**Анализ препаратов, содержащих производные пиримидин-2,4-триона (барбитуровой кислоты): лекарственные формы барбитала, фенобарбитала, барбамила, гексамидина и барбитала-натрия.**

Производные барбитуровой кислоты представляют собой циклические (замкнутые) уреиды (III) и образуются в результате конденсации производных мочевины (1) и диэтилового эфира малоновой кислоты (II):

C

N

H

2

N

H

2

O

+

C

C

C

O

O

R

1

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

R

2

1

2

3

4

5

6

N

H

N

H

O

O

R

1

R

2

O

$-$2C2H5OH

Барбитураты также можно рассматривать как производные пиримидина, так как в результате конденсации получается замкнутая циклическая система с двумя атомами азота.

Производные барбитуровой кислоты могут быть в форме лактима (енола, ац) и лактама за счет атомов водорода амидных групп; поскольку лактим или аци-форма придает им кислотные свойства, они диссоциируют как кислоты в щелочной среде и образуют соли с металлами:

+H2O

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

H

+

N

a

O

H

-

H

2

O

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

N

a

+

Поэтому применяемые в медицинской практике производные барбитуровой кислоты делят на две группы: барбитураты (лактамная форма) и натриевые соли барбитуратов (лактимная форма). Общая формула может быть представлена следующим образом:

1

2

3

4

5

6

N

H

N

O

O

R

1

R

2

O

R

3

1

2

3

4

5

6

N

N

O

O

R

1

R

2

R

3

O

a

N

барбитураты натриевые соли барбитуратов

Барбитураты – барбитал, фенобарбитал, бензобарбитал (бензонал), бензобарбамил (бензобамил), метогекситал (бриетал), циклобарбитал (фанодорм); к натриевым солям барбитуратов $-$относятся барбитал-натриевые, гексобарбитал-натриевые (гексеналь), тиопентал-натриевые (где вместо атома кислорода во 2-м положении стоит атом серы). Все эти препараты отличаются друг от друга по природе радикалов (R 1 ; R 2 ; R 3 ) (таблица...).

Химическая структура производных барбитуратного сиропа

Стол

|  |  |
| --- | --- |
| **Лекарственное вещество** | **Заменители** |
| р 1 | р 2 | р 3 |
| Барбитал | $-$С 2 Н 5 | $-$С 2 Н 5 | $$-$$ |
| Фенобарбитал | $-$С 2 Н 5 | $-$С 2 Н 5 | $$-$$ |
| Бензобарбитал | $-$С 2 Н 5 | $-$С 2 Н 5 |  |
| Гексобарбитал натрия | $-$Ч. 3 |  | $-$Ч. 3 |
| Тиопентал-натрия (производное тиобарбитуровой кислоты) | $-$С 2 Н 5 |  | $$-$$ |

Лактамная форма барбитуратов умеренно растворима в воде, тогда как их натриевые соли более растворимы.

Барбитураты используются в медицинской практике как снотворные и седативные средства (барбитал, фенобарбитал, циклобарбитал), наркотические (гексенал, тиопентал натрия, метогекситал) и противоэпилептические средства (бензобамил, бензобарбитал, фенобарбитал).

Их снотворный эффект зависит от длины углеродной цепи в 5-м положении (этот эффект усиливается при С 1 -С 5 ), противоэпилептический эффект зависит от включения бензоильного остатка в 1-е положение, а наркотический эффект зависит от некоторых степени на присутствие этих агентов в виде натриевых солей.

Бензобарбитал считается пролекарством, поскольку в организме он метаболизируется до фенобарбитала.

**Барбитал – Барбитал**

O

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

5,5-диэтилбарбитуровая кислота

**Синтез.** Барбитал синтезируют по следующей схеме. При обработке малонового эфира этилатом натрия и этилбромидом получают диэтиловый эфир малоновой кислоты, который при конденсации с мочевиной превращается в барбитал:



Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха и слегка горьковатого вкуса. Мало растворим в воде, в кипящей воде и в 95% спирте. Легко в щелочных растворах, растворим в эфире и хлороформе.

**Определение подлинности**

1) растворяют 0,5 г препарата в 2 мл 95% спирта (в качестве растворителя в барбитуратных солях берется вода), добавляют 1 каплю хлорида кальция, 2 капли нитрата кобальта и 2 капли растворов NaOH; получается сине-фиолетовый цвет. Здесь причиной добавления NaOH в конце является предотвращение образования гидроксида кобальта.

2) 0,1 г препарата взбалтывают с 1 мл 1% раствора NaOH в течение 1-2 минут (в качестве растворителя в барбитуратных солях используется вода). прибавляют по 0,2 мл растворов гидрокарбоната калия и карбоната калия, 0,1 мл растворов 2-сульфата меди; образуется синяя окраска, затем выпадает красновато-сиреневый осадок. Благодаря цветной реакции с раствором сульфата меди-2 производные барбитуровой кислоты можно отличить друг от друга по полученному цвету.

Общая форма барбитуратов с ионами Co 2+ или Cu 2+ следующая:

N

R

2

R

1

O

O

N

O

R

3

2

C

o

v

ə

y

a

C

u

образуют пурпурный моно- или бизамещенный комплекс с ионами Cu 2+ в среде пиридина .

4) При кипячении барбитуратов и их натриевых солей с раствором ванилина в крепкой серной кислоте они дают сине-фиолетовую вишневую окраску. При проведении реакции с другими альдегидами (формальдегидом, п-диметиламинобензальдегидом и др.) получаются другие цвета:

O

R

2

C

H

2

O

O

N

H

N

H

C

H

3

+

O

H

O

C

H

3

C

H

O

ванилин

O

R

2

C

O

O

N

H

N

H

O

C

H

3

C

H

O

H

C

H

3

Указанная реакция может быть представлена и в другом виде (А. П. Арзамасцев):

N

H

O

O

1

R

2

R

O

N

H

+

C

H

H

O

+

N

H

O

O

H

N

O

R

1

R

2

H

2

S

O

4

-

H

2

N

H

O

O

1

R

2

R

O

N

O

N

H

R

2

R

1

O

N

O

C

H

2

5) При растворении барбитуратов и их натриевых солей в щелочи выделяется NH 3 . При подкислении продуктов реакции соответствующие жирные кислоты пахнут.

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

H

+

5

N

a

O

H

C

H

1

R

2

R

C

O

O

N

a

+

2

N

H

3

+

2

N

a

2

C

O

3

Na 2 CO 3 + 2HCl →2NaCl + CO 2 ↑+ H 2 O

C

O

O

N

a

+

H

C

l

2

R

1

R

C

H

N

a

C

l

+

C

H

1

R

2

R

C

O

O

H

образуют монозамещенные (водорастворимые) и двузамещенные (водонерастворимые) соли с ионами Ag + . В присутствии Na2CO3 сначала получают натриевую соль барбитуратов, а затем соль одновалентного серебра:



O

R

2

R

1

N

N

O

A

g

O

N

a

В присутствии избытка нитрата серебра соль одновалентного серебра превращается в соль двухвалентного серебра, нерастворимую в воде:



Бензобарбитал, бензобамил и примидон дают только соль одновалентного серебра.

7) Поскольку барбитураты являются производными пиримидина, они дают много цветных реакций, приводящих к их окислению.

а) травянисто-зеленое окрашивание, синеющее при нагревании на водяной бане с твердой серной кислотой и ванадатом аммония;

б) сплошной зеленый цвет из-за действия концентрированной серной кислоты и бихромата калия;

в) Зеленая флуоресценция при растворении резорцина в H2 SO4 и подщелачивании раствором NaOH.

8) Температура плавления барбитала должна быть в пределах 189-192 ° С.

дает максимальное поглощение при длине волны 240 нм в боратном буферном растворе с рН 10.$E\_{1sm }^{1\%}550$

**Определение чистоты**

Наличие этилбарбитуровой кислоты. 0,5 г препарата кипятят 1 мин с 25 мл воды и фильтруют. К 10 мл фильтрата прибавляют 1 каплю раствора метилового красного; должен получиться красновато-оранжевый цвет.

**Количественная оценка**

1) Проводят безводным титрованием в среде диметилформамида. Около 0,15 г (точная масса) препарата растворяют в смеси, состоящей из 10 мл диметилформамида и бензола (1:3), нейтрализуют по раствору тимола препарат, содержащий диметилформамид; в присутствии этого индикатора титруют 0,1 М раствором NaOH в метиловом спирте и бензоле до синего цвета. (Т=0,01842 г/мл).

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

H

+

H

C

O

N

(

C

H

3

)

2

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

+

H

C

O

N

H

(

C

H

3

)

2

+

H

C

O

N

H

(

C

H

3

)

2

+

N

a

O

H

H

C

O

N

(

C

H

3

)

2

+

H

2

O

+

N

a

+

+

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

+

N

a

+

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

a

N

2) Метод нейтрализации (алкалиметрии).

В каждую из двух колб вместимостью 100 мл приливают по 10 мл спирта, нейтрализованного 0,1 М раствором NaOH по тимолфталеину. В одну из колб прибавляют около 0,5 г (мин) препарата, в другую - 20 мл свежекипяченой и охлажденной воды. Раствор препарата титруют 0,1 М раствором NaOH до цвета контрольного опыта (Т=0,01842 г/мл).

3) Проводится методом спектрофотометрии (см. реакцию 9 по определению идентичности).

Принимают внутрь в количестве 0,25-0,5 г как успокаивающее и успокаивающее средство.

Препарат хранят в плотно укупоренной таре с защитой от света.

**Фенобарбитал – Фенобарбитал**

**(алюминий)**

O

C

6

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха и слегка горьковатого вкуса.

**Приобретение**

Получают методом синтеза. Бензилхлорид используется в качестве основного сырья. сначала из хлористого бензила синтезируют диэтиловый эфир фенилэтилмалоновой кислоты, затем конденсацией его с мочевиной получают фенобарбитал:



fenilmalon turşusunun

dietil efiri

oksalilfenilsirkə turşusunun dietil efiri

fenilsirkə turşusunun

etil efiri

фенилэтилмалоновой кислоты

диэтиловый эфир

Очень мало растворим в холодной воде, умеренно растворим в горячей воде и хлороформе, мало растворим в 95% спирте и растворах щелочей, растворим в эфире.

**Определение подлинности.**

1) Дает первую реакцию, определяющую принадлежность барбитала.

2) Дает вторую реакцию, определяющую принадлежность барбитала. При этом образуется бледно-сиреневый осадок.

3) Дает 3-6 реакций в барбитале.

4) При воздействии на фенобарбитал твердой селитрой (или нитратом натрия) и серными кислотами происходит нитрование в *m -состоянии фенильного радикала и возникает желтое окрашивание.* После восстановления нитрогруппы до аминогруппы и диазирования ее реагируют с раствором β-нафтола в щелочи; получается азокраска вишнево-красного цвета. Бензобарбитал и примидон также дают эту реакцию.

O

C

6

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

H

N

O

3

v

ə

y

a

N

a

N

O

3

H

2

S

O

4

O

C

6

H

4

N

O

2

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

[

H

]

O

N

H

C

2

H

5

O

O

N

H

N

N

+

O

a

N

C

l

O

N

H

C

2

H

5

O

O

N

H

N

N

O

a

N

Азокраска (вишнево-красная)

5) При обработке фенобарбитала NaNO 2 и концентрированной серной кислотой и нагревании на водяной бане постепенно появляется оранжево-желтая окраска.

6) Температура плавления препарата должна быть 175-179 0 С.

**Определение чистоты**

Не должно быть примеси фенилбарбитуровой кислоты. Для этого 0,1 г препарата кипятят в 5 мл воды в течение 1 мин и фильтруют. При добавлении к фильтрату 1 капли метилового красного образуется красновато-оранжевая окраска.

**Количественная оценка**

1) Метод неводного титрования (см. барбитал; T=0,02322 г/мл).

2) Метод обезвреживания (см. барбитал)

3) Метод комплексонометрии. Около 0,1 г (мин) препарата растворяют в 10 мл спирта в колбе вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл 10% раствора ацетата натрия, 10 мл раствора 2-нитрата ртути (0,05 М) и доводят до объема раствор они измеряют водой. Смесь в колбе энергично встряхивают и через 10 мин фильтруют через сухой беззольный фильтр в сухую колбу. Отбрасывают первые 10-15 мл фильтрата.

титруют от красно-фиолетовой до желтой окраски 0,05 М раствором трилона Б. . Параллельно проводится контрольный опыт. Следует отметить, что фенобарбитал и гексамидин сочетаются с ионами Hg 2+ в соотношении 1:1, а фенобарбитал – в соотношении 2:1.

1 мл 0,05 М раствора трилона Б соответствует 0,01161 г фенобарбитала, 0,0336 г бензонала и 0,01091 г гексамидина.

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

H

+

H

g

(

N

O

3

)

2

O

R

2

R

1

O

O

N

N

H

g

+

2

H

N

O

3

+

N

C

H

2

C

H

2

N

C

H

2

C

O

O

N

a

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

C

O

O

N

a

+

+

H

g

(

N

O

3

)

2

N

C

H

2

C

H

2

N

C

H

2

C

O

O

N

a

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

N

a

H

g

+

2

H

N

O

3

Трилон Б Ртуть Трилона Б

сложный (бесцветный)

C

H

2

O

O

C

H

3

2

H

C

O

H

N

N

N

R

H

g

+

T

r

i

l

o

n

B

p

,

H

6

,

0

-

7

,

0

 Ртутный комплекс Меркурио

 (красно-фиолетовый)

C

H

2

O

H

O

H

C

H

3

2

H

C

O

H

N

N

N

R

+

T

r

i

l

o

n

B

-

n

i

n

c

i

v

ə

k

o

m

p

l

e

k

s

i

 Трилона Б- Ртуть (желтый)

C

S

O

3

H

O

H

3

H

C

C

H

2

N

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

O

C

H

3

2

H

C

C

O

O

2

H

C

C

O

O

H

N

H

g

+

T

r

i

l

o

n

B

Ртутный комплекс ксиленол-оранжевого

(красно-фиолетовый)

p

,

H

6

,

0

-

7

,

0

T

r

i

l

o

n

B

-

n

i

n

c

i

v

ə

k

o

m

p

l

e

k

s

i

(

r

e

n

g

s

i

z

)

+

C

S

O

3

H

O

H

3

H

C

C

H

2

N

(

C

H

2

C

O

O

H

)

2

C

H

3

N

)

C

2

H

C

O

O

H

(

2

C

H

2

O

+

Свободный ксиленоловый оранжевый

(желтый)

Применяется как успокаивающее, успокаивающее и противоэпилептическое средство. Выпускается для приема внутрь в порошке, таблетках по 0,05 и 0,1 г и 0,2% растворе по 100 мл. Фенобарбитал дают в виде ряда препаратов: смесь Серенского (состав: фенобарбитала 0,05 г, бромизовала 0,2 (0,3 г), кофеина бензоата натрия 0,015 (0,02 г), папаверина гидрохлорида 0,03 (0,04 г), кальция-глюконата 0,5 (1,0).

Таблетки **Паглюферал, Барбексаклон, Пульснорма, Корвалол, Валокордин, Дидепил, Беллоид, Беллатаминал, Беллергамин, Барбовал** .

Препарат хранят в темной стеклянной таре, предохраняющей от действия света.

**Производные гексагидропиримидиндиона (пиримидин-4,6-диона)**

Гексагидропиримидиндион отличается от барбитуровой кислоты отсутствием атома кислорода в положении 2 в его молекуле:



гексагидро-

пиримидиндион

Препарат, являющийся производным пиримидин-4,6-диона или гексагидропиримидиндиона, называется примидоном (гексамидином).

Примидон по химической структуре похож на фенобарбитал.

**Примидон - Примидон**

**(гексамид)**

N

H

N

H

C

2

H

5

O

O

C

6

H

5

1

2

3

4

5

6

5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6

 **Синтез.**

 Примидон получают методом синтеза в результате взаимодействия диамида фенилэтилмалоновой кислоты с муравьиной кислотой:



фенилтилмалон примидон

диамид кислоты

Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха. Практически нерастворим в воде, эфире, бензоле, мало растворим в 95% спирте и ацетоне.

**Определение подлинности.**

1) Поместить 0,1 г препарата в пробирку и добавить 0,2 г кристаллического NaOH. Закрывают пробирку ватным диском, кладут на нее красную лакмусовую бумажку, смоченную в воде, и нагревают; лакмусовая бумажка синеет:

H

e

k

s

a

m

i

d

i

n

3

N

a

O

H

2

N

H

3

+

N

a

2

C

O

3

+

C

H

2

O

+

C

H

5

H

2

C

5

H

6

C

C

O

O

N

a

2) к 0,05 г препарата прибавляют 5 мл свежеприготовленного 2%-ного раствора динатриевой соли хромотроповой кислоты и 5 мл твердой серной кислоты и нагревают на сетке 2-3 мин; формируется сиреневый цвет. Причина этого в том, что образующийся в результате реакции формальдегид конденсируется с хромотроповой кислотой и дает ауриновый краситель:

H

e

k

s

a

m

i

d

i

n

[

O

]

+

C

H

2

O

C

5

H

2

C

5

H

6

C

C

O

N

H

2

C

O

N

H

2

фенилэтилмалон

диамид кислоты

S

O

3

H

S

O

3

H

C

O

H

H

+

O

H

O

H

H

2

S

O

4

-

H

2

O

2

O

H

O

H

O

H

O

H

S

3

O

H

S

3

O

H

S

O

3

H

S

O

3

H

C

H

2

[

O

]

O

O

H

O

H

O

H

S

3

O

H

S

3

O

H

S

O

3

H

S

O

3

H

C

H

3) определяется методом ИК-спектроскопии. ИК-спектры препарата и стандартного образца должны быть идентичными.

4) УФ-спектрофотометрия: раствор примидона в этаноле дает максимальное поглощение при 252, 258 и 264 нм, а минимум при 250, 255 и 262 нм.

**Определение чистоты**

Посторонние примеси (не более 2%) проверяют НТХ, остаточные растворители (изопропиловый спирт) методом QMX.

**Количественная оценка**

Это делается несколькими способами.

1) Определение азота в органических соединениях методом Кельдаля

P

r

i

m

i

d

o

n

K

2

S

O

4

;

C

u

S

O

4

;

H

2

S

O

4

[

O

]

2

N

H

3

$$\uparrow $$

+

1

2

C

O

2

+

4

H

2

O

2NH 3 + H 2 SO 4 → (NH 4 ) 2 SO 4

(NH 4 ) 2 SO 4 + 2NaOH → 2NH 3 $\uparrow $+Na 2 SO 4 + 2H 2 O

NH 3 + H 3 BO 3 → NH 4 BO 2 + H 2 O

NH 4 BO 2 + HCl $\rightarrow $NH 4 Cl + HBO 2

Около 0,1 г (дк) препарата помещают в колбу Кельдаля объемом 200 мл, 1 г смеси для сжигания (10 ч K 2 SO 4 и 1 ч CuSO 4 ), 10 мл твердой H 2 SO 4 , и работа продолжается в метионине (экспериментальное управление (см. стр. 121) осуществляется как есть. 1 мл 0,1 М соляной кислоты соответствует 0,01091 г гексамидина; его количество в препарате должно быть не менее 99%.

2) Проводится методом УФ-спектрофотометрии (4-я реакция при определении ионности).

3) Комплексонометрический метод (Т=0,01091 г/мл; см. фенобарбитал).

Примидон является пролекарством, которое метаболизируется в организме до фенобарбитала. Гексамидин применяют при эпилепсии. Выпускается в таблетках по 0,125 и 0,25 г.

Препарат хранят в плотно закрытой таре, в сухом месте, при комнатной температуре.