

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 11

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

(часть 1)

ПЛАН ЗАНЯТИЯ:

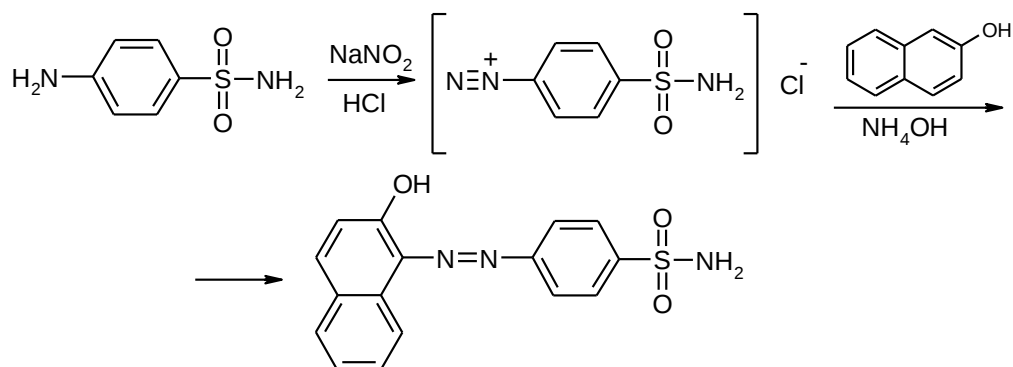
1. Амиды сульфаниловой кислоты - сульфаниламидные препараты. История разработки сульфаниламидных препаратов.
2. Классификация. Строение. Соотношение структура - активность.
3. Общие методы получения сульфаниламидных препаратов.
4. Общие реакции идентификации (подлинности).
5. Общие методы количественного определения сульфаниламидных препаратов (нитритометрия, броматометрия, колориметрия, метод нейтрализации).

АМИДЫ СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ – СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Сульфаниламидные препараты - группа химически синтезированных соединений, используемых для лечения инфекционных болезней, главным образом бактериального происхождения.

Сульфаниамиды стали первыми лекарственными средствами, позволившими проводить успешную профилактику и лечение разнообразных бактериальных инфекций. Благодаря этим препаратам, вошедшим в медицинскую практику с 1930-х годов, удалось значительно снизить смертность от воспаления легких, заражения крови и многих других бактериальных инфекций. Их повсеместное применение во время Второй мировой войны спасло множество жизней.

Открытие носило случайный характер и было связано с текстильной промышленностью, когда в поисках лучших красителей тканей французский химик Гельмо (1908-1909) синтезировал п-аминобензол-сульфамид (белый стрептоцид), получивший широкое распространение в красильной промышленности как основа для образования различных азокрасителей:

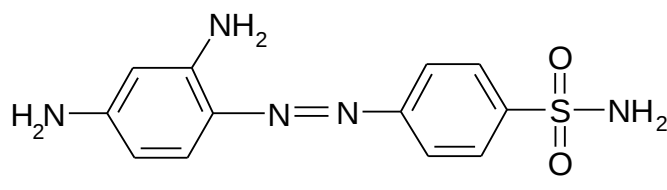


Но никто, однако, не предполагал, что это соединение несет в себе богатые возможности.

Сами сульфаниламидные препараты были открыты немецкой корпорацией «И.Г.Фарбениндустри» в ходе исследований азокрасителей – синтетических красителей, в структуру которых входит сульфаниламид. В 1909 году была получена краска – *хризоидин*, по своей прочности превосходящая многие другие, существовавшие в то время. В 1913 году было установлено, что хризоидин обладает бактерицидным действием, и после испытания он был предложен как лекарственный препарат под названием *пиридиум*.

В 1932 году химики немецкого концерна «И.Г.Фарбениндустри» получили *пронтозил* (красный стрептоцид) и в этом же году запатентовали несколько азокрасителей, в том числе и *пронтозил*. А в 1934 году венгерский ученый-фармаколог Г.Домагк, руководивший исследовательским отделом корпорации, открыл его небывалое по тем временам лечебное действие на мышей. Он исследовал химиотерапевтическое действие 4-сульфамидо-2,4'-диаминоазобензола. Эффект был поразительный: все мыши, получившие предварительно по 10 смертельных доз

культуры гемолитического стрептококка после введения *пронтозила* остались живы, а все контрольные мыши погибли. После этого он немедленно приступил к изучению как *пронтозила*



так и других азокрасителей в качестве средств лечения инфекционных болезней человека, и в итоге показал, что они действительно эффективны.

За открытие *пронтозила* (известного также как красный стрептоцид) и его лекарственных свойств Домагк в 1939 был награжден Нобелевской премией по физиологии и медицине.

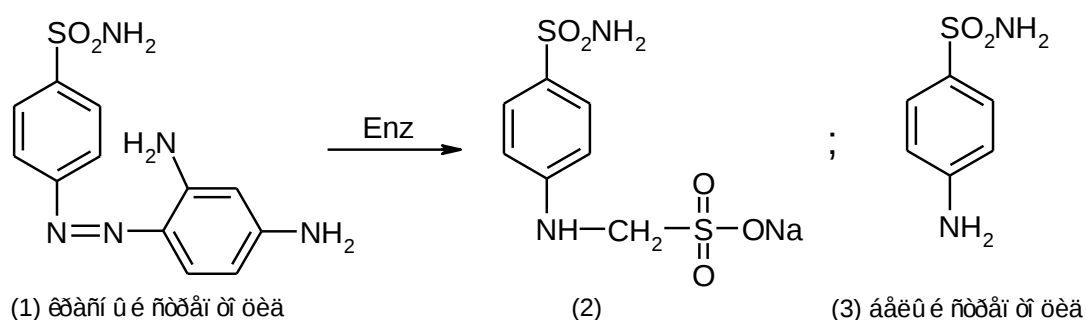
Со времени этих открытий начинается новый выдающийся этап в развитии химиотерапии. Первые данные о лечебном действии подобных красителей послужили толчком для развития работ в этом направлении. Широким исследованиям в этой области способствовало также и то, что в 30-х годах разразилась сильная пандемия крупозного воспаления легких, особенно в странах Азии (Индия, Индонезия и др.). Высокая активность сульфаниламидных препаратов при лечении заболеваний, при которых наблюдалась большая смертность (крупозное воспаление легких, менингит, газовая гангрена, рожистое

воспаление), вызвало большой интерес к созданию новых сульфаниламидных соединений во всех странах мира.

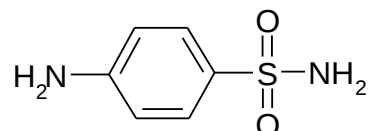
В нашей стране создание отечественных сульфаниламидных препаратов относится к 1935-1936 гг. В эти годы появились первые работы в области синтеза и изучения терапевтических свойств сульфаниламидов, выполненные ВНИХФИ им. С.Орджоникидзе под руководством известного химика-органика О.Ю. Магидсона.

Первым сульфаниламидным препаратом, созданным советскими химиками (О.Ю.Магидсон и М.В.Рубцов), был красный стрептоцид, близкий к химической структуре к зарубежному пртонзилу.

В 1935 ученые Пастеровского института (Франция) установили, что "действующим началом" красного стрептоцида является образующийся метаболит - сульфамоилфениламинометилсульфонат натрия (2):



Как и любой азокраситель, красный стрептоцид может быть восстановлен, в результате получается сульфаниламид:



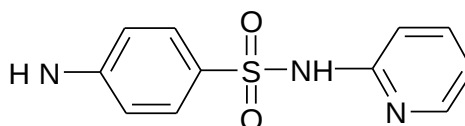
Вскоре красный стрептоцид вышел из употребления и начиная с 1930 годов на основе молекулы сульфаниламида были синтезированы тысячи различных сульфаниламидов, но медицинское применение нашли лишь около 20 из них.

Наиболее широко известны сульфаниламид (стрептоцид) и полученные на его основе сульфатиазол, сульфапиридазин, сульфадиазин, этазол, сульфадоксин, сульфацетамид (сульфацил).

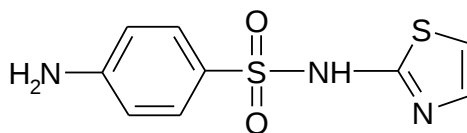
С появлением пенициллина и других антибиотиков, а в последнее время фторхинолонов, применение сульфаниламидов несколько сократилось, однако значения препараты этой группы не потеряли и в ряде случаев успешно используются при инфекционных заболеваниях, вызванных чувствительными к ним микроорганизмами.

КЛАССИФИКАЦИЯ СООТНОШЕНИЕ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ

Сульфаниламид получил признание во всем мире. В нашей стране он был введен в медицинскую практику в 1936 году под названием *белый стрептоцид*. Было установлено, что химиотерапевтическую активность проявляют те соединения, которые содержат в своей молекуле остаток сульфаниламида. Это открыло широкие возможности для синтеза многочисленных новых сульфаниламидных соединений. Тот факт, что некоторые бактерии не поддаются воздействию красного и белого стрептоцида, привел к синтезу пиридиновых производных и в частности к *сульфидину*:



Однако, несмотря на его большую эффективность при пневмококковой и гонококковой инфекциях, он оказался очень токсичным и не проявлял активности при стафилококковой инфекции (вследствие высокой токсичности сульфидин в настоящее время не применяется). Это послужило толчком для дальнейших поисков лучших в терапевтическом отношении препаратов этого ряда. Результатом поисков явились тиазольные соединения – *норсульфазол* и *сульфатиазол*.

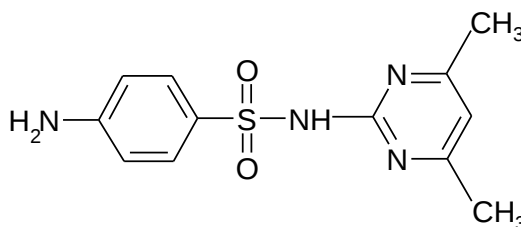


норсульфазол

Эти соединения действуют несколько слабее сульфидина на пневмококки, одинаково с ним на стрептококки и лучше него на стафилококки.

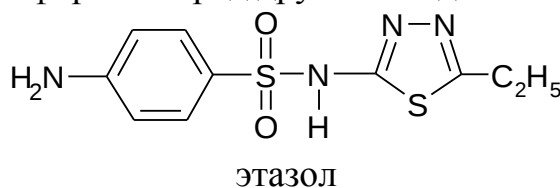
Затем были синтезированы пиримидиновые соединения - *сульфадиазин*, *сульфадимезин* и др. Хотя они несколько менее активны, чем тиазольные, обладают значительно меньшей токсичностью, и благодаря медленному выделению легче достигается высокая их концентрация в крови.

сульфадимезин



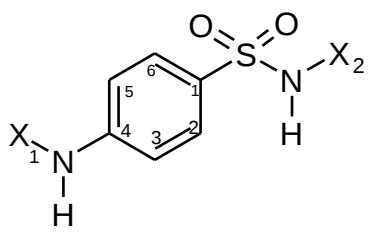
Начиная с 1940 года список лекарственных препаратов пополнился новыми производными сульфаниламида: сульгин, фталазол, дисульфан и др.

Вследствие плохой всасываемости эти препараты отличаются нетоксичностью и с успехом применяются для лечения кишечных инфекций. Позднее были получены этазол, дисульформин и ряд других соединений.



« Структура-активность »

В 1935 г. О.Ю.Магидсон и М.В.Рубцов (ВНИХФИ), И.Я.Постовский (Свердловский филиал ВНИХФИ) провели систематические исследования сульфаниламидных препаратов. Было установлено, что химиотерапевтическое действие этой группы соединений является частным случаем активности веществ с общей формулой:



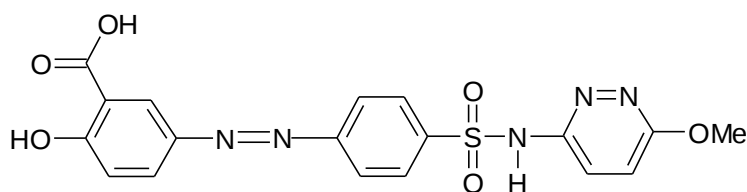
где X – H, арил, алкил, гетероцикл

На сегодняшний день имеется ряд наиболее общих законов в соотношении структура – активность, не всегда, однако, бесспорных.

- ✓ Замена NH_2 – группы в положении 4 другим радикалом ($-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$, $\text{Cl}-$, $\text{COOH}-$ и др.) ведет к полной потере активности. Но сохраняется при наличии в положении 4 радикалов $-\text{CONH}-$; $\text{R} = \text{N}-$; $\text{HO}-\text{NH}-$; $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ и др., которые при гидролизе или других химических превращениях образуют свободную аминогруппу.
- ✓ Перемещение аминогруппы из положения 4 в положение 2 или 3, введение дополнительных радикалов в бензольное ядро приводит к снижению или потере активности.
- ✓ Азогруппа ($-\text{N}=\text{N}-$) в положении 4 придает более высокий терапевтический эффект по сравнению с аминогруппой. В последующие

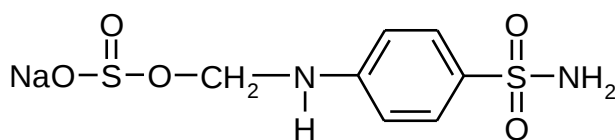
годы это нашло подтверждение в создании сульфаниламидов пролонгированного действия.

- ✓ Действие усиливается при введении кислотных остатков в аминогруппу и слабоосновных заместителей в сульфамидную часть молекулы.
- ✓ Замещение водорода в сульфамидной группе позволило получить соединения с пониженной токсичностью и различной степенью активности.
- ✓ Для препаратов длительного действия характерно наличие шестичленных циклов с двумя атомами азота: пиримидин у сульфамонетоксина и сулфадиметоксина, пиридазин у сулфапиридазина, пиразин у сульфалена.
- ✓ Соединение сульфаниламидов и 5-аминосалициловой кислоты с образованием азогруппы из двух аминогрупп дало препараты имеющие одновременно антибактериальный и противовоспалительный эффект.

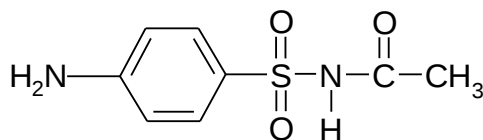


салазопиридазин

Одним из недостатков сульфаниламидов является их плохая растворимость в воде. Эту проблему смогли решить двумя способами: введением в молекулу готового кислотного остатка и увеличением полярности N–H– связи амидной группы. Последнее достигается соединением атома азота с электроноакцепторными заместителями. В обоих случаях лекарственные вещества представлены солями:



стрептоцид растворимый



сульфацил-натрий

Химическая классификация

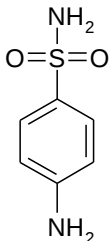
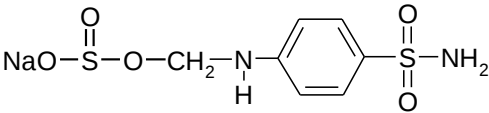
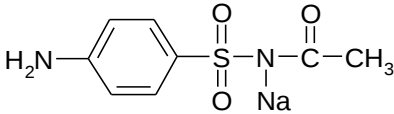
Все сульфаниламидные препараты в зависимости от химического строения классифицируются:

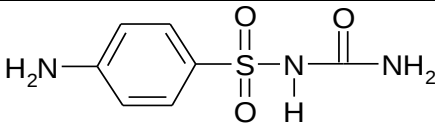
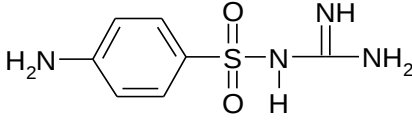
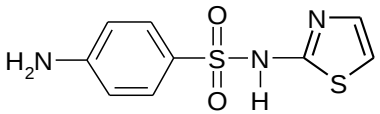
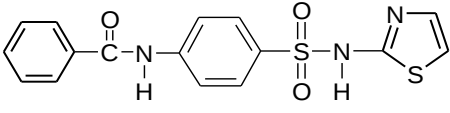
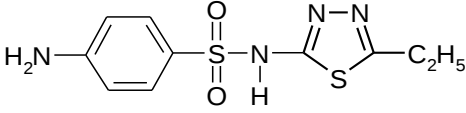
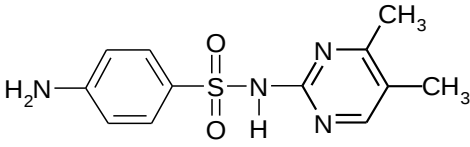
1. Аليفатические производные
 - ✓ Сульфаниламид (стрептоцид);
 - ✓ Сульфацетамид натрия (сульфацил-натрий);
 - ✓ Уросульфан.
2. Гетероциклические производные
 - ✓ Сульфадиметоксин;
 - ✓ Сульфален.
3. Ароматические и гетероциклические производные
 - ✓ Фталазилсульфатиазол (Фталазол);
 - ✓ Салазодин (Салазопиридазин).

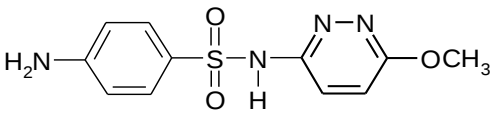
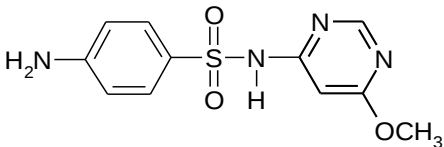
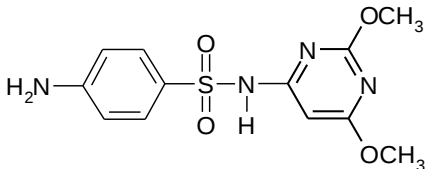
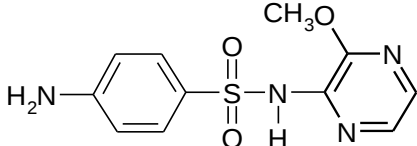
Структуры некоторых сульфаниламидных препаратов представлены в таблице №1:

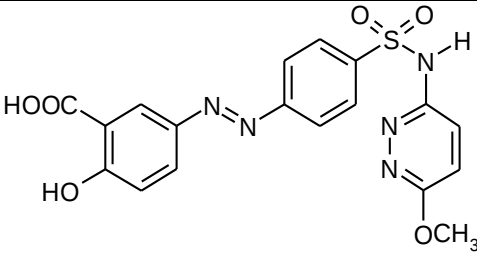
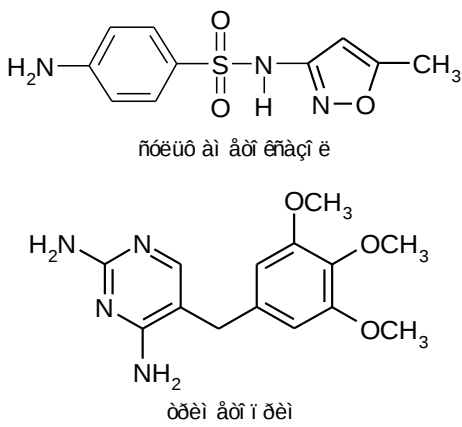
Таблица № 1

Сульфаниламидные лекарственные препараты

	Наименование препарата	Структурная формула	Физико-химические свойства
1	Сульфаниламид Sulfanilamide (Стрептоцид) п-сульфамидо-бензоламинометиле н-сульфат натрия		Белый кристаллический порошок, без запаха. $T_{пл} = 164-167^{\circ}\text{C}$. Мало растворим в воде, трудно в спирте, легко растворим в кипящей воде, растворим в растворах едких щелочей.
2	Стрептоцид растворимый Streptocidum solubile п-аминобензол-сульфамид		Белый кристаллический порошок, без запаха. Хорошо растворим в воде. Практически нерастворим в органических растворителях
3	Сульфацил-натрий Sulfacylum-natrium (Альбуцид-натрий) п-аминобензол-сульфонилацетамид-натрий		Белый кристаллический порошок, без запаха. Хорошо растворим в воде. Практически нерастворим в спирте.
4	Уросульфан		Белый кристаллический порошок, без за-

	Urosulfan п-аминобензол- сульфонилмочевина		пах. Мало растворим в воде, трудно в спирте, легко в разведённых кислотах и растворах едких щелочей.
5	Сульгин Sulginum п-аминобензол- сульфонилгуанидин		Белый мелкокристаллический порошок. Очень мало растворим в воде и в растворах едких щелочей, мало в спирте.
6	Норсульфазол Norsulfazolum (Сульфатиазол) 2-[п-аминобензол- сульфамидо]-тиазол		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Очень мало растворим в воде, мало в спирте, растворим в разведённых минеральных кислотах и растворах едких и углекислых щелочей.
7	Фталазол Phthalazolum 2-[п-фталиламино- бензолсульфамидо]- тиазол		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в спирте, растворим в водном растворе карбоната натрия.
8	Этазол Aethazolum (Сульфазтидол) 2-[п-аминобензол- сульфамидо]-5-этил- 1,3,4-тиадиазол		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте, легко в растворах щелочей, мало – в разведённых кислотах.
9	Сульфадимезин Sulfadimizinum		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко в кислотах

			и щелочах.
Сульфаниламидные лекарственные препараты продолжительного действия			
10	Сульфапиридазин Sulfapyridazinum 6-[п-аминобензол- сульфамидо]-3- метоксипиридазин		Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха, горьковатый на вкус. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разведённых кислотах и щелочах.
11	Сульфамонометоксин Sulfamonomethoxinum 4-[п-аминобензол- сульфамидо]-6- метокси- пиримидин		Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разведённой хлористоводородной кислоте.
12	Сульфадиметоксин Sulfadimethoxinum 4-[п-аминобензол- сульфамидо]-2,6- метоксипиримидин		Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленной хлористоводородной кислоте и растворах едких щелочей.
13	Сульфален Sulfalenum 2-[п-аминобензол- сульфамидо]-3- метоксипиразин	 <i>Препарат сверхдлительного действия</i>	Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко – в разведённых кислотах и щелочах.
14	Саладозин Saladozine (Салазопиридазин)		Мелкокристаллический порошок оранжевого цвета. Практически

	S-(n-[N-(3-метокси-пиридазин-6)-сульфамидо]-фенилазо)-салициловая кислота		нерастворим в воде, мало растворим в спирте, растворим в растворе едкого натра.
15	Ко-тримоксазол Co-Trimoxazole (Бисептол) <i>Комбинированный препарат, содержащий два действующих вещества: сульфаметоксазол и триметоприм</i>		Белый кристаллический порошок, без запаха или почти без запаха. Практически нерастворим в воде, трудно в спирте, мало в – в хлороформе и эфире, хорошо в ацетоне, растворим в растворах едких щелочей.

Фармакологическая классификация

1. Препараты для резорбтивного действия (хорошо всасывающиеся из желудочно-кишечного тракта)

А. Короткого действия ($T_{1/2} < 10$ ч):

- ✓ Сульфаниламид (*стрептоцид*)
- ✓ Сульфадимедин (*сульфадимезин*)
- ✓ Сульфакарбамид (*уросульфан*)

Б. Средней длительности действия ($T_{1/2}$ 10-24 ч):

- ✓ Сульфадиазин (*сульфазин*)
- ✓ Сульфаметоксазол

В. Длительного действия ($T_{1/2}$ 24-48 ч):

- ✓ Сульфамонометоксин
- ✓ Сульфадиметоксин

Г. Сверхдлительного действия ($T_{1/2} > 48$ ч):

- ✓ Сульфаметоксипиридазин
- ✓ Сульфален
- ✓ Сульфадоксин

2. Не абсорбируемые в ЖКТ

- ✓ Фталилсульфотиазол (*фталазол*)
- ✓ Сульфагуанидин (*сульгин*)

3. Для местного применения

- ✓ Сульфадiazин серебра (*дермазин*)

4. Соединения с 5-аминосалициловой кислотой

- ✓ Сульфасалазин

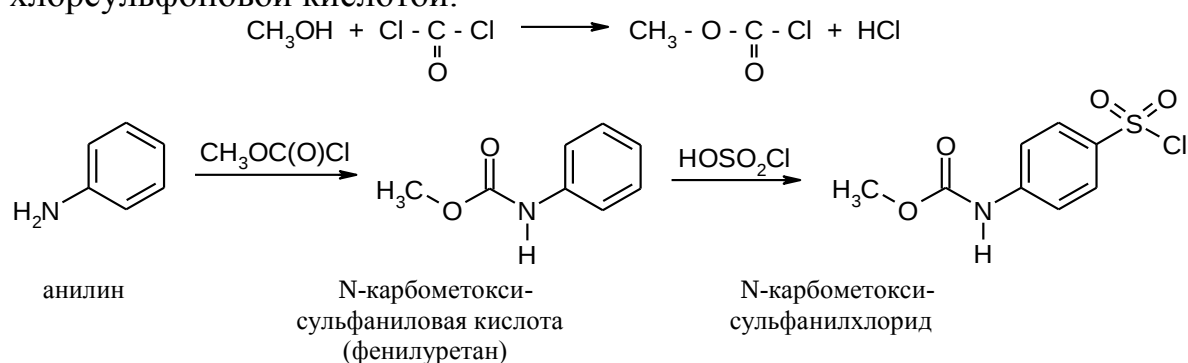
ОБЩИЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Синтез сульфаниамидов осуществляют по общей схеме получения амидов сульфокислот. Синтез состоит из трёх стадий:

1. Получение хлорангидрида сульфаниловой кислоты;
2. Получение замещённого амида сульфаниловой кислоты;
3. Омыление ацильной группы (снятие защиты).

I. Получение хлорангидрида сульфаниловой кислоты

Исходные продукты для синтеза должны содержать ацилированную первичную ароматическую аминогруппу (уретановая защита). Это позволяет предохранить ее от изменений в процессе синтеза. Уретановую защиту осуществляют действием хлорангидрида метилового эфира угольной кислоты (хлорметилуретан). Затем проводят сульфохлорирование хлорсульфоновой кислотой.



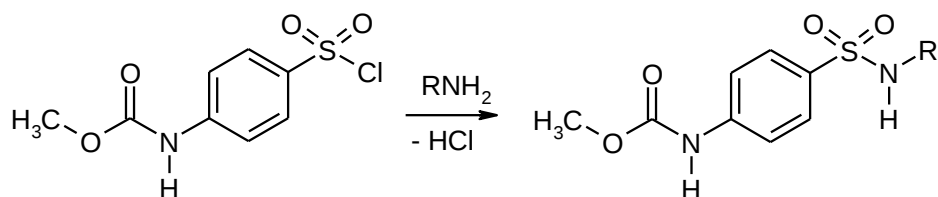
Процесс сульфохлорирования длится 4-8 часов, в зависимости от количества загруженного сырья.

В качестве ацилирующего агента можно взять уксусный ангидрид и тогда процесс образования хлорангидрида сульфаниловой кислоты идёт через стадию образования N-ацетилсульфаниловой кислоты.

II. Получение амида

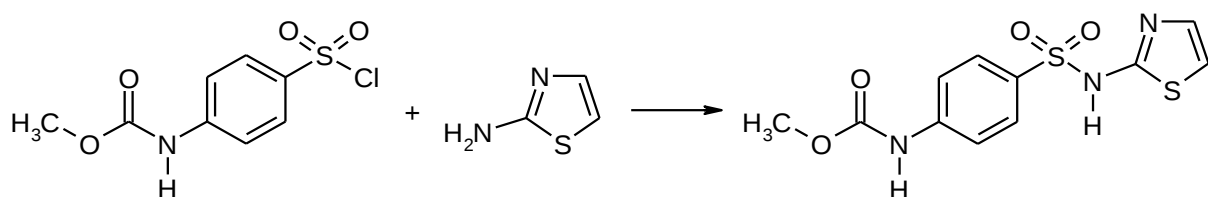
сульфаниловой кислоты

Стадия аминирования N-карбметоксисульфанилхлорида выглядит следующим образом:



Реакцию следует проводить в слабощелочной среде, чтобы нейтрализовать выделяющуюся хлороводородную кислоту, которая может вступить в реакцию с амином, образуя гидрохлориды, и реакция конденсации амина с хлорангидридом ацилсульфаниловой кислоты не пойдет.

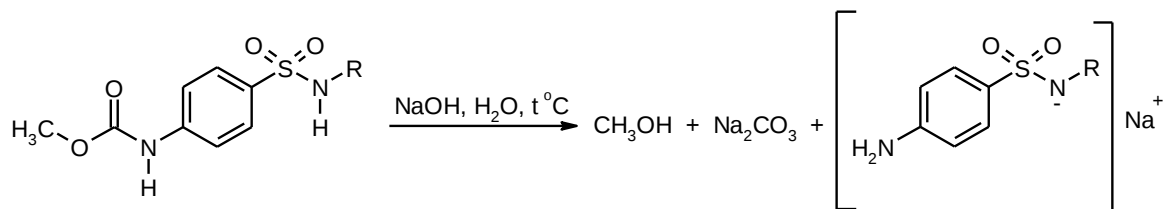
Эта схема является общей для всех сульфаниламидных препаратов, однако, она индивидуальна для каждого из них в зависимости от радикала R. Например, для получения стрептоцида амидирующим агентом (RNH₂) является аммиак (NH₃), а для получения норсульфазола – 2-аминотиазол:



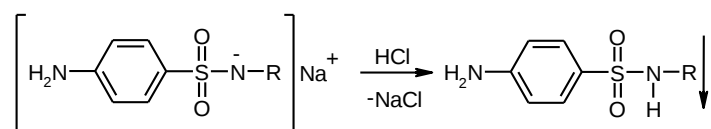
По этой схеме получают большинство препаратов с гетероциклическим радикалом.

III. Омыление ацильной группы и кислотный гидролиз

Для освобождения ароматической аминогруппы необходимо провести омыление ацильной группы, так как ацилированные по ароматической аминогруппе соединения не проявляют фармакологический эффект.

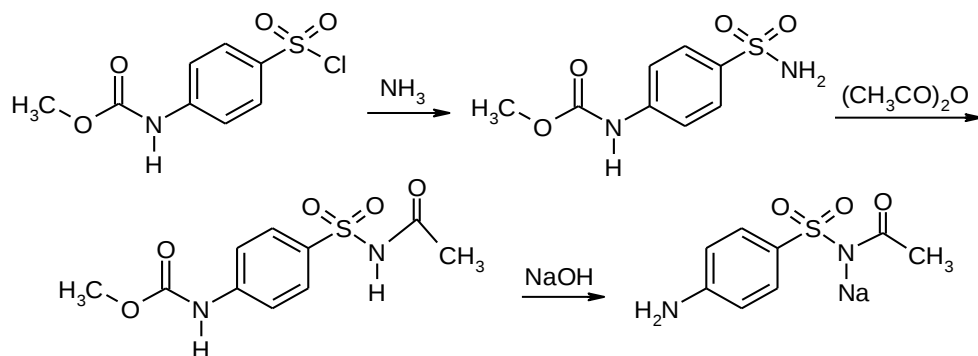


Многие сульфаниламидные препараты применяются в кислотной форме. Для получения этой формы необходимо провести кислотный гидролиз: на образовавшуюся натриевую соль подействовать раствором кислоты:

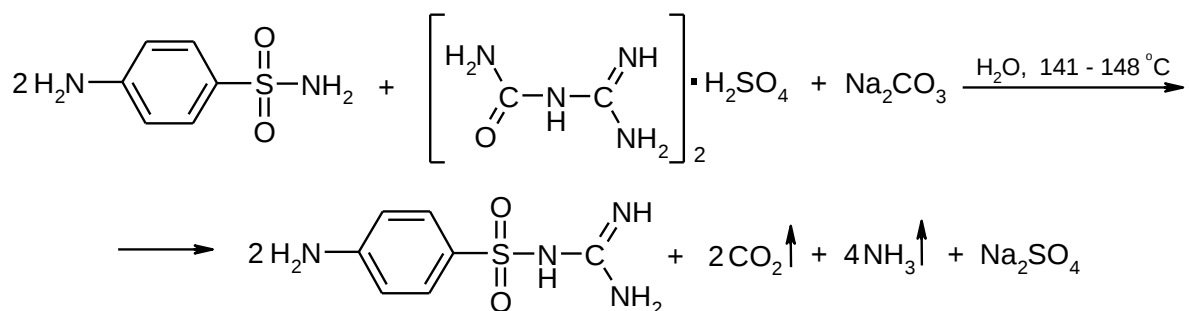


В зависимости от условий синтеза могут получаться таутомеры, так как сульфаниламиды могут существовать в амидо- и имидоформах. Более 60% сульфаниламидов имеют одну или несколько полиморфных модификаций. Например, стрептоцид — четыре, а кроме них моногидрат и два сольвата. Полиморфные формы, сольваты, гидраты образуются и видоизменяются в зависимости от условий кристаллизации, используемых растворителей, при сушке, измельчении и зависят от температурного режима при проведении этих процессов, а также от того, в каких условиях хранятся сульфаниламиды.

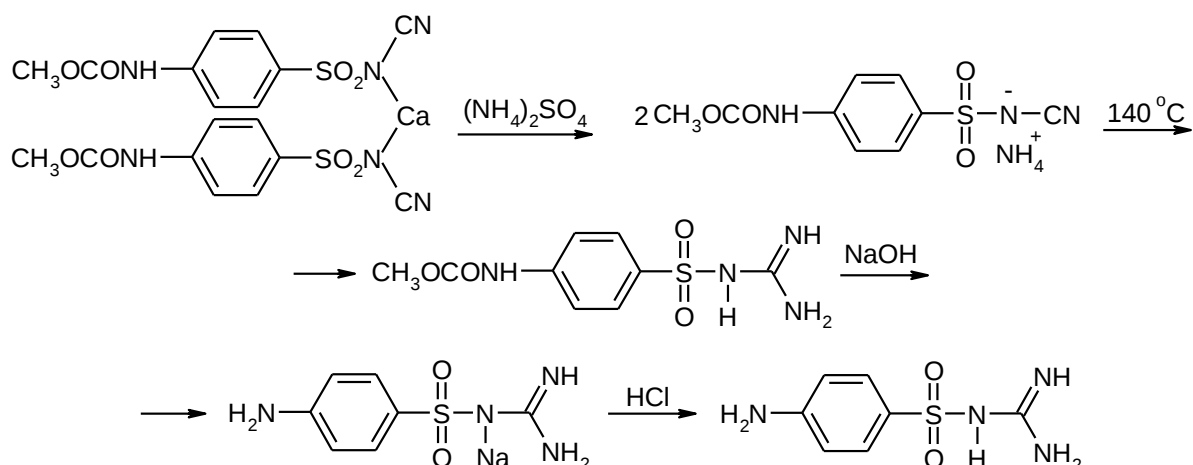
В зависимости от радикала “R” синтез конкретного препарата имеет некоторые индивидуальные особенности. Для получения сульфацил-натрия исходным для синтеза берут стрептоцид, который обрабатывают уксусным ангидридом, а затем раствором щёлочи для снятия защиты с аминогруппы и получения натриевой соли по амидной группировке:



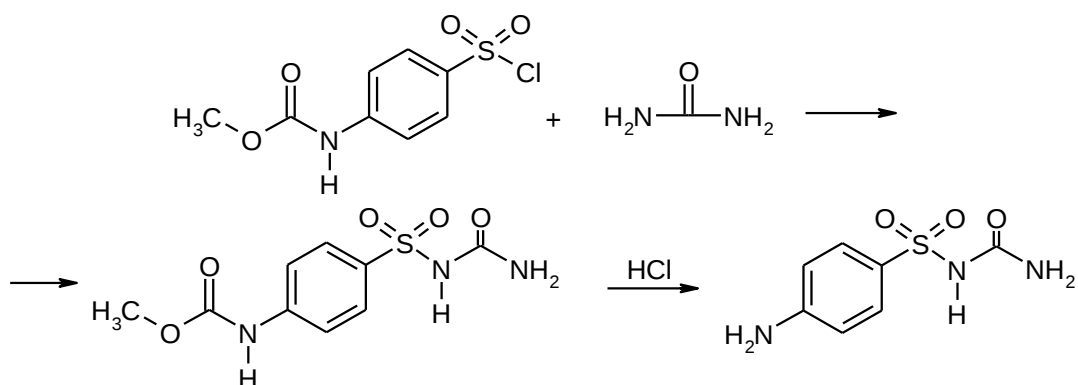
На заводе имени Н. А. Семашко разработан метод синтеза сульгина, который заключается в том, что сульфаниламид сплавляют с сульфатом гуанилмочевины в присутствии соды:



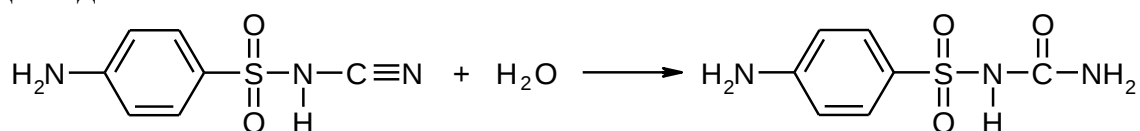
Синтез сульгина может осуществляться в различных вариантах. В 1966-1968 гг. во ВНИХФИ был разработан оригинальный способ получения сульгина из кальциевой соли карбометоксисульфанилцианамида:



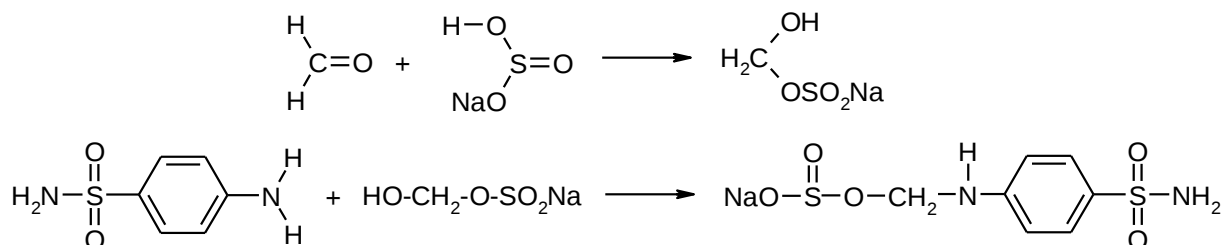
Уросульфан получается в результате взаимодействия хлорангидрида карбометоксисульфаниловой кислоты с мочевиной и последующего гидролиза продукта конденсации:



Кроме того существует способ получения уросульфана путём гидролиза сульцимида:

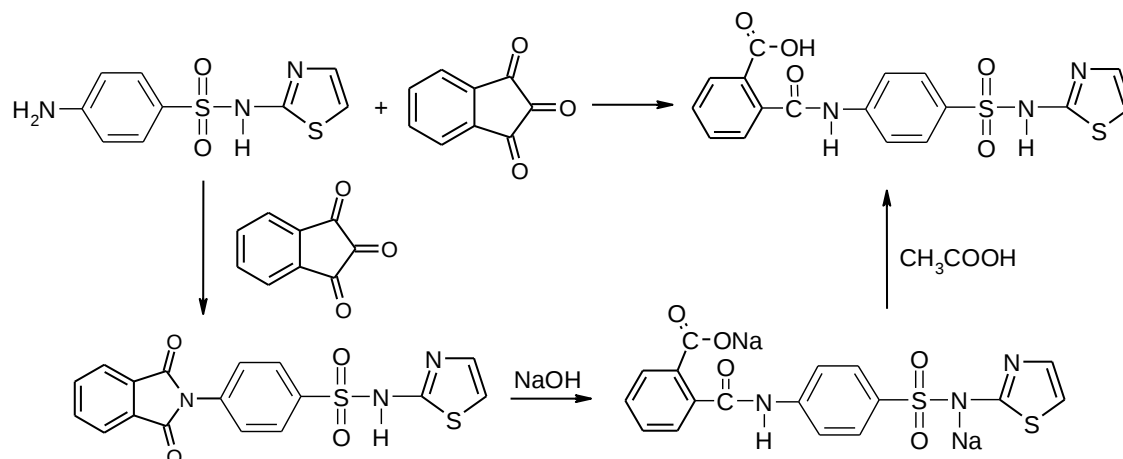


Активные сульфаниламиды можно получить замещая водород, не только в амидной, но и в ароматической аминогруппе. Например, стрептоцид растворимый получается путем конденсации стрептоцида с бисульфитным производным формальдегида:



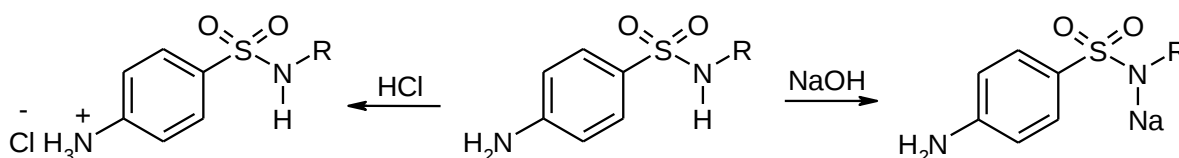
Фталазол можно рассматривать как производное норсульфазола, у которого водород аминогруппы в положении 4 замещен на остаток фталевой кислоты. В 1950 г был предложен способ получения фталазола путём спекания фталевого ангидрида с норсульфазолом в электропечи. В этих условиях идёт

побочная реакция образования норсульфазол-фталимида, но в условиях щелочного гидролиза с последующим подкислением он также образует фталазол:



ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ИДЕНТИФИКАЦИИ (ПОДЛИННОСТИ)

Большинство сульфаниламидных препаратов обладают амфотер-ными свойствами. Эти свойства обусловлены наличием ароматической аминогруппы обладающей основными свойствами и амидной группы с подвижным атомом водорода, обладающей кислотными свойствами. Кислотные свойства выражены сильнее, чем основные. Наличие этих двух групп даёт возможность образования растворимых в воде солей:

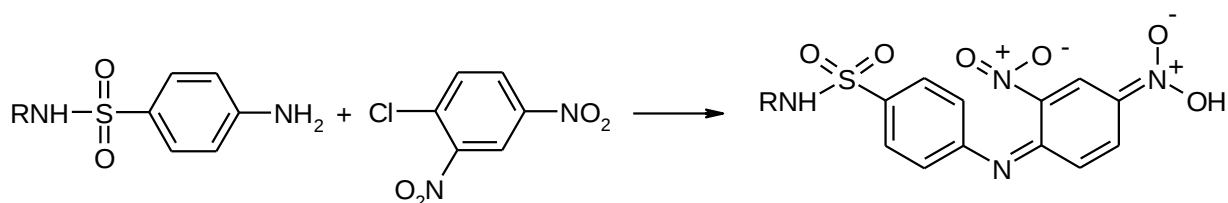


Для испытаний подлинности сульфаниламидов используют общие и частные реакции, обусловленные наличием тех или иных функциональных групп в молекулах.

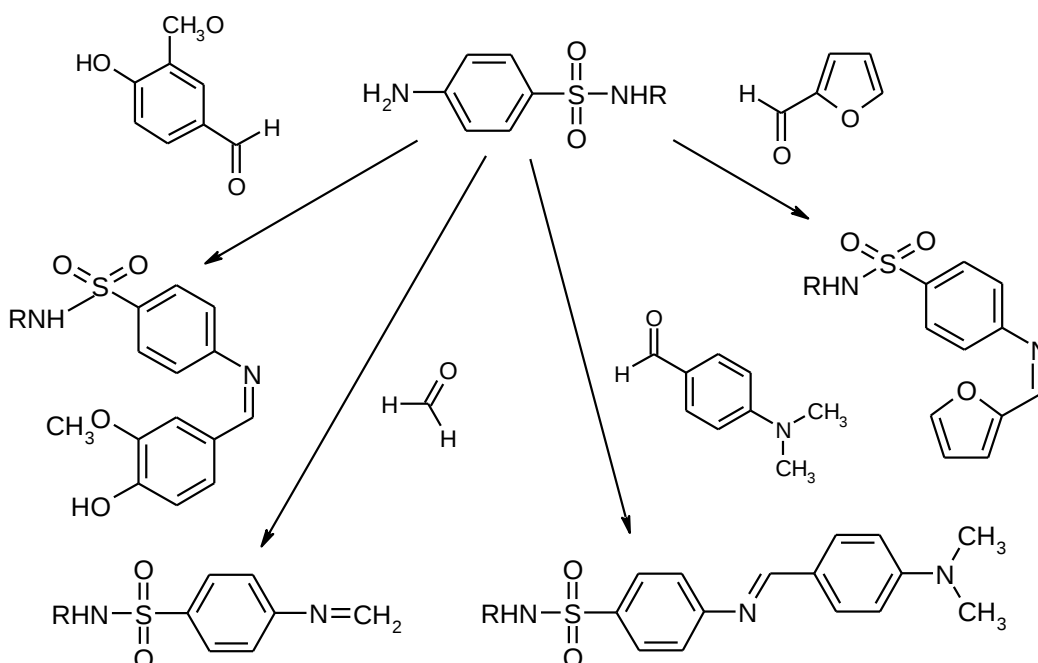
Реакции, обусловленные ароматической аминогруппой

1. Реакции конденсации

- ✓ Сульфаниламиды образуют в щелочной среде продукты конденсации с 2,4-динитрохлорбензолом (желтого цвета) с образованием хиноидных цветтер-ионов имеет вид:

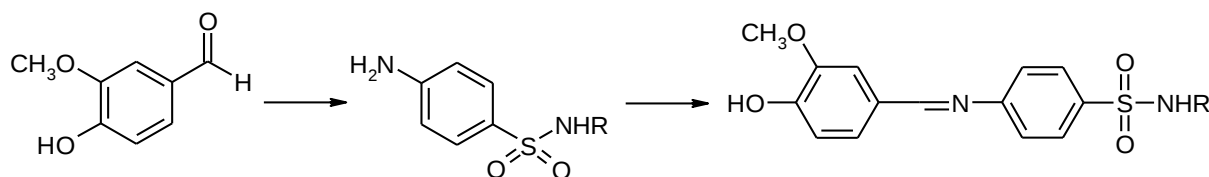


- ✓ В кислой среде окрашенные продукты конденсации с альдегидами типа шиффовых оснований. В качестве реактивов используют п-диметиламино-бензальдегид (желтое или оранжевое окрашивание), ванилин (желтое), формальдегид (желто-оранжевое или розовое), уксуснокислый раствор фурфурола (красное или малиново-красное).



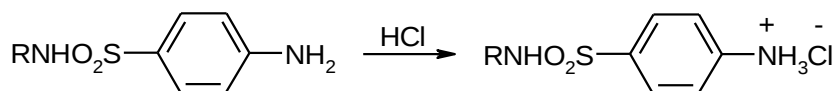
✓ Лигниновая проба

Своеобразной разновидностью реакции образования шиффовых оснований является лигниновая проба, используемая для экспресс-анализа. Она выполняется на древесине или газетной бумаге, при нанесении на которую сульфаниламида (или другого первичного ароматического амина) и капли разведенной хлороводородной кислоты появляется оранжево-желтое окрашивание. Сущность происходящего химического процесса в том, что лигнин содержит ароматические альдегиды: п-оксибензальдегид, сиреневый альдегид, ванилин (в зависимости от вида лигнина). Альдегиды взаимодействуют с первичными ароматическими аминами, образуя Шиффовы основания

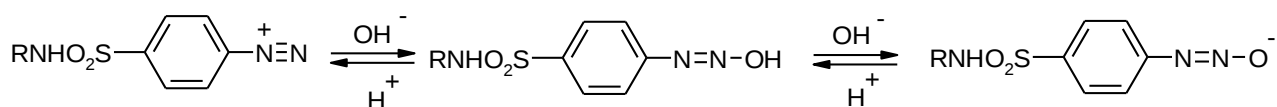


2. Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами

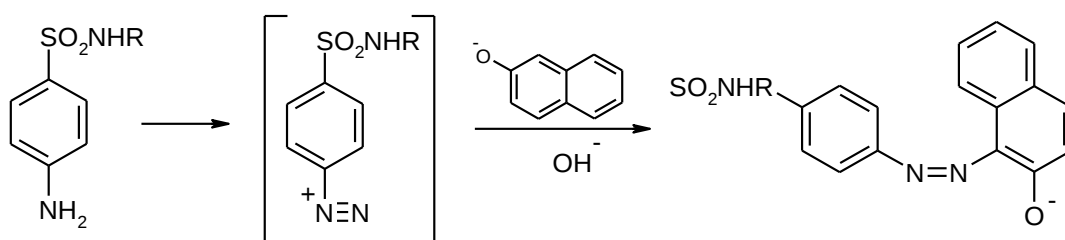
При действии на сульфамид нитритом натрия в кислой среде образуется соль диазония, которая при сочетании с различными фенолами в щелочной среде образует азокраситель. Сочетание с первичными аминами наиболее легко протекает в слабокислой среде. В сильно кислой среде (pH=1-3) образуется соль амина, которая препятствует азосочетанию:



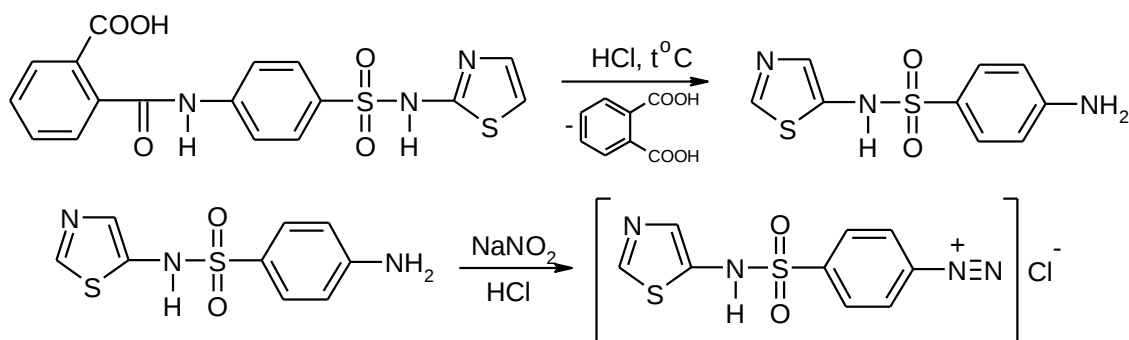
В щелочной среде (pH=10) преобладает свободный амин, соль диазония инактивируется вследствие образования *диазонат-иона*:



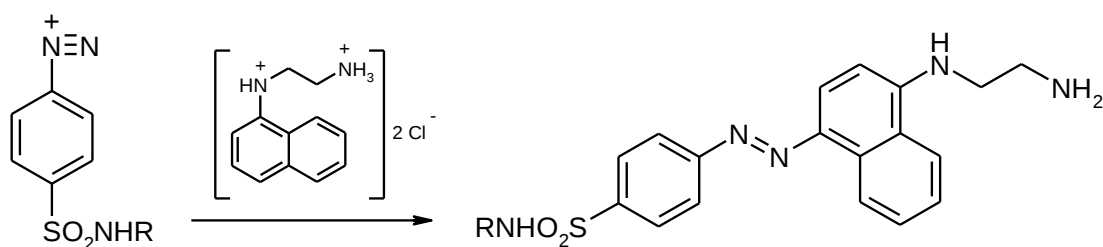
Оптимальное условие азосочетания: pH = 9. На первой стадии идёт диазотирование в среде соляной кислоты, а затем реакция азосочетания с фенолами в слабощелочной среде:



Сульфаниламиды с замещенной аминогруппой дают эту реакцию после предварительного гидролиза, который проводят нагреванием с разведенной хлороводородной кислотой.



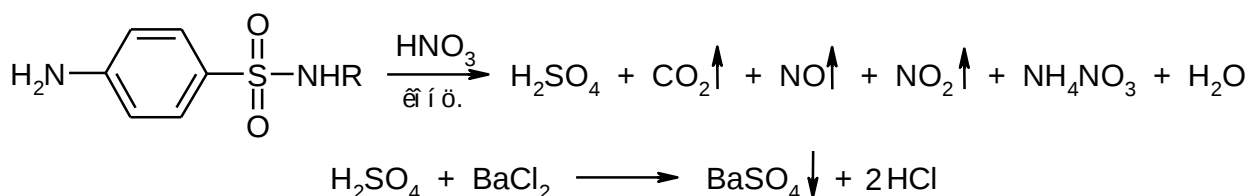
В качестве азосоставляющего может выступать амин, который в оптимальной области pH = 5-7 образует с солью диазония азокраситель основного характера. Наиболее широкое применение в качестве реагента нашел дихлорид N-(1-нафтил)-этилендиамин: реагент Братонна-Маршал-ла. Замещение может идти как в положение 2, так и в положение 4:



Реакции, обусловленные сульфогруппой

Все сульфаниламидные препараты имеют в своем составе серу сульфамидной группы. Для открытия серы, необходимо окислить органическую часть молекулы концентрированной азотной кислотой, при

этом сера переходит в сульфогруппу, которую легко можно обнаружить с раствором хлорида бария:

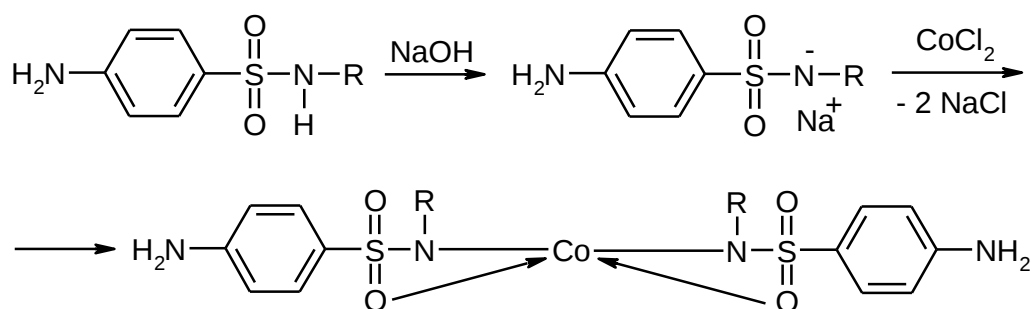


Реакции, обусловленные амидной группой

Водород амидной группы обуславливает возможность *взаимодействия сульфаниламидов с солями тяжелых металлов* (CuSO_4 , CoCl_2 и др.). Получаемые соединения представляют собой окрашенные вещества, растворимые и нерастворимые в воде. При этом цвет осадка или раствора для каждого сульфаниламидного препарата различный, что дает возможность отличать один препарат от другого. Последнее характеризует эту реакцию как частную, определяющую индивидуальность препарата.

Реакция выполняется с натриевыми солями сульфаниламидов. Поэтому сульфаниламиды, представляющие кислую форму, нейтрализуют щелочью, затем добавляют раствор соли тяжелого металла. *Следует избегать избытка щелочи*, так как в этом случае может образовываться гидроксид металла, которая будет маскировать основную реакцию.

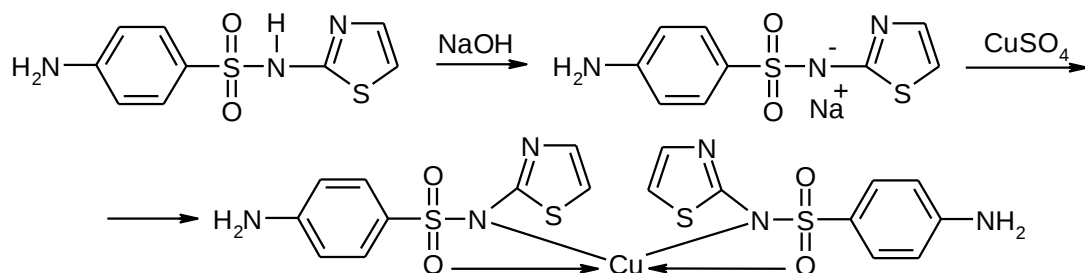
ФС рекомендует использовать реакцию с раствором хлорида кобальта при испытании на подлинность сульфадиметоксина. Образуется ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок. Сульфаниламид в этих условиях образует голубоватый с синеватым оттенком осадок, а сульфален приобретает голубое окрашивание.



На характер протекания реакции оказывает влияние заместители в сульфамидной группе. В случае гетероцикла, возможно образование внутримолекулярной связи и комплексные соединения не растворяются в воде.

Реакция с сульфатом меди (II), как и с хлоридом кобальта (II), может быть использована для отличия сульфаниламидов друга от друга.

Например, норсульфазол с раствором сульфата меди (II) образует грязно-фиолетовый осадок, переходящий в тёмно-лиловый, а стрептоцид – зеленоватый с голубым оттенком осадок.



Образование комплексной соли с ионами тяжёлых металлов – это групповая реакция. Цветовой эффект осадка или раствора приведён в таблице № 2:

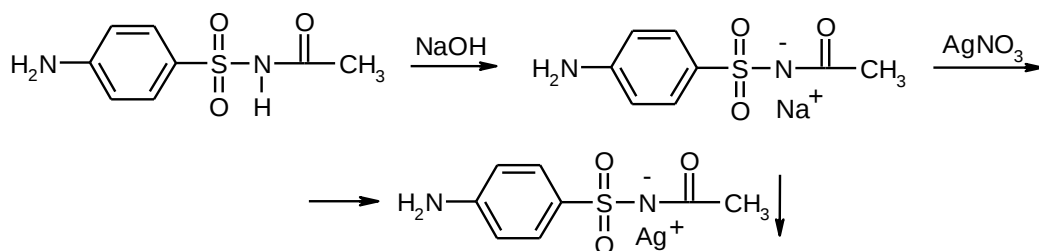
Таблица № 2

Цветные реакции сульфаниламидных препаратов с солями тяжёлых металлов

№	Препарат	Цвет осадка или раствора с реактивами	
		CoCl ₂	CuSO ₄
1	Сульфаниламид (Стрептоцид)	Голубоватый с сиреневым оттенком	Зеленоватый с голубым оттенком
2	Стрептоцид растворимый	Осадка не образуется	Осадка не образуется

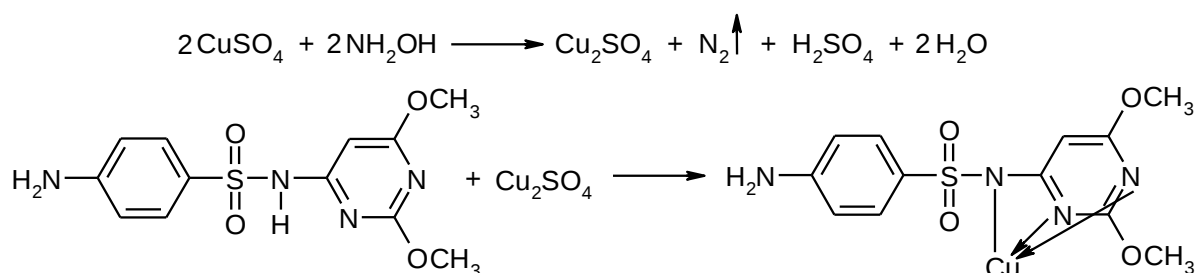
3	Сульфацил-натрий (Альбуцид-натрий)	Осадка не образуется	Голубой осадок, с зеленоватым оттенком
4	Уросульфамид	Осадка не образуется	Светло-зелёный
5	Сульгин	Осадка не образуется	Осадка не образуется
6	Норсульфазол (Сульфатиазол)	Сиреневый осадок, переходящий в грязно- фиолетовый	Грязно-фиолетовый осадок, переходящий в тёмно-лиловый
7	Фталазол	Осадка не образуется	Грязно-зеленовато- серый
8	Этазол (Сульфазтидол)	Белый осадок	Травенисто-зелёный осадок, переходящий в темно-зелёный
9	Сульфадимизин	Розовато-сиреневый осадок	Жёлто-зелёный осадок, переходящий в красно- бурый
10	Сульфацил-натрий	Розовый	Травянисто-зелёный
11	Сульфамониметоксин	Светло-зелёный	Розово-малиновый
12	Сульфадиметоксин	Ярко-розовый с лиловым оттенком аморфный осадок	Зелёный
13	Сульфален	Голубое окрашивание	Грязно-зелёное окрашивание раствора, переходящее в зеленовато-голубое

С солями серебра вещества данной группы образуют соединения в виде белого осадка. Реакция протекает количественно.



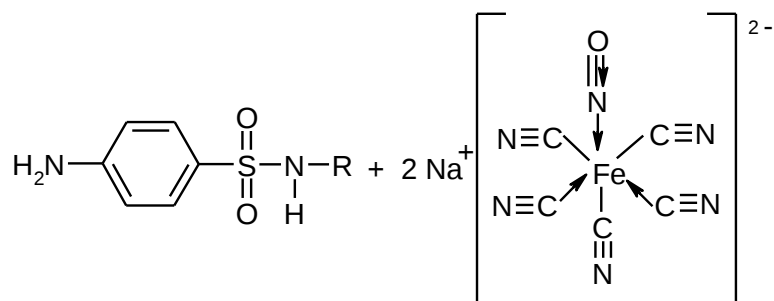
Были исследованы методом УФ-спектрофотометрии оптические характеристики продуктов взаимодействия некоторых сульфаниламидов с сульфатом меди (I) в присутствии гидроксиламина.

Установлено, в частности, что сульфадиметоксин имеет три максимума поглощения (при 210, 245, 327 нм). Эти константы предлагаются для идентификации данного лекарственного вещества. Анализ УФ-спектров поглощения образующихся окрашенных соединений позволил отнести происходящие взаимодействия к реакциям комплексообразования.



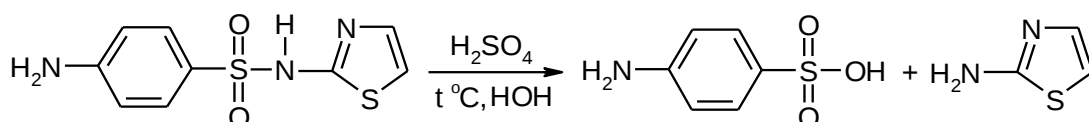
Реакция с нитропруссидом натрия

Растворы сульфамидов в растворах щелочей при добавлении 1%-го раствора нитропруссид натрия и последующем подкислении минеральной кислотой образует окрашенные в красный или красно-коричневый цвет раствор или осадок.



Гидролиз сульфаниламидов

Гидролитическое расщепление — одна из характерных реакций, подтверждающая природу сульфаниламидов. При этом гидролитическое расщепление легче происходит в кислой среде; щелочной гидролиз затруднен вследствие образования аниона, препятствующего атаке гидроксид-иона. При гидролизе образуются продукты расщепления по сульфамидной группе. При гидролизе норсульфазола образуется 2-аминотиазол с температурой плавления $t_{\text{пл.}} = 87 - 90^\circ\text{C}$.



Реакции, обусловленные ароматическим ядром

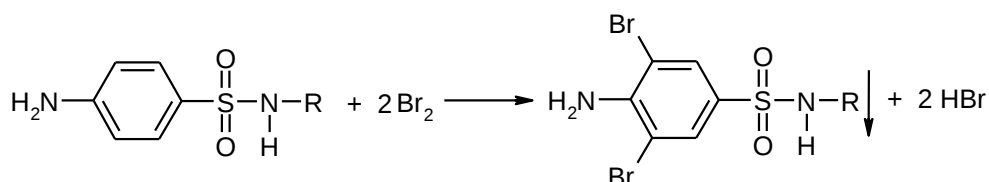
Электрофильное замещение

Имея активированное ароматическое ядро сульфаниламиды могут: галогенироваться, нитроваться, сульфироваться.

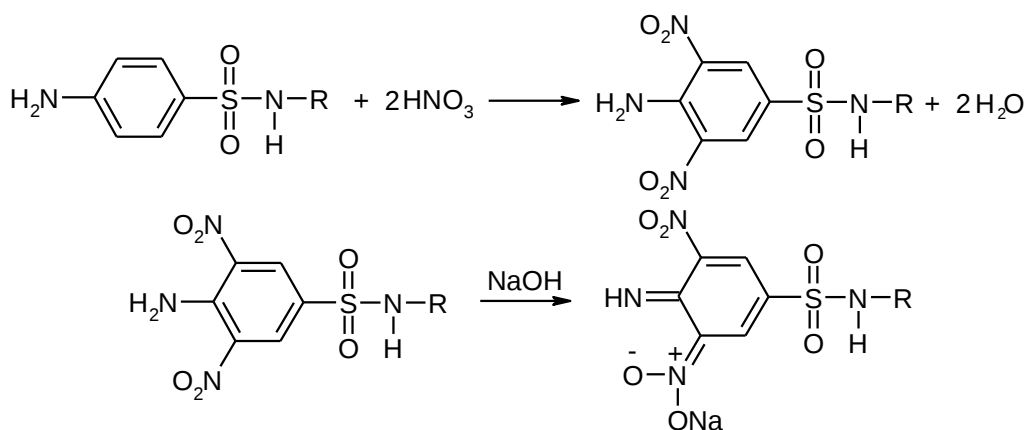
Для фармацевтического анализа имеет значение нитропроизводные сульфаниламидов, поскольку окрашены в желтый цвет, и бромпроизводные, которые не растворимы в воде и выпадают в осадок.

Аминогруппа сульфаниламидного препарата – электронодонорный ориентант I рода, активирующий бензольное кольцо в реакции S_E .

- ✓ Бромирование сульфаниламидов раствором брома приводит к замещению водородов в *орто*-положение к аминогруппе на бром и образованию осадков белого цвета:



- ✓ При нитровании образуется динитропроизводное, окрашенное в жёлтый цвет. При последующем добавлении раствора щёлочи интенсивность окраски увеличивается, что происходит вследствие образования *аци-соли*:

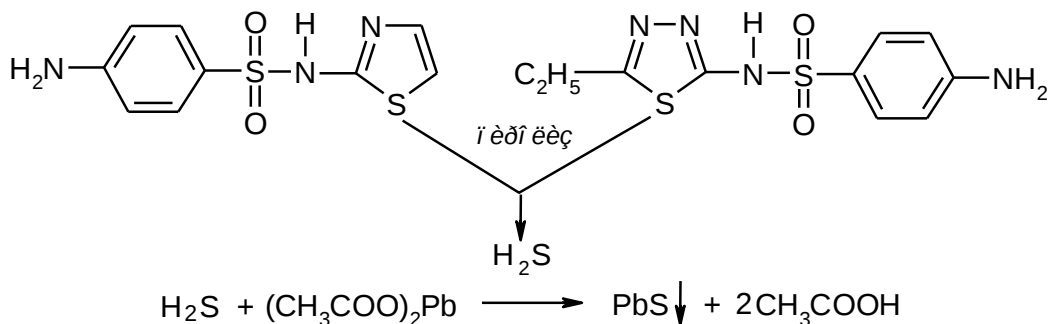


Пиролиз сульфаниламидов

При нагревании сухого порошка сульфаниламидных препаратов образуются различные кристаллические возгоны и плавы, окрашенные в большинстве случаев в темно-бурый цвет. Исключение составляют: стрептоцид, сульгин и уросульфам, плавы которых окрашены в фиолетово-красный цвет.

Если в молекуле препарата имеется сера в гетероциклическом ядре (фталазол, этазол..) при пиролитическом расщеплении выделяется газообразный

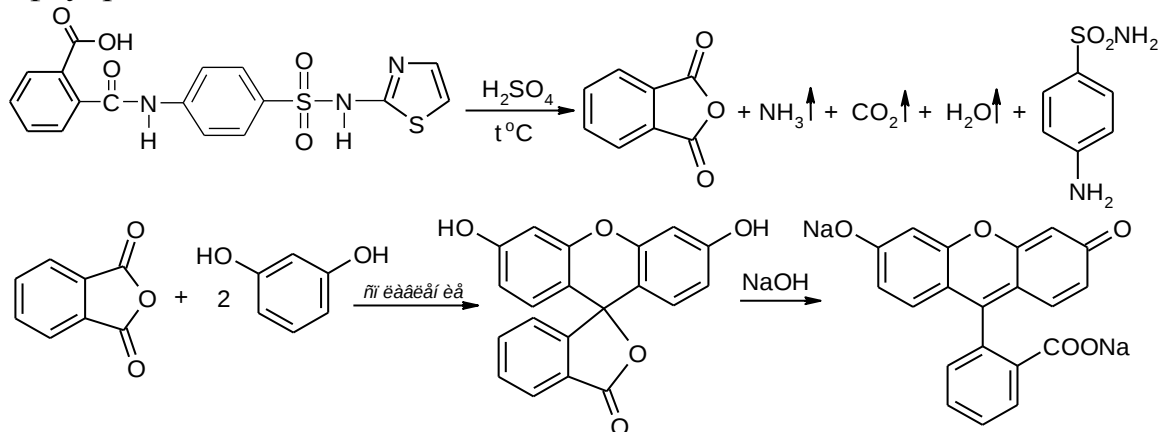
продукт, в данном случае сульфидная сера H_2S , который можно определить по запаху или по почернению фильтровальной бумаги, смоченной ацетатом свинца $Pb(CH_3COO)_2$



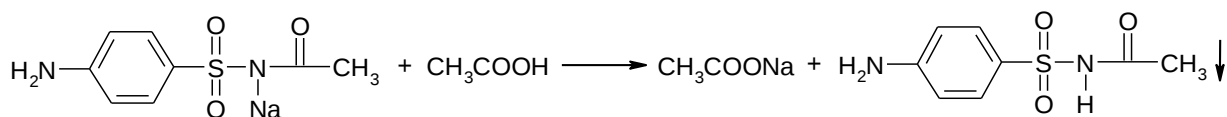
При пиролизе сульфаниламидов, не содержащих серу в ядре (сульфадимезин, сульфацил..), образуется диоксид серы SO_2 .

Частные реакции

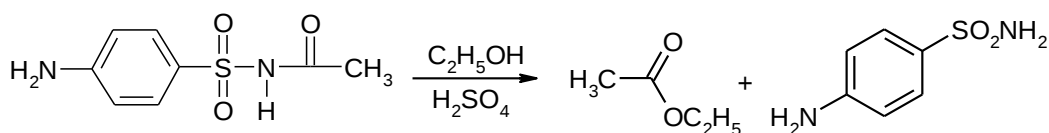
- ✓ Фталазол при сплавлении с резорцином и каплей серной кислоты приобретает красно-желтый цвет. После охлаждения и добавления 2 мл $NaOH$ отбирают 1 каплю полученного раствора смеси и прибавляют к 200 мл H_2O . Появляется желтая окраска с интенсивной зелёной флуоресценцией.



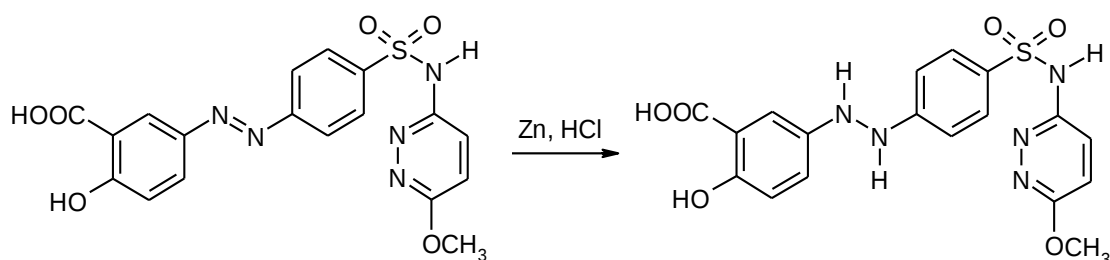
- ✓ Сульфацетамид натрия (альбucid) при кислом гидролизе образует белый осадок сульфацетамида, который после высушивания должен иметь $t_{пл.} = 183^\circ C$:



При растворении осадка сульфацетамида в этаноле и добавлении концентрированной серной кислоты образуется этилацетат, имеющий характерный запах:



- ✓ Наличие азогруппы в салазопиридазине подтверждается реакцией гидрирования. При добавлении к окрашенному раствору препарата цинковой пыли и концентрированной соляной кислоты наблюдается постепенное исчезновение окраски раствора.



ИДЕНТИФИКАЦИЯ И КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДОВ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

Характерные особенности имеют *УФ-спектры* растворов других сульфаниламидов. Они широко применяются для идентификации и *количественного спектрофото-метрического определения* сульфанил-амидов с использованием таких растворителей, как вода, 0,01 М и 0,002 М растворы гидроксида натрия, 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и др. Например, в водных растворах определяют при 258 нм сульфаниламид и сульфацетамид натрия, а сульфадиметоксин спектрофотометрируют при длине волны 270 нм (растворитель 0,002 М раствор гидроксида натрия).

Для сульфалена и сульфадиметоксина ФС рекомендован способ измерения УФ-спектров поглощения щелочных растворов по сравнению с кислыми растворами той же концентрации. Такой дифференциальный УФ-спектр у сульфалена имеет один максимум поглощения при 325 нм, а у сульфадиметоксина – один минимум поглощения при 260 нм и два максимума при 253 и 268 нм. Одновременно измеряют дифференциальные УФ-спектры кислых растворов сульфалена и сульфадиметоксина относительно щелочных. Они имеют по одному максимуму поглощения: при 289 нм - у сульфалена, при 288 нм - у сульфадиметоксина.

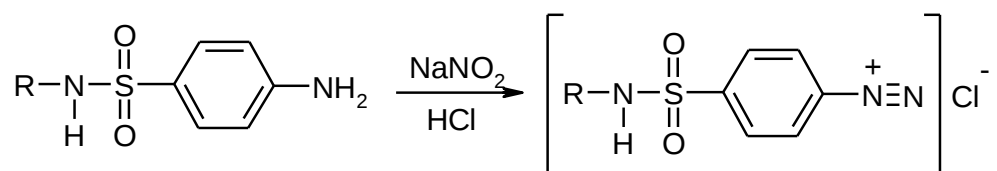
Характерные спектры, обусловленные наличием в молекуле азо-группы, имеют в видимой области спектра (400-600 нм) азопроизводные сульфаниламидов. Их используют для идентификации и количественной оценки. Так, салазодин идентифицируют по наличию максимума поглощения в области 457 нм (растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия).

Известны многочисленные методики фотоколориметрического определения сульфаниламидов, в т.ч. в крови и моче, основанные на цветных реакциях образования азокрасителей с использованием таких азосоставляющих, как хинозол, резорцин, продуктов диазотирования с роданинами, а также индофенольной реакции (с хлораминами, гипохлоритом натрия) и др. Для фотометрического титрования сульфаниламидов использованы сульфат меди (II) и вольфрамат натрия. Для испытания на подлинность сульфаниламида и фталилсульфатиазола применяют ИК-спектроскопию в области 4000-400 см⁻¹. Идентифицируют по наличию характеристических полос поглощения ИК-спектров, которые должны совпадать с прилагаемыми к ФС рисунками ИК-спектров.

ОБЩИЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НИТРИТОМЕТРИЯ, БРОМАТОМЕТРИЯ, КОЛОРИМЕТРИЯ, МЕТОД НЕЙТРАЛИЗАЦИИ

1. Нитритометрия

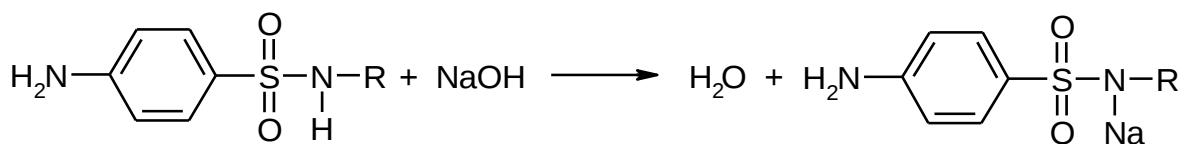
Этот метод рекомендуется НД для количественного определения сульфаниламидов, являющихся первичными ароматическими аминами. Определение основано на способности первичных аминов образовывать в кислой среде диазосоединения:



ФС устанавливает нитритометрию для количественного определения: сульфаниламида, сульфацетамида натрия, сульфодиметоксина, сульфалена. Титрант – нитрит натрия (0,1 М раствор). Титруют в присутствии KBr при 18-20 °С или при 0-10 °С. KBr катализирует процесс диазотирования, а охлаждение реакционной смеси позволяет избежать потерь азотистой кислоты и предотвратить разложение соли диазония. Точку эквивалентности можно установить: с помощью внутренних индикаторов (тропеолин 00, нейтральный красный, смесь тропеолина 00 с метиленовым синим); внешних индикаторов (йодкрахмальная бумага) или потенциометрически.

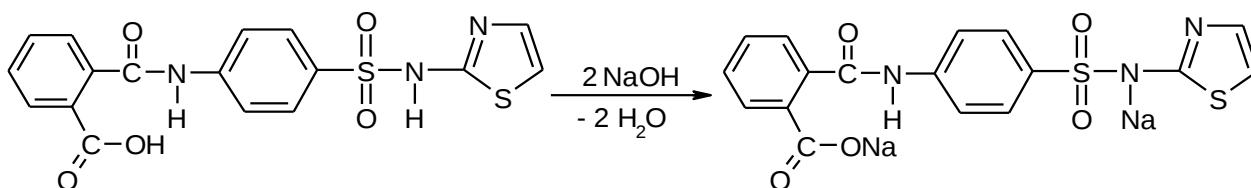
2. Нейтрализация

Используется для количественного определения сульфаниламинов и их солей. Метод основан на способности сульфаниламидов образовывать соли со щелочами (Jnd – фенолфталеин или тимоловый синий):



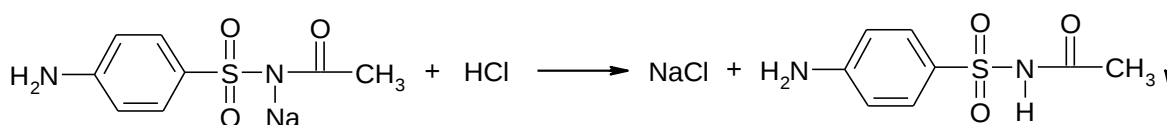
3. Неводное титрование

Метод неводного титрования в среде диметилформамида. ФС рекомендует для определения фталилсульфатиазола и салазодина, имеющих очень слабо выраженные кислотные свойства. Титрант – раствор щелочи в смеси метанола и бензола (индикатор тимоловый синий). Фталилсульфатиазол в неводной среде титруется 0,1 М раствором гидроксида натрия как двухосновная кислота:



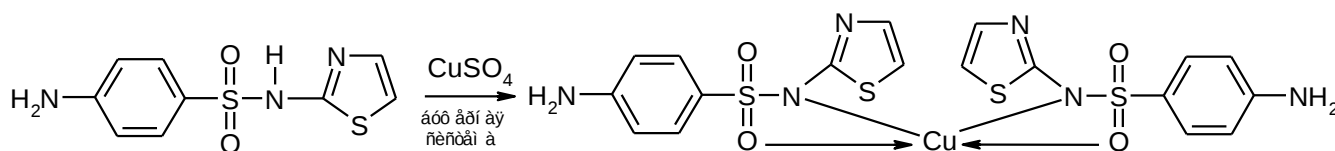
4. Ацидометрия.

Натриевые соли сульфаниламидов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде. Индикатор метиловый-оранжевый. Например, альбуцид титруется по схеме:



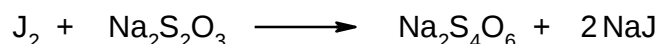
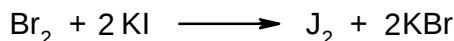
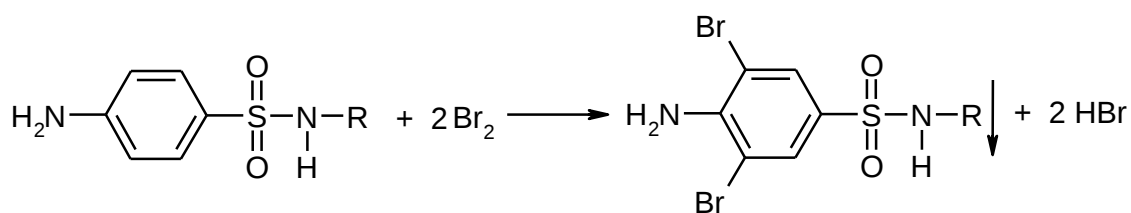
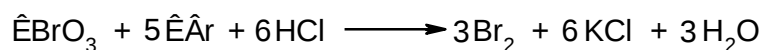
5. Куприметрия.

В основе метода лежит реакция взаимодействия сульфаниламидов с ионами меди (II). Титруют в фосфатной или боратной буферной системе с визуальной фиксацией точки эквивалентности.



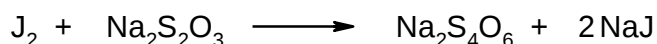
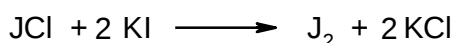
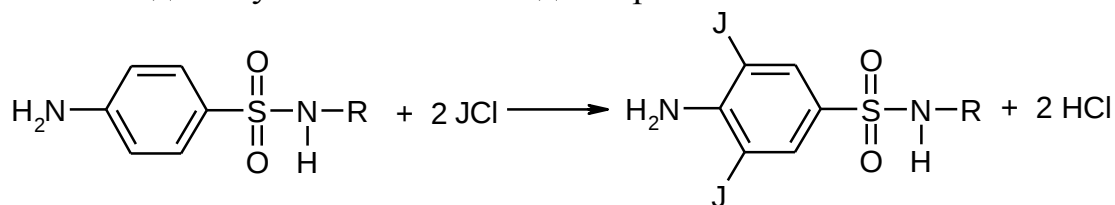
6. Броматометрия.

Метод основан на реакции галогенирования сульфаниламидов. Титрант – раствор бромата калия в кислой среде в присутствии бромид калия. Конечную точку устанавливают при прямом титровании по обесцвечиванию брома или изменения окраски индикатора метилового оранжевого, а при обратном титровании иодометрически (Jnd – крахмал):



7. Йодхлорметрия.

Метод основан на реакции галогенирования. Иодирование осуществляется с помощью титрованного раствора иодмоноклорида. Избыток последнего устанавливают иодометрически:



8. Гравиметрическое определение.

Для количественного определения используют реакцию минерализации сульфамидов при осторожном нагревании с не содержащим примеси сульфатов 30%-ным раствором перекиси водорода в присутствии следов хлорида железа (III). В результате получается светлая прозрачная жидкость, содержащая эквивалентное сульфаниламиду количество сульфат-ионов. Последние осаждаются раствором хлорида бария, осадок фильтруется, промывается, сушится до постоянного веса, взвешивается и пересчитывается на препарат.

9. Фотоколориметрический метод.

Метод основан на способности сульфаниламидов давать окрашенные продукты реакции с альдегидами, солями тяжелых металлов; для данного метода могут быть использованы и реакции образования азокрасителей. Сравнивая интенсивность окраски со стандартным раствором, можно судить о количественном содержании вещества в препарате.

10. Спектрофотометрический метод.

Для сульфаниламидных препаратов ФС рекомендует способ измерения УФ-спектров поглощения растворов данных препаратов. (См. 32 стр.)

