

УДК 541.134:615.451.3:547.47

## ОРГАНИЧЕСКИЕ СОЛИ СУЛЬФАМИДОВ

**Л.И. Ворончихина, О.Е. Журавлёв, Н.И. Кротова, Ю.А. Орликова,  
Е.В. Рыбаков**

Тверской государственный университет  
*Кафедра органической химии*

Синтезированы новые органические соли сульфамидов реакцией ионного обмена между длинноцепочечными четвертичными солями пиридиния, аммония и натриевыми солями сульфонамида, сульфадимезина и сульфодиметоксина. Изучена бактерицидная способность органических солей производных сульфонамида; показано, что исследованные соли проявляют большую бактерицидность по сравнению с исходными соединениями. Учитывая, что синтезированные соединения плохо растворимы в воде, они могут быть использованы для аппретирования волокон, материалов с целью придания им бактерицидных свойств; при этом синтез веществ необходимо вести непосредственно на материале для закрепления препарата и приобретения устойчивого антимикробного действия при многократных стирках.

**Ключевые слова:** сульфамиды, катионные поверхностно-активные вещества, бактерицидные свойства.

В настоящее время весьма актуальным остаётся вопрос создания веществ и материалов с заданными свойствами. Одним из актуальных направлений решения этой проблемы является получение волокнистых материалов с антимикробными свойствами, которые часто применяются в условиях, где велика опасность заражения микроорганизмами. В настоящее время перспективно направление получения материалов, имеющих долговременные антимикробные свойства путём поверхностной обработки бактерицидами [1]. Известно [2], что эффективными антимикробными веществами являются сульфамидные препараты. Однако, вследствие высокой растворимости этих соединений в воде, аппретированные ими волоконные изделия не могут проявлять устойчивого бактерицидного действия после многократных водных обработок. Более перспективными бактерицидными препаратами могут быть сульфамиды с органическими катионами, малорастворимые в воде, устойчивые к многократным обработкам водой и обладающие широким спектром бактерицидного действия.

Цель настоящей работы – синтезировать смешанные поверхностно-активные вещества (ПАВ) (производные четвертичных аммониевых и пиридиниевых солей), где органический анион будет представлять остаток сульфамидного препарата. Четвертичные соли с длинноцепочечными радикалами, принадлежащие к классу катионных ПАВ, входят в группу известных бактерицидов и способны убивать как грам-

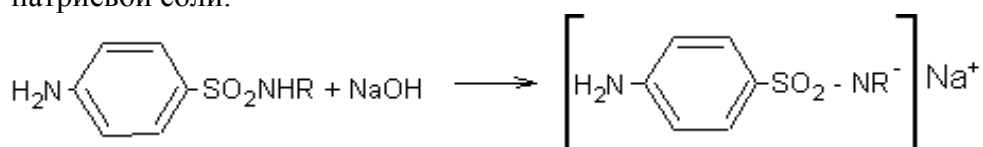
отрицательные, так и грам-положительные микроорганизмы [3; 4]. Однако, применение только одних солей аммония и пиридиния ограничено из-за их вымываемости из материала. Введение сульфамидного остатка в структуру четвертичной соли позволит расширить спектр и устойчивость бактерицидного действия.

Сульфамидные препараты представляют собой группу соединений, производных амида сульфаниловой кислоты  $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2\text{NH}_2$  (белый стрептоцид). На основе сульфида путём замены на различные радикалы водорода в сульфамидной группе (положение 1) и ароматической группе (положение 4) было получено множество сульфамидных препаратов с общей формулой  $\text{R}'\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{NHR}$ , обладающих разной степенью терапевтической активности. Создание наиболее эффективных, продолжительно действующих и менее токсичных сульфаниламидов основано на замещении водорода в сульфамидной группировке; наличие свободной  $\text{NH}_2$ -группы в *n*-положении обязательно для противомикробного действия. Наибольшую активность проявляют те производные, у которых радикал имеет гетероциклическую природу (пиридиновый, пиридазиновый, тиадиазольный и др.), а атом серы сульфамидной группы связан с бензольным кольцом [6]. Считают [2], что механизм антимикробного действия сульфамидных препаратов, состоит в том, что они, благодаря своему сходству с *n*-аминобензойной кислотой включаются в метаболизм бактерий. Сульфаниламидные препараты обладают некоторыми преимуществами перед антибиотиками, а именно удобством и простотой для широкого применения, стабильностью и дешевизной, что имеет определенное практическое значение [7].

Четвертичные аммониевые и пиридиниевые соединения с длинноцепочечными радикалами обладают антимикробным действием и хорошим сродством к различным волокнам и в течение короткого времени адсорбируются на их поверхности [1]. Антимикробное действие этих соединений объясняют адсорбцией последних на отрицательно заряженных участках клеток бактерий, грибов и водорослей и, как следствие этого, нарушением обмена веществ у микроорганизмов [8]. Однако применение четвертичных солей аммония и пиридиния при антимикробной обработке текстильных материалов ограничено из-за малой стойкости этих препаратов при стирке, объясняется это растворимостью в воде, вымыванием препарата из волокна. Для достижения устойчивого к многократным стиркам антибактериального эффекта необходимо получать непосредственно на волокне нерастворимые в воде смешанные поверхностно-активные вещества, в которых и катион и анион будут проявлять бактерицидное действие.

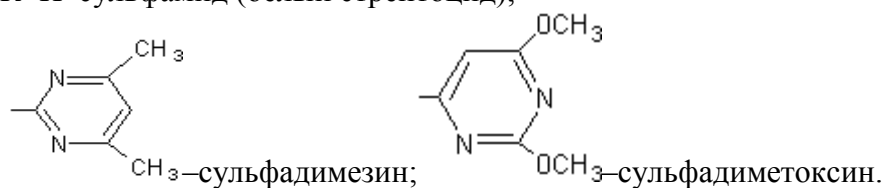
В настоящей работе синтезированы органические соли сульфамидов, изучены их физико-химические свойства и бактерицидные свойства. При синтезе соединений исходили из того положения, что исходные сульфаниламиды являются амфотерными веществами; как основа-

ния они образуют соли с кислотами, а кислотные свойства объясняются подвижностью водорода в  $-NHR$ -группе, принадлежащей к  $NH$ -кислотам, и способностью водорода замещаться на металлы с образованием солей. На первой стадии получения смешанных солей сульфамидные препараты были переведены в форму натриевой соли реакцией со щелочью в водной или спиртовой среде. В спиртовом растворе натриевая соль выпадает в осадок, в случае проведения реакции в водной среде раствор необходимо упаривать и проводить дополнительную очистку натриевой соли.



где R=гетероциклический заместитель;

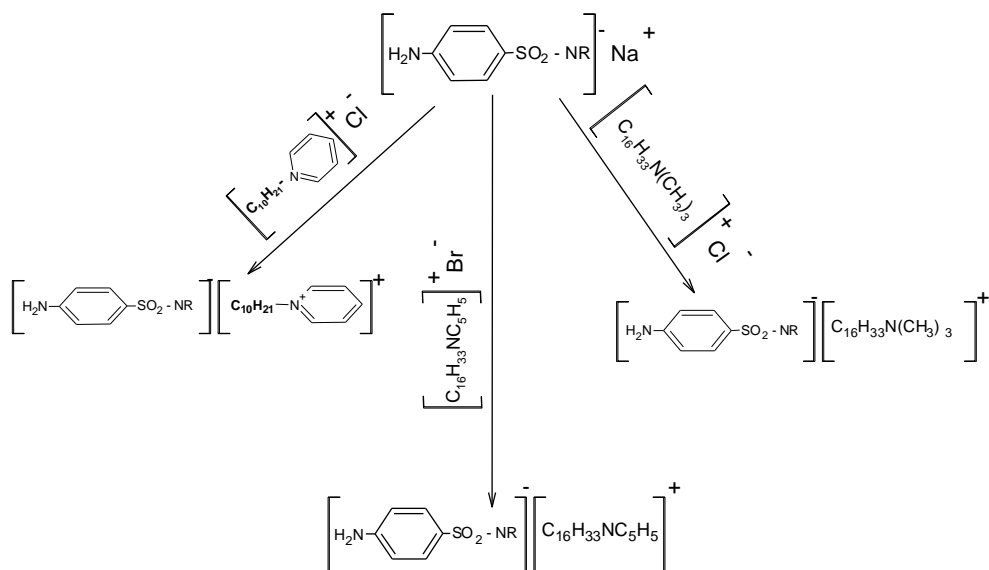
R=H-сульфамид (белый стрептоцид);



Полученные натриевые соли вводили в реакцию с четвертичными солями аммония или пиридиния в спиртовом растворе. Реакция протекает как реакция ионного обмена (см. рисунок).

Четвертичные соли сульфамидов представляют собой бесцветные кристаллические вещества, плохо растворимые в воде и спирте. Состав и строение подтверждены данными элементного анализа и ИК-спектроскопией.

Антимикробное действие было изучено как для органических солей сульфамидов так и для исходных соединений (водные растворы). В качестве тест-культур были взяты золотистый стафилококк (грам-положительный) и кишечная палочка (грам-отрицательные бактерии). Определялась зона подавления роста микроорганизмов. Данные приведены в таблице. В результате проведенных исследований установлено, что органические соли сульфамидов во всех случаях проявляли большую бактерицидную активность, чем исходные соединения. Необходимо отметить, что исследованные соединения проявляют большую активность в отношении обоих видов бактерий; вероятно, в этих соединениях активны и катион и анион; не исключена вероятность синергизма в одной молекуле.



Синтез органических солей сульфамидов реакцией ионного обмена

Антимикробная активность органических солей сульфамидов

№	Формула	Stanhylococcus	Echerihia Coli
		Диаметр подавления зоны, мм	
1		25	18
2	$(\text{CH}_3)_3\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NCl}$	16	18
3		15	17
4		16	18
5		36	34
6		32	30
7		30	32

### Экспериментальная часть

#### *Синтез натриевых солей сульфамидов*

В колбу ёмкостью 100 мл помещают 0,012 моль сульфамидного препарата, растворённого в минимальном объёме спирта, и при перемешивании прибавляют 0,012 моль гидроксида натрия, растворённого в спирте. Через 15–20 мин выпадает осадок натриевой соли сульфида. Осадок отфильтровывают, промывают сухим холодным эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе.

При проведении реакции в водной среде раствор необходимо упаривать.

#### *Синтез органических солей сульфамидов*

В круглодонную колбу ёмкостью 100 мл помещают раствор 0,01 моль четвертичной соли аммония или пиридиния в 10 мл этанола и в один приём добавляют 0,01 моль натриевой соли сульфида. Нагревают раствор до полного растворения компонентов (при необходимости добавляют несколько капель воды). По мере протекания реакции бесцветный раствор окрашивается в светло-желтый цвет. После охлаждения из реакционной смеси выпадает осадок, который отфильтровывают. Из спиртового раствора после упаривания выделяют дополнительное количество осадка. Осадки объединяют и перекристаллизовывают из метанола. Состав и строение продуктов реакции подтверждены данными элементного анализа и ИК-спектроскопией. В спектрах всех солей сульфамидов наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний сульфогруппы ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\nu_{\text{SO}_2}$  1370-1300, аминогруппы  $\nu_{\text{NH}_2}$  3500, 3350, ароматического кольца  $\nu_{\text{C-C}_{Ar}}$  1650, 1580, и валентные колебания С–Н связей:  $\nu_{\text{C-H}}$  2975, 2880,  $\nu_{\text{C-H}_{Ar}}$  3030. Температуры плавления ( $T_{\text{пл}}$  °С) органических солей сульфамидов несколько ниже, чем исходных соединений: сульфамидцетилпиридиния – 134–136°С; цетилтриметиламмония – 123–125°С; децилпиридиния – 128–130°С. Соль сульфадимезина и цетилпиридиния – 136–138°С; цетилтриметиламмония – 138–140°С.

### Список литературы

1. Колонтарев И.Я., Ливерант В.Л. Придание текстильным материалам биоцидных свойств и устойчивости к микроорганизмам. Душанбе: Дошиш, 1981. 202 с.
2. Мелентьева Г.А., Антонова Л.А. Фармацевтическая химия. М.: Медицина, 1993
3. Земная С.А., Павлов А.А., Гущин Н.В. Катионные поверхностно-активные вещества. М.: 1979
4. Ворончихина Л.И., Бурачук Н.В., Ширяева Е.А. Бактерицидные свойства четвертичных солей аммония, морфолина и пиперидиния // Вестник ТвГУ. Серия: «Химия». 2005. № 2. С. 87–91.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2005.

6. Сатоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармокология и фармакотерапия. М.: Медицина, 1986. Т. 2
7. Падейская Е.Н., Полухина Л.М. Новые сульфамидные препараты длительного действия для лечения инфекционных заболеваний. М.: Медицина, 1974.
8. Журавлёв О.Е., Т.С. Гречишкина, Л.И. Ворончихина Сравнительная характеристика бактерицидных свойств четвертичных солей пиридиния и пиперидиния // Вестник ТвГУ. Серия: «Биология и экология». 2009. № 11. С. 54–58.

## ORGANIC SALTS OF SULFAMIDS

L.I. Voronchihina, O.E. Zhuravlev, N.I. Krotova, Y.A. Orlikova  
E.V. Rybakov

Tver state university  
*Department of organic chemistry*

Synthesized new organic salts of sulfonamides ion exchange reaction between long-chain quaternary pyridinium salts, ammonium and sodium salts of sulfonamide, and sulfadimezina sulfodimetoksin. Studied bactericidal ability of organic salts of the sulfonamide; shown that the investigated salts exhibit greater bactericidal compared to the parent compounds. Given that the synthesized compounds are poorly soluble in water, they can be used for dressing fibers, materials to render them bactericidal properties, while necessary to conduct synthesis of substances directly onto the fixing of the preparation and acquisition sustained antimicrobial effect with repeated washings.

**Keywords:** *sulphamides, cationic surfactants, the bactericidal properties*

*Об авторах:*

ВОРОНЧИХИНА Людмила Ивановна – профессор, доктор химических наук, зав. кафедрой органической химии химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: [katerina2410@mail.ru](mailto:katerina2410@mail.ru)

ЖУРАВЛЕВ Олег Евгеньевич – доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химико-технологического факультета ТвГУ, e-mail: [pifchem@mail.ru](mailto:pifchem@mail.ru)

КРОТОВА Наталья Игоревна – студентка 4 курса, кафедры органической химии химико-технологического факультета ТвГУ.

ОРЛИКОВА Юлия Александровна – студентка 4 курса, кафедры органической химии химико-технологического факультета ТвГУ.

РЫБАКОВ Евгений Владимирович – студент 4 курса, кафедры органической химии химико-технологического факультета ТвГУ.