

## СТРУКТУРА СЕРЕБРЯНЫХ СОЛЕЙ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Н. С. Скосырева, О. А. Мельникова, А. Ю. Петров

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России

Поступила в редакцию 26.07.2016 г.

**Аннотация.** Представлены результаты изучения структуры сульфаниламидных препаратов и серебряных солей, синтезированных на их основе, методом ИК-спектроскопии. Рассмотрены частоты характеристических колебаний связей исследуемых соединений. На основании полученных данных предложена структура серебряных солей сульфаниламидных препаратов.

**Ключевые слова:** ИК-спектроскопия, серебряные соли сульфаниламидных препаратов.

**Abstract.** The results of the study of the structure of sulfonamides and silver salts synthesized based on them, by IR spectroscopy, are presented. The frequencies of the characteristic bond stretching of the test compounds are considered. A structure of the silver salts of sulfonamides, based on the data analysis, is presented.

**Key words:** IR-spectroscopy, silver salts of sulfonamides.

Ежегодно в России регистрируется более 12 млн больных с инфицированными ранами, ожогами разной степени тяжести, местными гнойными процессами. На сегодняшний день для лечения данных заболеваний широко используются препараты для наружного и местного применения на основе серебряных солей сульфаниламидных препаратов (сульфадиазина и сульфатиазола), оказывающие длительное антимикробное действие, обусловленное тем, что олигодинамическое бактериостатическое и бактерицидное действие серебра дополняется противомикробным эффектом сульфаниламида. Кроме того, указанные лекарственные вещества обладают хорошей биодоступностью. Однако в Российской Федерации ни данные препараты, ни фармацевтические субстанции, входящие в их основу, не производятся.

Учитывая потребность в указанном классе лекарственных препаратов отечественного производства, на базе кафедры фармации УГМУ были синтезированы серебряные соли сульфадимидина (фармацевтическая субстанция «Аргамид» с содержанием серебра от 27.7 % до 28.2 %) и сульфадиметоксина (фармацевтическая субстанция «Аргамид лонг» с содержанием серебра от 25.6 % до

26.0 %), обладающие противомикробным и ранозаживляющим действием (Приоритетная справка на выдачу патента № 2015153574 от 14.12.2015).

В современном фармакопейном анализе для изучения структуры вновь синтезированных и уже существующих лекарственных веществ широкое применение находят физико-химические методы (ИК-, ЯМР-, Масс- спектрометрия и др.). В связи с этой задачей данной работы являлось исследование структуры синтезированных серебряных солей методом ИК-спектроскопии.

### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА И ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве объектов исследования использовались субстанции: сульфадимидин (ЛСР-000140/09), сульфадиметоксин (ЛСР-000140/09), и синтезированные серебряные соли вышеуказанных субстанций.

Для регистрации спектров использовался ИК-Фурье спектрометр BrukerAlpha (BrukerOptikGmbH, Германия) с разными модулями. Для исследования использовалась приставка однократного горизонтального наружного полного внутреннего отражения (Есо-ART) с кристаллом ZnSe (область прозрачности 0.5-20 мкм, показатель преломления  $n = 2.42$ ). Параметры за-

писи спектров: диапазон от 4000–400 см<sup>-1</sup> (разрешение 1 см<sup>-1</sup>).

Обработку спектров осуществляли с использованием программы OPUS 7.2.139.1294. Интерпретацию спектров проводили в соответствии с литературными данными [1, 2].

Получение спектров проводили согласно следующей процедуре: первоначально регистрировали эталонный ИК-спектр. Образец в виде порошка помещали на кристалл, прижимной винт приближали к зоне с кристаллом и медленно равномерно опускали его для создания требуемого давления на образец. Затем снимали ИК-спектр с пробой. Отношение их Фурье образов дало спектр пропускания пробы.

Экспериментальные исследования были проведены с помощью научно-технической базы Уральского Федерального Университета им. Б.Н. Ельцина.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исходные субстанции сульфаниламидных препаратов, которые использовались для синтеза серебряных солей, имеют в своей структуре общий сульфаниламидный фрагмент и отличаются лишь природой радикала (таблица 1).

В результате исследования ИК-спектров объектов исследования, все экспериментально полученные данные (характеристические частоты ИК-спектров) были сведены в единую таблицу (таблица 2), где молекула сульфаниламида была обозначена как лиганд (L), где L<sub>1</sub> – сульфадимидин (его серебряная соль – L<sub>1</sub>-Ag) и L<sub>2</sub> – сульфадиметоксин (L<sub>2</sub>-Ag – соль сульфадиметоксина с серебром).

Ниже более подробно рассмотрены частоты характеристических колебаний связей у исходных сульфаниламидов и то, как изменяется интенсив-

Таблица 1.

Структурные формулы исследуемых сульфаниламидных препаратов

Наименование	Общий фрагмент	R =
Сульфадимидин		
Сульфадиметоксин		

Таблица 2.

Отнесение основных ИК-полос свободных лигандов и их солей с серебром Ag (I)

Лиганд (L) / соль (L-Ag)				Отнесение частот	Примечание
L <sub>1</sub>	L <sub>1</sub> -Ag	L <sub>2</sub>	L <sub>2</sub> -Ag		
Частота, см <sup>-1</sup>					
3440.40	3426.46	3447.80	3421.71	$\nu_{as}(\text{NH}_2)$	Валентные асимметричные колебания <sup>4</sup> NH <sub>2</sub> -группы
3338.73	3356.37	3344.75	3356.89	$\nu_{sy}(\text{NH}_2)$	Валентные симметрические колебания <sup>4</sup> NH <sub>2</sub> -группы
3233.03	3248.88	3224.41	3259.48	$\nu(\text{NH})$	Валентные колебания <sup>1</sup> NH-группы
1638.60	1639.00	1650.27	1644.97	$\delta(\text{NH}_2)$	Деформационные колебания <sup>4</sup> NH <sub>2</sub> -группы
1592.78	1598.55	1584.98	1592.31	$\gamma(\text{arC-C})$	Скелетные колебания бензольного цикла
1505.51	1502.52	1504.23	1504.44		
1546.59	1555.57	1550	1544.18	$\gamma(\text{arC-N-C})$	Скелетные колебания пиримидинового цикла
1300.13	1245.40	1350.36	1361.96	$\nu_{as}(\text{SO}_2)$	Валентные асимметричные колебания SO <sub>2</sub> -группы
1143.38	1138.51	1139.90	1141.35	$\nu_{sy}(\text{SO}_2)$	Валентные симметрические колебания SO <sub>2</sub> -группы
970	980	986	990	$\delta \text{ оор}(\text{arC-H})$	Деформационное внеплоскостное колебание связей C-H бензольного кольца
862	860	874	876		

ность данных частот при образовании серебряных солей.

Как видно из Рис. 1, для сульфадимидина (1) характерным является наличие полос, соответствующих валентным колебаниям первичной ароматической аминогруппы ( $^4\text{NH}_2$ -группы): ассиметричным при  $3440.40\text{ см}^{-1}$  и симметрическим при  $3338.73\text{ см}^{-1}$ . Для данной группы характерно также деформационное колебание при  $1638.60\text{ см}^{-1}$ . При этом молекула серебряной соли сульфадимидина (2) также имеет соответствующие пики, характерные валентным ( $3426.46$  и  $3356.37\text{ см}^{-1}$ ) и дефор-

мационным ( $1639.00\text{ см}^{-1}$ ) колебаниям первичной ароматической аминогруппы ( $^4\text{NH}_2$ -группы), однако их интенсивность значительно снижена.

Важно отметить, что молекула сульфадимидина при  $3233.03\text{ см}^{-1}$  имеет полосу высокой интенсивности, соответствующую валентным колебаниям  $^1\text{NH}$ -группы, входящей в состав сульфаниламидной группы. В то время как в молекуле серебряной соли сульфадимидина интенсивность колебаний соответствующей группы значительно снижается, что свидетельствует о солеобразовании, происходящем путем замещения иона водо-

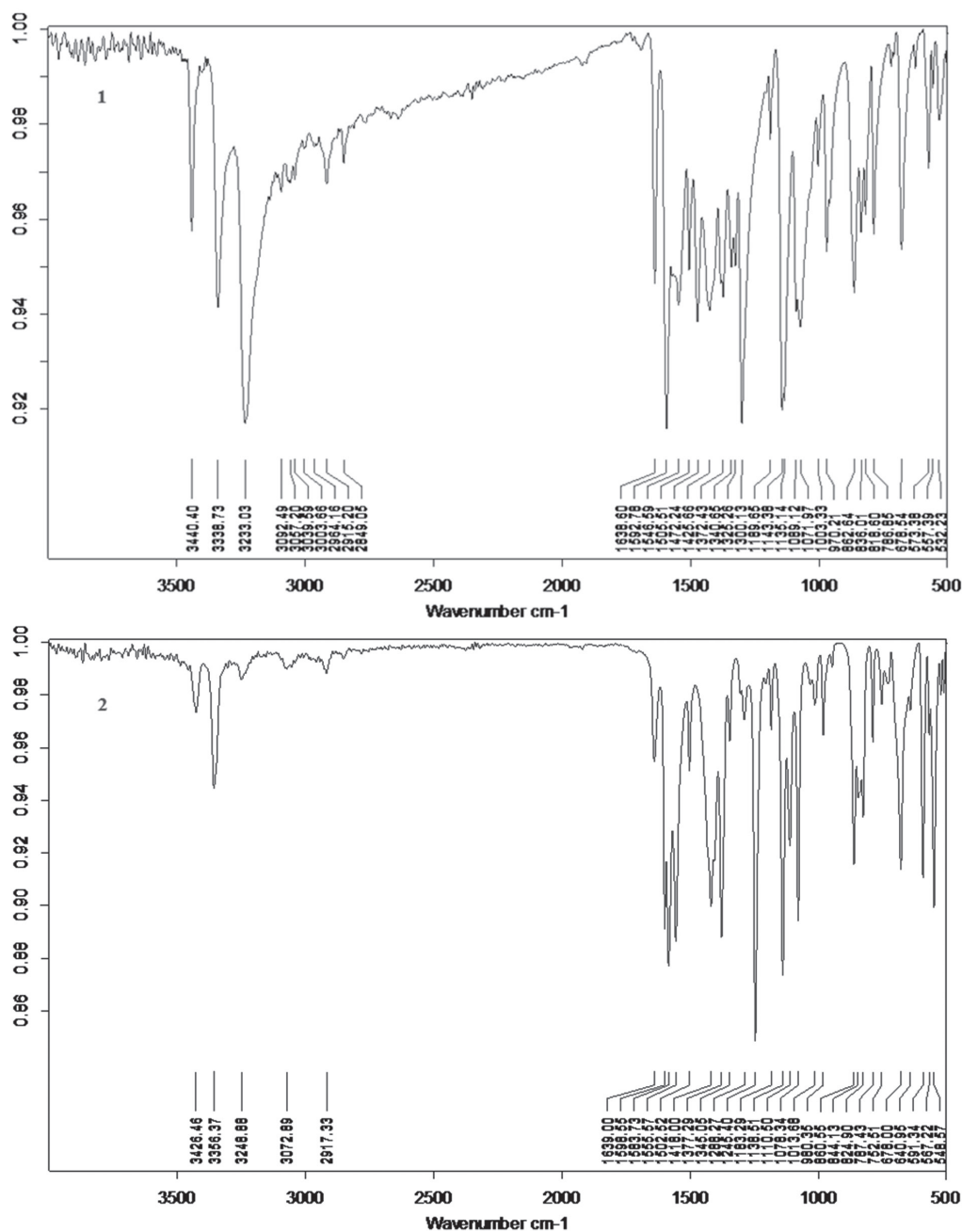


Рис. 1. ИК-спектр фармацевтической субстанции сульфадимидина (1) и серебряной соли сульфадимидина «Аргамид» (2)

рода у вторичного азота сульфаниламидной группы, ионом серебра.

Хотя сульфогруппа ( $\text{SO}_2^-$ ), входящая в состав сульфаниламидного фрагмента молекулы, не участвует в образовании связи с ионом серебра, положение полосы, характерное валентным асимметричным колебаниям данной группы, в молекуле сульфадимидина смещается от  $1300.13 \text{ см}^{-1}$  до  $1245.40 \text{ см}^{-1}$  в молекуле его соли с серебром. Вероятно, это связано с различной пространственной ориентацией  $\text{SO}_2^-$ -группы в образовавшейся серебряной соли, в то время как интенсивность самой полосы практически не меняется.



Рис. 2. Сравнение интенсивности частот изучаемых систем

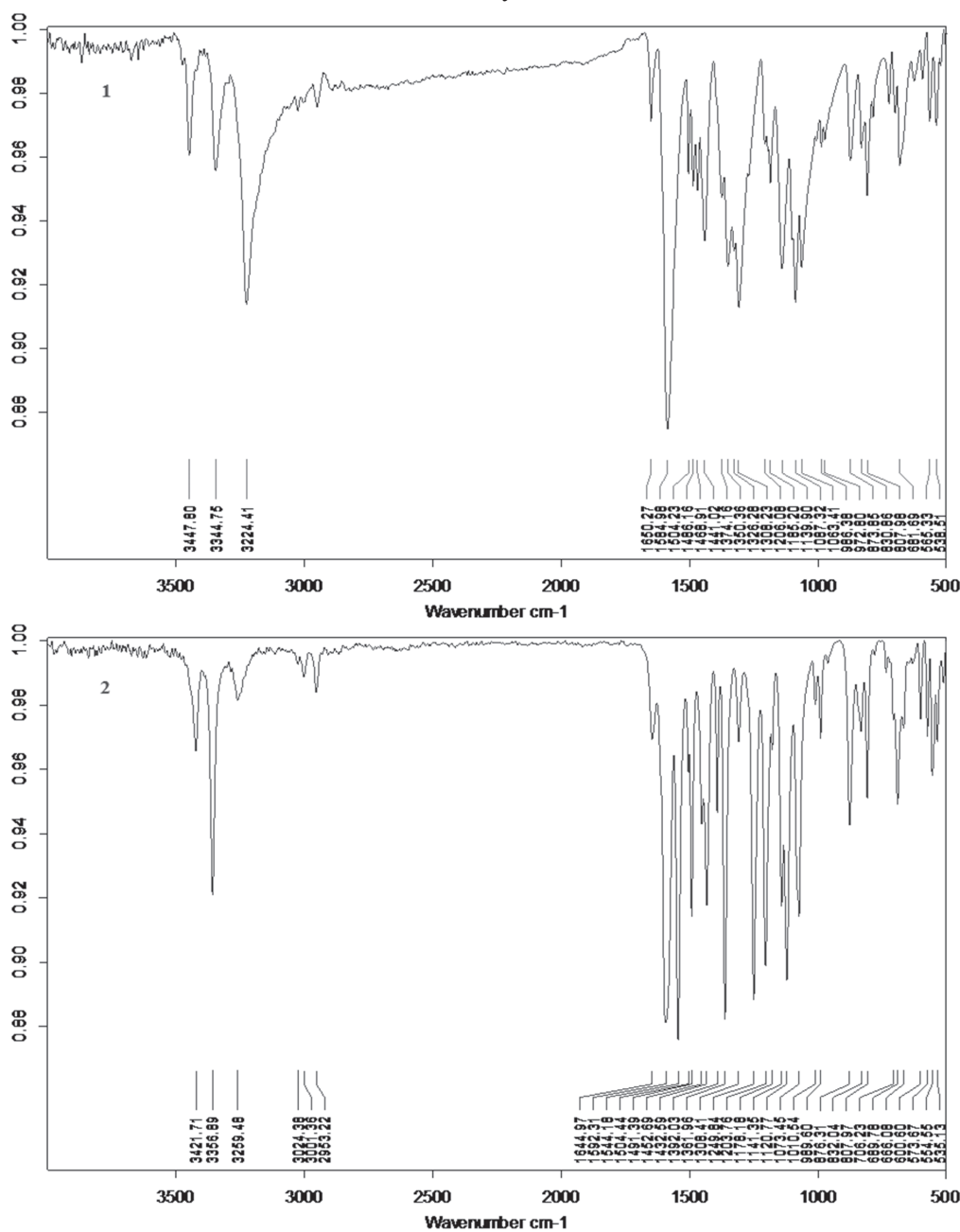


Рис. 3. ИК-спектр фармацевтической субстанции сульфадиметоксина (1) и серебряной соли сульфадиметоксина «Аргамид ЛОНГ» (2)

Аналогичным образом получали ИК-спектры для сульфадиметоксина и его серебряной соли.

Как видно из рис. 3, для сульфадиметоксина (1) также характерным является наличие полос, соответствующих валентным колебаниям первичной ароматической аминогруппы ( $^4\text{NH}_2$ -группы): ассиметричным при  $3447.80\text{ см}^{-1}$  и симметричным при  $3344.75\text{ см}^{-1}$ . При частоте  $1650.27\text{ см}^{-1}$  наблюдается также полоса, соответствующая деформационным колебаниям  $^4\text{NH}_2$ -группы. При этом молекула серебряной соли сульфадиметоксина (2) имеет соответствующие пики, характерные валентным ( $3421.71$  и  $3356.89\text{ см}^{-1}$ ) и деформационным ( $1644.97\text{ см}^{-1}$ ) колебаниям первичной ароматической аминогруппы, однако их интенсивность значительно снижена.

Образование серебряной соли сульфадиметоксина также может быть подтверждено тем, что интенсивность валентных колебаний  $^1\text{NH}$ -группы, входящей в состав сульфаниламидной группы, в молекуле сульфадиметоксина серебра (полоса при  $3259.48\text{ см}^{-1}$ ) значительно снижена по сравнению с молекулой сульфадиметоксина (полоса при  $3224.41\text{ см}^{-1}$ ). Данный факт свидетельствует о солеобразовании, происходящем путем замещения

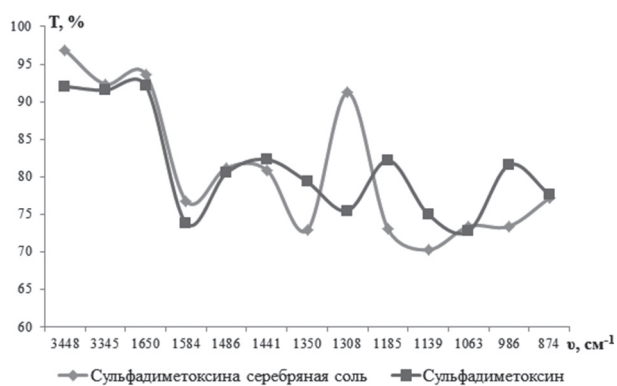


Рис. 4. Сравнение интенсивности частот излучаемых систем

иона водорода у вторичного азота сульфаниламидной группы, ионом серебра.

Положение полосы, характерной валентным ассиметричным колебаниям сульфогруппы ( $-\text{SO}_2-$ ), входящей в состав сульфаниламидного фрагмента, в молекуле сульфадиметоксина смещается от  $1350.36\text{ см}^{-1}$  до  $1361.96\text{ см}^{-1}$  в молекуле его соли с серебром. Вероятно, это также связано с различной пространственной ориентацией  $\text{SO}_2$ -группы в образовавшейся серебряной соли, в то время как интенсивность самой полосы практически не меняется.

Изучив характеристические частоты полос на ИК-спектрах серебряных солей сульфаниламидных препаратов, и сравнив их со спектрами соответствующих исходных соединений, можно предположить, что синтезированные соли имеют структуру, представленную ниже (таблица 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования были изучены структуры синтезированных серебряных солей сульфаниламидных препаратов. В результате были выделены частоты характеристических колебаний связей исследуемых соединений, значения которых в дальнейшем будут использоваться при определении подлинности серебряных солей сульфадимидина и сульфадиметоксина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Преч Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. — Пер. с англ. — М.: Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. — 438 с.: ил. — (Методы в химии).
2. Тарасевич Б.Н. ИК спектры основных классов органических соединений. — Справочные материалы. — Москва, 2012.

Таблица 3.

Структурные формулы серебряных солей сульфаниламидных препаратов

Наименование	Общий фрагмент	R =
Сульфадимидин		
Сульфадиметоксин		

Уральский государственный медицинский университет

Скосырева Н. С., аспирант кафедры фарма-  
ции

Тел.: 8-912-65-121-81

E-mail: skosyreva.nataly@mail.ru

Ural State Medical University

Skosyreva N. S., post-graduate student of the  
Department of Pharmacy

Ph.: 8-912-65-121-81

E-mail: skosyreva.nataly@mail.ru

Мельникова О. А., д.ф.н., доцент кафедры  
управления и экономики фармации

E-mail: newfarmacia@mail.ru

Melnikova O. A., Doctor of Pharmacy, Associate  
Professor, Management and economics of pharmacy  
dept.

E-mail: newfarmacia@mail.ru

Петров А. Ю., д.ф.н., профессор, заведующий  
кафедрой фармации

E-mail: uniitmp@yandex.ru

Petrov A. Y., Doctor of Pharmacy, Professor,  
Head of the Department of Pharmacy

E-mail: uniitmp@yandex.ru