



**НФаУ кафедра медичинської
хімії дисципліна:
фармацевтична хімія**

Лекарственные вещества гетероциклической структуры

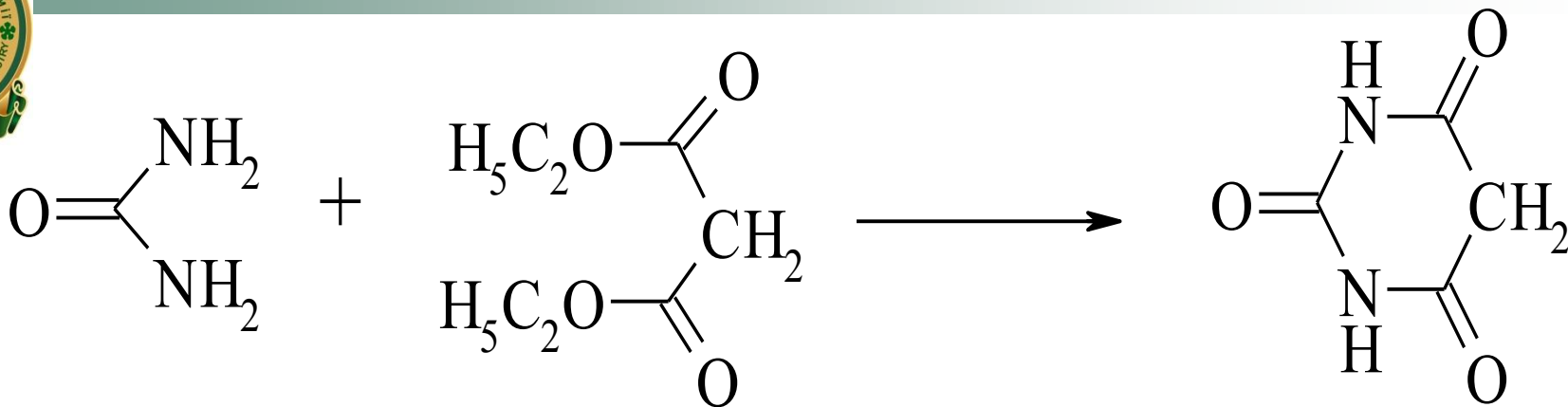
**Производные
пиримидина
(барбитураты)**



Лекарственные вещества производные барбитуровой КИСЛОТЫ

ПЛАН ЛЕКЦИИ:

1. Барбитуровая кислота; свойства.
2. Производные барбитуровой кислоты: барбитал, фенобарбитал, пентобарбитал, бензонал, тиопентал-натрия - свойства, методы синтеза, анализа, применение в медицине.

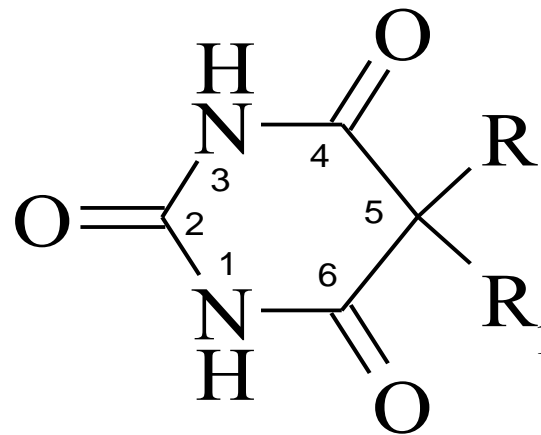


мочевина

диэтилмалонат

барбитуровая кислота

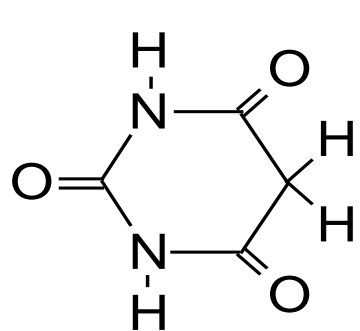
Общая формула
барбитуратов:



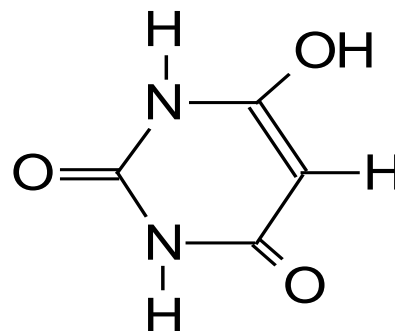
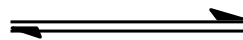


Таутомерия барбитуровой кислоты

кетон-енольная - обусловлена подвижностью водорода метиленовой группы:

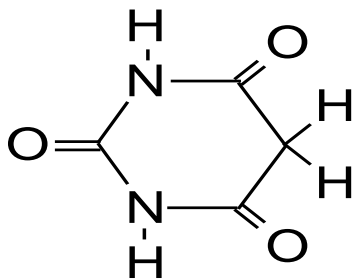


кетонная форма

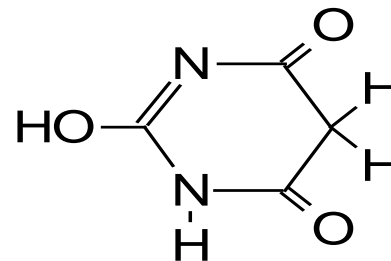
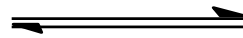


енольная форма

лактам-лактимная - обусловлена подвижностью водорода имидной группы

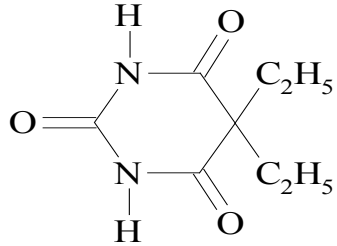
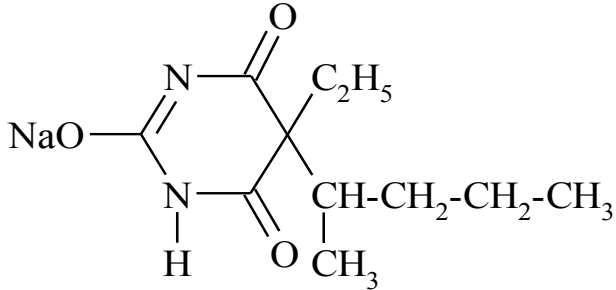
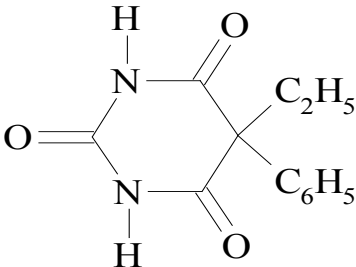


лактамная форма



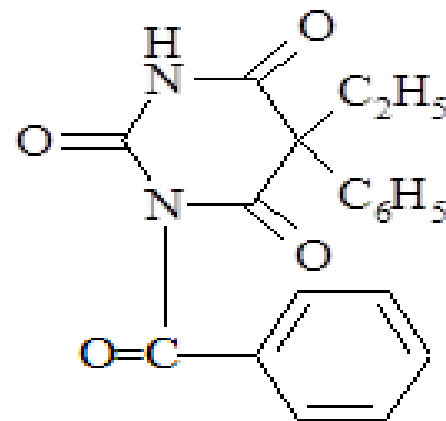
лактимная форма



Название лекарственного вещества	Химическая структура, химическое название
Барбитал (Barbitalum)	 <p>5,5-Диэтилпириимидин-2,4,6-трион</p>
Пентобарбитал (Pentobarbitalum) Этаминал-натрия (Aethaminalum-natrium)	 <p>Натриевая соль 5-этил-5-[(1<i>RS</i>)-1-метилбутил]-пириимидин-2,4,6-трион</p>
Фенобарбитал (Phenobarbitalum) Люминал (Luminalum)	 <p>5-Этил-5-фенолпириимидин-2,4,6-трион</p>

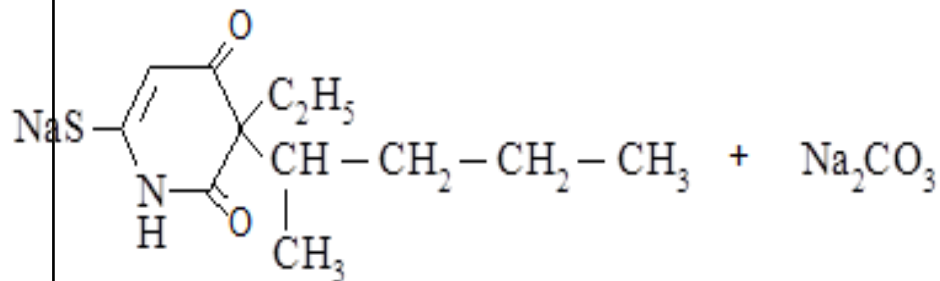


Бензобарбитал
(Benzobarbitalum)
Бензонал (Benzonalum)



1-Бензоил-5-этил-5-фенилпиримидин-2,4,6-трион

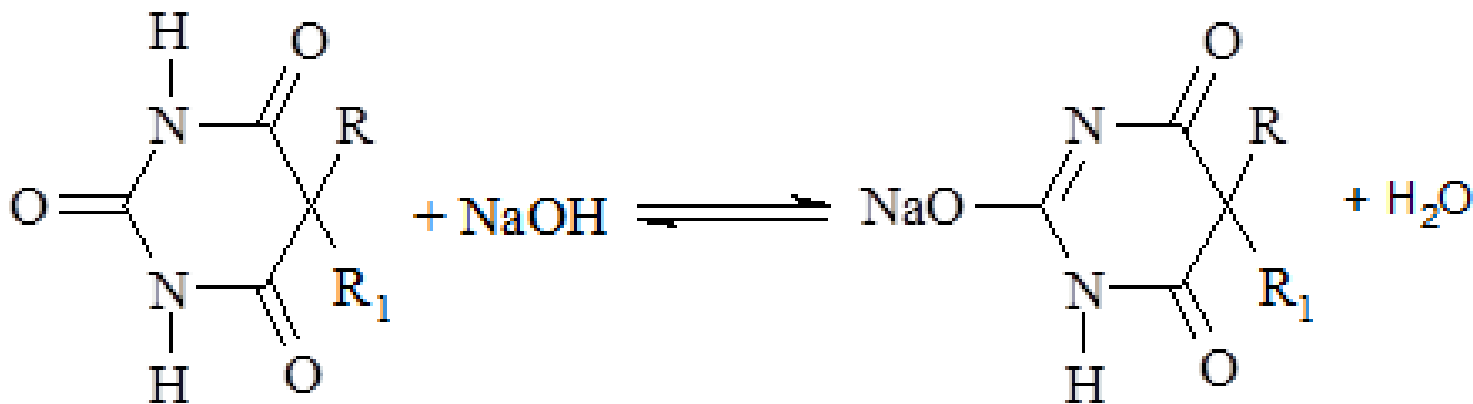
Тиопентал-натрия
(Thiopentalum natricum)



Смесь натриевой соли 5-этил-5-[(1RS)-1-метилбутил]-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4,6(1H,5H)-диона с безводным натрия карбонатом

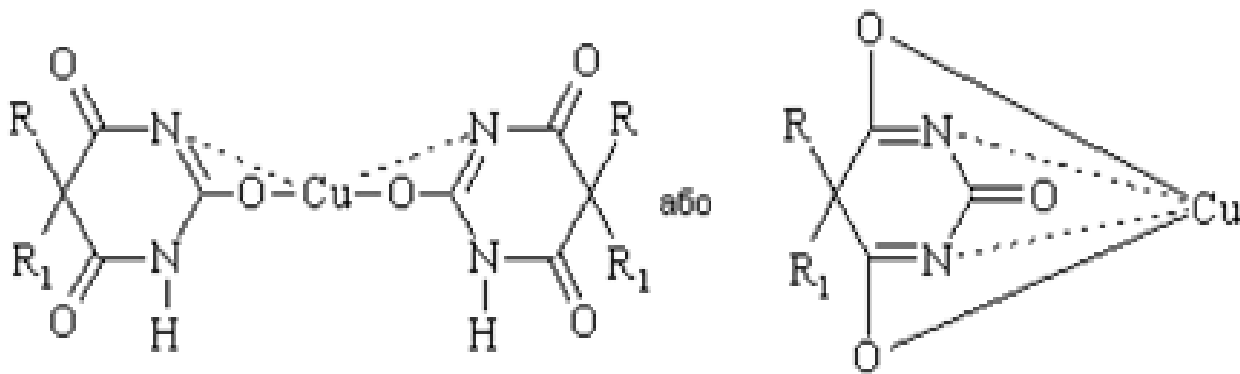


Свойства. Барбитураты – белые кристаллические вещества, горькие на вкус, практически не растворимые или малорастворимые в воде; растворимы или мало растворимы в этаноле и других органических растворителях; легко растворимые в растворах щелочей. Барбитураты-соли растворимы или легко растворимые в воде и этаноле, практически не растворимы в эфире; гигроскопичны.



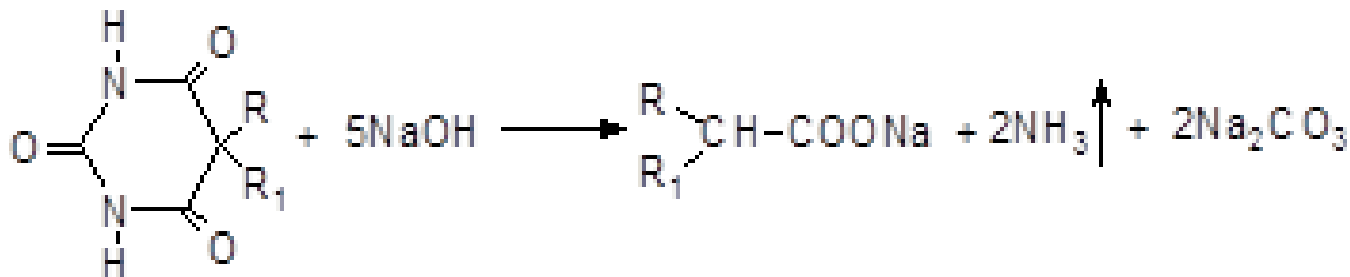


- **Идентификация.** 1. По физико-химическим показателям: определение температуры плавления, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография.
- 2. Образование комплексных солей с катионами тяжелых металлов :
- с серебра нитратом – белый осадок;
- с кобальта (II) нитратом в присутствии кальция хлорида – сине-фиолетовое окрашивание и осадок (групповая реакция на барбитураты, за исключением N-замещенных);
- с меди (II) сульфатом в присутствии калия гидрокарбоната и калия карбоната (специфическая реакция):

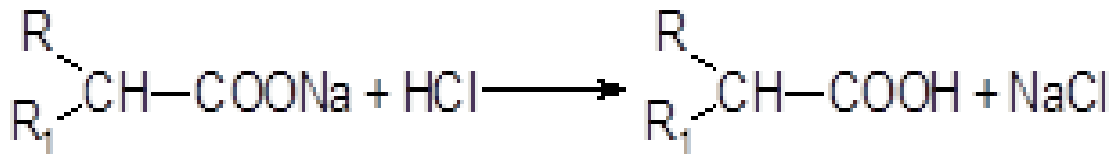
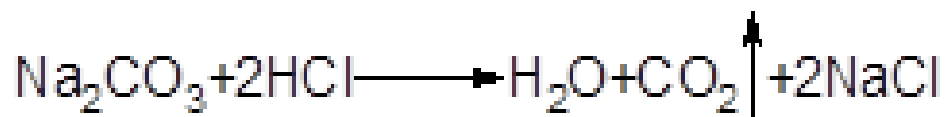




3. Реакция сплавления с гидроксидом натрия образуются соли дизамещенных производных уксусной кислоты:



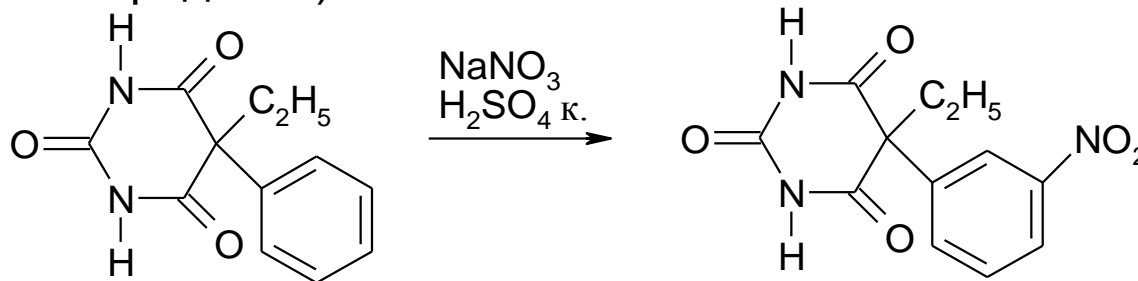
При подкислении выделяются пузырьки CO_2 и ощущается характерный неприятный запах:





4. Специфические реакции.

При взаимодействии фенобарбитала с нитратом натрия и кислотой серной концентрированной появляется желтое окрашивание (реакция на фенильный радикал):



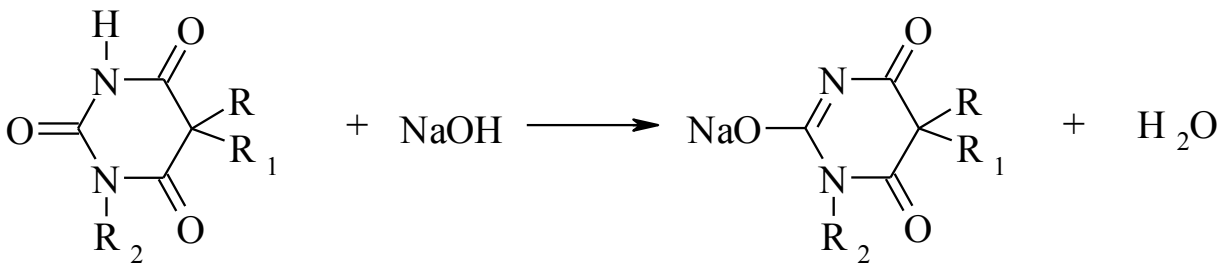
Бензонал после щелочного гидролиза дает реакцию на бензоат-ион (с железа (III) хлоридом – осадок розово-желтого цвета).



Количественное определение.

1. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде (для кислотных форм барбитуратов);

индикатор тимолфталейн; (s=1):



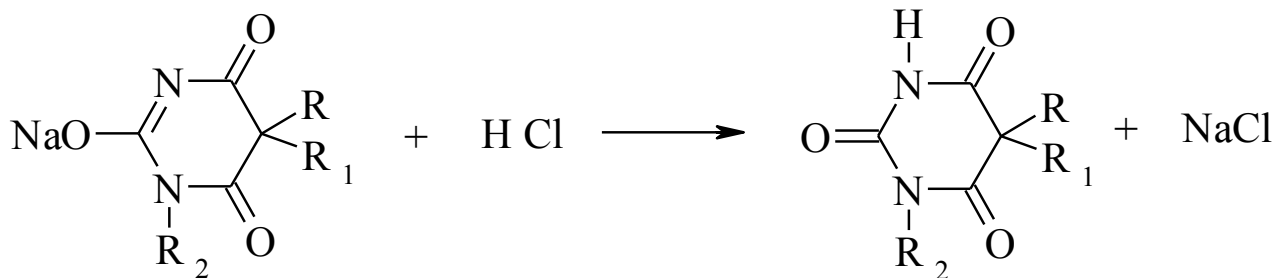
$$T = \frac{S \cdot C(\text{NaOH}) \cdot M}{1000}$$

$$\% = \frac{V(\text{NaOH}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}$$



2. Ацидиметрия в водной среде (для натриевых солей барбитуратов);

индикатор – метиловый оранжевый; (s=1):



При этом титруется и свободная щёлочь. Содержание натриевой соли барбитурата в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле:

$$T = \frac{S \cdot C(\text{HCl}) \cdot M}{1000}$$

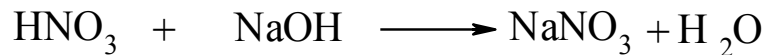
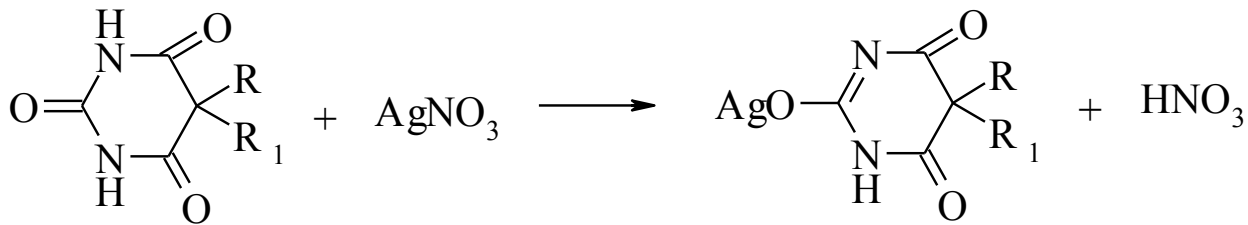
$$\% = \frac{V_{\text{HCl}} \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \% \text{ влаги})} - \% \text{ щелочи} \cdot K'$$

где: % щелочи – содержание свободного в субстанции;

K – коэффициент, который рассчитывается как отношение М.м. соли к М.м. NaOH



3. Заместительная алкалметрия. Метод основан на образовании серебряной соли при взаимодействии барбитурата с раствором нитрата серебра в пиридине, в результате чего выделяется эквивалентное количество азотной кислоты, которую оттитровывают спиртовым р-м натрия гидроксида; индикатор тимолфталейн; ($s=1$). Параллельно проводят контрольный опыт.



$$T = \frac{S \cdot C(\text{NaOH}) \cdot M}{1000}$$

$$\% = \frac{V(\text{NaOH}) \cdot K \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

Применение. Успокоительные и снотворные средства. Бензонал применяют как противоэпилептическое средство, а тиопентал-натрий применяют для внутривенного наркоза.



ЛИТЕРАТУРА

1. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково–експертний фармакопейний центр”. – 1–е вид. – Х. : РІРЕГ, 2001. – 556 с.
2. Державна Фармакопея України / Держ. п-во “Науково–експертний фармакопейний центр”. – 1–е вид., 1 допов. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 494 с.
3. Державна фармакопея України / Держ. п-во “Науково–експертний фармакопейний центр”. – 1-е вид., 2 допов. – Х.: Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
4. Фармацевтична хімія: Підручник для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ.мед. для студ. вищ. фармац. навч. закл.III-IV рівнів акред.; Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. проф. Безуглого П.О. – Вінниця: Нова Книга, 2011.- 560 с.
5. Фармацевтический анализ: учеб. пособ. для студ. вузов. Ф 24 / П.А. Безуглый, В.А. Георгиянц, И.С. Гриценко и др.; под общ. ред. В.А.Георгиянц - Х.: НФаУ: Оригинал, 2016. – 541 с.