

la preparatul respectiv.

Bibliografie

1. Введение в методы культуры клеток, биоинженерии органов и тканей / Под ред. В. В. Новицкого, В. П. Шахова. Томск, 2004; 165-167.
2. Даутова ЗА. Разработка и применение новых препаратов ранозаживляющего и антибактериального действия в офтальмологии: Автореф. дисс.... д-ра мед. наук. Уфа. 2000;32.
3. Рабсон А, Роит А, Делвз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. М. 2006.
4. Тарасова ЛН, Кудряшева ЮИ. Новые технологии в лечении язвы роговицы: науч.-практич. конф. Москва. 2005;673-678.
5. Труфанов СВ. Актуальные вопросы офтальмологии. Всероссийская науч. конф. молодых ученых. Москва. 2006;68-70.
6. Шаимова ВА. Гнойные язвы роговицы (клиника, диагностика, лечение): Дисс. канд. мед. наук. Челябинск. 1999;148.
7. Груша ЯО, Каспаров АА, Киселева ТН, и др. Комбинированное хирургическое лечение язвы роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2008;6(124):57-59.
8. Лазук ВА, Малшконян ВР, Варнаков СИ, и др. Анализ структуры офтальмологических больных, получавших высокотехнологичные

(дорогостоящие) виды медицинской помощи в лечении глазных болезней. *РАМН*. 2006;61-63.

9. Козлов ВА. Некоторые аспекты проблемы цитокинов. *Цитокины и воспаление*. 2002;1 (1):5-8.
10. Симбирцев АС. Цитокины: классификация и биологические функции. *Цитокины и воспаление*. 2004;3(2):16-22.
11. Parmar P, Salman A, Kalavathy TM, et al. Microbial keratitis at extremes of age. *Cornea*. 2006;25(2):153-158.

Cornelia Ceban, oftalmolog, doctorand

Catedra Oftalmologie

USMF „Nicolae Testemițanu”

Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel.: 205528

Recepționat 21.01.2010

Исследование химической структуры новых сульфаниламидных препаратов методом термогравиметрии

Н. Т. Окопная, Л. Д. Озол, В. В. Ремиш

Международный независимый университет Молдовы

Кафедра технологии и анализа лекарственных и косметических препаратов

N. T. Okopnaia, L. D. Ozol, V. V. Remish

The Thermogravimetric Analysis of the Chemical Structure of New Sulfonamides

Using thermogravimetric analysis, the authors examined the structural formula of synthesized sulphonamide and the mechanism of its thermolysis. Compared to n-aminobenzene-sulfonamide-2,6-dimethoxypyrimidine-4, by reduction of the phenylen radical, the new drug was produced at lower temperatures in the range of 180-200°C, explained by the influence of the new structure and chemical composition of the synthesized sulfonamide.

Key words: thermogravimetric analysis, sulfonamides, chemical structure

Реферат

С целью исследования химической структурной формулы новых сульфаниламидных препаратов авторы использовали термогравиметрический метод. Сравнивая известный препарат n-аминобензолсульфамид-2,6-диметоксиимидазин-4 с восстановленным фенолен радикалом и новый, полученный в интервале температур 180-200°, подтверждает действие новой структуры и химический состав синтезированного сульфаниламида.

Ключевые слова: термогравиметрический метод, сульфаниламиды, химическая структура.

В последние годы растет количество исследований, посвященных синтезу и изучению новых биологически активных соединений, что говорит о значении и важности данного вопроса. Не менее важными являются вопросы, связанные с химической структурой лекарств, их физико-химическими свойствами, так как именно они лежат в основе взаимодействия с разными рецепторными системами.

Для анализа и исследования структуры и свойств органических соединений, наряду с химическими, ши-

роко используются физико-химические методы, такие как: ИК, УФ, ЯМР и ПМР спектроскопия, термический анализ.

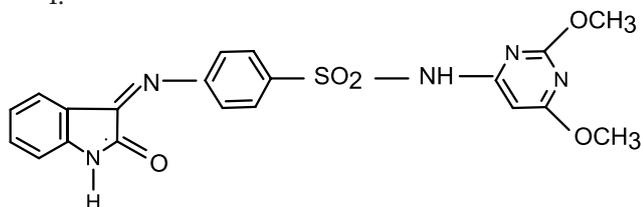
Целью данной работы является выяснение возможности применения термогравиметрического метода для изучения структуры и условий синтеза новых сульфаниламидных препаратов с заданными свойствами.

Термический анализ исследуемых соединений проводили на дериватографе ОД-102 системы Паулик-Паулик-Эрдей в интервале температур от 20 до 1000°C

в атмосфере воздуха. Эталонном служил Al_2O_3 , скорость повышения температуры составляла $5^\circ C$ в минуту. Навеска образцов составляла 100 мг. Чувствительность ДТС – 1/3; ТС – 1/3; ТС – 100 мг делений.

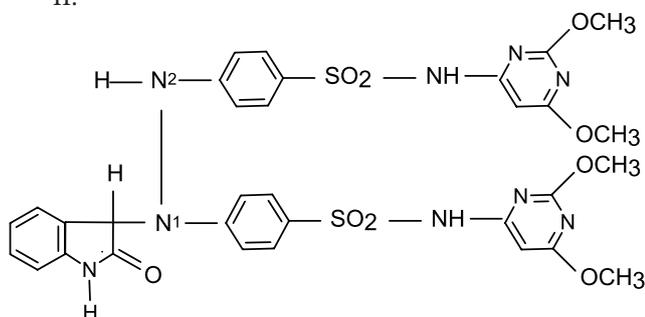
В условиях проведенного синтеза могло образоваться соединение с двумя структурными химическими формулами:

I.



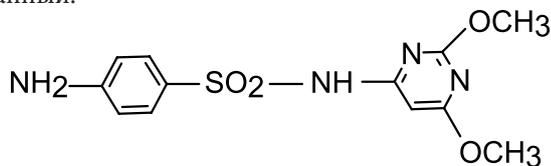
N' -(3-оксиндолил)-(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил или

II.



N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил].

Для сравнения был выбран препарат с известной химической структурой, а именно, *p*-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4, который содержит в молекуле такой же составной фрагмент, что и синтезированный:



В результате проведенных исследований, с помощью термогравиметрического метода, доказана структурная формула синтезированного сульфамидного препарата.

Препарат представляет собой N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил].

Термолиз препарата протекает с одновременным образованием новых химических соединений в интервалах температур от 180 до $240^\circ C$, от 475 до $530^\circ C$ и от 530 до $590^\circ C$.

Интервал температур отрыва фенольного радикала из N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил], по сравнению с температурным интервалом его отрыва из молекулы *p*-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина-4, смещен в область низких значений на $180 - 200^\circ C$.

В интервале температур от 240 до $365^\circ C$ отщепля-

ются сразу два радикала 6-метокси-4-аминопиримидин из состава молекулы препарата.

Полученные результаты показывают взаимное (в некоторых случаях существенное) влияние радикалов и групп атомов, а также структуры на температуру и механизм термолиза сульфаниламидных препаратов.

Термогравиметрический метод в сочетании с другими химическими и физико-химическими методами может быть использован в исследованиях индивидуальных медицинских препаратов для определения и уточнения химического состава и структурных формул их молекул.

На кривой ДТА термограммы синтезированного сульфаниламида (рис.1) видны семь термических эффектов, расположенных в интервалах температур: от 70 до $120^\circ C$, от 120 до $180^\circ C$, от 180 до $240^\circ C$, от 240 до $365^\circ C$, от 365 до $475^\circ C$, от 475 до $530^\circ C$, от 500 до $530^\circ C$. Первый эндоэффект ($70-120^\circ C$) имеет максимум при $105^\circ C$. Ему соответствуют потери массы (кривая TG), равные $11,0\%$. Расчет массовой доли всех составных фрагментов по структурным формулам I и II показал, что наиболее близкая величина $10,1\%$ находится у фенольного радикала с молярной массой 76 г/моль (табл. 1).

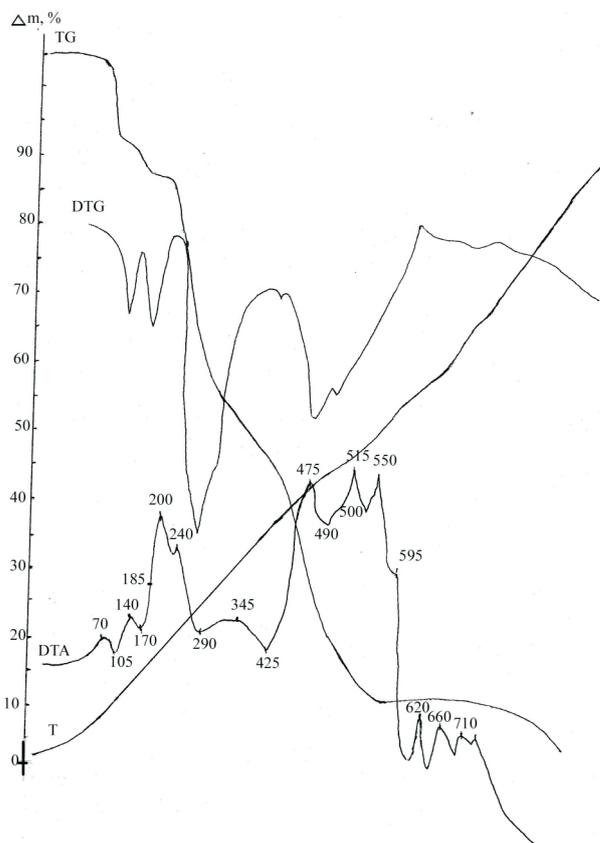
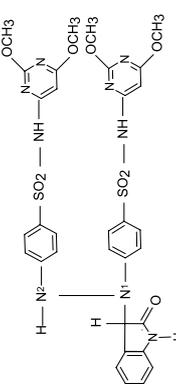


Рис. 1. Дериватограмма N' -(3-оксиндолил)- N^1,N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминсульфафенил].

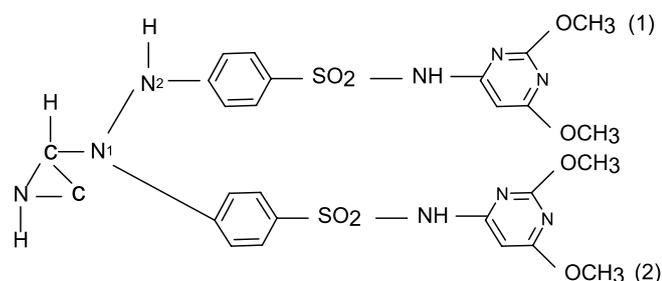
Второму эндоэффекту ($120-180^\circ C$) с максимумом при $170^\circ C$ на кривой TG соответствуют потери $4,1\%$, что практически совпадает с массовой долей $4,3\%$, найденной расчетным путем для метоксидной группы формулы II.

Результаты термогравиметрического анализа
N'(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис[(2,6-диметоксипиримидин-4)аминосурфафенил]

Структурная формула	Термический эффект	Температурный интервал, T, °C	Температура максимума °C	Убыль массы, %		Масса, моль	Соответствует отрыву фрагмента
				полученная	рассчитанная		
 <p>M = 749 Г/моль</p>	I эндо-	70-120	105	11,0	10,2	76	C ₆ H ₄ -фенилен
	II эндо-	120-185	170	4,5	4,2	31	-OCH ₃
	III термоэффект экзо- эндо-	185-240	200 230	4,0	4,2	31	-OCH ₃
	IV эндо-	240-265	290	32,0	32,5	244	2(-NH-C ₄ H ₂ N ₂ -OCH ₃) 6-метокси- 4-аминопиримидин
	V эндо-	365-475	415	18,5	18,6	140	-C ₆ H ₄ SO ₂₍₁₎ сульфафенил
	VI термоэффект эндо- экзо-	475-530 475-500 500-530	490 515	18,5	18,6	140	-C ₆ H ₄ SO ₂₍₂₎
	VII термоэффект эндо- экзо-	530-590 530-543 543-590	535 550	4,5	3,8	28	N ₂
	остаток	590-920*	7	7,0	7,0	57	C ₂ H ₃ NO

* - Температура полного термолитиза соединения.

В интервале от 180 до 240°C на кривой термического анализа виден термоэффект, свидетельствующий о протекании в системе двух процессов: первый, сопровождающийся выделением теплоты, а второй – поглощением. Максимум экзоэффекта расположен на кривой (ДТА) при температуре 200°C, а максимум эндоэффекта – при 230°C. Данные результаты говорят о том, что в образце при 200°C происходит процесс образования новой химической связи, вероятнее всего, между атомами углерода и азота, которые характеризуются ненасыщенными связями, образованными после отщепления фениленового радикала:

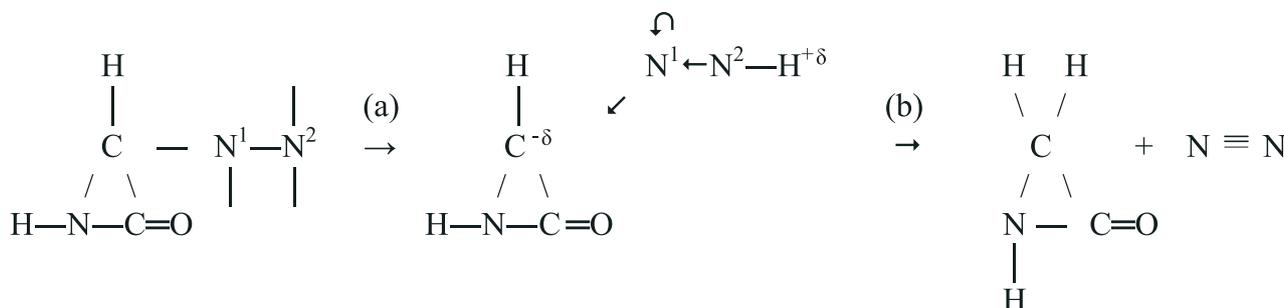


Параллельно при температуре от 180 до 240°C протекает процесс отрыва второй метоксильной группы (2) от второго пиримидинового фрагмента молекулы. С наибольшей скоростью отрыв химической связи происходит при температуре 230°C, на кривой TG потери массы при этом составляют 4,0%, что совпадает с вычисленными 4,1%. О том, что эта метоксигруппа отрывается от второго

пиримидинового радикала можно судить по результатам, полученным при рассмотрении следующего, четвертого термического эффекта, который протекает в интервале от 240 до 365°C. По виду кривой ДТА можно говорить о меньшей скорости протекающих процессов в данных условиях по сравнению с процессами, протекающими при более низких температурах. Максимум эффекта при этом находится при 290°C. Проведенные расчеты и полученные экспериментальные данные подтверждают тот факт, что при 240 – 365°C происходит отрыв сразу двух групп 6-метокси-4-аминопиримидина с молярной долей равной 32,5%. Дальнейшее повышение температуры приводит к потере массы, равной 18,5%, что совпадает с молярной долей сульфаниламидного радикала. Максимальная скорость отрыва данного радикала от молекулы достигается при 425°C.

В следующем интервале температур (475 – 530°C) на дифференциальной кривой термического анализа расположен термоэффект, состоящий из эндоэффекта (475 – 500°C) с максимумом при 490°C и экзоэффекта (500 – 530°C) с максимумом при 515°C. На протяжении всего интервала от 475 до 530°C кривая TG плавно и непрерывно изменяет свой угол наклона. Потеря массы при этом составляет 18,5% от общей молярной массы 749 г/моль (структура II). Эта величина совпадает с рассчитанной теоретическим путем и соответствует отрыву второго сульфафенильного радикала с молярной массой 140 г/моль.

Наблюдаемый нами экзоэффект показывает, что происходит образование нового химического соедине-



ния. При этом энергия образования химической связи по абсолютной величине больше энергии, поглощаемой при разрыве второй сульфанильной группы (при 475 – 500°C). Механизм протекающего процесса, вероятнее всего, является следующим: после отрыва сульфанильной группы в оставшемся радикале (а) между атомами азота $>\text{N}^1-\text{N}^2<$ образуется еще одна связь (схема б). При этом выделяемая тепловая энергия фиксируется на кривой ДТА в виде экзоэффекта с максимумом при 515°C.

В результате притягивания электронного облака к атому углерода связь $\text{C}-\text{N}^1$ ослабляется и, в конечном итоге, разрывается. Острому пику экзоэффекта предшествует незначительный перегиб, расположенный практически горизонтально, что говорит о компенсации при данных условиях (500 – 505°C) энергий, параллельно протекающих процессов – разрыв одной химической связи и образование новой химической связи.

Начиная с температуры 530°C и вплоть до 595°C, происходят еще два параллельно протекающих процесса: разрыв химической связи $\text{C}-\text{N}^1$ и образование новых соединений N_2 и $\text{C}_2\text{H}_3\text{NO}$. Разрыв химической связи $\text{C}-\text{N}^1$ и образование N_2 протекают с максимальной скоростью при различных температурах, а именно, при 535°C и 550°C соответственно. Этим температурам соответствуют пики термических эффектов. На кривой TG убыль массы проявляется одним общим отрезком для обоих термических эффектов и составляет 4,5%. Это позволяет полагать, что по мере того, как разрывается связь $\text{C}-\text{N}^1$, возбужденные атомы азота взаимодействуют между собой, образуя газообразный продукт N_2 , который и выделяется.

При 590 – 710°C кривая TG занимает горизонтальное положение и выражает массу остатка термолитизации сульфамидного соединения равную 7,0%. Начиная с 710°C и до 920°C, кривая плавно снижается до нуля, что говорит о полном термолитизе исследуемого вещества.

Сравнение данных термограммы и расчетных, которые были получены с учетом структур типа I и типа II, выявило хорошую корреляцию между экспериментальными и расчетными данными по структуре типа II. На основании этих результатов были сделаны выводы о том, что в условиях синтеза образовалось сульфамидное соединение N^1 -(3-оксиндолил)- N^1, N^2 -бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4) аминосульфанил], структурная формула которого представлена схемой II.

Для того, чтобы выяснить в какой степени оказывают взаимное влияние составные компоненты на энергию их связи в молекуле данного соединения, были проведены

сравнительные термогравиметрические исследования аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидина-4. На термограмме данного препарата, представленной на рис. 2, проявляются пять термических эффектов.

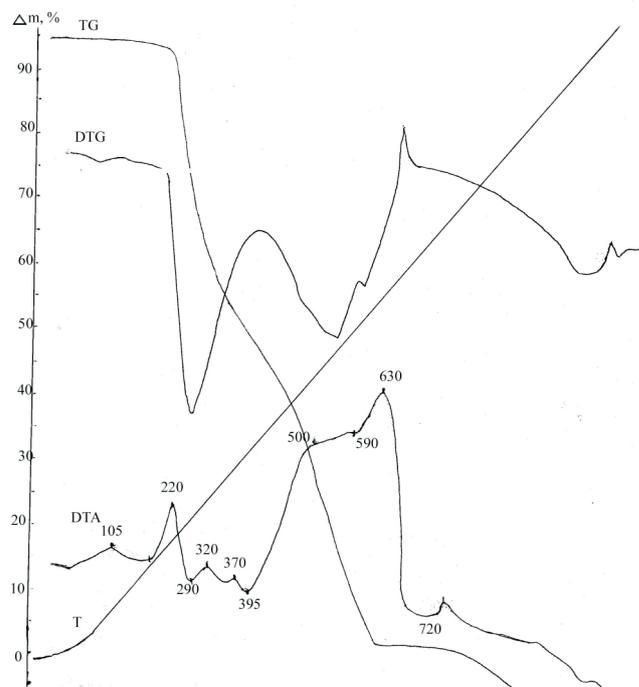


Рис. 2. Дериватограмма пара-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4.

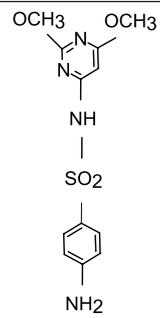
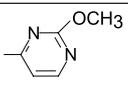
Первый эффект проявляется в интервале от 100 до 250°C максимально при 190°C. Потери массы составляют 5,0%, что соответствует отрыву группы NH_2 с молярной массой 16 г/моль.

Второй эндоэффект на кривой ДТА (250 – 320°C) с максимумом при 290°C сопровождается более значительными потерями массы, равными 25,0%. Кривая TG резко направляется к оси абсцисс. Расчеты показали, что такие потери соответствуют фениленовому радикалу с молярной массой 76 г/моль (табл. 2).

Потери массы, сопровождающие третий эндоэффект, имеющий место в интервале от 320 до 370°C максимально, при 345°C составляют 10,5%. Такая величина массовой доли совпадает с расчетными данными и соответствует отрыву метоксильного радикала – OCH_3 .

Четвертый термический эффект (370 – 500°C) сопровождается, как и первые три эффекта, поглощением теплоты. Следовательно, в данном случае, как и в

Результаты термогравиметрического исследования пара-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4

Структурная формула	Термический эффект	Интервал температуры термоэффекта ΔT, °C	Температуры максимума, T, °C	Убыль массы, %		Масса, г/моль	соответствует отрыву фрагмента
				найдено	вычислено		
 M=310 г/моль	I эндо-	110 – 250	190	5,0	5,1	16	NH ₂ -амин
	II эндо-	250 – 320	290	25,0	24,5	76	C ₆ H ₄ -фенилен
	III эндо-эндо-	320 – 370	345	10,0	10,0	31	-OCH ₃ - метокси
	IV эндо-	370 – 500	380	21,0	20,6	64	SO ₂
	V эндо-	500 – 630	590	34,0	34,8	108	 2-метоксипиримидин-4
	остаток	630 – 870		5,0	4,8	15	NH-амид

предыдущих, происходит деструкция препарата. Убыль массы при этом равна 20,5%. Расчеты показали, что в молекуле препарата 20,5% составляет мольная доля SO₂. Процесс отрыва SO₂ от молекулы достигает максимума при 390°C.

Пятый термический эффект начинается при 500°C и заканчивается при 630°C.

В этом интервале температур остаточная масса препарата изменяется на 34,5%. Это указывает на отрыв радикала 2-метоксипиримидин-4 от амидной группы. Мольная доля 2-метоксипиримидин-4 составляет 35,5%, что практически совпадает с найденными на термограмме данными. Остаток соответствует амидному радикалу, который сохраняется до 860°C.

Таким образом, сравнивая полученные результаты исследуемых препаратов, можно заключить следующее: в препарате *n*-аминобензолсульфамидо-2,6-диметоксипиримидин-4 энергия связи фениленового радикала выше, чем в N¹-(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминосульфанил], поэтому фениленовый радикал отрывается от состава молекулы при более высокой температуре. Одновременно наблюдается и смещение температур отрыва метоксильных групп в синтезированном препарате в область более низких величин, что, несомненно, является результатом взаимного влияния составных компонентов.

Выводы

1. С помощью термогравиметрического метода доказана структурная формула синтезированного сульфамидного препарата. Препарат представляет собой N¹-(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминосульфанил].

2. Термолиз препарата протекает с одновременным образованием новых химических соединений в интервалах температур от 180 до 240°C, от 475 до 530°C и от 530 до 590°C.

3. Интервал температур отрыва фениленового радикала из N¹-(3-оксиндолил)-N¹,N²-бис-[(2,6-диметоксипиримидин-4)-аминосульфанил], по сравнению с

температурным интервалом отрыва от молекулы *n*-аминобензолсульфамид-2,6-диметоксипиримидин-4, смещен в область более низких значений на 180-200°C.

4. В интервале температур от 240 до 365°C отрывается сразу два радикала 6-метокси-4-аминопиридин из состава молекулы препарата.

5. Полученные результаты показывают взаимное (в некоторых случаях существенное) влияние радикалов и групп атомов, а также структуры на температуру и механизм термолиза сульфамидных препаратов.

6. Термогравиметрический метод в сочетании с другими химическими и физико-химическими методами может быть использован в исследованиях индивидуальных медицинских препаратов для определения и уточнения химического состава и структурных особенностей их молекул.

Литература

1. Трус НВ, Чичиро ВЕ, Боковикова ГН. и др. Анализ и стандартизация сульфамидных препаратов. *Хим.-фарм. журнал.* 1992;2:72.
2. Скалабан ТД, Скачилова СЯ, Волкова ДИ. и др. Противомикробные сульфамиды. *Хим.-фарм. журнал.* 1984;10:1263.
3. Неутодова НП, Гейтман ИЯ, Кивман ГЯ. Основные направления изучения связывания сульфаниламидов в крови. *Хим. фарм. журнал.* 1979;6:15.
4. Жунгиету ГИ, Граник ВГ. Основные принципы конструирования лекарств. Кишинев: Издательско-полиграфический комплекс Государственного университета Молдовы, 2000;352.
5. Сенов ПЛ. *Фармацевтическая химия.* М.: Медицина. 1971;543.
6. Bulic D. *Vesti. Sloven Kem. drus.* 1986;33:71-73.
7. Tomakova H, Vasatova M, Luka J. *Analyt. Lett.* 1988;21(12):2227-2240.
8. Трохимчук ВВ, Рябых ЛД, Алексеев ВВ и др. *Фармация.* 1988;37(2):36-39.
9. Chiang H, Chehieu Chung-Hsin. *J.Chem. Soc.* 1978;26(3):116.
10. Лыу, Ван Бой, Барва, Н. Хамдан, Ал-Евайсат. Термическое поведение некоторых N,N-диметилтиоуреидобензойных кислот *Anale Științifice ale Univ. de Stat din Moldova, Seria "Științe chimico-biologice",* Chișinău. 1998;215.

Corresponding author

Vladimir Remish, M.D., Ph. D., Professor

Chairman of Department of Technology and Analysis of Pharmaceuticals and Cosmetics

International Free University of Moldova

Chisinau, MD-2012

52, Vlaicu Parcalab Street

Republic of Moldova

Tel.: 225548

E-mail: rem777@mail.md

Manuscript received December 7, 2009; revised manuscript April 06, 2010