

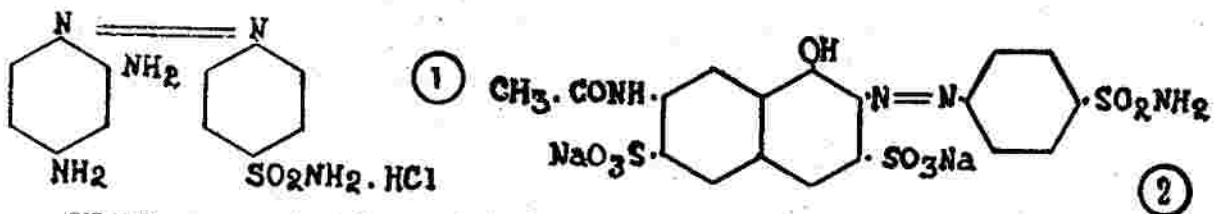
Contribución al Estudio Químico Analítico de la Sulfamida y sus Derivados

Por Quím. Farm: JUAN C. CHIARINO e ISIDRO FERRER (hijo)

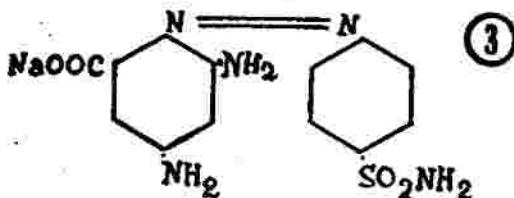
Trabajo realizado en el Laboratorio de Química del Ministerio de Salud Pública.

El descubrimiento de DOMAGK en Alemania en el año 1935, ha dado lugar a una nueva Terapéutica Quimioterápica con caracteres propios, surgida en estos últimos cinco años, que ha efectuado una evolución progresiva en la lucha contra las septicemias microbianas a estafilococcus, gonococcus, estreptococcus, pneumococcus, meningococcus, etc., antes combativas por medio de sueros y vacunas con resultados relativamente dudosos.

DOMAGK demostró con su famosa experiencia, que era posible curar el ratón infectado por varias dosis mortales de estreptococcus, con un tratamiento por vía oral o subcutánea de un compuesto azoico cuya composición era la siguiente: Clorhydrato de 4' sulfamida-2-4 diamino azobenceno.



GIRARD por su parte obtiene un derivado más próximo a la molécula de Prontosil Rubrum, introduciendo simplemente en la molécula de este último, un grupo carboxilo en posición orto del núcleo metafenilénico.



Debemos hacer notar, como es hoy notorio, que la acción terapéutica de estos derivados no está exenta de inconvenientes; en efecto, existe en algunos

Cuerpo éste patentado luego por una firma alemana con el nombre de Protosil Rubrum.

De inmediato este notable descubrimiento fué utilizado en la terapéutica humana con resultados notables, obteniéndose curaciones rápidas de septicemias estreptocócicas (erisipelas, flemones, infecciones, puerperales, etc.)

En Francia, GIRARD, obtiene la síntesis del mismo producto el cual entrega a los clínicos con el nombre de RUBIAZOL, siendo utilizado también con idéntico resultado.

Los inconveniente que presenta por su débil solubilidad en el agua esta substancia son obviados por ambas escuelas en forma distinta, impulsadas las dos por el interés existente en suministrar productos inyectables a alta concentración y por consiguiente de mayor actividad terapéutica.

En efecto, los alemanes prepararon la sal sódica de ácido 4' sulfamidafeni—azo—7—acetilamino—1—oxi—3—6—disulfónico, al cual denominan PRONTOSIL SOLUBLE, y cuya fórmula de constitución es la siguiente:

casos intolerancia de parte de ciertos sujetos manifestada por una afección anemizante sumamente delicada, zumbidos, etc.

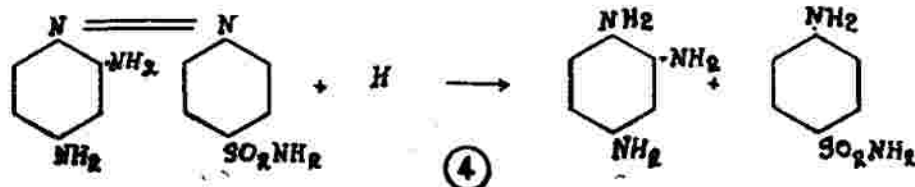
Por otra parte debe hacerse notar también que la acción de los colorantes sobre las infecciones estreptocócicas era una cuestión conocida, pero no resuelta; en efecto, había sido utilizado con ese fin el Piridium, el rojo Congo, Tripanroth, etc.

En el descubrimiento del producto fundamental de esta serie han ocurrido hechos similares al descubrimiento de los compuestos arsenos de los cuales constituye el tipo el Salvarsan.

En efecto, el Prontosil Rubrum como el Atoxil son substancias inactivas in vitro pero activas in vivo. Hecho éste fundamental que, sugirió a Erlich la idea que debían suministrarse en el organismo animal

cuerpos similares pero más reducidos, ahorrando así al organismo una reducción que trae aparejada como consecuencia, una mayor tolerancia.

De ahí que empezaran en Francia los Señores Trefoel y Nitti, nueve meses después del descubrimiento de DOMAGK, nuevos ensayos sobre animales infectados, tratándolos con un producto que constituía la mitad de la molécula o sea con el producto de reducción del Prontosil Rubrum, técnicamente denominado Para-amino-benceno sulfonamida (fórm. 4).



A esta conclusión se había llegado también después de haber comprobado de una manera concluyente que las dos partes de que constan los azoicos utilizados con éxito, la más activa era la recién expresada, para lo cual fué necesario preparar una cantidad no despreciable de colorantes azoicos, variando sus constituyentes, interviniendo en esta labor el sabio químico francés FOURNEAU y sus discípulos. En homenaje a este gran hombre de Ciencias ha sido designada esa substancia con el nombre de 1162F, nombre con el cual en honor a la verdad, muy poco se le conoce. Los alemanes por su parte denominaron al nuevo producto PRONTOSIL ALBUM para diferenciarlo del PRONTOSIL RUBRUM, ya conocido.

Un hecho por demás interesante en la parte histórica de este producto es de que la para-amino-benceno sulfonamida, era un producto ya conocido en la química orgánica pura, en efecto fué obtenido por primera vez por el químico austriaco Gelmo en el año 1908, sin jamás haber sospechado este autor las propiedades terapéuticas extraordinarias de su producto frente a las septicemias de microbios encapsulados.

Gelmo para obtener la para-amino-benceno sul-

fonamida efectuaba la síntesis cuyo esquema químico se detalla al pie de la página.

Producida la consagración terapéutica del 1162F o Prontosil Album aun teniendo en cuenta los inconvenientes apuntados; y precisamente tratando de suprimirlos, los químicos orgánicos y farmacólogos se dedicaron a la obtención de nuevos preparados sintéticos, de ahí que en un breve lapso de tiempo se hayan obtenido una cantidad respetable de los mismos, muchos de los cuales han tenido una

actuación en extremo fugaz.

Las modificaciones a la expresada molécula tienen relación algunas veces con la acción farmacodinámica de agrupaciones funcionales ya conocidas por su actividad, logrando en algunos casos con éxito relativo, los propósitos buscados.

A continuación haremos un estudio muy sucinto de algunas propiedades analíticas de los preparados más importantes actualmente en uso en nuestro País.

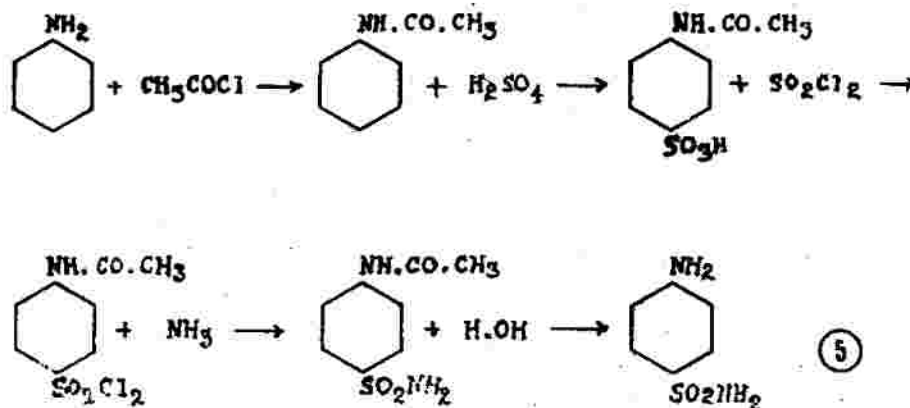
Consideraremos a la SULFONAMIDA en primer término, y luego a sus derivados, los cuales pueden dividirse en dos grupos:

a) Derivados por sustitución de los hidrógenos del grupo sulfonamida (Alucid, Dagenan, Sulfazol-Amisulfol, Ulliron).

b) Derivados por sustitución de los hidrógenos del grupo NH₂ cíclico (Septazine, Soluseptazine, Ambesido).

Reacciones cualitativas generales

Las reacciones cualitativas generales de estas substancias se deducen fácilmente del examen de la fórmula de constitución química desarrollada y están especificadas sucintamente en el cuadro analítico



que acompañamos y que puede ser utilizado para la caracterización de una sulfonamida.

No obstante haremos una breve reseña siguiendo lo expuesto en el mismo.

R1 — Función amina primaria cíclica: Esta función se puede investigar fácilmente por las diazoreacciones o reacciones de copulación, las cuales consisten en diazotar el producto por medio del NO_2Na en medio sulfúrico y verter este líquido sobre un tubo de ensayo en el cual se ha introducido Resorcina o Naftol en medio alcalino, aparece un intenso color rojo cuyo enturbiamiento depende de la concentración de aquella, método éste que ha servido para efectuar dosificaciones colorimétricas en la búsqueda de esta sustancia en los líquidos del organismo utilizando en lugar de los fenoles citados la Dimetil-alfa-naftil-amina.

R2 — Nosotros hemos empleado también para investigar la función amina primaria cíclica, la reacción con el ClONa y sobre todo con el BrONa con la cual obtenemos una gama de colores anaranjados desde el amarillo anaranjado hasta el rojo anaranjado, que nos ha permitido algunas veces efectuar dosajes colorimétricos, por medio de escalas empleando como tipo una solución acuosa al 1 por mil.

R3 — Grupo Bencénico sustituido: La existencia del grupo bencénico sustituido puede revelarse, además de la anterior investigación que es concomitante: con el agua de Bromo; en efecto, tratando soluciones acuosas de estas sustancias con agua de Bromo se obtienen precipitados, los cuales, una vez cristalizados en el alcohol, presentan un punto de Fusión característico. Dichos cristales están constituidos por derivados bi-bromados en posición 2-6. He aquí algunos datos experimentales:

P. F. Dibromoprontosil album	236°
P. F. Dibromoalbuclid	237°
P. F. Dibromosulfopiridin	254/55°

R4 — Investigación del Grupo SO_2 : No existen reacciones cromáticas que permitan revelar este grupo; es necesario recurrir a la oxidación por intermedio de la mezcla fundente oxidante e investigar el SO_4 formado por medio de las reacciones usuales.

R5 — Investigación del Grupo Acetilo: Este grupo se encuentra formando parte del Albuclid, como puede observarse en el cuadro citado. Se investiga en el residuo sólido o en la sustancia en natura por medio del alcohol y el ácido sulfúrico, con los cuales da acetato de etilo, de olor característico.

R6 — Investigación del Grupo Aminia Terciaria: Se encuentra esta función en su forma heterocíclica, formando parte de la molécula del Sulfopirin y del

Sulfothyazol. Puede investigarse con suma facilidad por medio de los Reactivos denominados de alcaloides (Bouchardat, Mayer Dragendorff, Jonescú, etc.).

R7 — Investigación del S. atómico: El azufre suele encontrarse en química orgánica sin su común acompañante el Oxígeno, ya sea solo o con Hidrógeno, en estos dos últimos casos se investiga fácilmente calentando la sustancia problema con unas gotas de legia de soda y sol. de acetato de plomo, aparecerá un color pardo negruzco de sulfuro de plomo.

R8 — Investigación de la función sulfoxilato ($\text{CH}_2 - \text{SO}_2\text{NA}$): Esta función se encuentra formando parte de algunos derivados sulfamidados como el Amisulfol, y su introducción se explica por sus propiedades antitóxicas presentes en el Neo-Salvarsan. Se investiga efectuando una hidrólisis por medio del ácido fosfórico y recogiendo el aldehído fórmico destilado en un tubo conteniendo Reactivo de SCHIFF, a su vez en el tubo de ensayo primitivo quedará un fuerte olor a anhídrido sulfuroso.

R9 — Investigación de la Función Amina Secundaria Cíclica: Se presenta esta función en la Septazine, y puede investigarse efectuando la conocida reacción de Liebermann para investigar la misma, fundada en la formación de Nitrosaminas y copulación de esta con Fénol.

R10 — Investigación de la Función Anilida: Se encuentra esta función presente en el Ambesido y se puede investigar efectuando una pequeña hidrólisis y constatando la formación de la función amina primaria formada por los reactivos ya citados.

R11 — Investigación del Sodio: El Sodio utilizado en aquellos sulfamidados sustituidos en el grupo sulfonamida son solubilizados mediante la propiedad que presentan de experimentar a isomería cetoenólica; es investigado fácilmente por el reactivo de KOLTHOFF, dando lugar a la formación de cristales en forma de diamantes tallados, constituidos por acetatos triples de uranio, zinc, y sodio observables al microscopio.

R12 — Investigación del Radikal Succinilo: Una vez hidrolizado el producto que lo contiene puede investigarse mediante la reacción característica de formación del Pirrol.

Análisis cuantitativo

Los métodos de dosificación colorimétricos de los diferentes sulfamidados utilizados en análisis clínicos no fueron aplicables para las investigaciones cuantitativas que hemos debido efectuar en sustancias puras, comprimidos, pastas, pomadas, cremas, supositorios, óvulos, inyectables, etc. Por lo

cual hemos debido emplear al principio métodos fundados en las dosificaciones cuantitativas de los elementos dosificables que como el Azufre y el Nitrógeno, permiten una valoración exacta y referirlos después a la fórmula constitutiva.

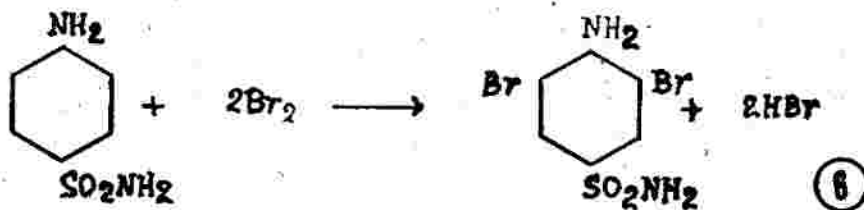
A fin de obviar el inconveniente que presentan esos procedimientos largos y de ejecución onerosa, hemos tratado de aplicar métodos volumétricos rápidos y de fácil ejecución, que permitan por lo tanto efectuar numerosos controles.

Debemos hacer constar que los métodos que hemos hallado no permiten dosificar todos los derivados sulfamidados que se citan en este trabajo, en algunos de ellos se producen reacciones secundarias muy complejas debiendo limitarnos en estos casos a los dosages "elementales" ya citados.

Siguiendo la clasificación expresada dividiremos estas descripciones en la forma siguiente:

1º — Dosage volumétrico de la Para-amino-benceno-sulfonamida.

a) **Método Bromométrico.** — Este método constituye una aplicación del procedimiento clásico seguido para la dosificación de fenóles y compuestos a función fenólica; está fundado en la reacción citada anteriormente por la acción del agua de Bromo e indicada con el índice R2 y cuya ecuación química



es la siguiente:

Por la cual puede constatarse que por cada molécula de sulfonamida se consumen 4 átomos de Bromo por cuya razón su Normal debe ser la cuarta parte de su peso Molecular o sea $172/4 = 43$, su valor pues de la solución Normal décima de Hiposulfito de Sodio será 0,0043.

acuosa de Prontosil exactamente al 2 por mil, para lo cual disolvemos 1 gramo en 500 cc., su reacción es NEUTRA siendo su $\text{pR} = 0$ ó

$$\text{pH} = 7.$$

En frío la disolución es muy lenta debiendo calentarse al baño maría durante 5 minutos. En el caso de preparados farmacéuticos se tomarán las precauciones necesarias para obtener una solución acuosa en estas condiciones.

Soluciones Necesarias

a) Normal décima de Bromo: contiene 9.9162 grs. de KBr y 2.7833 de KBrO₃. Preparada por el

método experimental y valorada después de 10 ó 12 días, con KI y solución Normal décima de Hiposulfito de Sodio.

b) N/10 de Na₂S₂O₃

c) al 10 % de KI

d) SO₄H₂ al 1/5

Tomamos 25 cc. de la solución de Prontosil citada, le agregamos 10 cc. de ácido sulfúrico al quinto y luego 20 cc. de solución Normal décima de Bromo, factor 0.97. Dejamos reaccionar 5 minutos y luego le agregamos 10 cc. de solución la 10 % de KI. El exceso de Bromo pone yodo en libertad que dosificamos con solución Normal décima de Hiposulfito de Sodio.

Gastamos 7.75 cc.

Cálculo: $(20 \times 0.97 - 7.75) 0.0043 = 0.002$

Resultado: 100.4 %

Pueden dosificarse por este método, además de esta substancia, el para-amino-benceno-mefona-cetamida (Albucid) y el amino-benzol-sulfonamida-benzol-sulfón-dimetilamida (Ulirón), sólo debe tenerse en cuenta para el primero que su peso normal es la cuarta parte de su peso molecular y con respecto al segundo la octava parte, debiendo favorecerse la disolución de éste en el agua utilizando una parte del ácido sulfúrico al 1/5 que debe ser adicionado según se indica en la técnica, agregando

el resto en su oportunidad.

b) **Método Bromoacidimétrico.** — Se basa en la misma reacción que el método anterior y consiste esencialmente en dosificar el HBr formado. Se origina una molécula de HBr por cada átomo de Hidrógeno, que se sustituye por 1 otanto el peso Normal de Prontosil será la mitad del Peso Molecular, es decir 86. Debemos hacer notar que el Prontosil es perfectamente neutro y sus soluciones tienen un pH aproximadamente igual a 7.

Reactivos Necesarios:

a) Agua de Bromo, de preferencia de reacción neutra (reciente),

b) Solución al 10 % de KI.

c) Solución diluida de S₂O₃Na₂

d) Solución N/10 de NaOH

Tomamos 50 cc. de solución al 2 por mil que contiene exactamente 0.10 grs. de Prontosil; le agregamos gota a gota agua de Bromo neutra hasta pequeño exceso. Destruimos el exceso de Bromo con

1 cc. de solución a 10 % de Yoduro de Potasio y el Yodo liberado lo eliminamos con la cantidad estrictamente necesaria de solución de Hiposulfito de Sodio que agregamos gota a gota. Agregamos unas gotas de fenolftaleína y dosificamos el HBr formado con solución Normal décima de Soda.

Gastamos 11.60 cc.

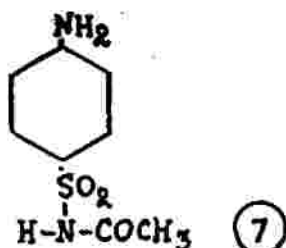
Cálculo: $11.60 \cdot 0.0086 = 0.09976$ grs. en la toma de ensayo.

Resultado: 99.76 %

Si el agua de Bromo es ácida debe realizarse una prueba en blanco y la Soda gastada se sustraerá de la consumida en la dosificación, debiendo utilizarse igual cantidad de agua de Bromo en ambos ensayos. Si el agua de Bromo es neutra la cantidad utilizada es indiferente.

c) **Dosajes volumétricos por acidimetría de algunos de los derivados de la sulfonamida, por sustitución de los Hidrógenos del grupo SO₂ (NH₂) 2.**

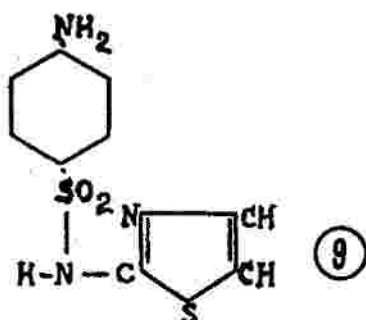
Forman parte de este grupo los siguientes derivados:



Para-amino-benceno-sulfonamida-acetamida
Preparado por Dohrn y Diedrich (1937) P.F. = 156°

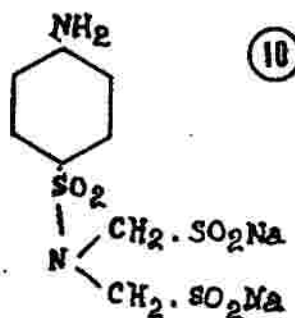


Para-amino-benceno-sulfonamida-piridina
Preparado por Ewins y Philips de los Laboratorios May y Baker (1938) P.F. = 1.91°



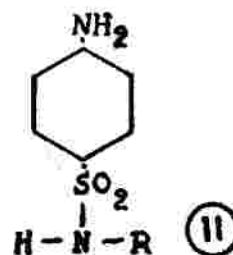
Para-amino-benceno-sulfonamida-thiazol

Preparado por Fosbinder y Walter (1939)
P.F. = 190°



Para-amino-benceno-sulfonamida-di-sulfoxilato de sodio

Los tres primeros son los derivados sulfamidados más interesantes bajo el punto de vista químico analítico y más importantes también bajo el punto de vista terapéutico, precisamente por el mismo fenómeno químico de tautomería que presentan. Su toxicidad también se encuentra atenuada. En efecto estos 3 derivados obedecen a la fórmula general siguiente:



presentando la citada tautomería ceto-enólica que permite la sustitución de los Hidrógenos por el sodio, dando lugar a productos más solubles en el agua, sucediendo los hechos según Wicland, de acuerdo con la ecuación siguiente:

LABORATORIO

BIOLOGICO

NACIONAL

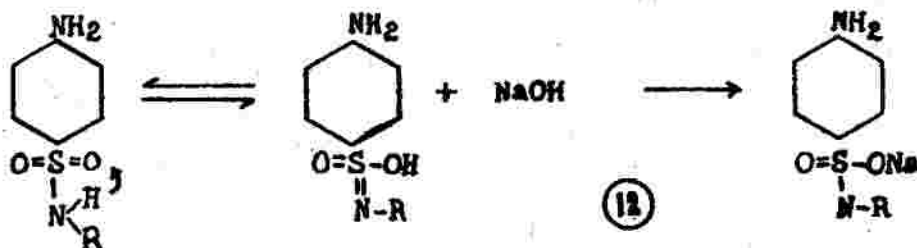


PRODUCTOS



Bional y Marianne

Colonia 1123 - Teléf. 8 22 09



Dicha propiedad es aprovechada para suministrar productos inyectables sin tener que introducir grandes modificaciones en sus moléculas; son sustancias que presentan la particularidad de combinarse con los ácidos por medio de su función amina primaria ciclica y con los álcalis por la tautomería en cuestión, de ahí que presenten una ventaja enorme sobre otros derivados que no se tautomerizan; puesto que aquellos una vez absorbidos en el organismo se disuelven en el líquido estomacal a expensa de la reacción alcalina de los mismos, siendo absorbidos en estas condiciones fácilmente a través de la pared estomacal y en el líquido intestinal por su reacción ácida aumentando en esas condiciones su difusión en el organismo. En una palabra se trata de verdaderos amino-ácidos, comportándose como verdaderos iones ANFIBIOS.

Esa propiedad ha sido también utilizada por nosotros para efectuar el dosage del p.amino-benceno-sulfonamida-acetamina y el p.amino-benceno-sulfonamida-thiazol, no así el p.amino-benceno-sulfonamida-piridina el cual no obstante dar una verdadera sal con el sodio presenta fenómenos de hidrólisis que no permiten su dosage exacto.

Datos Experimentales:

Se pesan exactamente 0.20 de p.amino-benceno-sulfonamida-acetamina y se disuelven en 100 cc. de agua, se agrega una gota de Fenoltaleína al 1 %, se toman 50 cc. y se deja caer solución Normal de cina de Soda hasta viraje al rojo. Se emplearon 4,6 cc.

Cálculo:

$$4,6 \times 0,0214 \times 2 = 0,1969$$

Resultado:

$$98,40 \%$$

NOTA. — En el caso de emplearse Sulfatiazol, la técnica es idéntica variando solamente el disolvente, que es en este caso el alcohol. En ambos dosages el peso Normal es igual al peso Molecular como puede observarse por la constitución química expuesta anteriormente (12). (255.3)

CONCLUSIONES

1º — La función amina primaria ciclica puede ser investigada directamente por una solución reactivo de Hipobromito de Sodio, la cual siendo su coloración sensiblemente proporcional a la concentración puede hacerse un dosage colorimétrico con cierta aproximación, especialmente para pequeñas concentraciones.

2º — Los métodos volumétricos Bromométrico y Bromoacidimétrico pueden ser aplicados al dosage de la sulfonamida y la sulfonamida-acetamina Albucid y el Uliron con éxito.

3º — El método volumétrico acidimétrico puede ser aplicado al dosage de la sulfonamida-acetamida y la sulfonamida-thiazol, esta última en solución alcohólica.

4º — En los demás derivados de la sulfonamida, deberá efectuarse su dosage, dosificando el Nitrógeno y el Azufre expresados en función de las fórmulas químicas de las mismas.

Agua Oxigenada Clausen

PUREZA GARANTIDA
VOLUMINAJE EXACTO