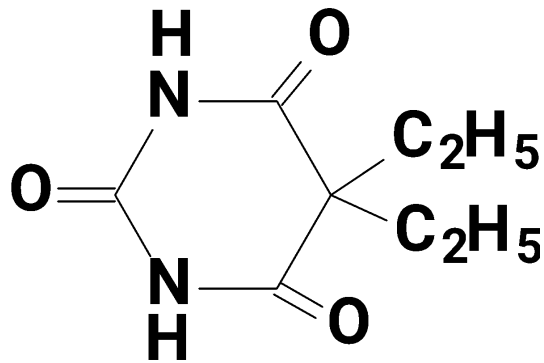


Лекарственные средства – производные пириимидин 2,4,6-триона

- 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.

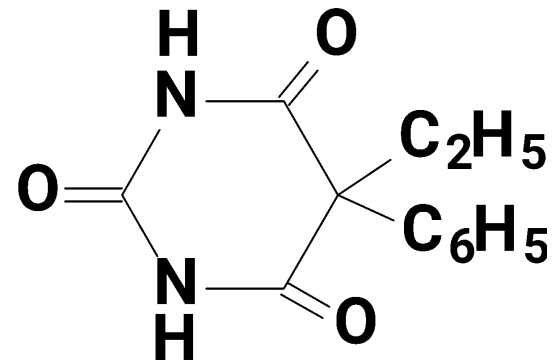
- Различают кислотные и солевые (натриевые) формы барбитуратов.
- Для всех ЛВ характерна лактим-лактаманная таутомерия т.е. все вещества обладают кислотными свойствами и вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов.
- По физическим свойствам – это белые кристаллические вещества.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

Кислотные формы



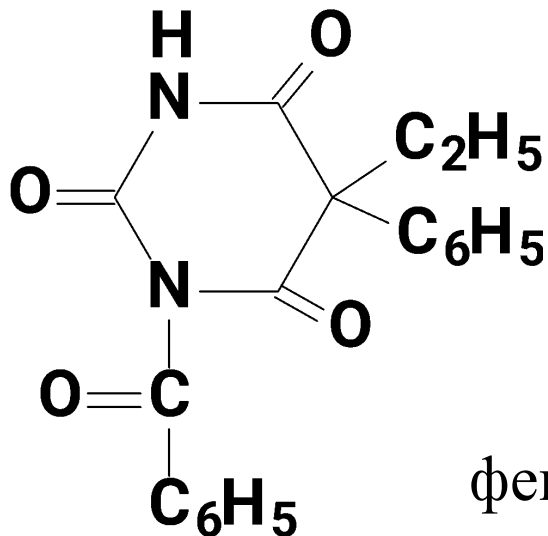
Barbitalum

5,5-диэтилбарбитуровая
кислота



Phenobarbitalum

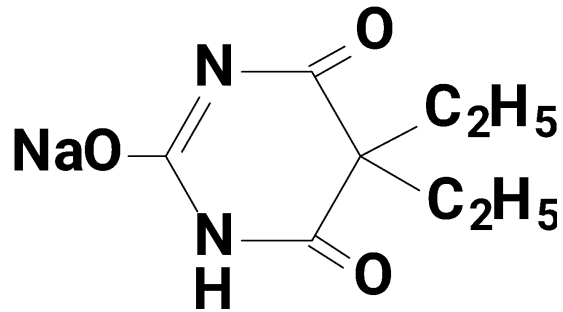
5-этил-5-фенилбарбитуровая
кислота



Benzonalum

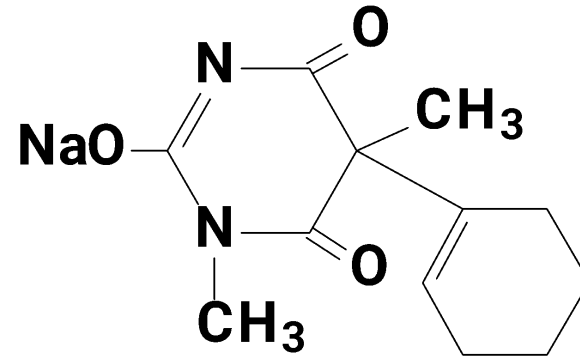
1-бензоил-5-этил-5-
фенилбарбитуровая кислота

Солевые (натриевые) формы



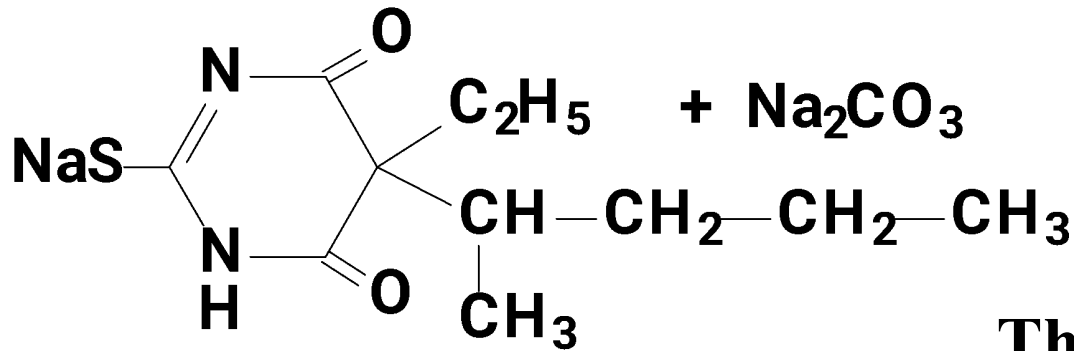
Barbitalum-natrium

5,5-диэтилбарбитурат
натрия



Hexenalum

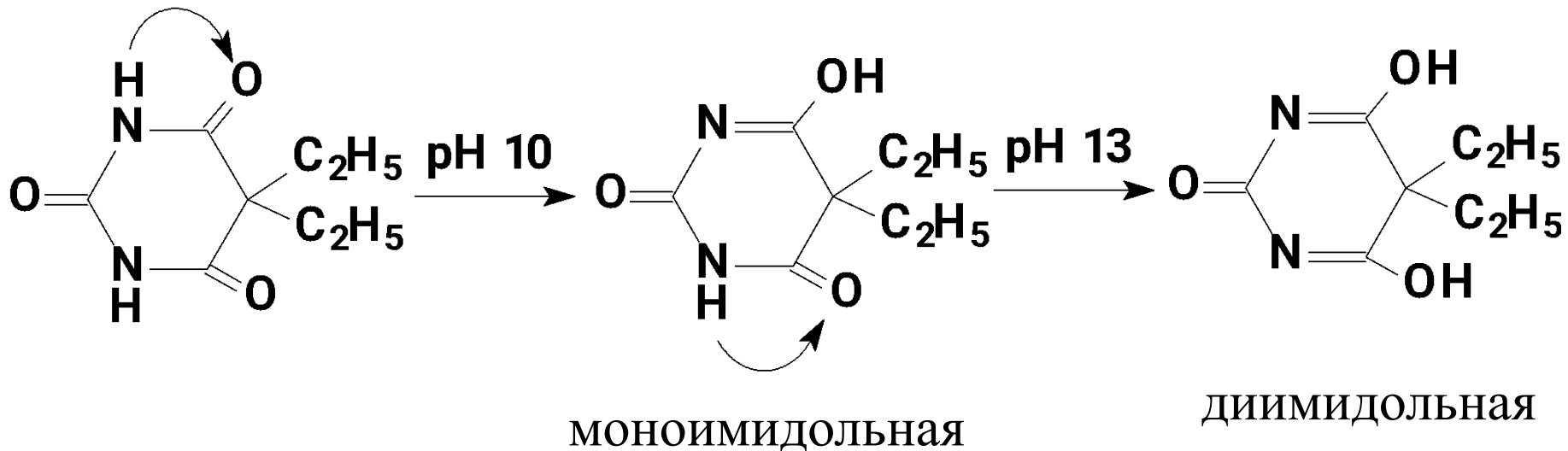
1,5-диметил-5(циклогексен-1-ил)
барбитурат натрия



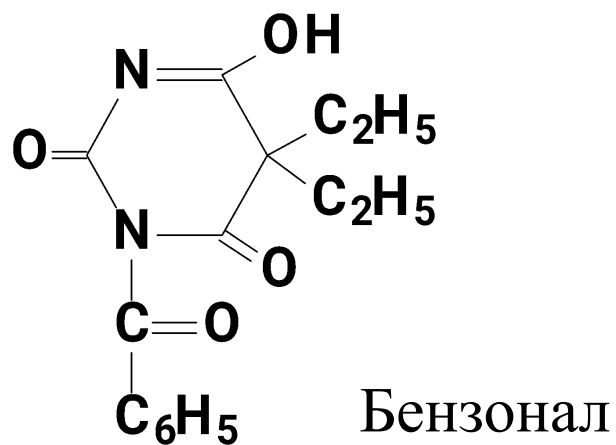
Thiopentalum-natrium

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

Таутомерия

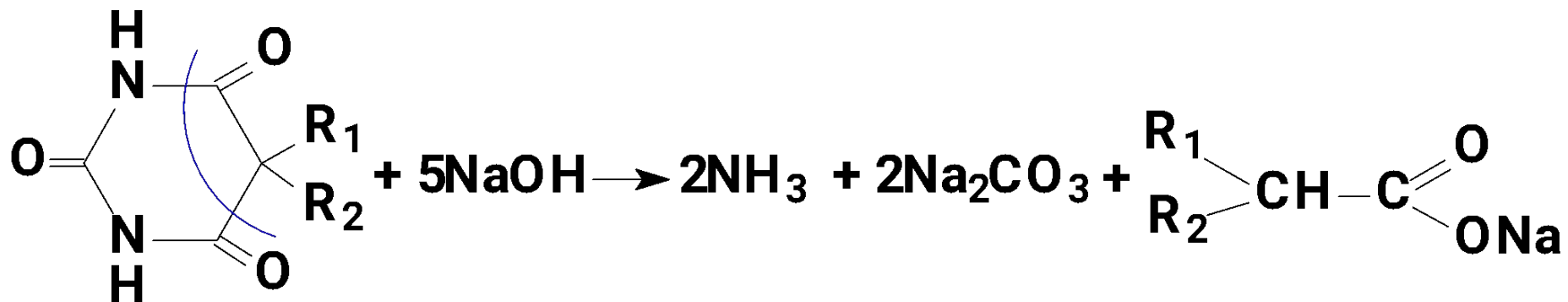


для N-замещенных
моноимидольная

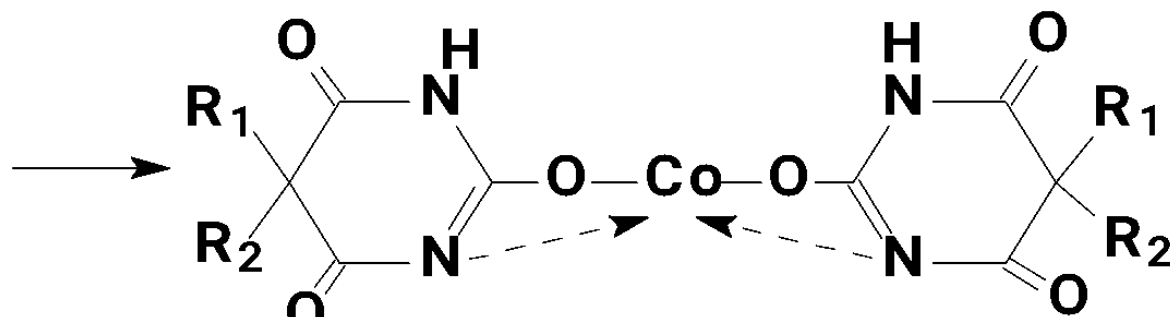
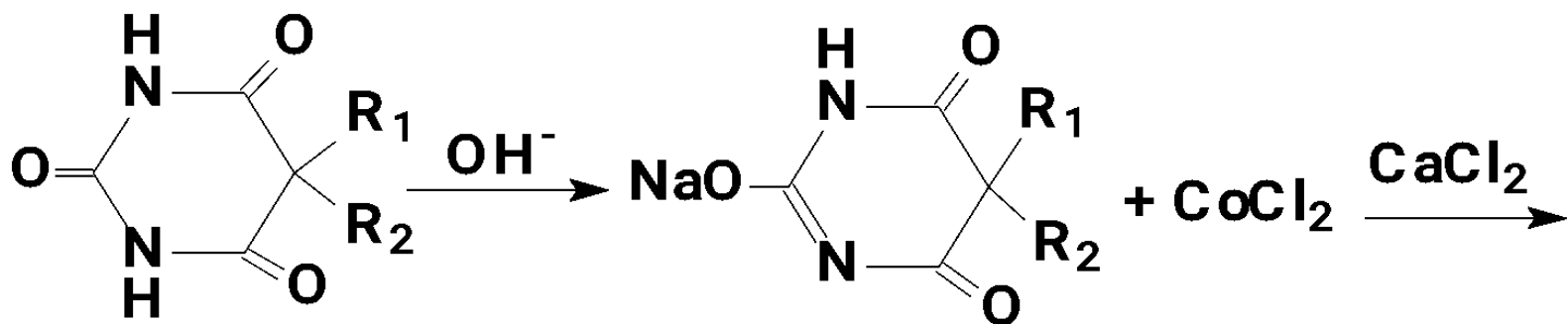


- Реакции подлинности.
- 1. При гидролизе в щелочной среде образуется аммиак и натриевая соль диалкилуксусной кислоты. При последующем подкислении выпадает в осадок кислотная форма диалкилуксусной кислоты.
- 2. Реакции комплексообразования протекают с солями меди, серебра и кобальта. Специфической является 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



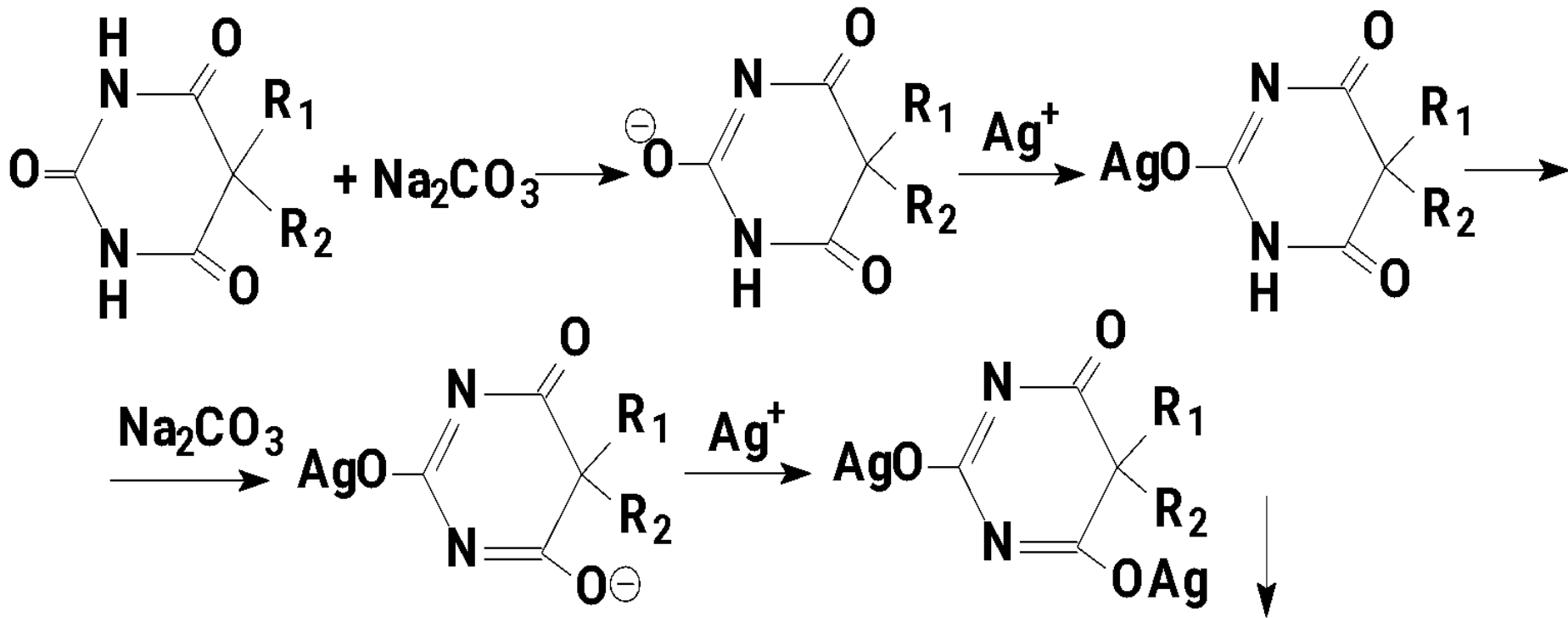
Комплексообразование (Co^{+2} ; Cu^{+2} ; Ag^{+})



Фиолетовое
окрашивание

Общегрупповая реакция

Взаимодействие с AgNO_3 в среде Na_2CO_3



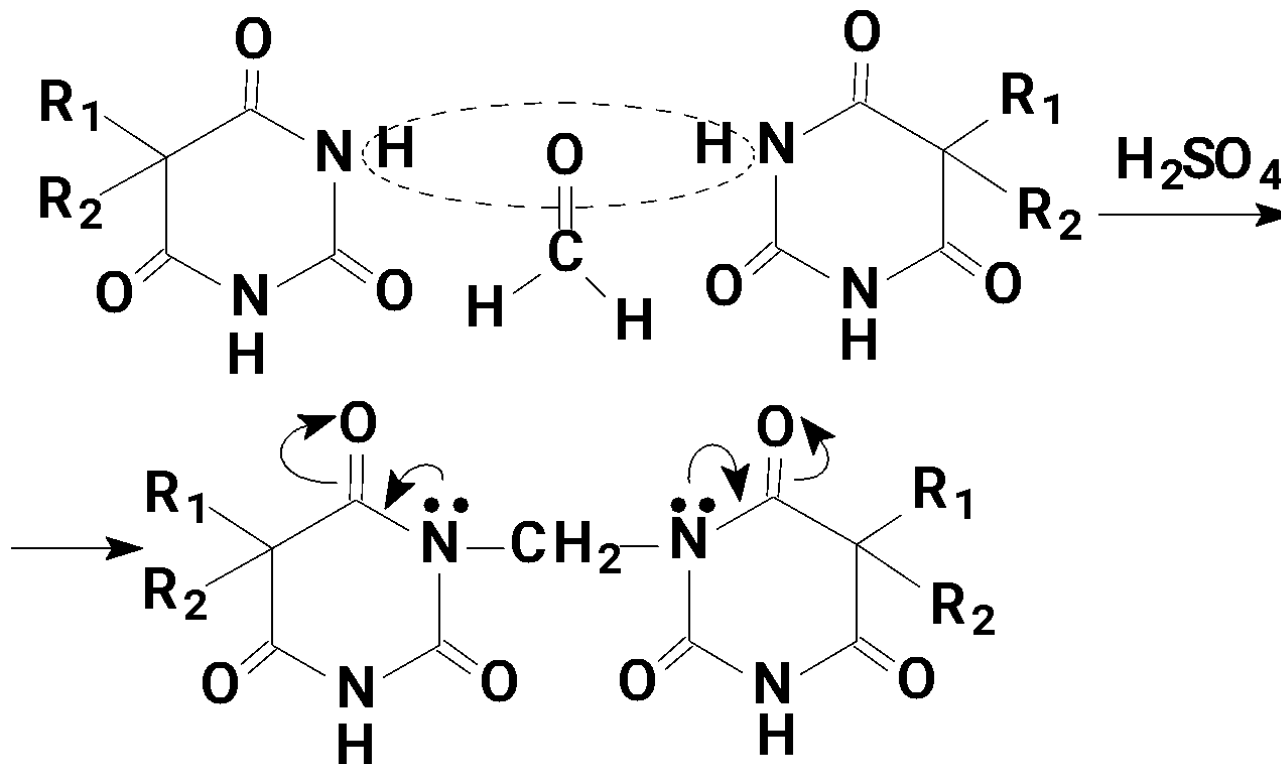
Реакция проводится в присутствии натрия карбоната для увеличения ионизации барбитуратов

дизамещенная
серебряная соль

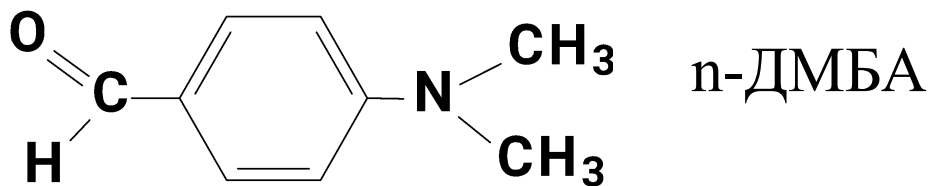
Реакция используется в количественном определении (метод аргентометрии титруют до помутнения раствора)

- 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

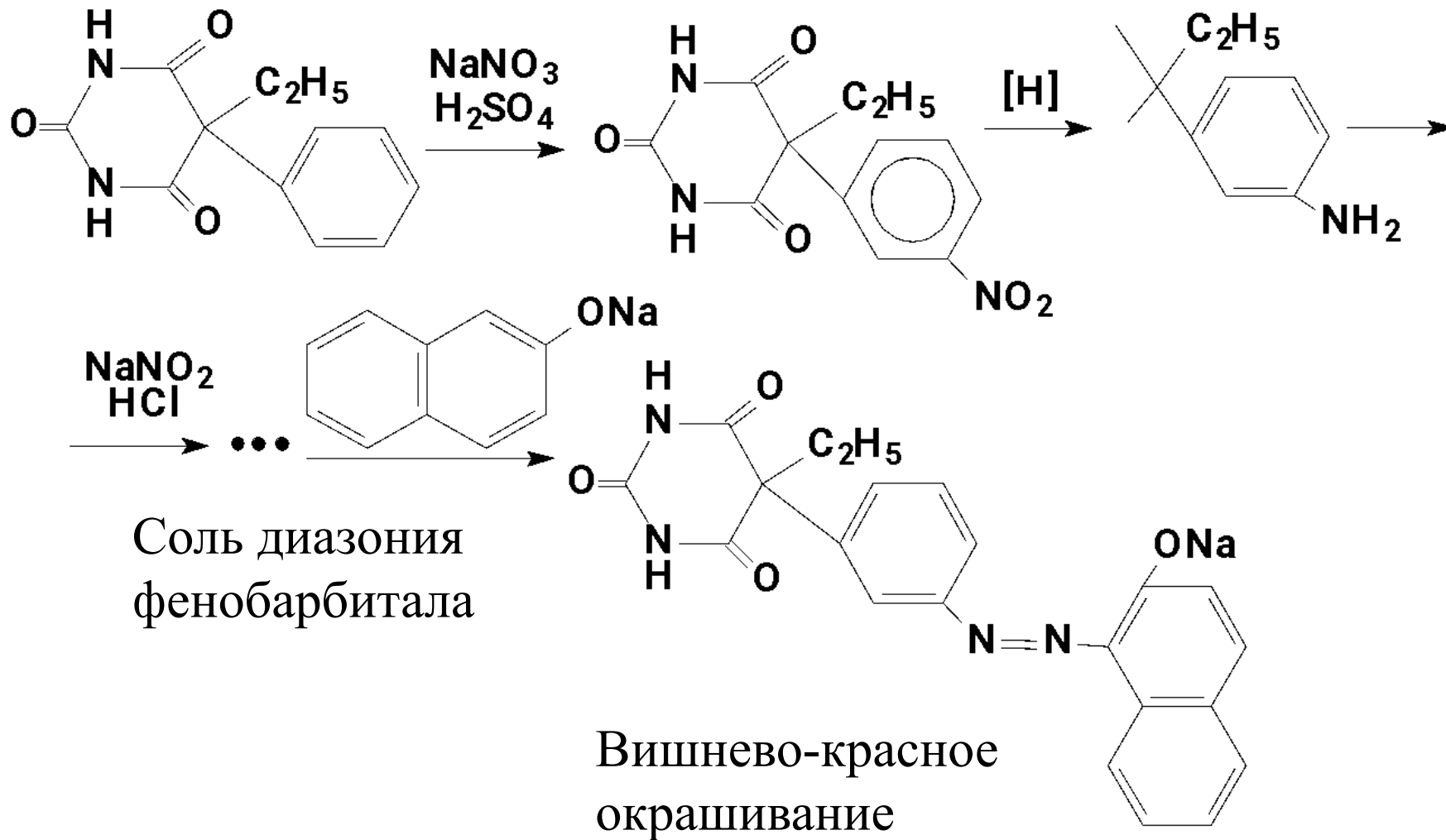


- Для отличия барбитуратов друг от друга применяются реакции на ФГ:
- 1. Фенильный радикал (фенобарбитал, бензобарбитал) – образование азокрасителя после нитрования и восстановления нитро-группы.
- 2. Циклогексен (гексенал) - обесцвечивание бромной воды.
- 3. Ковалентно-связанная сера (тиопентал-натрия)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

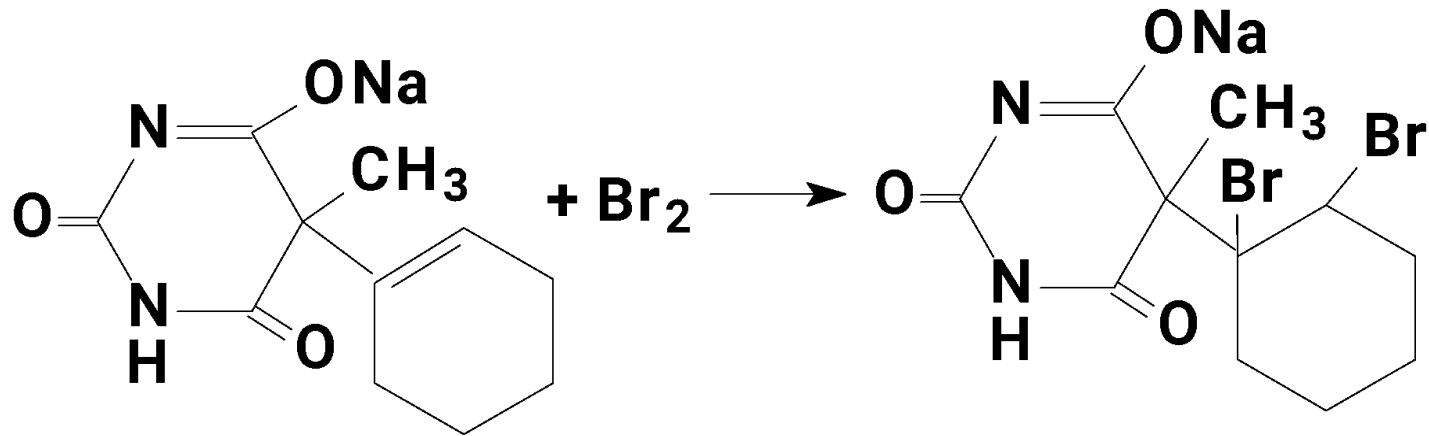
Фенильный радикал. Образование азокрасителя



Гексенал

остаток циклогексена

1.



обесцвечивание бромной воды

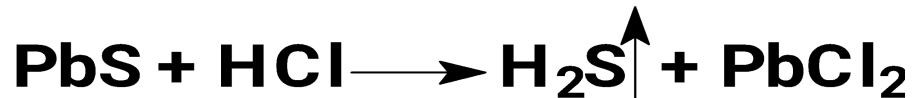
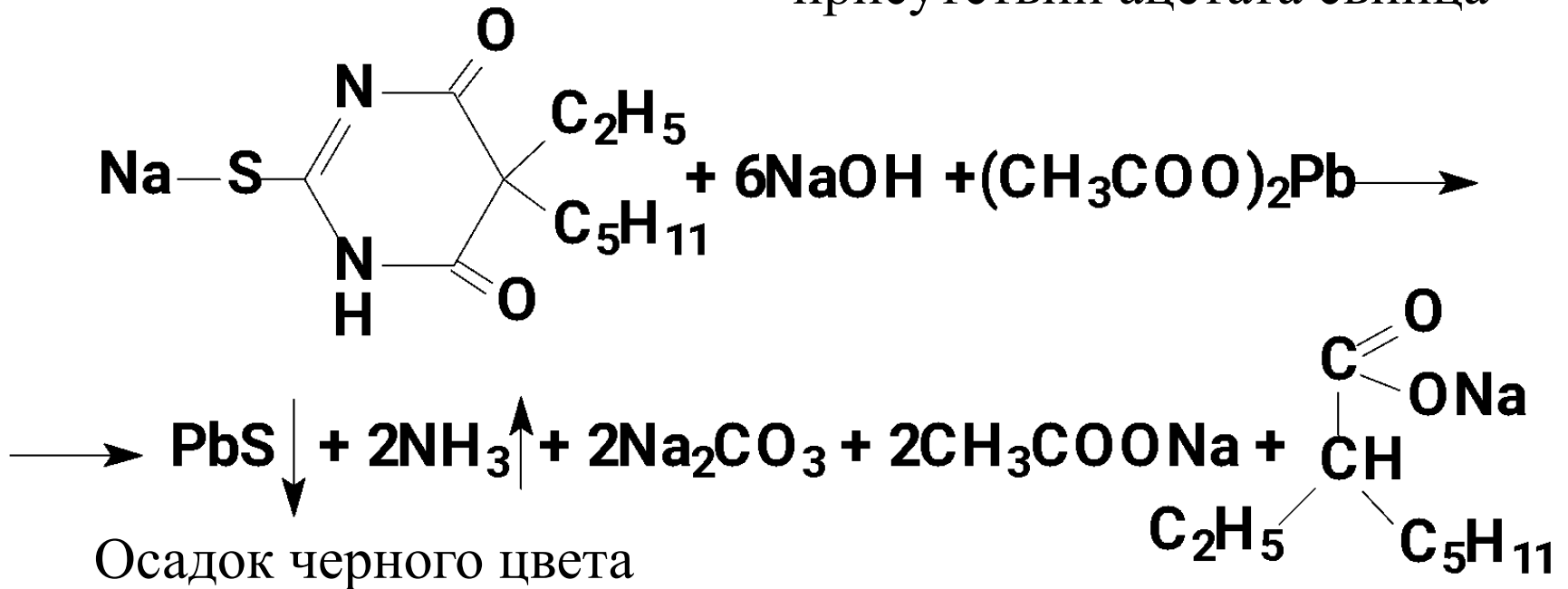
2. Выделение кислотной формы при взаимодействии с минеральными кислотами. Кислотную форму отделяют и определяют температуру плавления.

Выделение кислотной формы проводится для всех барбитуратов солей.

Тиопентал-натрия

Обнаружение серы

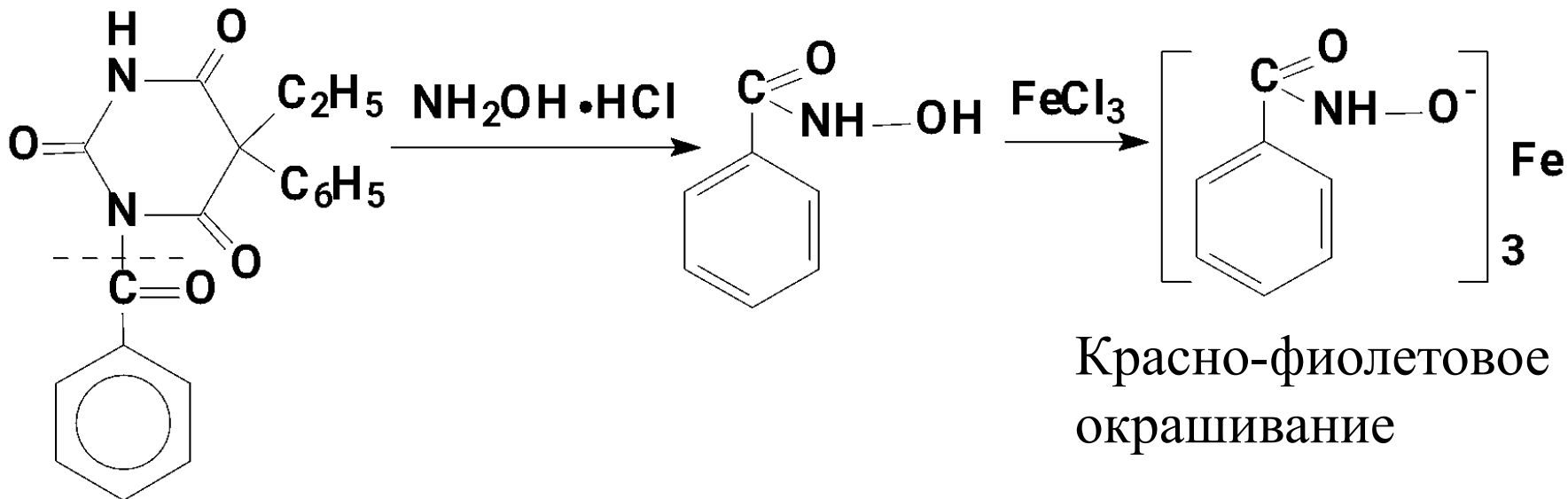
Сплавление со щелочью в присутствии ацетата свинца



При подкислении осадок растворяется и ощущается запах сероводорода.

Бензонал – гидроксамовая проба

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



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

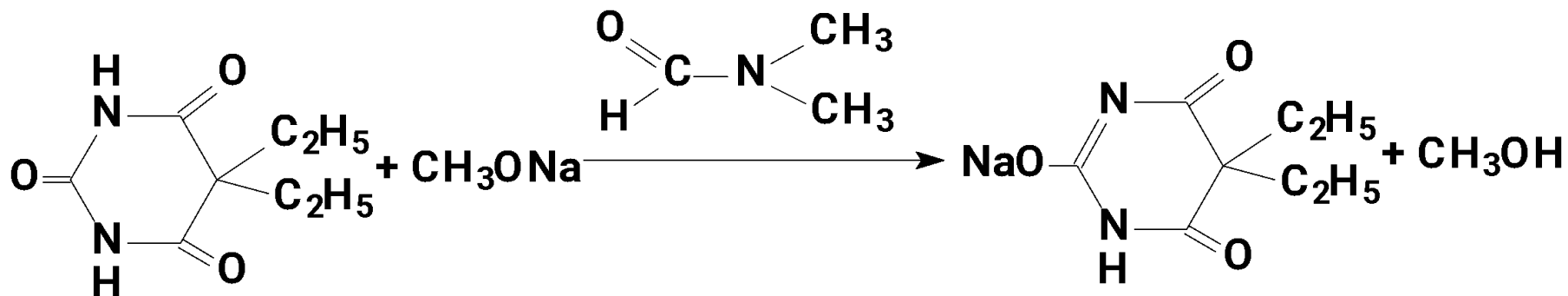
- **Физико-химические методы.**
- ИК-спектроскопия в области 4000-400 см⁻¹
- ИК-спектры, снятые после прессования в таблетках с калия бромидом, должны иметь полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра или спектра сравнения.
- УФ-спектры в области 220-280 нм имеют соответствующие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

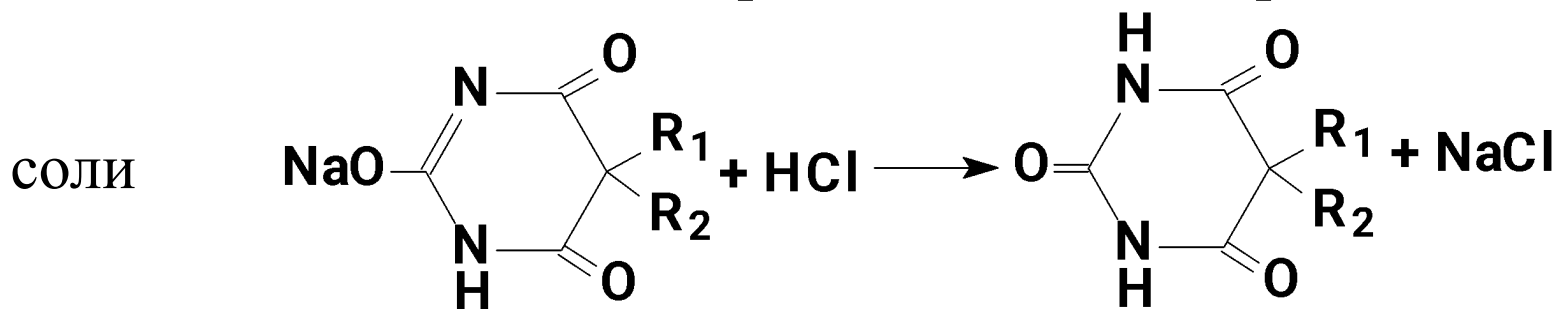
- **Количественное определение.**
- Кислотно-основное титрование в среде протофильного растворителя диметилформаида (ДМФА) или смеси ДМФА и бензола применяют для кислотных форм (бензонал, бензобарбитал и др.). Титруют 0,1М раствором натрия гидроксида (в смеси метанола и бензола). Индикатор тимоловый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

- 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 ртутным нитратом. При этом образуется нерастворимое соединение. Осадок отфильтровывают, а в растворе избыток ртути нитрата определяют комплексометрически.
- Метод СФМ – расчет по стандарту или закону Бугера-Ламберта-Бера.

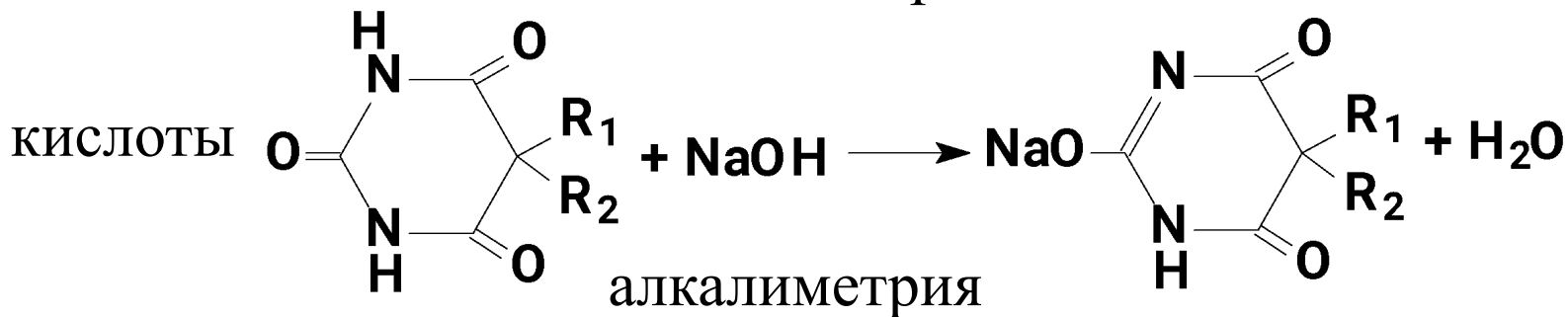
1. КОТ в неводной среде - слабые кислотные свойства



2. Кислотно-основное титрование в водной среде



ацидиметрия



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 закупоренной таре. Защищенном от света месте в склянках темного стекла. Склянки заполнены доверху т.к возможно взаимодействие с углекислотой воздуха.