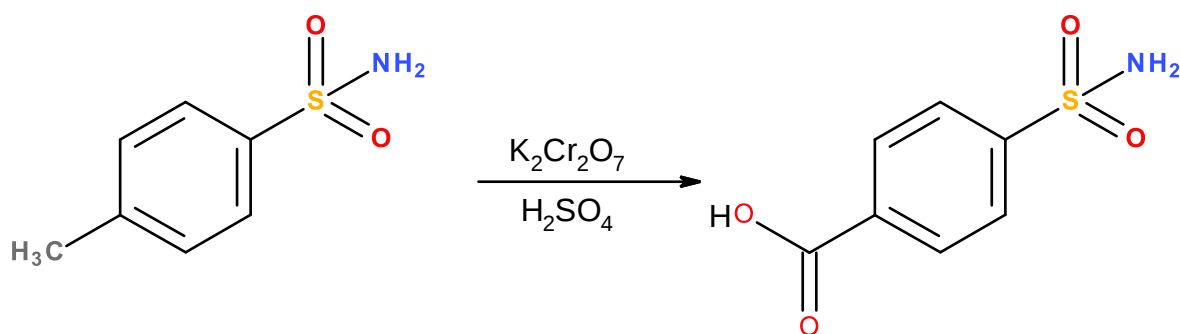
На первой стадии получают хлорангидрид толуолсульфокислоты при взаимодействии толуола с хлорсульфоновой кислотой:



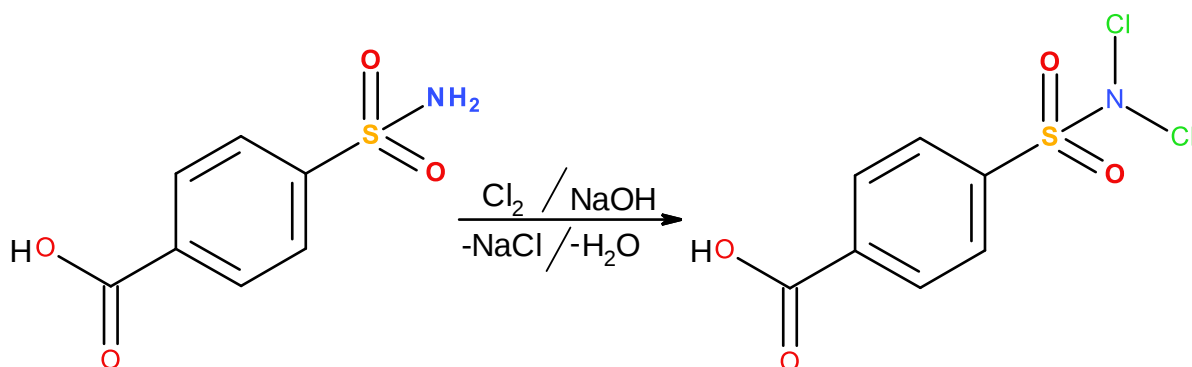
На второй стадии аминируют:



Затем проводят окисление метильной группы до карбоксильной смесью бихромата калия и серной кислоты:



Пропускание газа хлора сквозь щелочной раствор *n*-сульфамидобензойной кислоты до полного осаждения пантоцида:

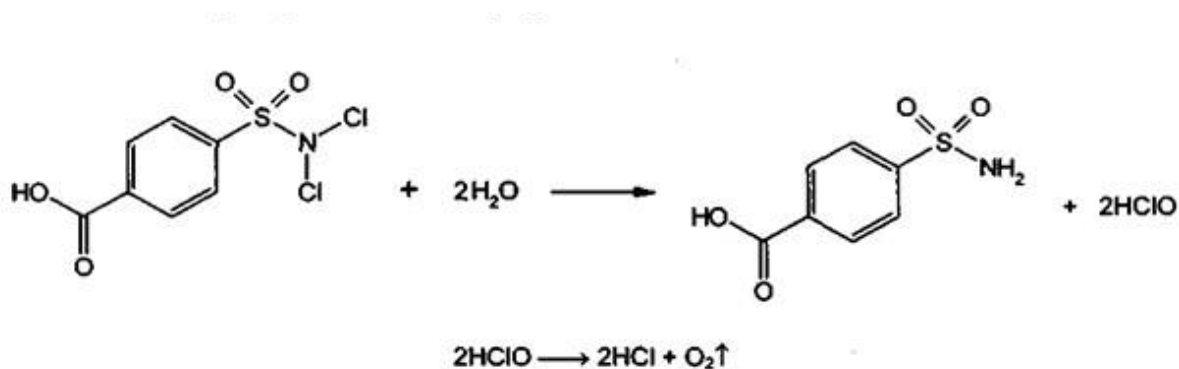


Физические свойства

Белый порошок со слабым запахом хлора. Очень мало растворим в воде и разведенных кислотах, но легко растворим в растворах щелочей ввиду наличия в молекуле карбоксильной группы.

Подлинность

1. ИК-спектроскопия.
2. Свойства пантоцида обусловлены наличием активного хлора в молекулах. При растворении в воде пантоцид гидролизуются:

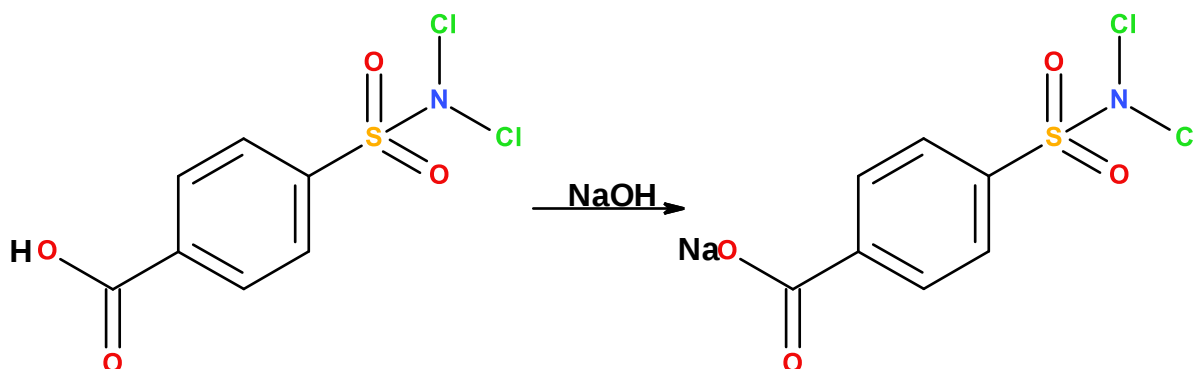


Образование хлорноватистой кислоты в результате гидролиза обуславливает окислительные свойства, которые лежат в основе испытаний лекарственных веществ на подлинность, количественного определения, а также антисептического действия.

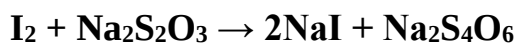
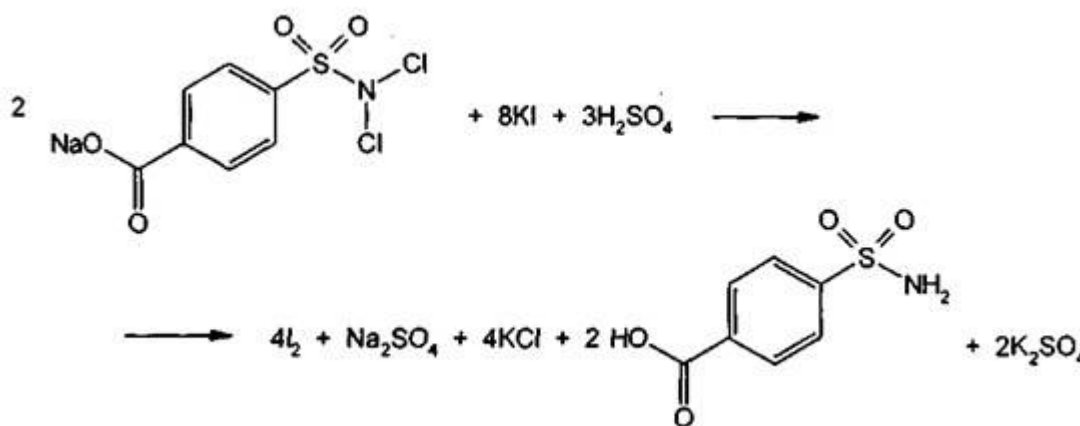
3. Пантоцид окрашивает в красный цвет щелочной раствор метилового красного (за счет кислой реакции раствора). Последующее обесцвечивание индикаторов обусловлено окислительными свойствами растворов этих лекарственных веществ.

Количественное определение

Содержание активного хлора в галазоне определяют аналогично после растворения навески в растворе гидроксида натрия (так как он очень мало растворим в воде). В результате образуется галазон-натрий:



Затем добавляют раствор иодида калия и избыток разведенной серной кислоты:



Индикатор – крахмал.

Пантоцид должен содержать не менее 50% активного хлора.

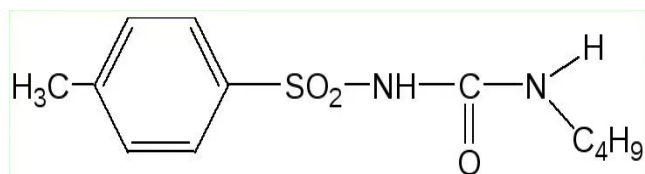
Хранение

Пантоцид хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом прохладном месте. Соблюдение указанных условий позволяет предотвратить их разложение, которое происходит под действием влаги и углекислого газа, содержащихся в воздухе и приводит к снижению содержания активного хлора.

Применение

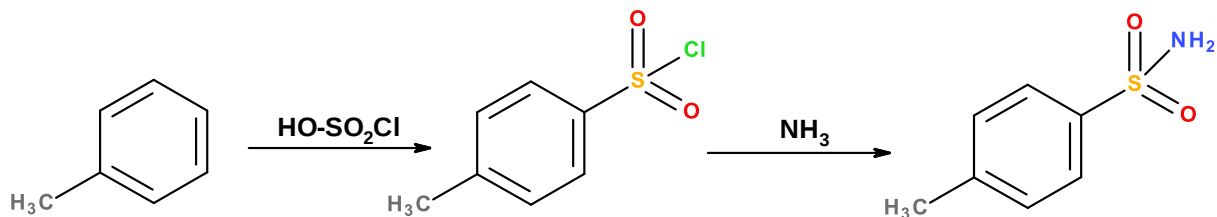
Пантоцид применяют в качестве активного антисептического средства. Пантоцид применяют в основном для обеззараживания воды, используя для этого таблетки, содержащие, кроме пантоцида, карбонат натрия и хлорид натрия. Одна таблетка выделяет 3 мг активного хлора.

Бутаид

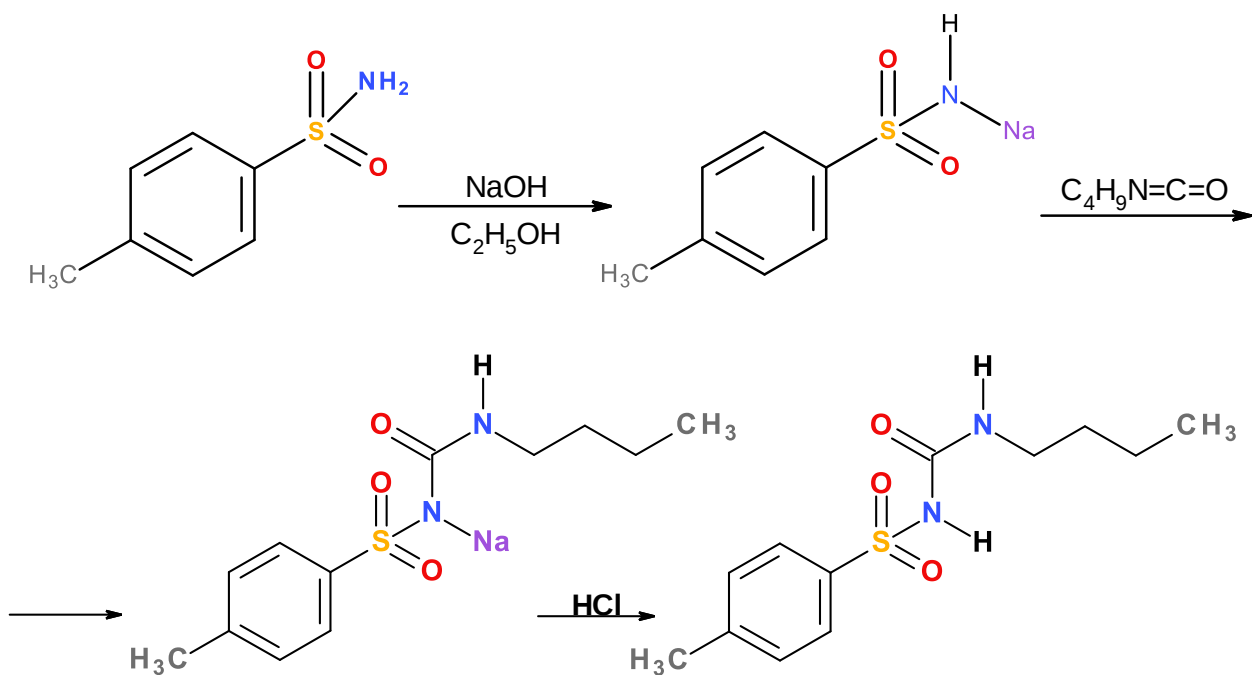


Получение

Исходным продуктом для синтеза бутаида служит *n*-толуолсульфамид, который получают по следующей схеме:



Бутаид синтезируют, действуя на *n*-толуолсульфамид-натрий бутилизотиоцианатом:



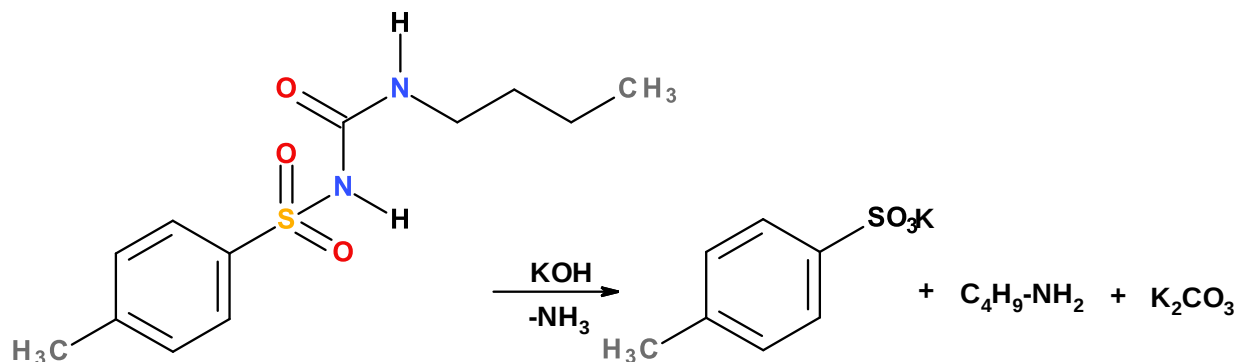
Физические свойства

Белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, растворим в этаноле.

Подлинность

1. УФ-спектроскопия.

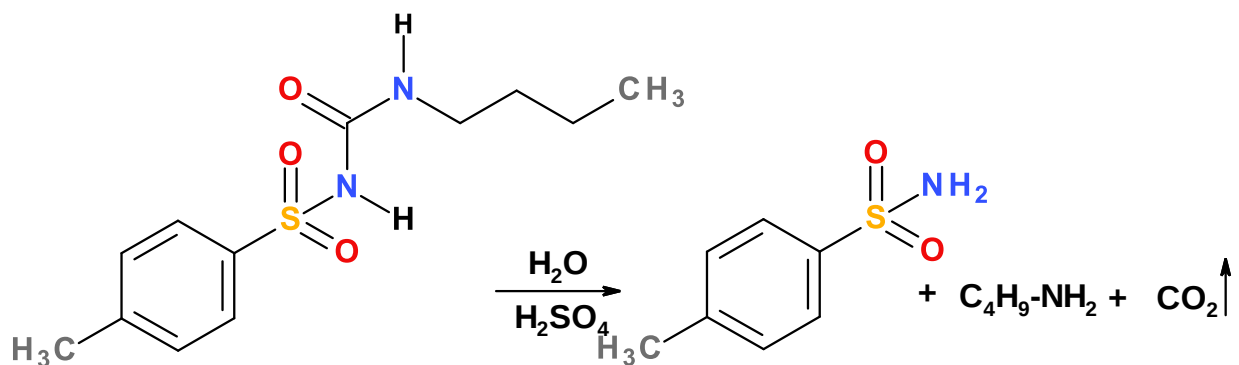
2. При нагревании бутамида в растворе гидроксида калия происходит гидролиз с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по изменению окраски красной лакмусовой бумаги:



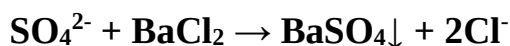
3. Реакция гидролиза также происходит при кипячении смеси препарата с разбавленной серной кислотой.

Последующее добавление 30%-ного раствора гидроксида калия приводит к выделению жирных капель аминов, имеющих характерный запах.

После более продолжительного нагревания в присутствии 50%-ной серной кислоты, последующего охлаждения и нейтрализации выделяется *n*-толуолсульфамид (т.пл. 135-138⁰С):



4. Наличие серы в препарате устанавливают после его разрушения, спекая со смесью карбоната натрия и нитрата калия. Затем сплав растворяют в соляной кислоте и в фильтрате открывают сульфат-ион. Образуется белый осадок с хлоридом бария:



5. При нагревании с 0,2%-ным раствором нингидрина в бутиловом спирте приобретает фиолетовое окрашивание.

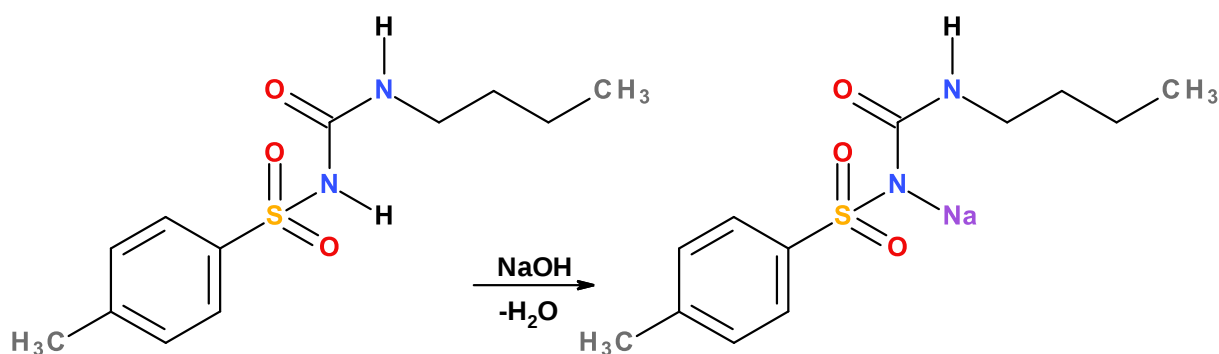
6. Препарат может быть идентифицирован с помощью цветных и микрокристаллоскопических реакций. В качестве реактивов для этой цели

используют 10%-ный раствор иодида калия, 5%-ный раствор хлорида кадмия, железо- и медноиодидный комплексы, 1%-ный раствор в спирте α -нафтола в присутствии концентрированной серной кислоты.

7. При взаимодействии с аллоксаном в присутствии солей кальция образуются окрашенные производные пурпуровой кислоты. Эту реакцию используют в среде диметилформамида для спектрофотометрического определения.

Количественное определение

Определение проводят методом кислотно-основного титрования, используя кислые свойства препарата, обусловленные наличием сульфамидной группы. В качестве растворителя для бутамида используют этанол, титрантом служит раствор гидроксида натрия, индикатор – тимолфталейн:



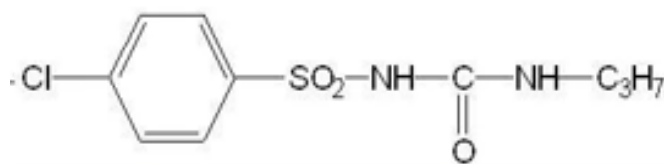
Хранение

В защищенном от света месте.

Применение

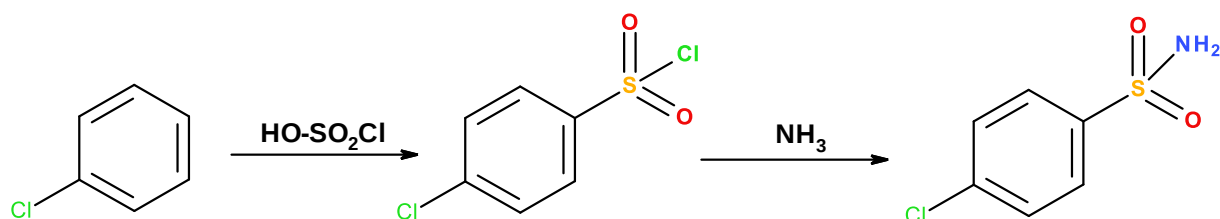
Применяют в качестве противодиабетических средств, стимулирующих β -клетки поджелудочной железы.

Хлорпропамид

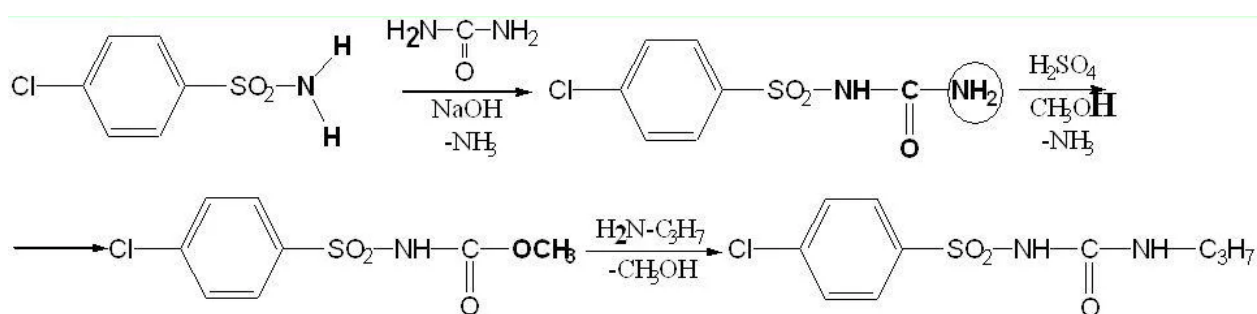


Получение

Исходным продуктом для синтеза хлорпропамида служит *p*-хлорбензолсульфамид, который получают по следующей схеме:



Хлорпропамид синтезируют, воздействуя мочевиной на *p*-хлорбензолсульфамид:

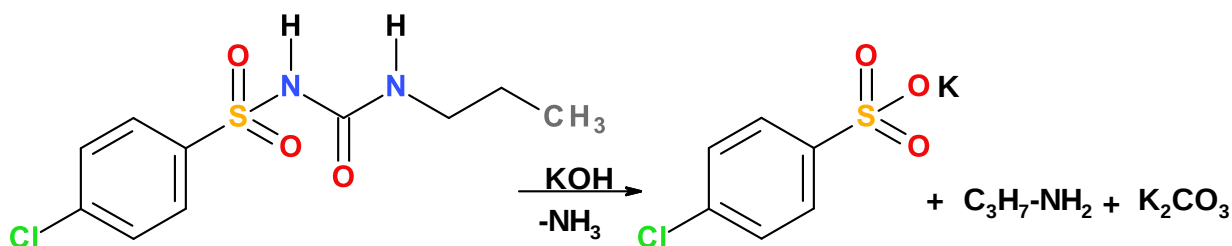


Физические свойства

Белый кристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, растворим в растворе щелочей.

Подлинность

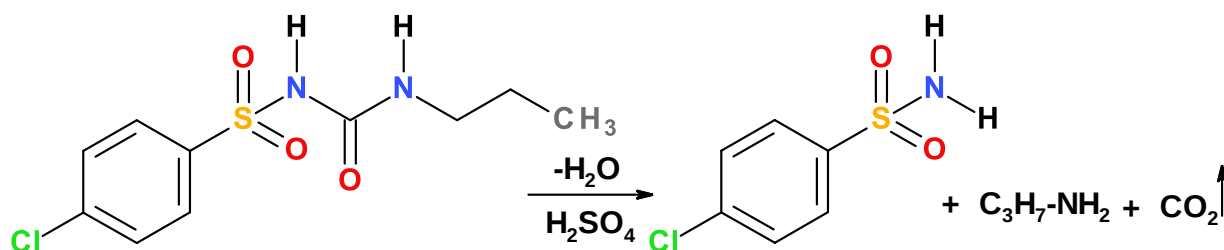
1. УФ-спектроскопия.
2. При нагревании хлорпропамида в растворе гидроксида калия происходит гидролиз с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по изменению окраски красной лакмусовой бумаги:



3. Реакция гидролиза также происходит при кипячении смеси препарата с разбавленной серной кислотой.

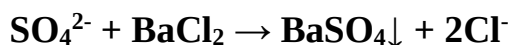
Последующее добавление 30%-ного раствора гидроксида калия приводит к выделению жирных капель аминов, имеющих характерный запах.

После более продолжительного нагревания в присутствии 50%-ной серной кислоты, последующего охлаждения и нейтрализации выделяется *n*-хлорбензолсульфамид (т.пл. 143-144⁰C):

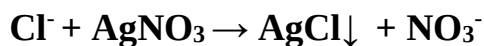


4. Наличие серы в препарате устанавливают после его разрушения, спекая со смесью карбоната натрия и нитрата калия. Затем сплав растворяют в соляной кислоте и в фильтрате открывают сульфат-ион.

4.1. Образуется белый осадок с хлоридом бария:



4.2. В этом же фильтрате обнаруживают хлорид-ионы по образованию белого творожистого осадка с нитратом серебра:



5. При нагревании с 0,2%-ным раствором нингидрина в бутиловом спирте приобретает фиолетовое окрашивание.

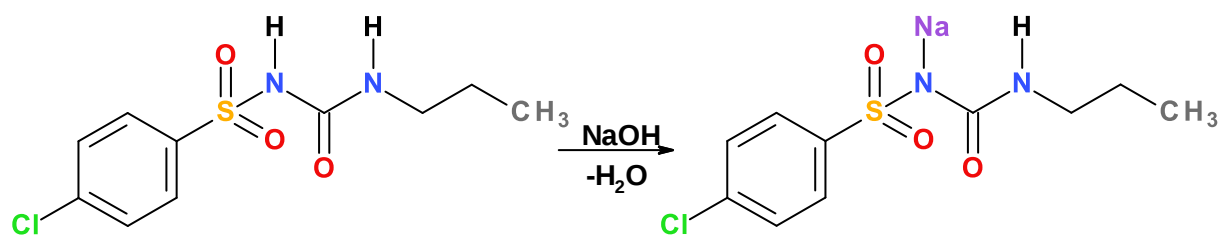
6. Препарат может быть идентифицирован с помощью цветных и микрокристаллоскопических реакций. В качестве реактивов для этой цели используют 10%-ный раствор иодида калия, 5%-ный раствор хлорида кадмия, железо- и медноиодидный комплексы, 1%-ный раствор в спирте α -нафтола в присутствии концентрированной серной кислоты.

7. При взаимодействии с аллоксаном в присутствии солей кальция образуются окрашенные производные пурпуровой кислоты. Эту реакцию используют в среде диметилформамида для спектрофотометрического определения.

Количественное определение

1. Определение проводят методом кислотно-основного титрования, используя кислые свойства препарата, обусловленные наличием сульфамидной группы.

В качестве растворителя для хлорпропамида используют этанол, титрантом служит раствор гидроксида натрия, индикатор – тимолфталейн:



2. Реакцию озоления хлорпропамида до образования сульфат-иона используют для количественного определения. Озоление проводят в колбе с кислородом в присутствии 0,1 М раствора хлорида бария и пероксида водорода. Избыток титранта устанавливают титрованием 0,1 М раствором серной кислоты (индикатор родизонат натрия) в водно-спиртовой среде в присутствии буферного раствора.

3. Обратное меркуриметрическое титрование после озоления хлорпропамида по хлорид-иону. Избыток титранта – раствора нитрата ртути (II) после отфильтровывания осадка титруют в фильтрате тиоцианатом аммония (индикатор железоаммониевые квасцы).

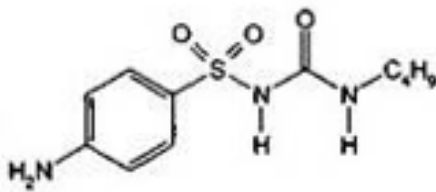
Хранение

В защищенном от света месте.

Применение

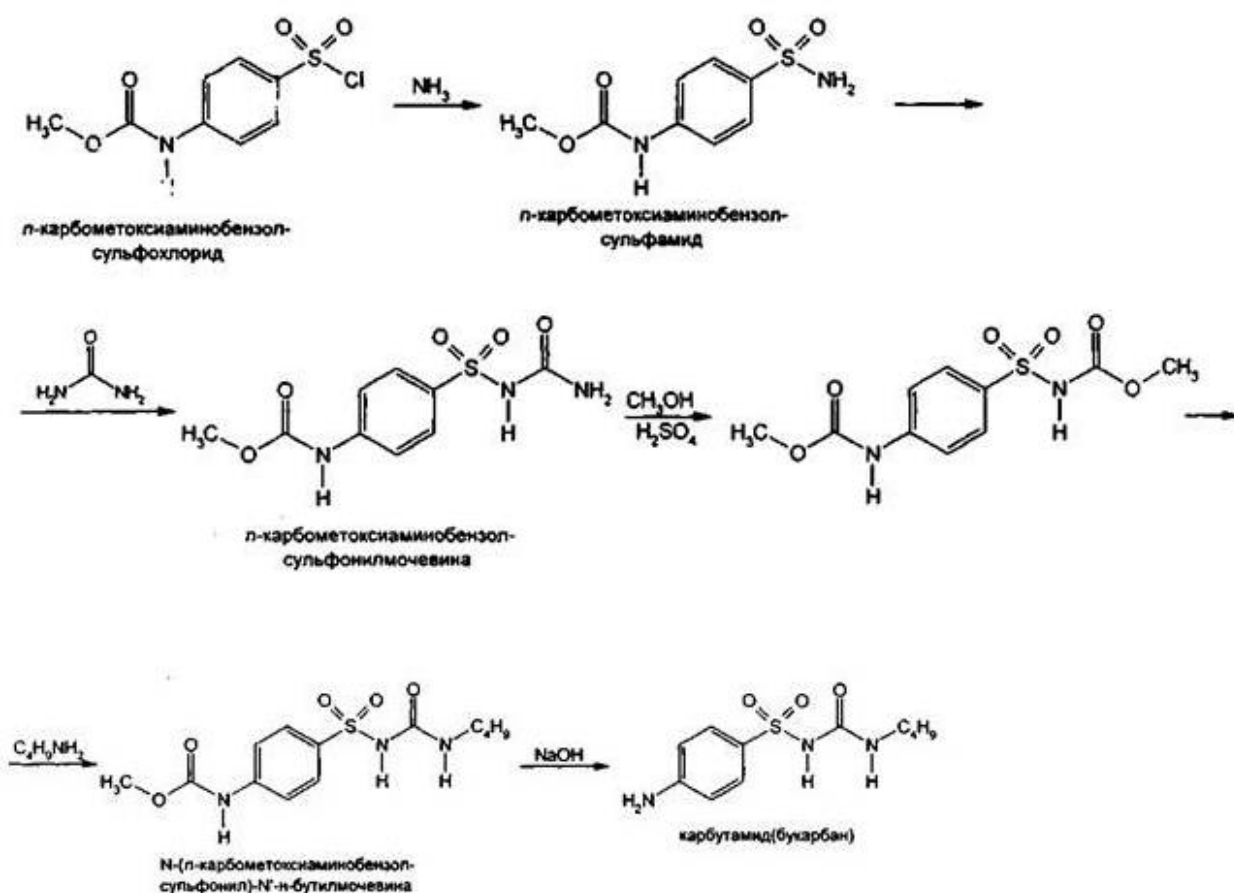
Применяют в качестве противодиабетических средств, стимулирующих β -клетки поджелудочной железы.

Карбутамид (букарбан)



Получение

Исходными продуктами синтеза карбутамида служит производное анилина. Синтез включает получение сульфаниламида, который затем сочетают с производными мочевины:

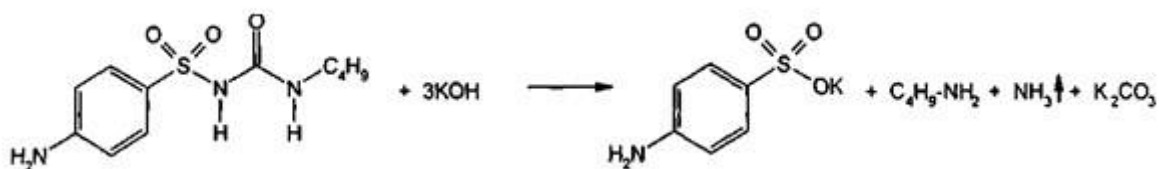


Физические свойства

Белый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, растворим в этаноле, растворим в растворе щелочей.

Подлинность

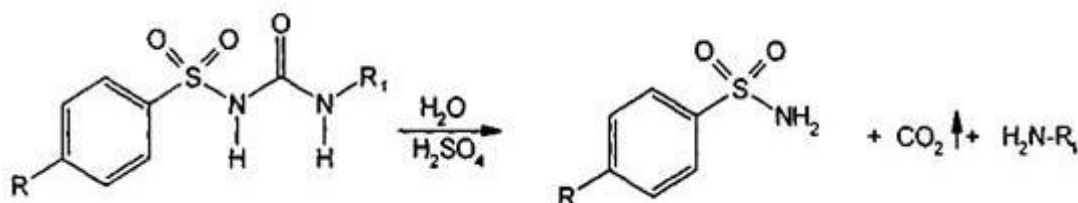
1. УФ-спектроскопия.
2. При нагревании карбутамида в растворе гидроксида калия происходит гидролиз с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по изменению окраски красной лакмусовой бумаги:



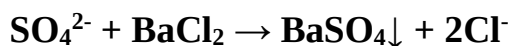
3. Реакция гидролиза также происходит при кипячении смеси препарата с разбавленной серной кислотой.

Последующее добавление 30%-ного раствора гидроксида калия приводит к выделению жирных капель аминов, имеющих характерный запах.

После более продолжительного нагревания в присутствии 50%-ной серной кислоты, последующего охлаждения и нейтрализации выделяется *n*-аминобензолсульфамид (т.пл. 143-144°C):



4. Наличие серы в препарате устанавливают после его разрушения, спекая со смесью карбоната натрия и нитрата калия. Затем сплав растворяют в соляной кислоте и в фильтрате открывают сульфат-ион. Образуется белый осадок с хлоридом бария:



5. Карбутаид при нагревании с 0,2%-ным раствором нингидрина в бутиловом спирте приобретает фиолетовое окрашивание. Карбутаид может быть идентифицирован с помощью цветных и микрокристаллоскопических реакций. В качестве реактивов для этой цели используют 10%-ный раствор иодида калия, 5%-ный раствор хлорида кадмия, железо- и медноиодидный комплексы, 1%-ный раствор в этаноле α -нафтола в присутствии концентрированной серной кислоты.

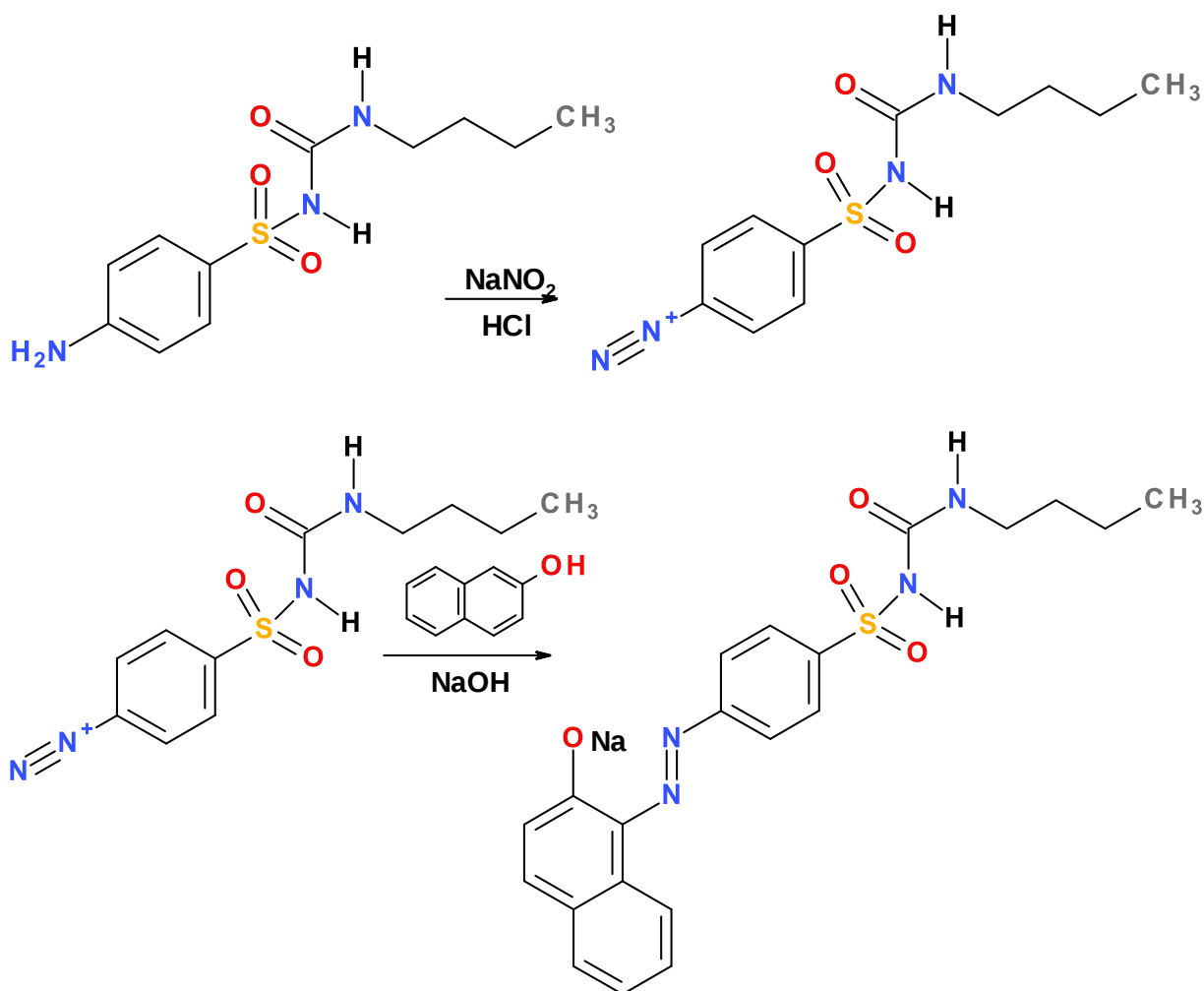
6. При взаимодействии с аллоксаном в присутствии солей кальция образуется окрашенное производные пурпуровой кислоты. Эту реакцию используют в среде диметилформамида для спектрофотометрического определения при длине волны 480 нм.

Раствор карбутаида в хлороводородной кислоте с раствором фосфорномолибденовой кислоты в азотной кислоте образует осадок в виде желто-зеленых хлопьев, которые постепенно превращаются в мелкие кристаллы.

7. Карбутаид дает ряд других реакций, подтверждающих его подлинность. При пиролизе его кристаллов выделяется аммиак, а плава приобретает фиолетово-красный цвет. После обработки плава этанолом раствор окрашивается в красновато-фиолетовый цвет.

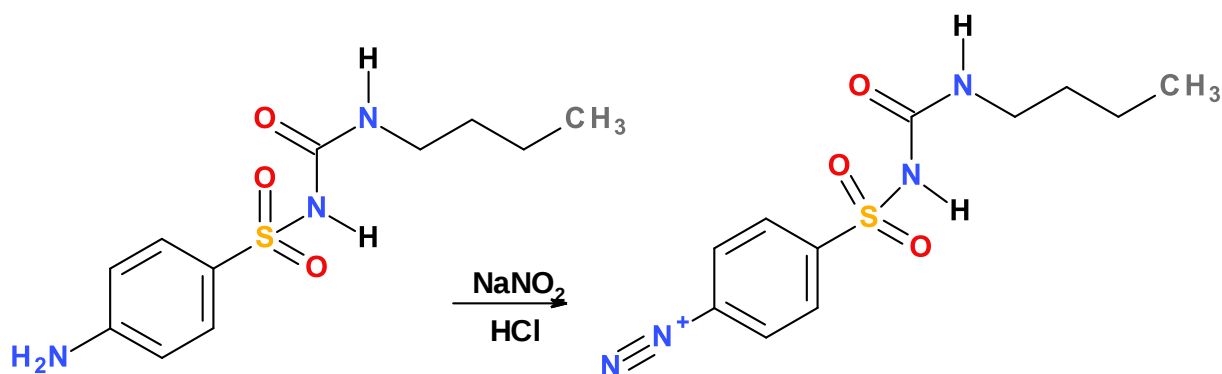
8. При нагревании кристаллов карбутаида и резорцина с 1 мл серной кислоты смесь окрашивается в темно-красный цвет, после разбавления водой и добавления щелочи появляется желто-зеленая флуоресценция.

9. Карбутаид отличается от других производных сульфонилмочевины наличием первичной ароматической аминогруппы в молекуле. Для испытания подлинности используют реакцию диазотирования и азосочетания с β -нафтолом в щелочной среде. Появляется красное окрашивание.

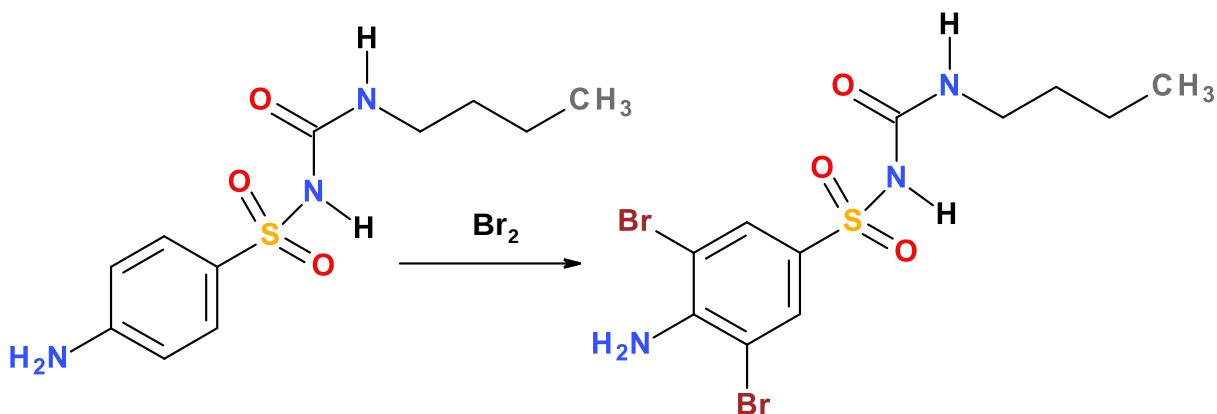
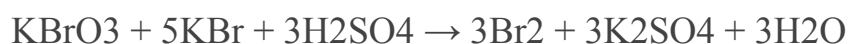


Количественное определение

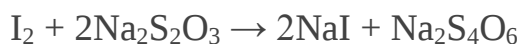
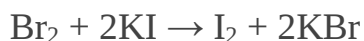
1. Определяют нитритометрическим методом, устанавливая точку эквивалентности потенциометрически:



2. Бромид-броматометрическое определение карбутамида выполняют обратным титрованием 0,1 М раствором бромата калия в присутствии бромида калия:



Избыток титрованного раствора бромата калия приводит к образованию эквивалентного количества брома. При определении фенола избыток брома устанавливают иодометрически (индикатор - крахмал):



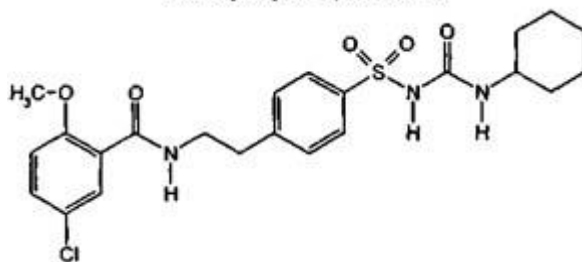
Хранение

В защищенном от света месте.

Применение

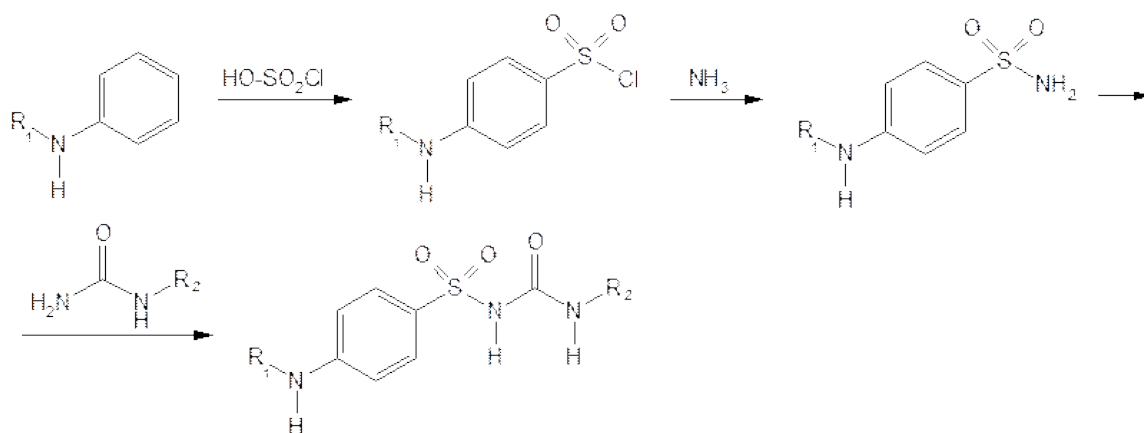
Применяют в качестве противодиабетических средств, стимулирующих β -клетки поджелудочной железы.

Глибенкламид



Получение

Исходными продуктами синтеза алкилуреидов сульфокислот служат производные анилина или толуола. Синтез включает получение сульфаниламида, который затем сочетают с производными мочевины:



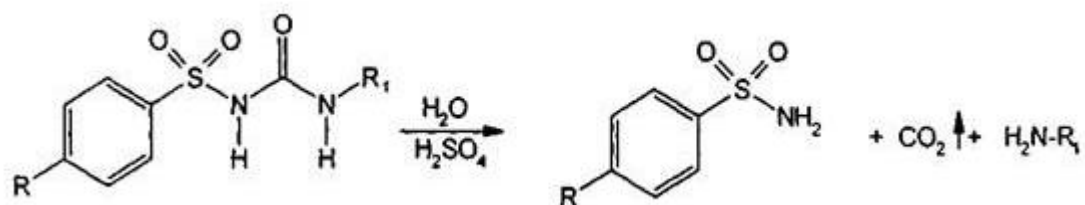
Физические свойства

Белый или белый с едва заметным кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок без запаха. Глибенкламид умеренно растворим в хлороформе, легко растворим в диметилформамиде.

Подлинность

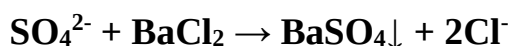
1. УФ-спектроскопия.
2. При нагревании глибенкламида в растворе гидроксида калия происходит гидролиз с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по изменению окраски красной лакмусовой бумаги.
3. Реакция гидролиза также происходит при кипячении смеси препарата с разбавленной серной кислотой.

Последующее добавление 30%-ного раствора гидроксида калия приводит к выделению жирных капель аминов, имеющих характерный запах:

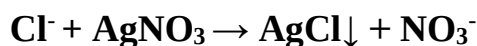


4. Наличие серы в препарате устанавливают после его разрушения, спекая со смесью карбоната натрия и нитрата калия. Затем сплав растворяют в соляной кислоте и в фильтрате открывают сульфат-ион.

4.1. Образуется белый осадок с хлоридом бария:



4.2. В этом же фильтрате обнаруживают хлорид-ионы по образованию белого творожистого осадка с нитратом серебра:



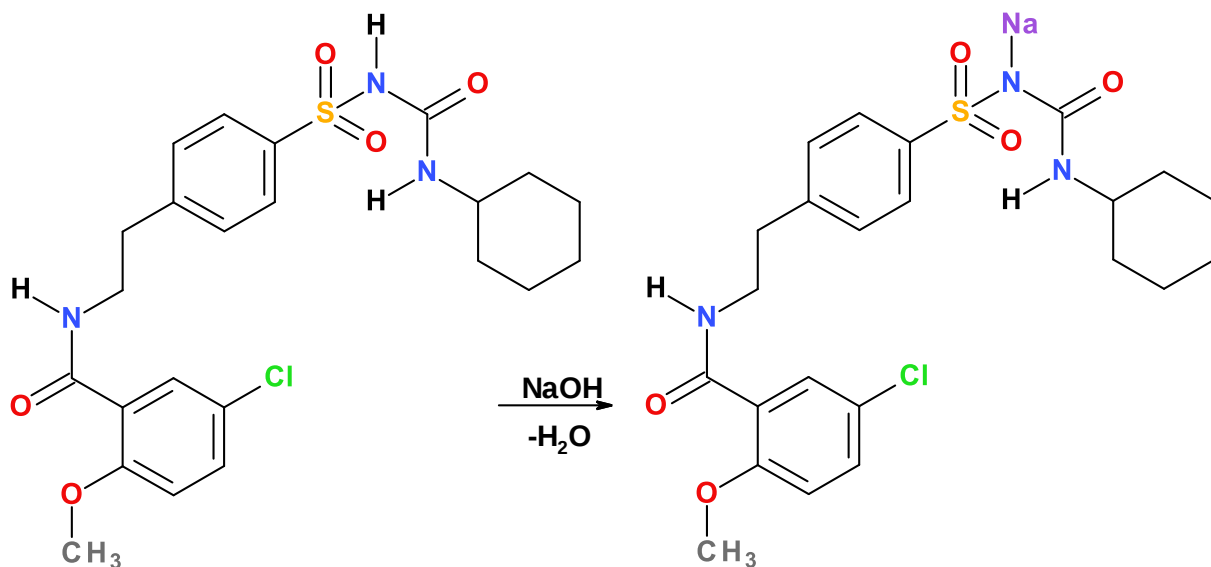
5. Сульфамидную группу в глибенкламиде можно обнаружить по образованию комплексного соединения с ионом меди, выпадающего в виде осадка зеленовато-голубого цвета.

6. Глибенкламид может быть идентифицирован с помощью цветных и микрокристаллоскопических реакций. В качестве реактивов для этой цели используют 10%-ный раствор иодида калия, 5%-ный раствор хлорида кадмия, железо- и медноиодидный комплексы, 1%-ный раствор в этаноле α -нафтола в присутствии концентрированной серной кислоты.

7. При взаимодействии с аллоксаном в присутствии солей кальция образуется окрашенное производные пурпуровой кислоты. Эту реакцию используют в среде диметилформамида для спектрофотометрического определения при длине волны 480 нм.

Количественное определение

Определение проводят методом кислотно-основного титрования, используя кислые свойства препарата, обусловленные наличием сульфамидной группы. В качестве растворителя для глибенкламида используют диметилформамид, титрантом служит раствор гидроксида натрия, индикатор – тимолфталейн:



Хранение

В защищенном от света месте.

Применение

Применяют в качестве противодиабетических средств, стимулирующих β-клетки поджелудочной железы.