

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 12

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
(часть 2)

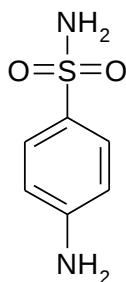
ПЛАН ЗАНЯТИЯ:

1. Амиды сульфаниловой кислоты - сульфаниламидные препараты.
Стрептоцид, стрептоцид растворимый, сульфацил-натрий.
2. Сульфаниламидные препараты сульгин, норсульфазол, этазол, фталазол.
3. Сульфаниламидные препараты пролонгированного действия.
Сульфадиметоксин, сульфален. Сульфаметоксазол.

**АМИДЫ СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ -
СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
СТРЕПТОЦИД, СТРЕПТОЦИД РАСТВОРИМЫЙ,
СУЛЬФАЦИЛ-НАТРИЙ**

СТРЕПТОЦИД
Сульфаниламид Sulfanilamide
(Стрептоцид)

n-сульфамидо-бензоламинометиле́н-сульфа́т натрия



Белый кристаллический порошок, без запаха.
 $T_{пл} = 164-167\text{ }^{\circ}\text{C}$. Мало растворим в воде, трудно в
спирте, легко растворим в кипящей воде, растворим в
растворах едких щелочей.

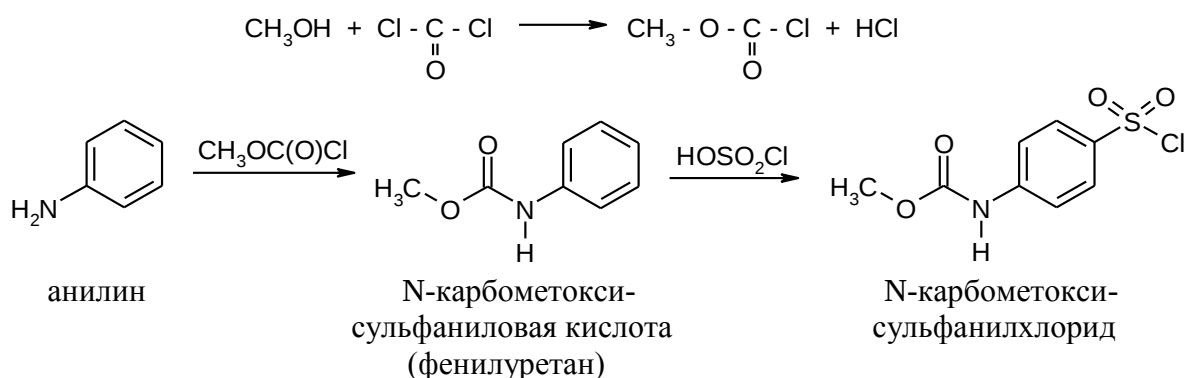
Получение

Синтез стрептоцида 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.

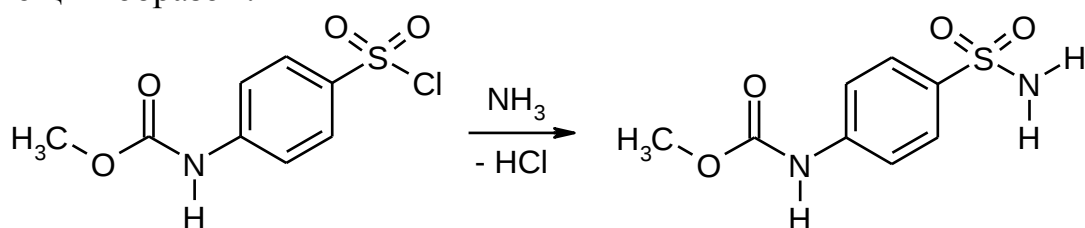


Процесс сульфохлорирования длится 4-8 часов, в зависимости от количества загруженного сырья.

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

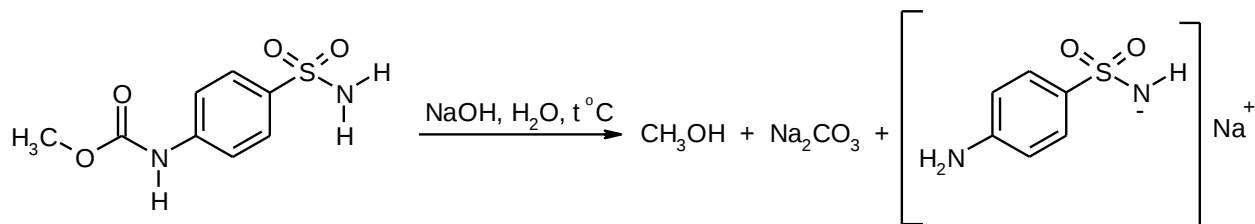
Стадия аминирования N-карбометоксисульфанилхлорида выглядит следующим образом:



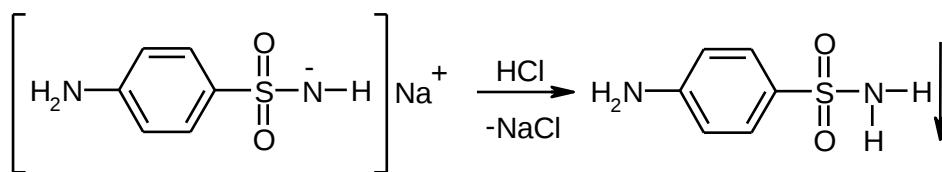
Реакцию следует проводить в слабощелочной среде, чтобы нейтрализовать выделяющуюся хлористоводородную кислоту, которая может вступить в реакцию с амином, образуя гидрохлориды, и реакция конденсации амина с хлорангидридом ацилсульфаниловой кислоты не пойдёт.

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.

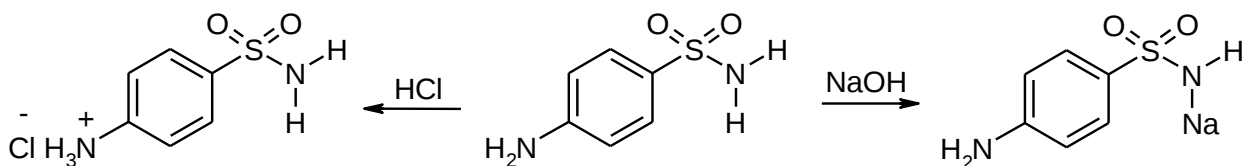


Многие сульфаниламидные препараты применяются в кислотной форме. Для получения этой формы необходимо провести кислый гидролиз: на образовавшуюся натриевую соль подействовать раствором кислоты:



Подлинность

Стрептоцид обладает амфотерными 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:

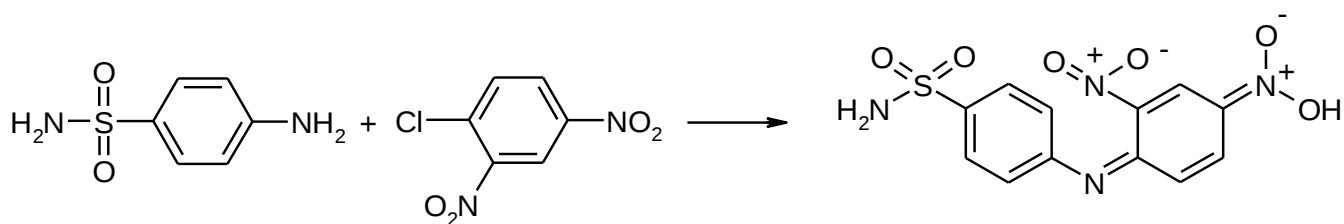


Для испытаний подлинности стрептоцида используют общие и частные реакции, обусловленные наличием функциональных.

Реакции, обусловленные ароматической аминогруппой

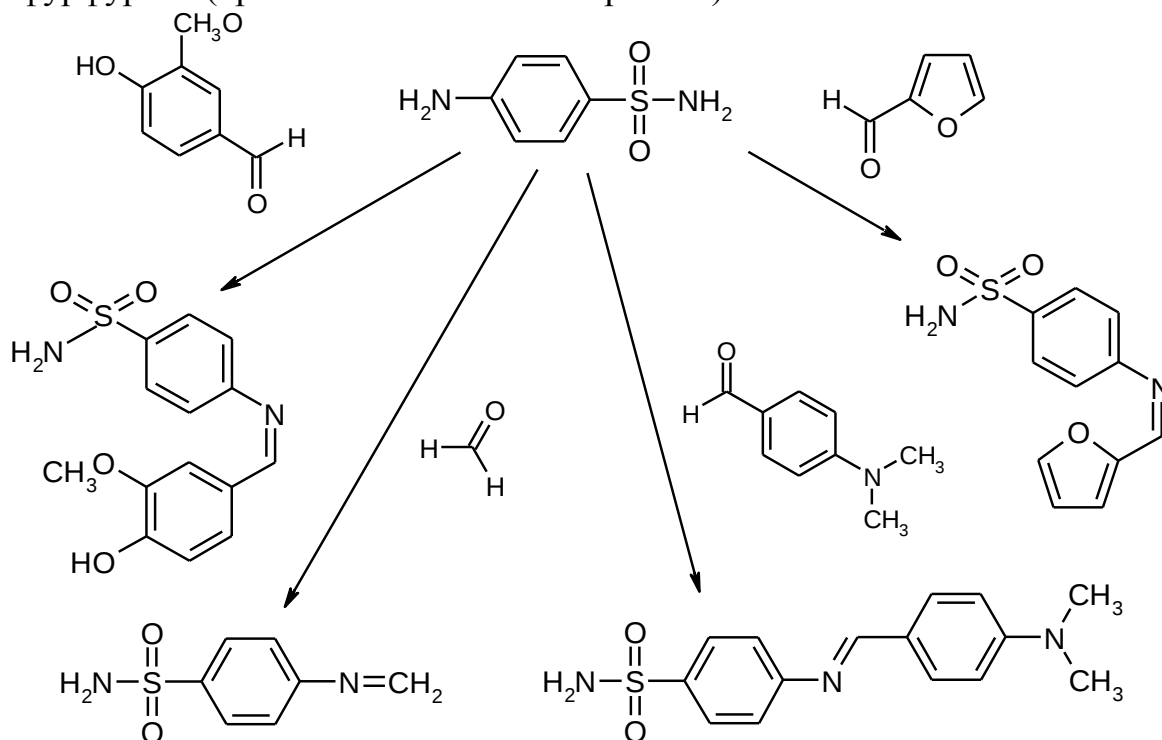
1. Реакции конденсации

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



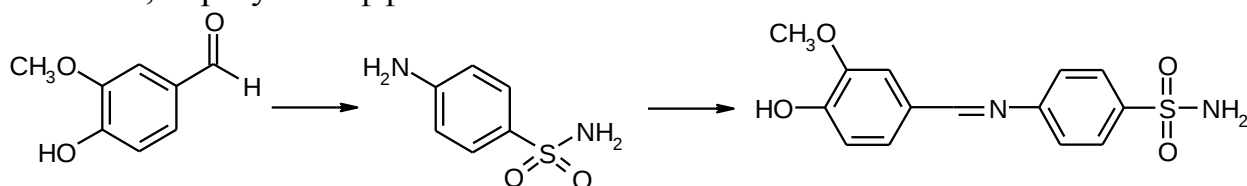
✓

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).



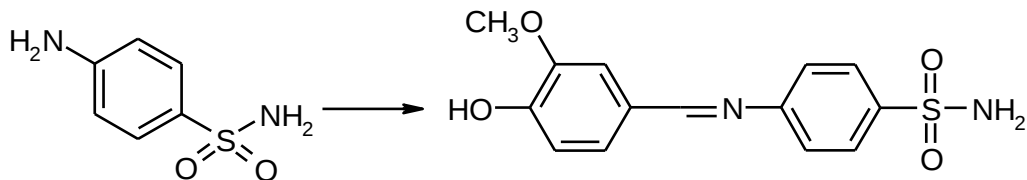
✓ Лигниновая проба

Своеобразной разновидностью реакции образования шиффовых оснований является лигниновая проба, используемая для экспресс-анализа. Она выполняется на древесине или газетной бумаге, при нанесении на которую стрептоцида 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

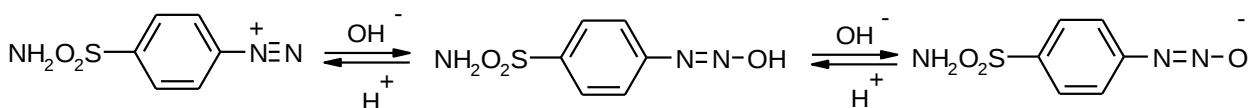


2. Реакции диазотирования и азосочетания с фенолами

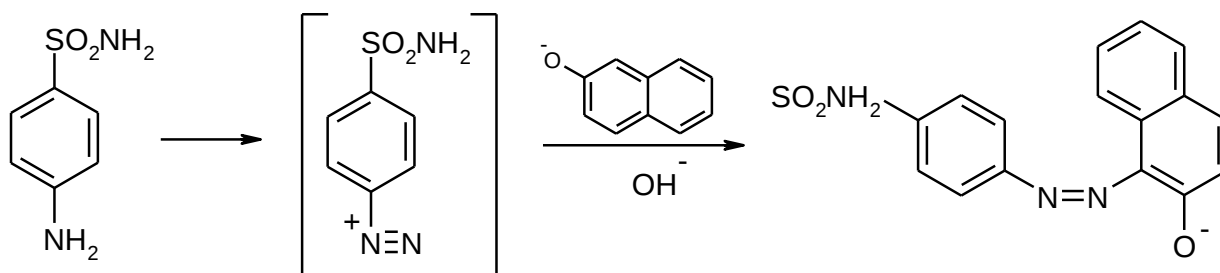
При действии на сульфамид нитритом натрия в кислой среде образуется соль диазония, которая при сочетании с различными фенолами в щелочной среде образует азокраситель. Сочетание с первичными аминами наиболее легко протекает в слабокислой среде. В сильно кислой среде (pH=1-3) образуется соль амина, которая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



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

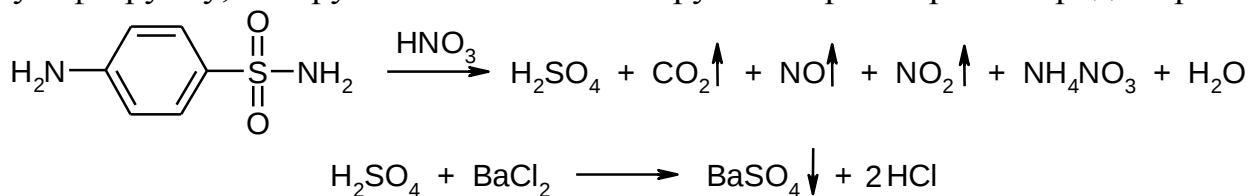


Оптимальное условие азосочетания: pH = 9. На первой стадии идёт диазотирование в среде соляной кислоты, а затем реакция азосочетания с фенолами в слабощелочной среде:



Реакции, обусловленные сульфогруппой

Стрептоцид имеет 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 ароматическим ядром

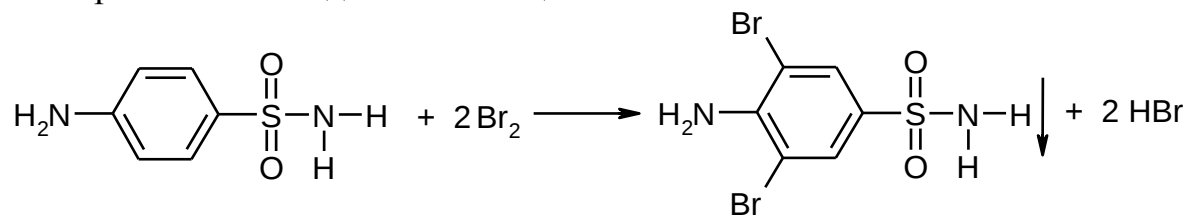
Электрофильное замещение

Имея активированное ароматическое ядро стрептоцид может: галогенироваться, нитроваться, сульфироваться.

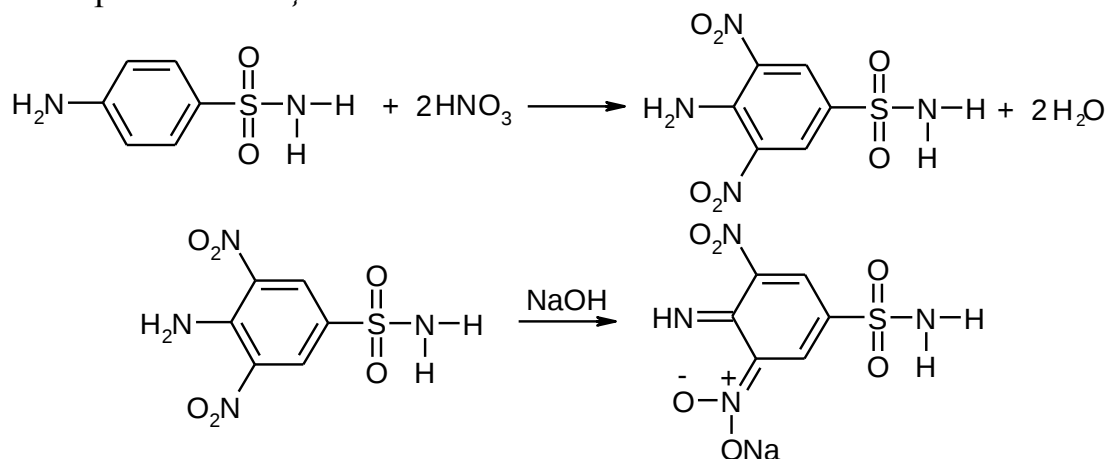
Для фармацевтического анализа имеет значение нитропроизводные, поскольку окрашены в желтый цвет, и бромпроизводные, которые не растворимы в воде и выпадают в осадок.

Аминогруппа стрептоцида – 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:



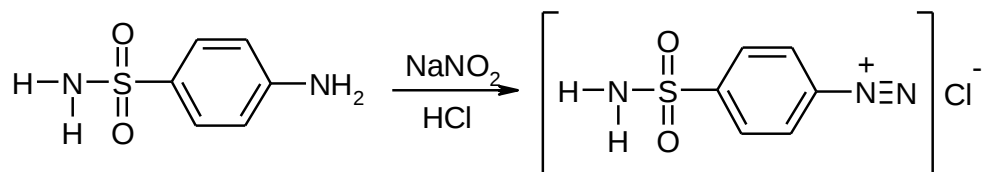
- ✓ При нитровании образуется динитропроизводное, окрашенное в жёлтый цвет. При последующем добавлении раствора щёлочи интенсивность окраски увеличивается, что происходит вследствие образования *аци-соли*:



Количественное определение

1. Нитритометрия

Этот метод рекомендуется НД для количественного определения стрептоцида, являющегося первичными ароматическими аминами. Определение основано на способности первичных аминов образовывать в кислой среде соли диазония:

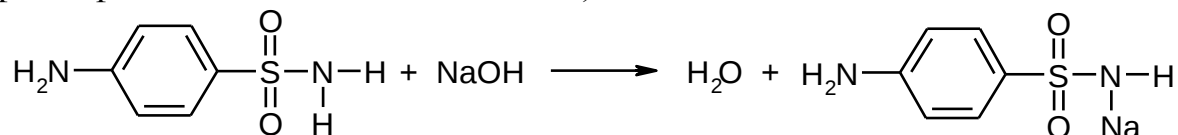


Титрант – нитрит натрия (0,1 М раствор). Титруют в присутствии KBr при 18-20 °С или при 0-10 °С. KBr катализирует процесс диазотирования, а

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.

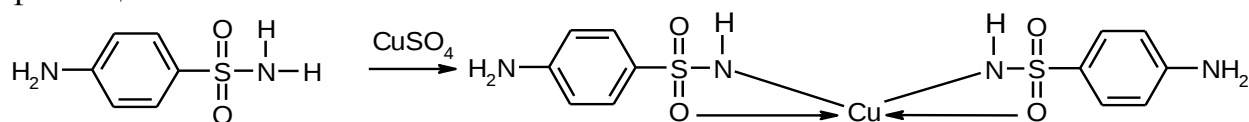
2. Нейтрализация

Используется для количественного определения стрептоцида. Метод основан на способности стрептоцида образовывать соли со щелочами (Jnd – фенолфталеин или тимоловый синий):



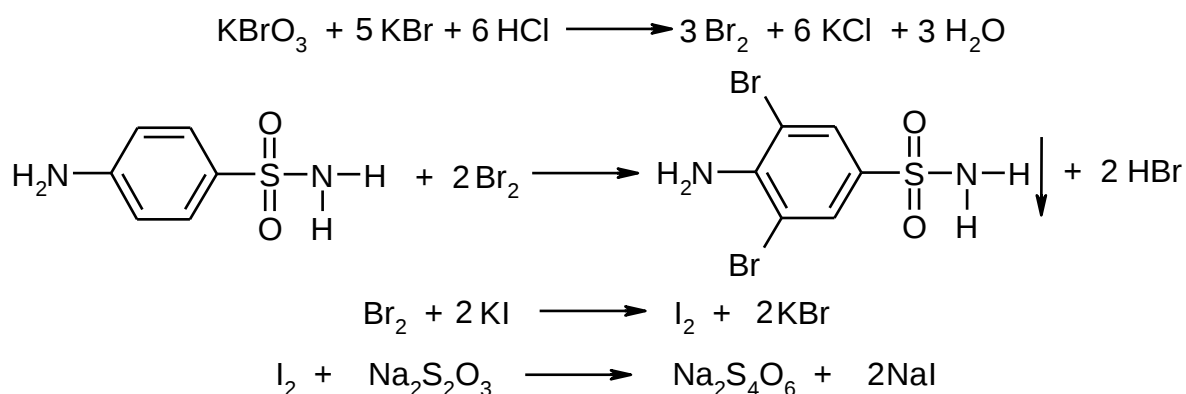
3. Куприметрия.

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



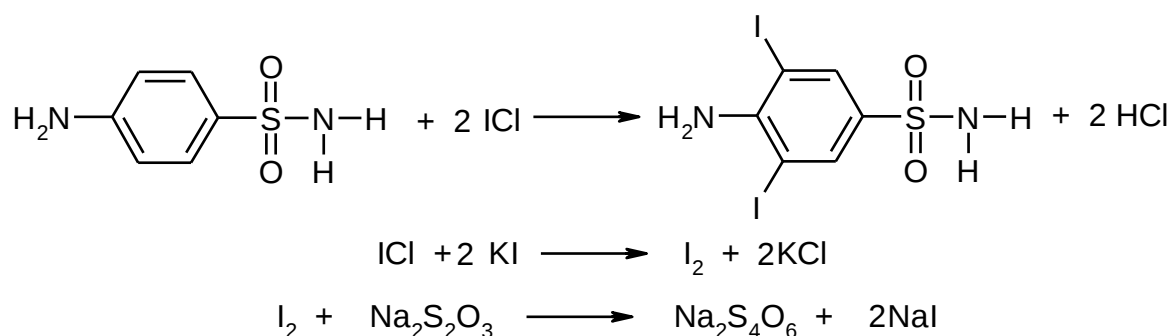
4. Броматометрия.

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



5. Йодхлорметрия.

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



6. 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.

7. Фотоколориметрический метод.

Метод основан на способности стрептоцида 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.

8. Спектрофотометрический метод.

Для стрептоцида ФС рекомендует способ измерения УФ-спектров поглощения растворов данных препаратов.

Хранение

Хранят стрептоцид по списку Б в хорошо укупоренной таре (в стеклянных банках с притёртыми пробками) в защищенном от света месте. Срок годности препарата от 3 до 10 лет.

Применение

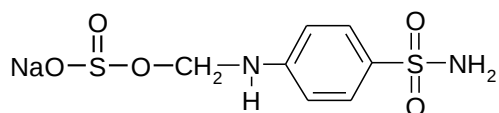
Стрептоцид относят к числу химиотерапевтических (антибактериальных) средств. Их назначают для лечения инфекционных заболеваний, вызываемых стрептококками, гонококками, менингококками, пневмококками, стафилококками, кишечной палочкой и другими инфекциями. Сульфаниламиды назначают при:

- ✓ Нокардиоз.
- ✓ Токсоплазмоз (чаще сульфадiazин в сочетании с пири-
метамином).
- ✓ Тропическая малярия, устойчивая к хлорохину
(в сочетании с пириметамином).
- ✓ Инфекционные заболевания дыхательной системы (ангина,
пневмония, бронхит, тонзиллит).
- ✓ Острые и хронические инфекции мочеполовых
путей (цистит, пиелит).
- ✓ Инфекции желудочно-кишечного тракта (энтерит,
брюшной тиф, паратиф).
- ✓ Гнойные инфекции различной локализации.
- ✓ Профилактика пред- и послеоперационных инфекций.

Побочные эффекты

Побочные эффекты сульфаниламидов могут проявляться аллерги-
ческими реакциями (чаще всего зудом и крапивницей), диспепсическими
расстройствами. Относительно часто сульфаниламиды вызывают нарушения
функций почек.

Стрептоцид растворимый *Streptocidum solubile* п-аминобензол-сульфамид

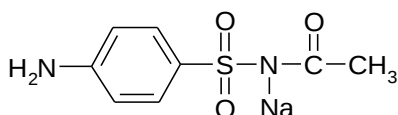


Белый кристаллический порошок, без запаха.
Хорошо растворим в воде. Практически
нерастворим в органических растворителях

- Стрептоцид растворимый не образует осадок или окрашенный раствор с
солями тяжелых металлов.
- Препарат окрашивает пламя горелки в желтый цвет.
- При нагревании препарата с концентрированной серной кислотой в
присутствии салициловой кислоты появляется малиновое окрашивание
(ауриновый краситель) (реакция).
- Выделяющийся SO_2 можно обнаружить по выделению йода при
добавлении калия йодата (реакция).
- После гидролиза, препарат дает все реакции на сульфаниламидные
препараты.
- Количественное определение – нитритометрия после омыления
(реакция).

Сульфацил-натрий Sulfacylum-natrium (Альбуцид-натрий)

n-аминобензол-сульфонилацетамид-натрий

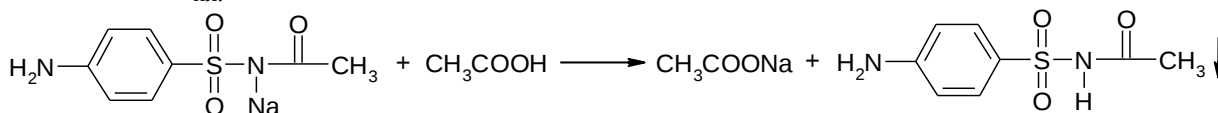


Белый кристаллический порошок, без запаха.

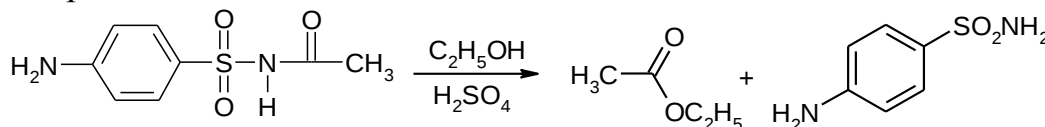
Хорошо растворим в воде.

Практически нерастворим в спирте.

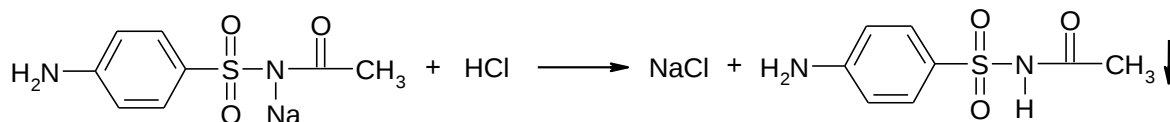
- Сульфацил-натрий с хлоридом кобальта не образует осадка, а с сульфатом меди – голубой осадок с зеленоватым оттенком.
- Препарат окрашивает пламя горелки в желтый цвет.
- Сульфацетамид натрия (альбуцид) при кислом гидролизе образует белый осадок сульфацетамида, который после высушивания должен иметь $t_{пл.} = 183^{\circ}\text{C}$:



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



- Количественное определение – нитритометрия или методом нейтрализации как соль сильного основания и слабой кислоты. (реакция).
- Натриевые соли сульфаниламидов можно титровать кислотой в спирто-ацетоновой среде. Индикатор метиловый-оранжевый. Например, альбуцид титруется по схеме:

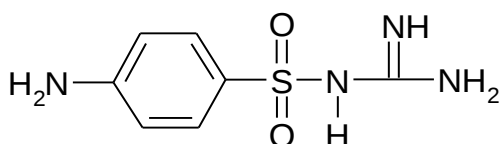


СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СУЛЬГИН, НОРСУЛЬФАЗОЛ, ЭТАЗОЛ, ФТАЛАЗОЛ

Сульгин

Sulginum

n-аминобензол-сульфонилгуанидин



Белый мелкокристаллический порошок.
Очень мало растворим в воде и в растворах
едких щелочей, мало в спирте.

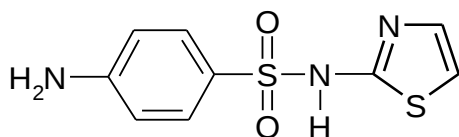
- Сульгин не образует осадок или окрашенный раствор с солями тяжелых металлов.
- Специфической реакцией на сульгин является выделение аммиака при нагревании препарата (разрушение гуанидинового остатка) и образование плава фиолетово-красного цвета.
- Сульгин дает все реакции на сульфаниламидные препараты.
- Количественное определение – нитритометрия после омыления (реакция).

Норсульфазол

Norsulfazolum

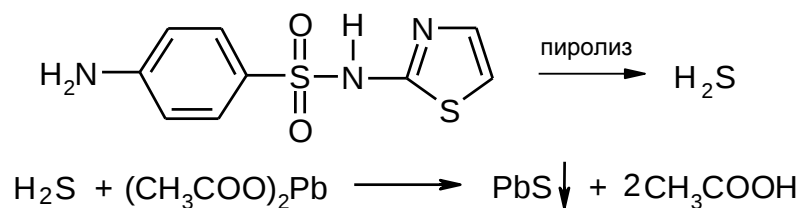
(Сульфатиазол)

2-[n-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.

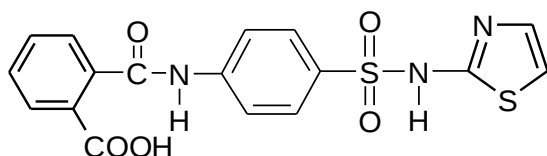
- Норсульфазол образует сиреневый осадок, переходящий в грязно-фиолетовый с раствором хлорида кобальта и грязно-фиолетовый осадок, переходящий в тёмно-лиловый с сульфатом меди.
- При пиролизическом расщеплении норсульфазола выделяется газообразный продукт, в данном случае сульфидная сера H_2S , который можно определить по запаху или по почернению фильтровальной бумаги, смоченной ацетатом свинца $Pb(CH_3COO)_2$.



- Норсульфазол дает все реакции на сульфаниламидные препараты.
- Количественное определение – нитритометрия после омыления (реакция).

Фталазол Phthalazolum

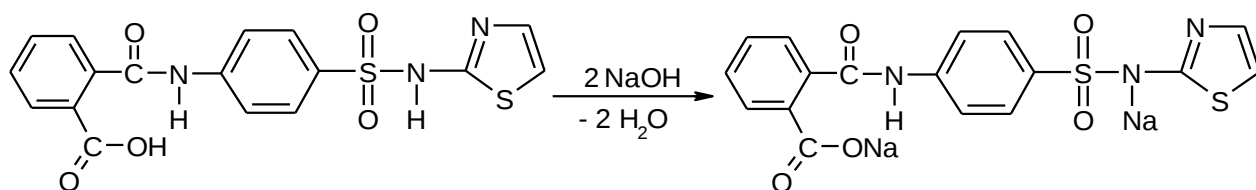
2-[п-фталиламино-бензолсульфамидо]-тиазол



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.

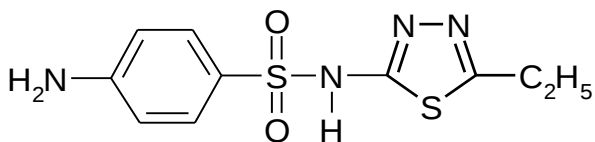
- Фталазол не образует осадок с раствором хлорида кобальта и образует грязно-зеленоватосерый осадок, с сульфатом меди.
- После омыления с раствором соляной кислоты препарат дает все реакции на сульфаниламидные препараты.
- Остаток фталевой кислоты подтверждается образованием ярко-зелёной флюоресценции раствора при нагревании с концентрированной серной кислотой.
- Количественное определение – кислотно-основное титрование в неводных средах:

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:



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.

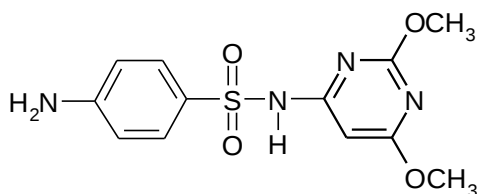
- Этазол образует белый осадок с раствором хлорида кобальта и Травенисто-зелёный осадок, переходящий в темно-зелёный с сульфатом меди.
- При пиролизе выделяется сероводород, дающий черный осадок с ацетатом свинца.
- Этазол дает все реакции на сульфаниламидные препараты.
- Количественное определение – нитритометрия.

СУЛЬФАНИЛАМИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ
ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

СУЛЬФАДИМЕТОКСИН, СУЛЬФАЛЕН. СУЛЬФАМЕТОКСАЗОЛ

Сульфадиметоксин
Sulfadimethoxinum

4-[п-аминобензол-сульфамидо]-2,6-метоксипиримидин

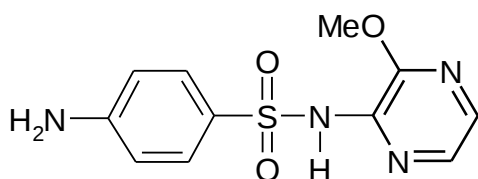


Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленной хлористоводородной кислоте и растворах едких щелочей.

- Сульфодиметоксин образует светло-зелёный осадок с раствором хлорида кобальта и розово-малиновый осадок с сульфатом меди.
- Сульфодиметоксин дает все реакции на сульфаниламидные препараты.
- Количественное определение – нитритометрия.

Сульфален Sulfalenum

2-[п-аминобензол-сульфамидо]-3-метоксипиразин

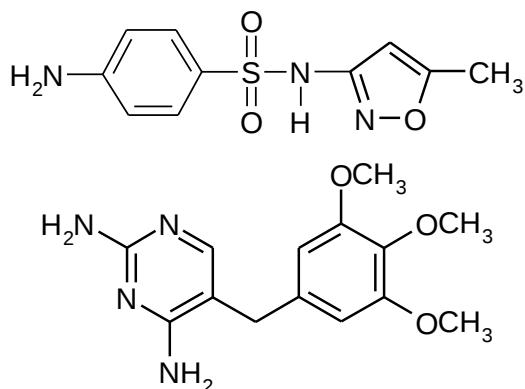


Белый или белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте, легко – в разбавленной хлористоводородной кислоте и растворах едких щелочей.

- Сульфален образует голубое окрашивание с раствором хлорида кобальта и грязно-зелёное окрашивание раствора, переходящее в зеленовато-голубое с сульфатом меди.
- Сульфален дает все реакции на сульфаниламидные препараты.
- Количественное определение – нитритометрия.

Ко-тримоксазол Co-Trimoxazole (Бисептол)

Комбинированный препарат,
содержащий два действующих вещества:
сульфаметоксазол и триметоприм



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.