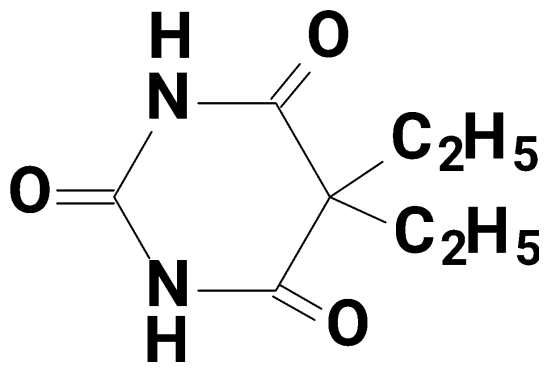
Лекарственные средства – производные пиримидин 2,4,6-триона

- К лекарственным средствам данной группы относятся ЛВ полученные при взаимодействии полного амида угольной кислоты (мочевины) с производными малоновой кислоты. Циклический уреид, полученный таким образом, называют барбитуровой кислотой, а ЛВ называют барбитуратами.

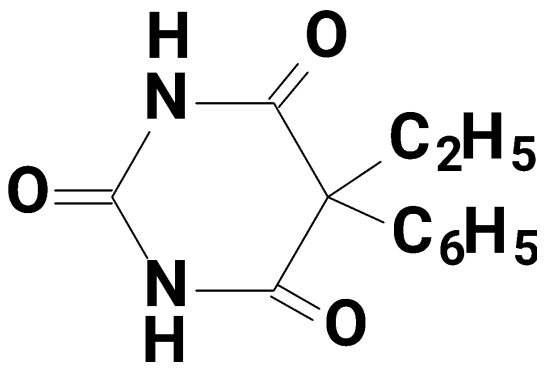
- Различают кислотные и солевые (натриевые) формы барбитуратов.
- Для всех ЛВ характерна лактим-лактамная таутомерия т.е. все вещества обладают кислотными свойствами и вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов.
- По физическим свойствам – это белые кристаллические вещества. Солевые (натриевые) формы растворимы в воде, кислотные формы растворимы в спирте и щелочах.

Кислотные формы



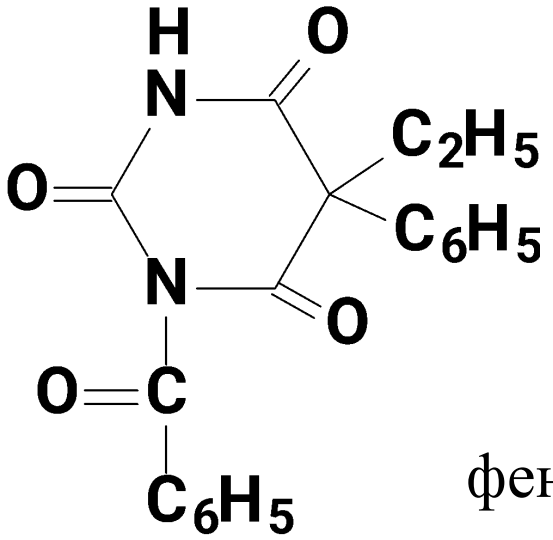
Barbitalum

5,5-диэтилбарбитуровая кислота



Phenobarbitalum

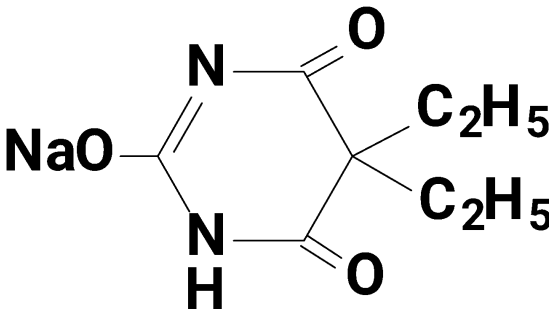
5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота



Benzonalum

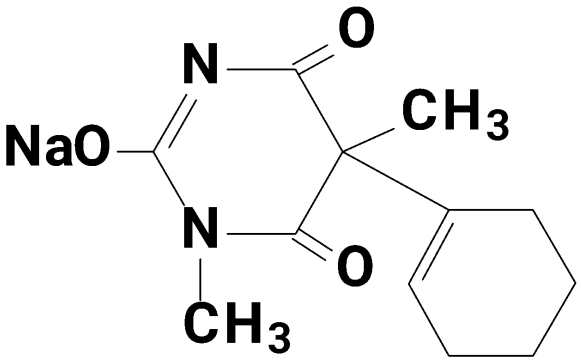
1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

Солевые (натриевые) формы



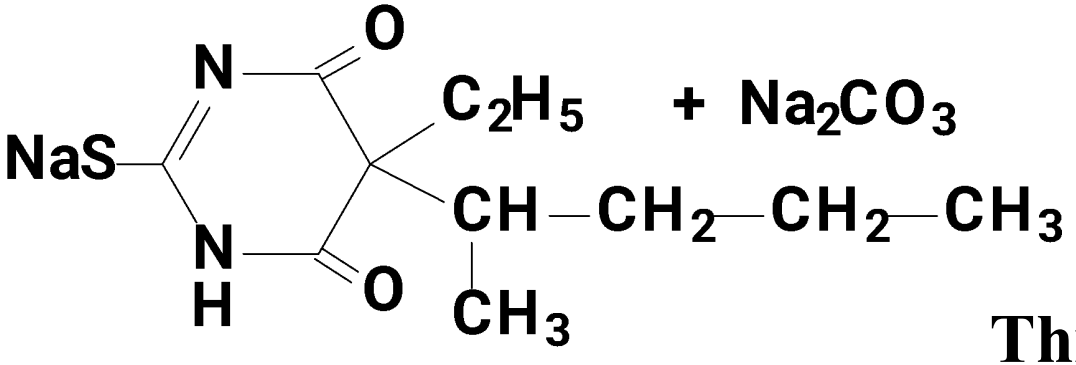
Barbitalum-natrium

5,5-диэтилбарбитурат натрия



Hexenalum

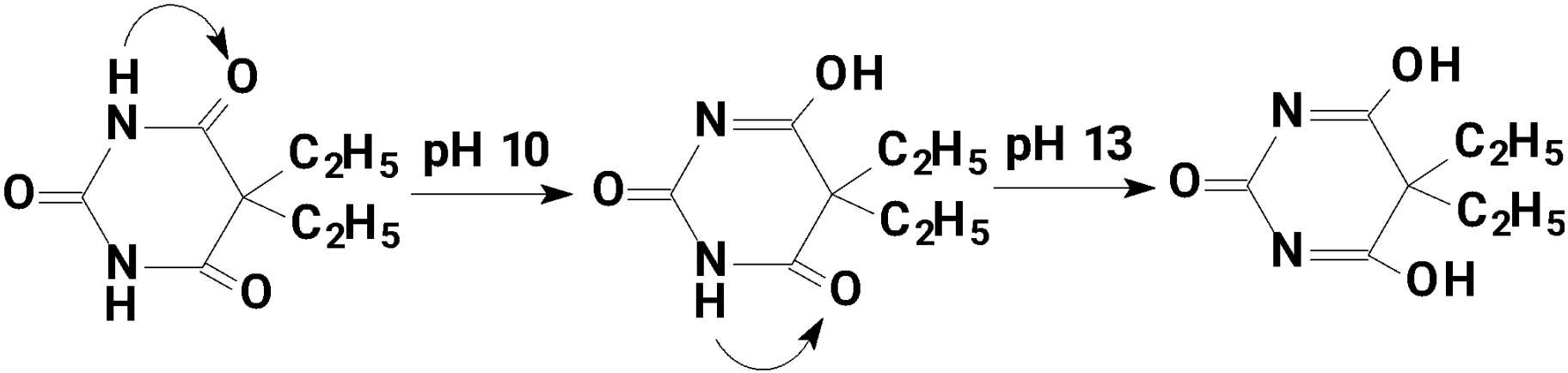
1,5-диметил-5(циклогексен-1-ил) барбитурат натрия



Thiopentalum-natrium

5-этил-5(2'-амил)-тиобарбитурат натрия

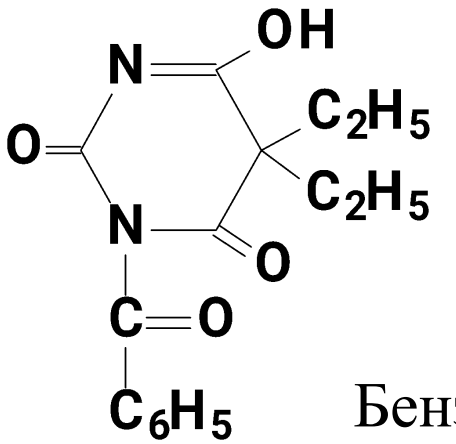
Таутомерия



моноимидольная

диимидольная

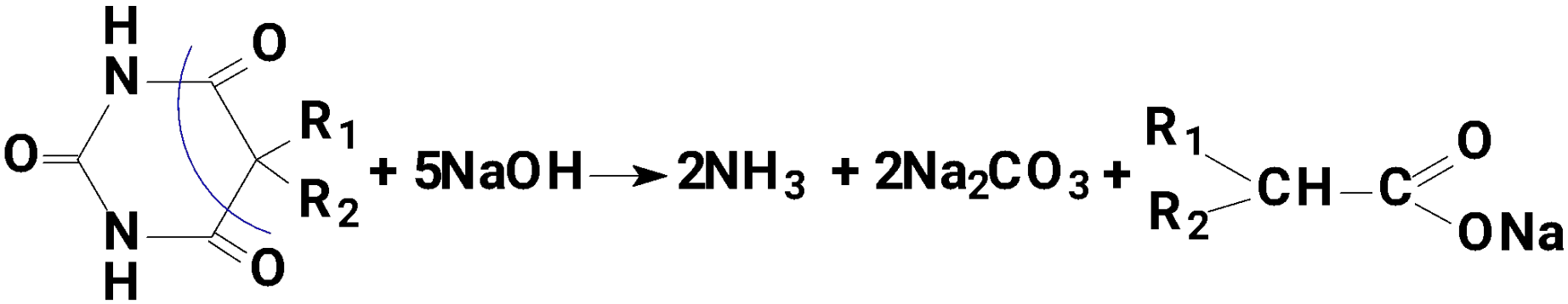
для N-замещенных моноимидольная



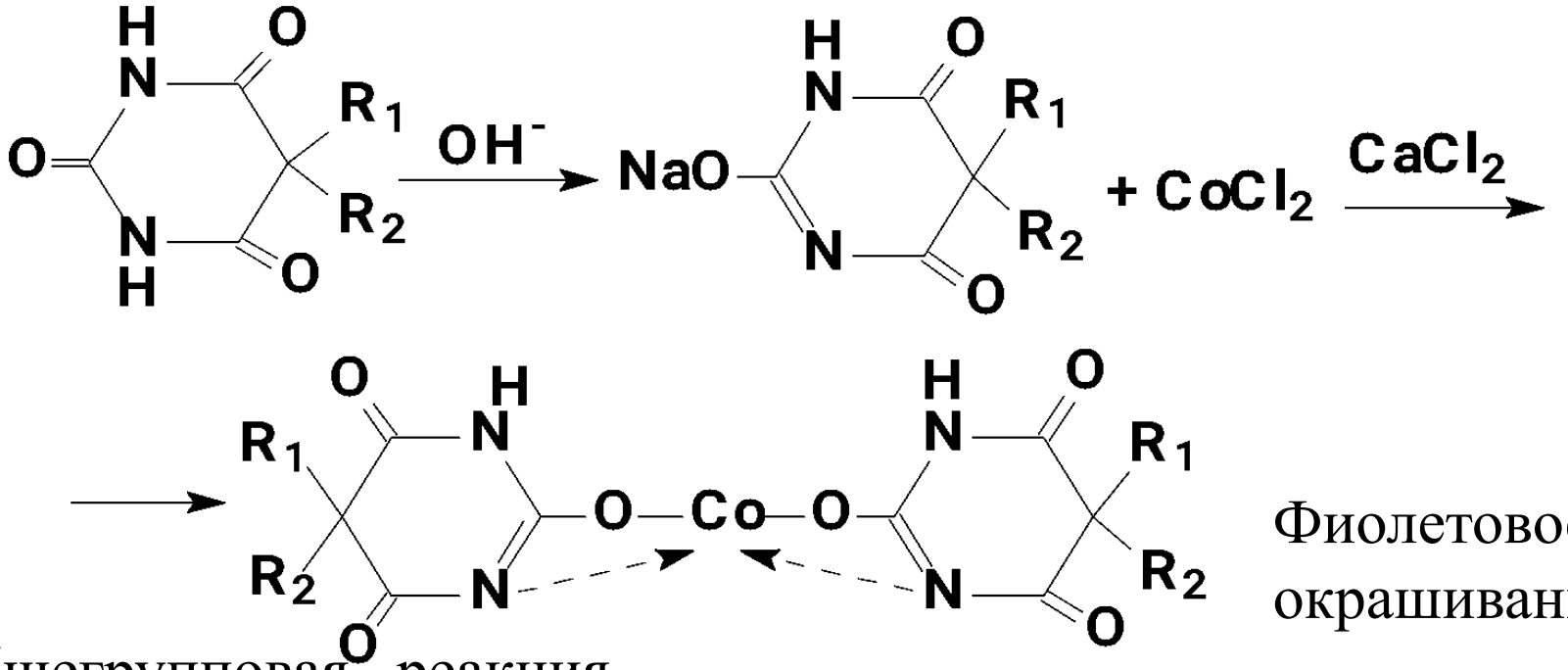
Бензонал

- Реакции подлинности.
- 1. При гидролизе в щелочной среде образуется аммиак и натриевая соль диалкилуксусной кислоты. При последующем подкислении выпадает в осадок кислотная форма диалкилуксусной кислоты.
- 2.Реакции комплексообразования протекают с солями меди, серебра и кобальта. Специфической является реакция с меди сульфатом. При этом образуются осадки и окрашивание характерное для каждого барбитурата. Реакция с солями кобальта является общегрупповой – фиолетовое окрашивание.

Гидролиз в щелочной среде



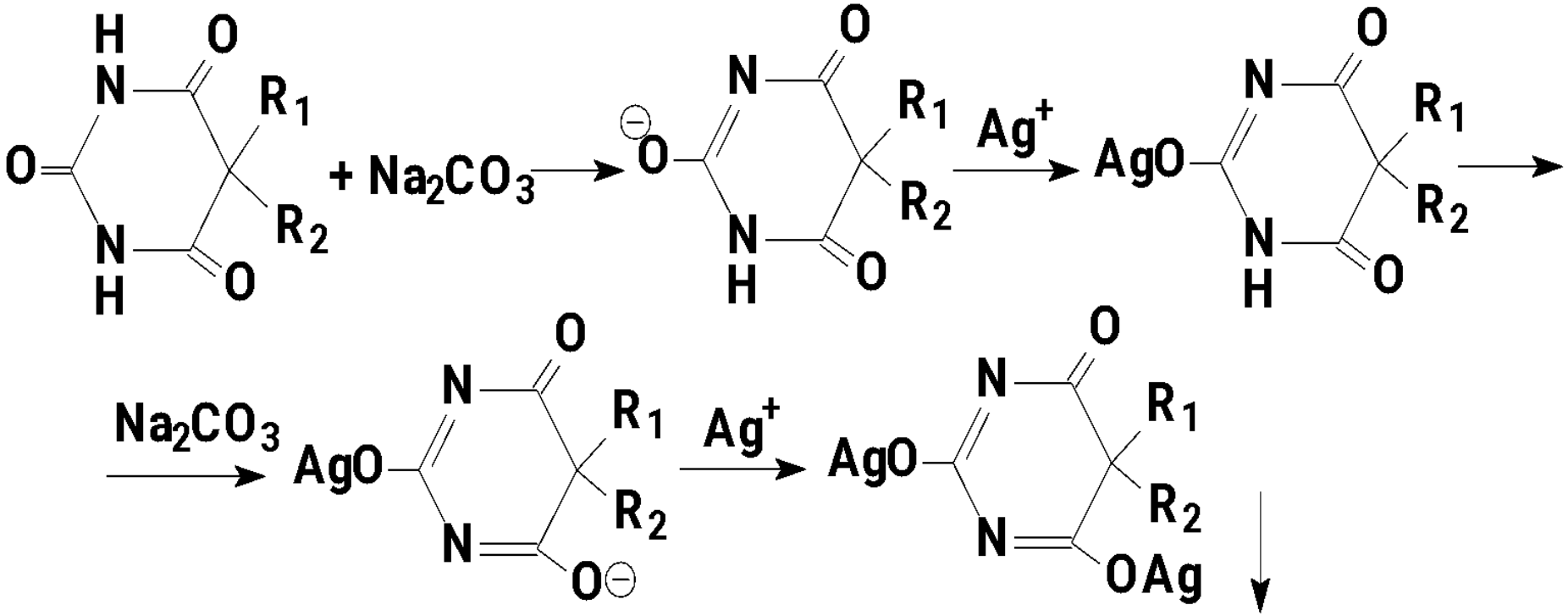
Комплексообразование (Co^{+2}; Cu^{+2}; Ag^{+})



Фиолетовое окрашивание

Общегрупповая реакция

Взаимодействие с $AgNO_3$ в среде Na_2CO_3



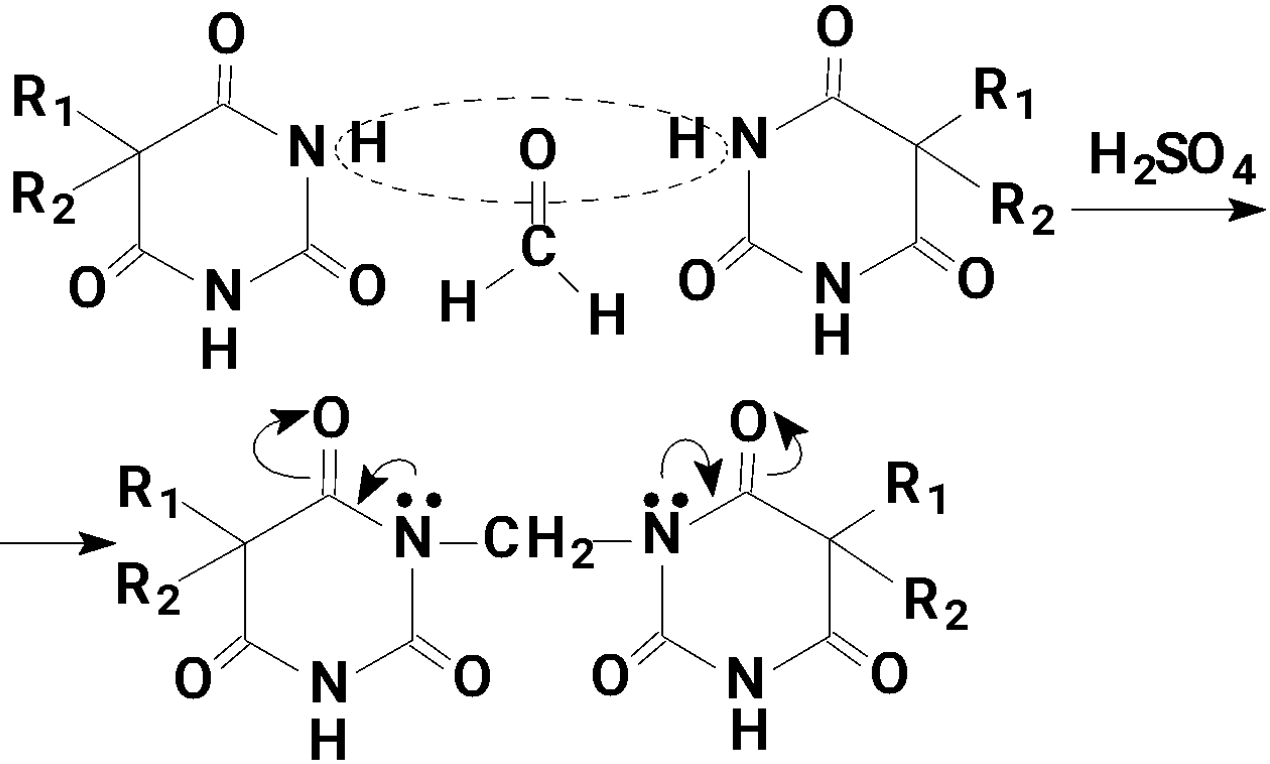
дизамещенная серебряная соль

Реакция проводится в присутствии натрия карбоната для увеличения ионизации барбитуратов

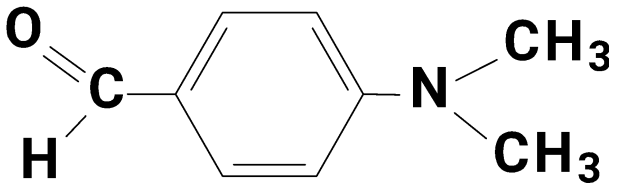
Реакция используется в количественном определении (метод аргентометрии титруют до помутнения раствора)

- Барбитураты могут быть обнаружены с помощью цветных реакций на цикл пиримидина, основанных на окислении. В качестве реактивов применяют конц. серную кислоту и калия дихромат, резорцин и конц. серную кислоту и др. Отличающиеся по окраске продукты образуются при взаимодействии барбитуратов с формальдегидом и п-диметиламинобензальдегидом в присутствии конц. серной кислоты.

Конденсация с альдегидами



окрашивание

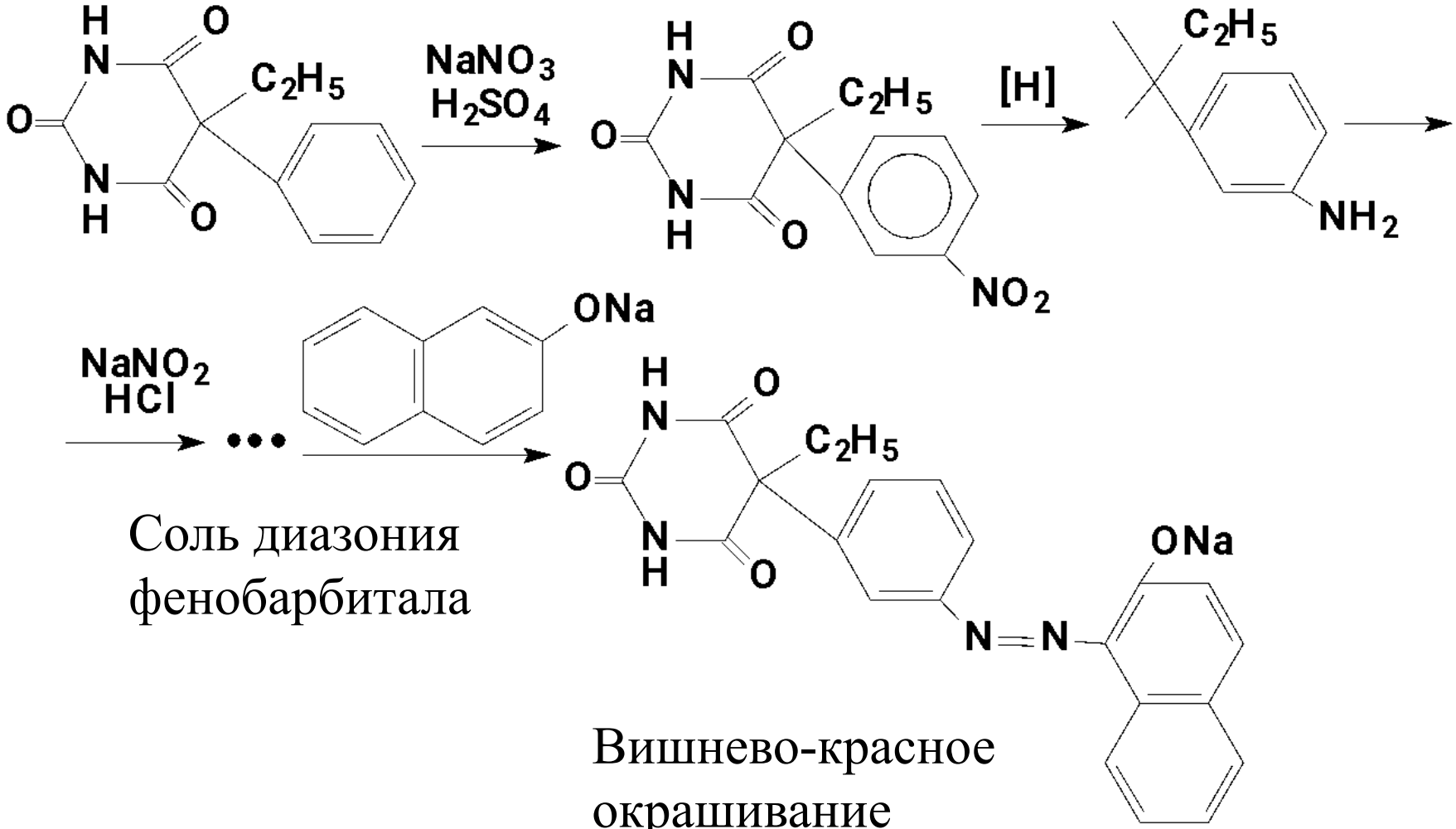


n-ДМБА

- Для отличия барбитуратов друг от друга применяются реакции на ФГ:
- 1. Фенильный радикал (фенобарбитал, бензобарбитал) – образование азокрасителя после нитрования и восстановления нитро-группы.
- 2. Циклогексен (гексенал) - обесцвечивание бромной воды.
- 3. Ковалентно-связанная сера (тиопентал-натрия) – образование сульфида свинца.

- 4. Присутствие иона натрия – определяют реакцией с пикриновой кислотой и окраске пламени в желтый цвет.
- 5. Амидная группа (бензобарбитал) – гидроксамовая проба.
- 6. Бензойная кислота (бензобарбитал) – после щелочного гидролиза, обнаруживается с железа (III) хлоридом.

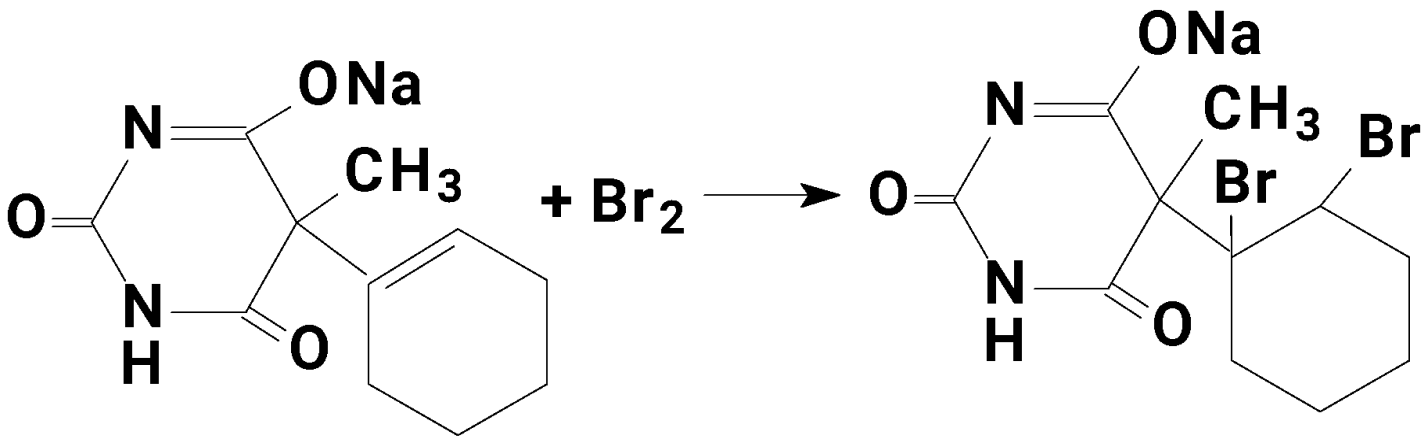
Фенобарбитал.
Фенильный радикал. Образование азокрасителя



Гексенал

остаток циклогексена

1.



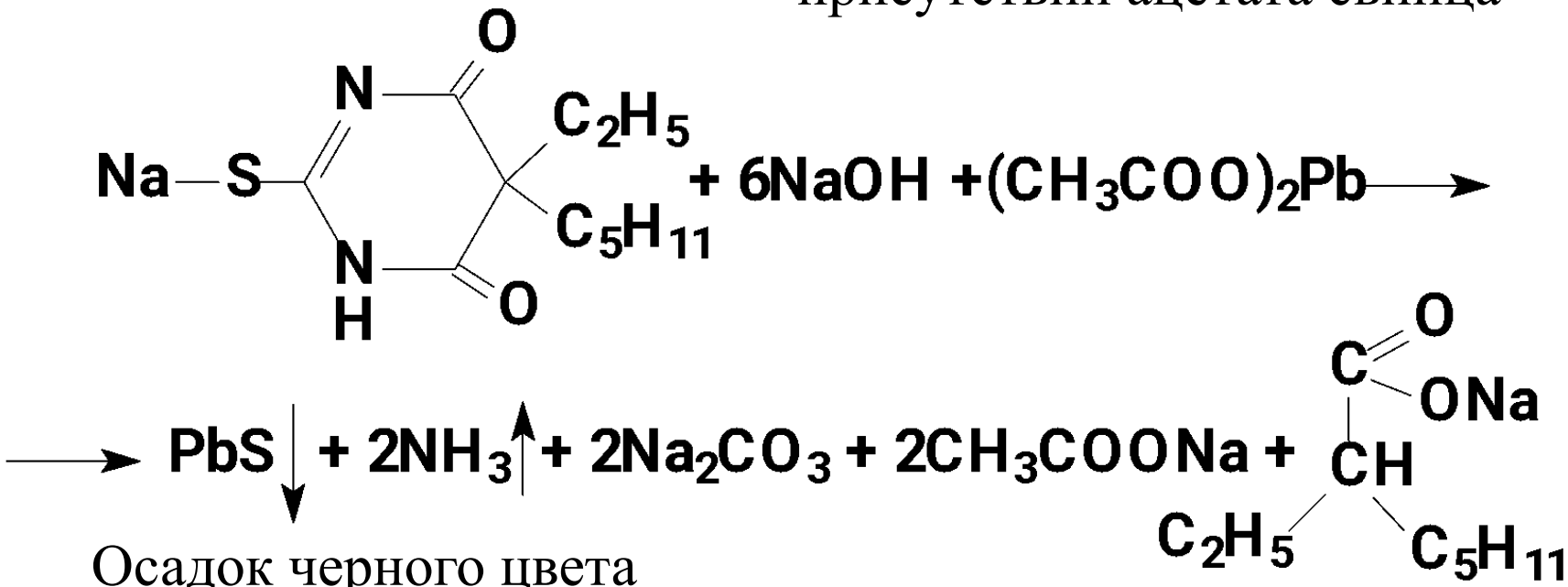
обесцвечивание бромной воды

2. Выделение кислотной формы при взаимодействии с минеральными кислотами. Кислотную форму отделяют и определяют температуру плавления.

Выделение кислотной формы проводится для всех барбитуратов солей.

Тиопентал-натрия
Обнаружение серы

Сплавление со щелочью в присутствии ацетата свинца



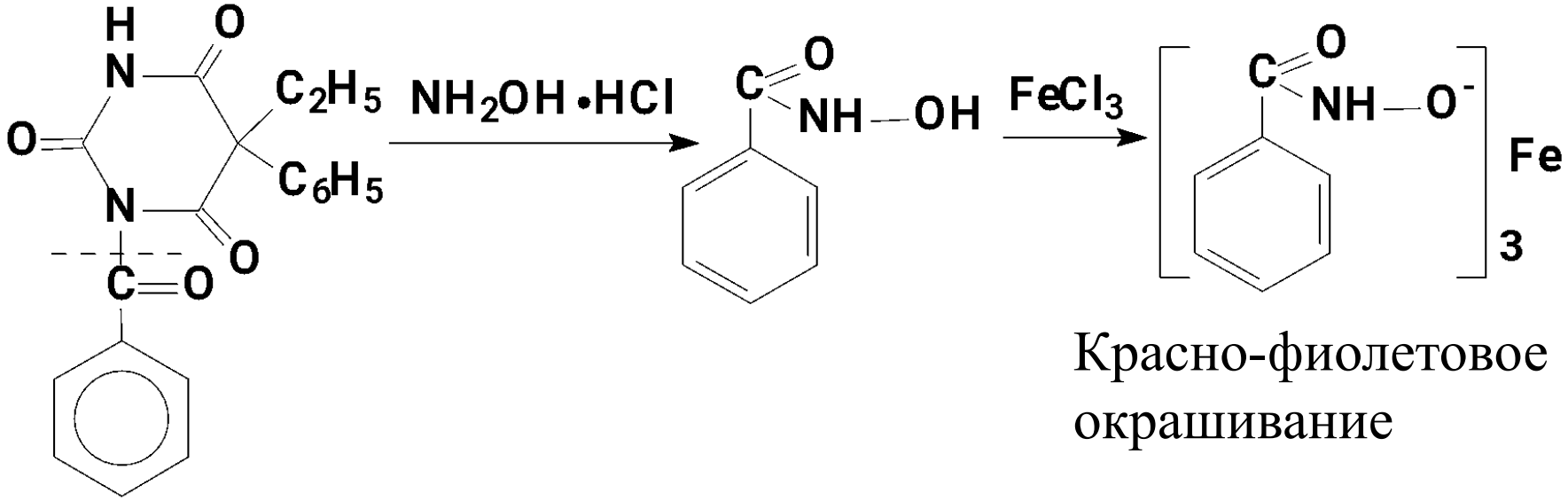
Осадок черного цвета

$$PbS + HCl \longrightarrow H_2S\uparrow + PbCl_2$$

При подкислении осадок растворяется и ощущается запах сероводорода.

Бензонал – гидроксамовая проба

1. Гидролиз по амидной группе с образованием бензоил-гидроксамовой кислоты.



Красно-фиолетовое окрашивание

2. Фрагмент бензойной кислоты обнаруживается после щелочного гидролиза с последующим взаимодействием с железа (III) хлоридом, образуется осадок желто-розового цвета.

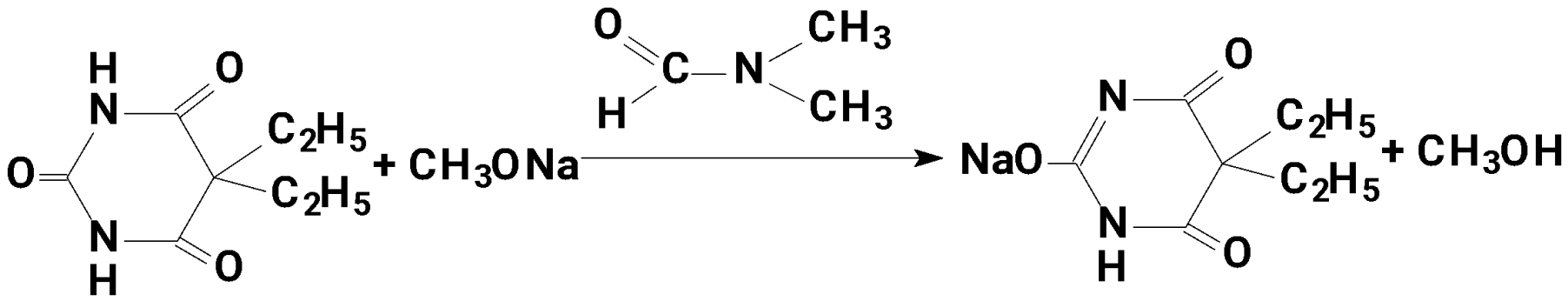
- Физико-химические методы.
- ИК-спектроскопия в области 4000-400 $см^{-1}$
- ИК-спектры, снятые после прессования в таблетках с калия бромидом, должны иметь полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра или спектра сравнения.
- УФ-спектры в области 220-280 нм имеют соответствующие максимумы и минимумы поглощения. Для бензобарбитала применяется отношение максимума к минимуму (2,2).
- Дифференциальная СФМ – барбитураты имеют разные спектры абсорбции при pH 10 и 13.
- Метод ВЭЖХ – по параметрам удерживания.

- Определение примесей.
- Для субстанций – общие показатели чистоты (хлориды, сульфаты, ионы тяжелых металлов) эталонным способом.
- Примесь этилбарбитуровой кислоты (барбитал) и фенилбарбитуровой кислоты (фенобарбитал) – потенциометрически.
- Посторонние примеси в бензобарбитале, тиопентале-натрии методом ТСХ. В УФ-свете д.быть только одно пятно.
- При испытании натриевых солей барбитуратов устанавливают предельное содержание примеси свободной щелочи. Количество щелочи учитывается при расчете количественного содержания ЛВ в субстанции.

- Количественное определение.
- Кислотно-основное титрование в среде протофильного растворителя диметилформамида (ДМФА) или смеси ДМФА и бензола применяют для кислотных форм (бензонал, бензобарбитал и др.). Титруют 0,1М раствором натрия гидроксида (в смеси метанола и бензола). Индикатор тимоловый синий.
- Кислотные формы барбитуратов в условиях аптеки количественно определяю титрованием в среде этанола или ацетона 0,1М раствором NaOH Индикатор тимолфталеин.
- Натриевые соли барбитуратов определяют методом ацидиметрии 0,1М HCl. Индикатор метиловый оранж.
- Метод аргентометрии в присутствии натрия карбоната. Титруют до образования дизамещенной

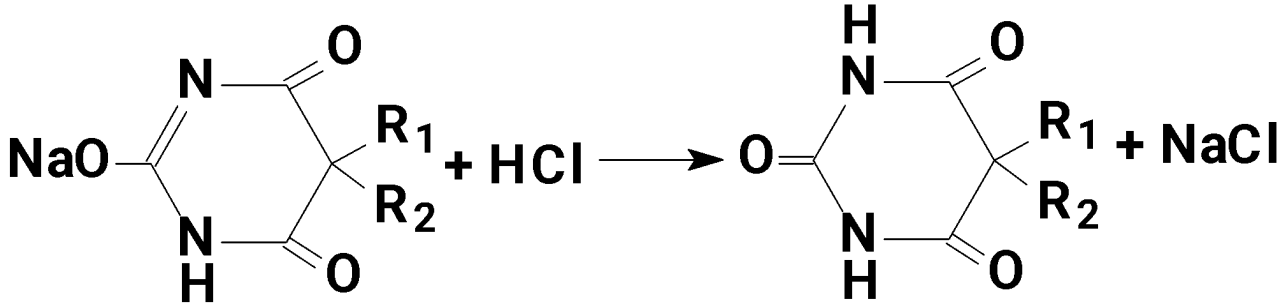
- серебряной соли (помутнение раствора).
- Метод гравиметрии применяется для натриевых солей барбитуратов. При этом осаждают кислотную форму , извлекают эфиром или хлороформом. Эфир (хлороформ) отгоняют. Остаток высушивают и взвешивают.
- Метод меркуриметрии основан на реакции взаимодействия с ртути нитратом. При этом образуется нерастворимое соединение. Осадок отфильтровывают, а в растворе избыток ртути нитрата определяют комплексонометрически.
- Метод СФМ – расчет по стандарту или закону Бугера-Ламберта-Бера.

1. КОТ в неводной среде - слабые кислотные свойства



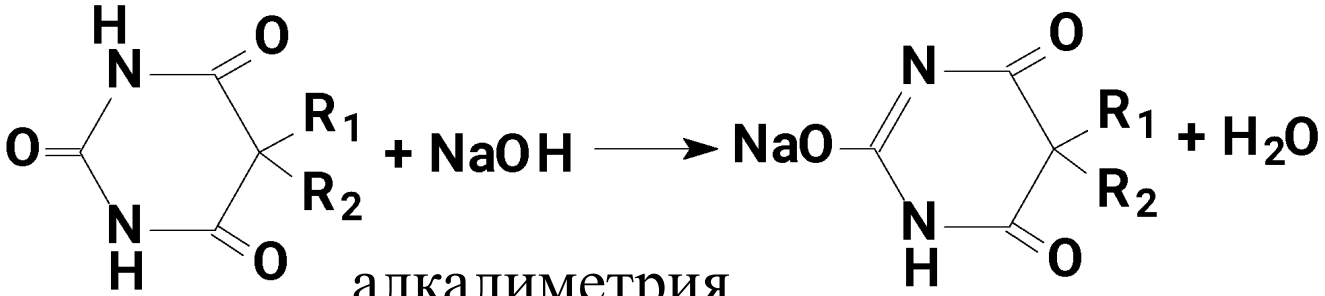
2. Кислотно-основное титрование в водной среде

соли



ацидиметрия

кислоты



алкалиметрия

- Применение.
- Производные барбитуровой кислоты применяют как успокаивающие и снотворные средства. Бензобарбитал – противоэпилептическое средство. Гексенал и тиопентал-натрия применяют для кратковременного наркоза внутривенно.
- Хранение.
- Список Б. В хорошо укупоренной таре. Защищенном от света месте в склянках темного стекла. Склянки заполнены доверху т.к возможно взаимодействие с углекислотой воздуха.