



КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтических дисциплин с курсом химии

Лекция №7

Производные пиримидина

Специальность: 5В110300- «Фармация»

Курс: 4

Лектор: к.х.н. Махмутова А.С.

Караганда 2014

Цель: На основе клинического случая рассмотреть возможность применения изучаемых методов анализа к определению качества барбитуратов.

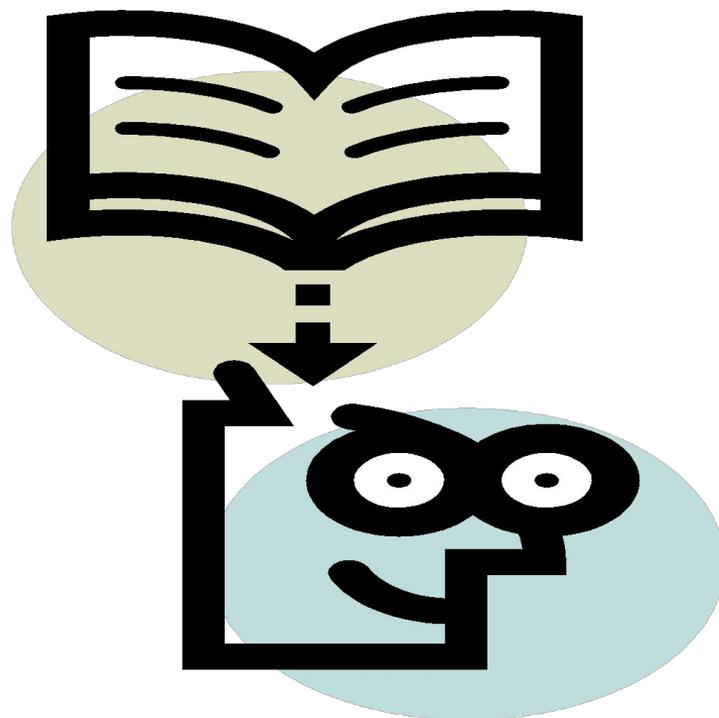


КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ:

- В областной психо – неврологический диспансер в тяжелом состоянии скорой помощью был доставлен больной А.П. Иванов (1976 г.р.). На учете в психо – неврологическом диспансере А.П. Иванов состоит с 2001 г с диагнозом эпилептический синдром. При опросе было выяснено, что длительное время больной принимал противосудорожное средство, которое купила ему родственница. В течение этого времени, судороги участились и появилось постоянное чувство сонливости.
- Главный врач больницы обратился в отдел здравоохранения с просьбой провести административное расследование по данному лекарственному средству, в связи с чем была создана экспертная комиссия в составе провизоров – аналитиков. Экспертной комиссии поручено провести идентификацию ЛС.

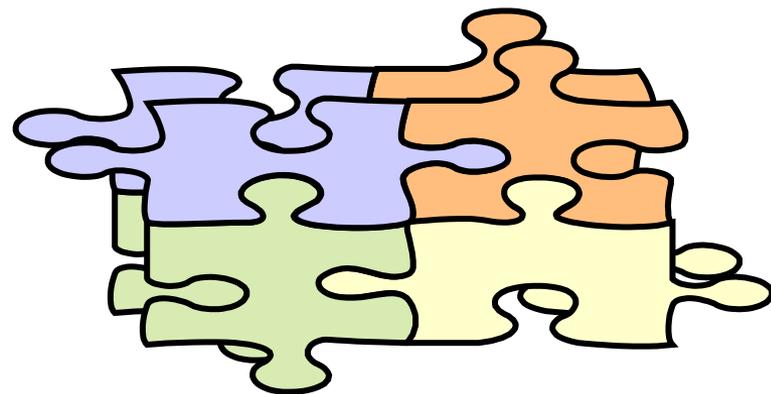


С ЧЕГО НАЧАТЬ ЭКСПЕРТИЗУ, ЕСЛИ ИЗВЕСТНО, ЧТО
БОЛЬНОЙ ИВАНОВ ПРИНИМАЛ БАРБИТУРАТ?

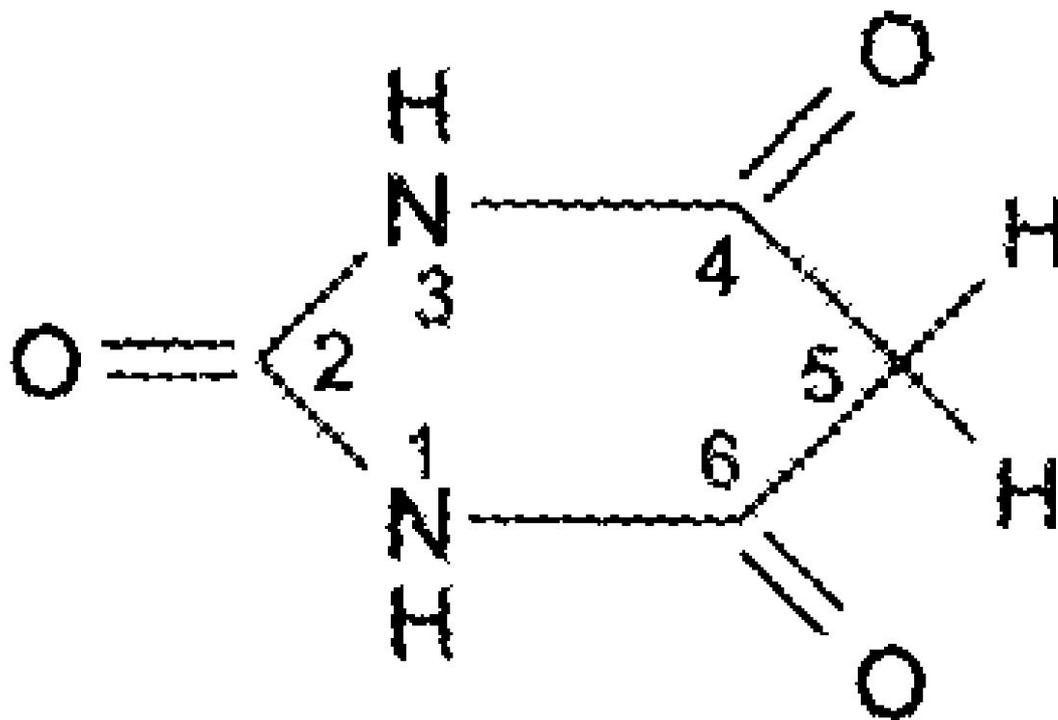


ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ

- ✓ Изучение фармакологических свойств препаратов барбитуровой кислоты.
- ✓ Изучение строения и классификацию производных пириимидин – 2,4,6-триона.
- ✓ Изучение химических свойств исходя из особенностей строения.
- ✓ Изучение характерных типов реакций идентификации производных пириимидина.



ТРЕБУЕТСЯ ИЗУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ -2,4,6 – ТРИОНА,
ТАК КАК ОНИ ЯВЛЯЮТСЯ БАРБИТУРАТАМИ



СУЩЕСТВУЕТ 2 ФОРМЫ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ:

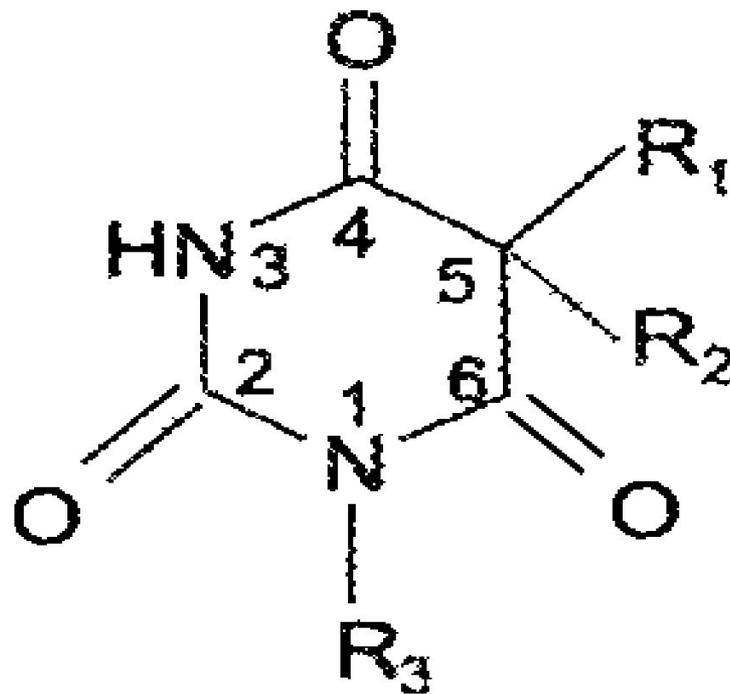
1. КИСЛОТНАЯ – ЛАКТАМНАЯ.

2. СОЛЕВАЯ – ЛАКТИМНАЯ.

Необходимо изучить препараты обеих форм барбитуровой кислоты, а так же методы анализа, используемые для идентификации препаратов.



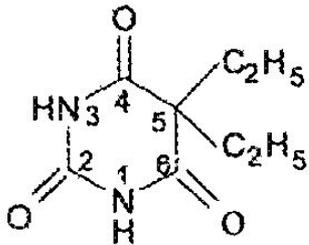
ЛАКТАМНАЯ ФОРМА БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ



Строение и свойства препаратов

Химическая структура

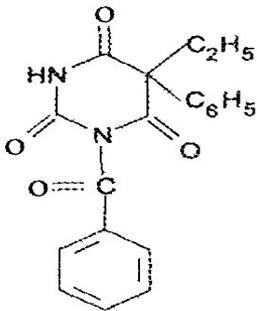
Описание



Барбитал – *Varbitalum*.

5,5 – диэтилбарбитуровая кислота или 5,5 – диэтил – 2,4,6, (1Н,3Н,5Н) пиримидинтрион.

Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса. Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей, трудно растворим в эфире и хлороформе. Лекарственная форма: порошки. Снотворное средство.



Бензонал – *Benzonalum*.

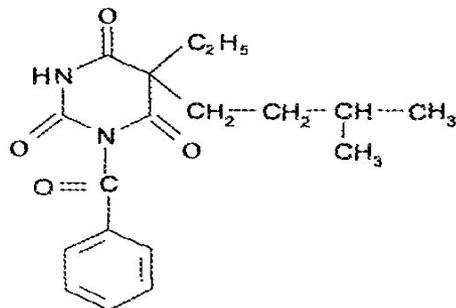
1 – Бензоил – 5 – этил – 5 – фенилбарбитуровая кислота.

Белый кристаллический порошок.

Очень мало растворим в воде, легко растворим в хлороформе, растворим в эфире, трудно растворим в спирте.

Лекарственная форма: порошок, таблетки.

Противоэпилептическое средство.



Бензобамил – *Benzobamilum*.

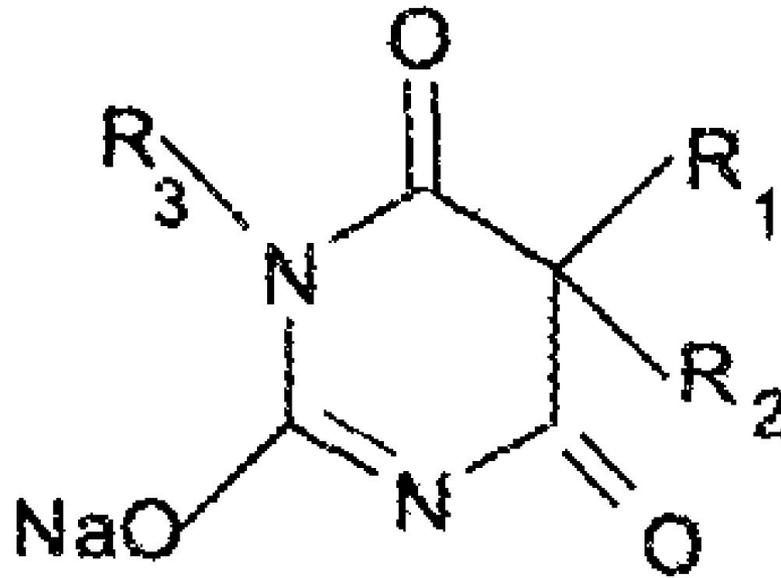
1 – Бензоил – 5 – этил – 5 – азоамилбарбитуровая кислота.

Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, легко растворим в спирте.

Лекарственная форма: таблетки.

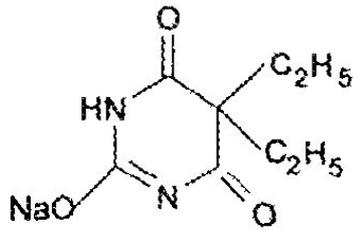
Противоэпилептическое средство.

ЛАКТИМНАЯ ФОРМА БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ



Строение и свойства препаратов

Химическая структура



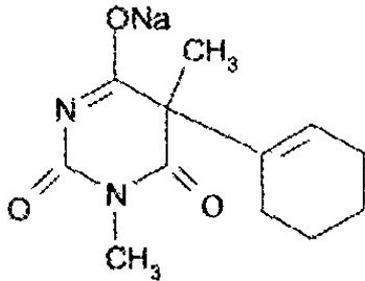
Барбитал – натрий – Barbitalum – natrium.

5,5 – Диэтилбарбитурат натрия или 5,5 – диэтил – 2,4,6, (1Н,3Н,5Н) пиридинтриона моноватриевая соль.

Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину.

Легко растворим в воде, мало растворим в эфире.

Лекарственная форма: порошок, таблетки. Снотворное средство.



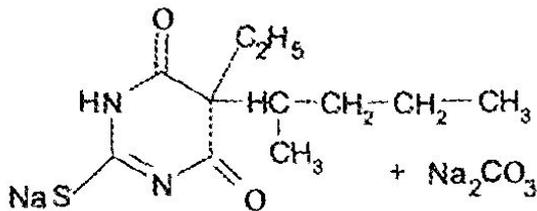
Гексенал – Hexenalum.

1,5 – Диметил – 5 - (циклогексен – 1 ил) – барбитурат натрия или 1,5 – Диметил – 5 - (циклогексен – 1 ил) -2,4,6 (1Н,3Н,5Н) – пиридинтриона моноватриевая соль. Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углекислоты разлагается. Гигроскопичен.

Очень легко растворим в воде и 95 % спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Лекарственная форма: порошок, в герметически закрытых флаконах.

Средство для внутривенного наркоза.



Тиопентал – натрий – Thiopentalum – natrium.

Смесь натриевой соли 5 – этил -5 – (1 - метилбутил) – 2 – тиобарбитуровой кислоты с безводным карбонатом натрия. Сухая пористая масса желтоватого или желтовато – зеленого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен. Водный раствор имеет щелочную реакцию.

Легко растворим в воде, практически нерастворим в бензоле и эфире,

Лекарственная форма: порошок, в герметически закрытых флаконах. Средство для внутривенного наркоза.

**НА КАКИЕ ГРУППЫ МЫ МОЖЕМ РАЗДЕЛИТЬ ВЕЩЕСТВА
БАРБИТУРАТОВ ПО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ
ДЕЙСТВИЮ?**



СНОТВОРНЫЕ: БАРБИТАЛ,
БАРБИТАЛ НАТРИЯ.



Вещества для
внутривенного наркоза:

ГЕКСЕНАЛ, ТИОПЕНТАЛ —
НАТРИЯ.

Средства противосудорожные,
противоэпилептические: бензонал,
бензобамил.



АНАЛИЗ

Чтобы дифференцировать препараты, необходимо изучить общие и частные методики проведения химического анализа производных барбитуровой кислоты

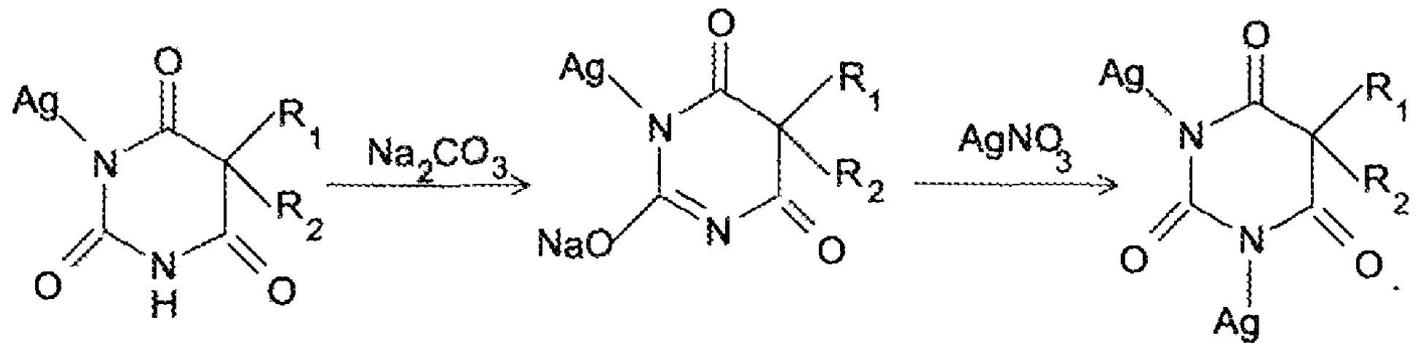
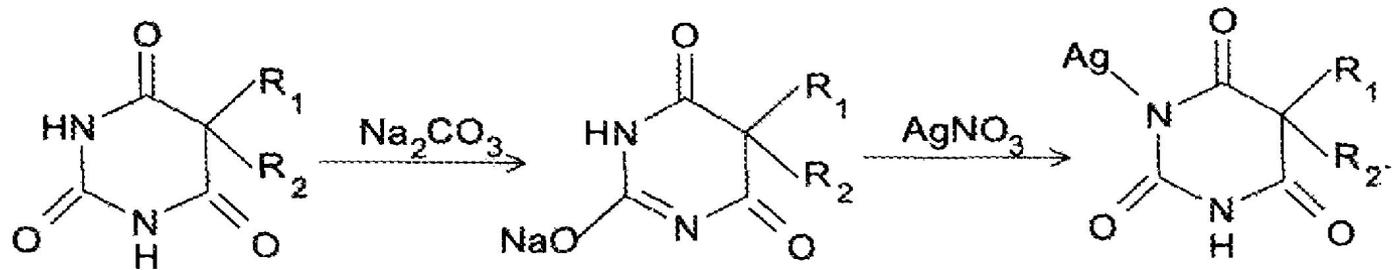
Кислотные свойства

Барбитураты – слабые кислоты

Ионы Na^+ , K^+ , Mg^{2+} соединяются с жесткими основаниями (OH^- , RO^-)

Ионы Ag^+ , Cu^{2+} , Hg^{2+} - соединяются с мягкими основаниями (атом азота).

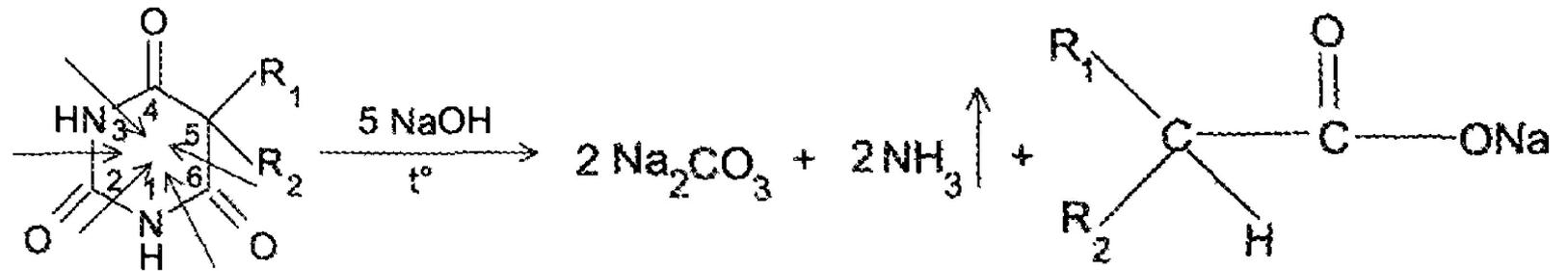
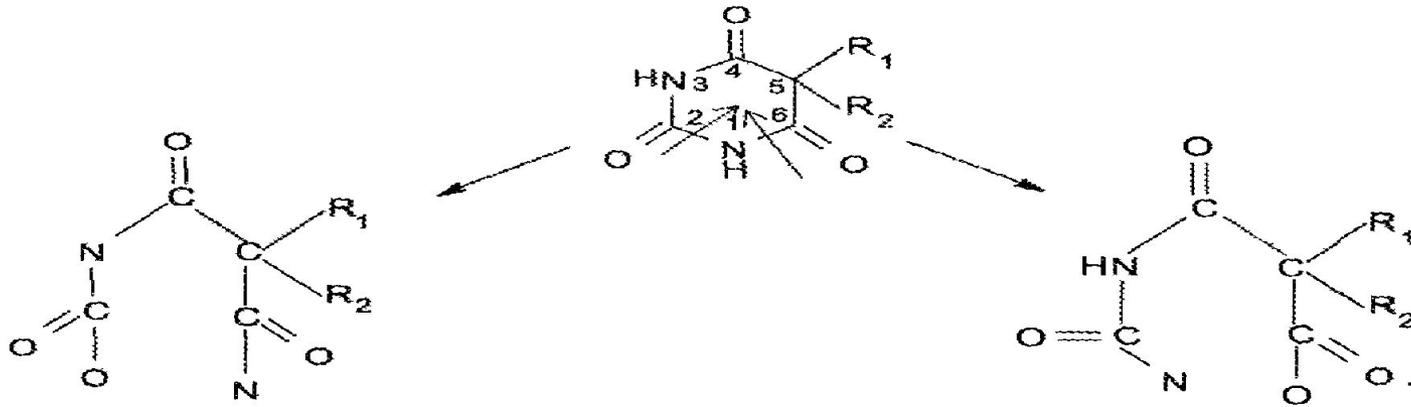
ОБРАЗОВАНИЕ СЕРЕБРЯННЫХ СОЛЕЙ



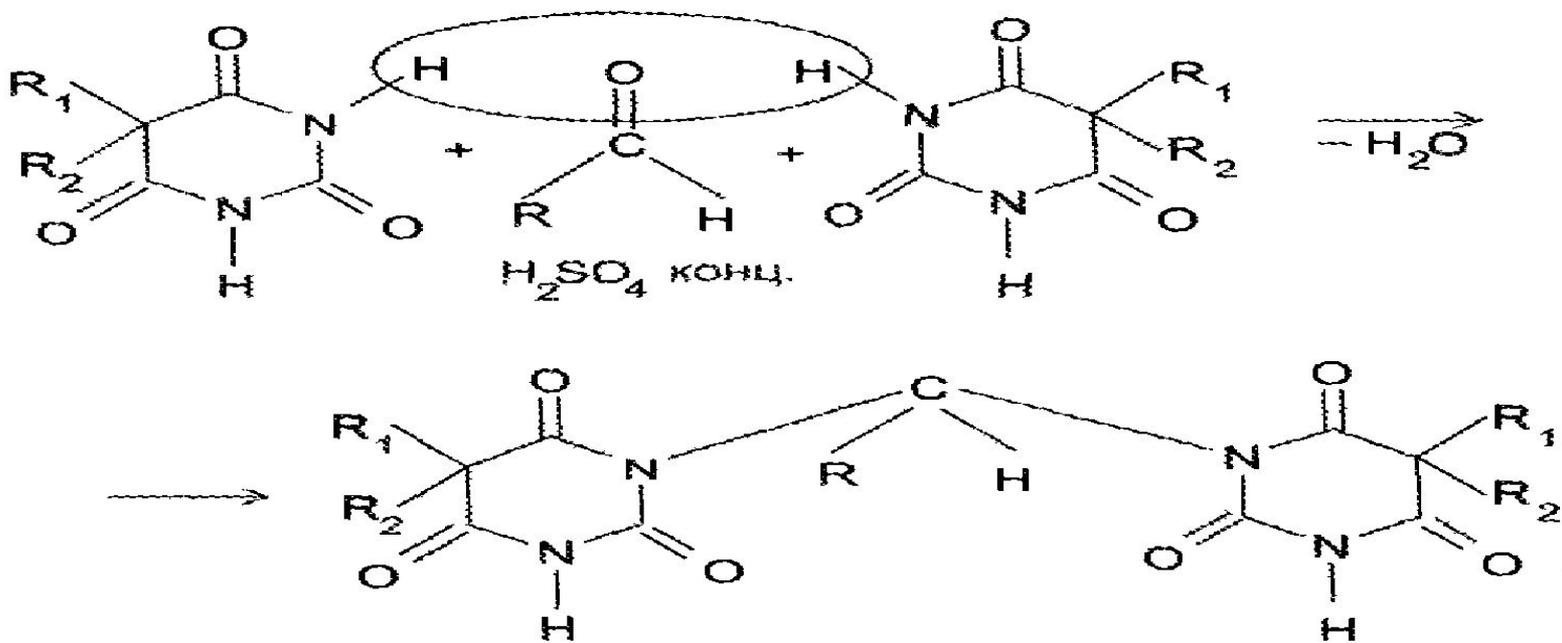
Гидролиз.

1. Гидролиз в мягких условиях (при длительном хранении в присутствии влаги и повышенной температуры).
2. Сплавление барбитурата с кристаллической щелочью.

ГИДРОЛИЗ



КОНДЕНСАЦИЯ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ.



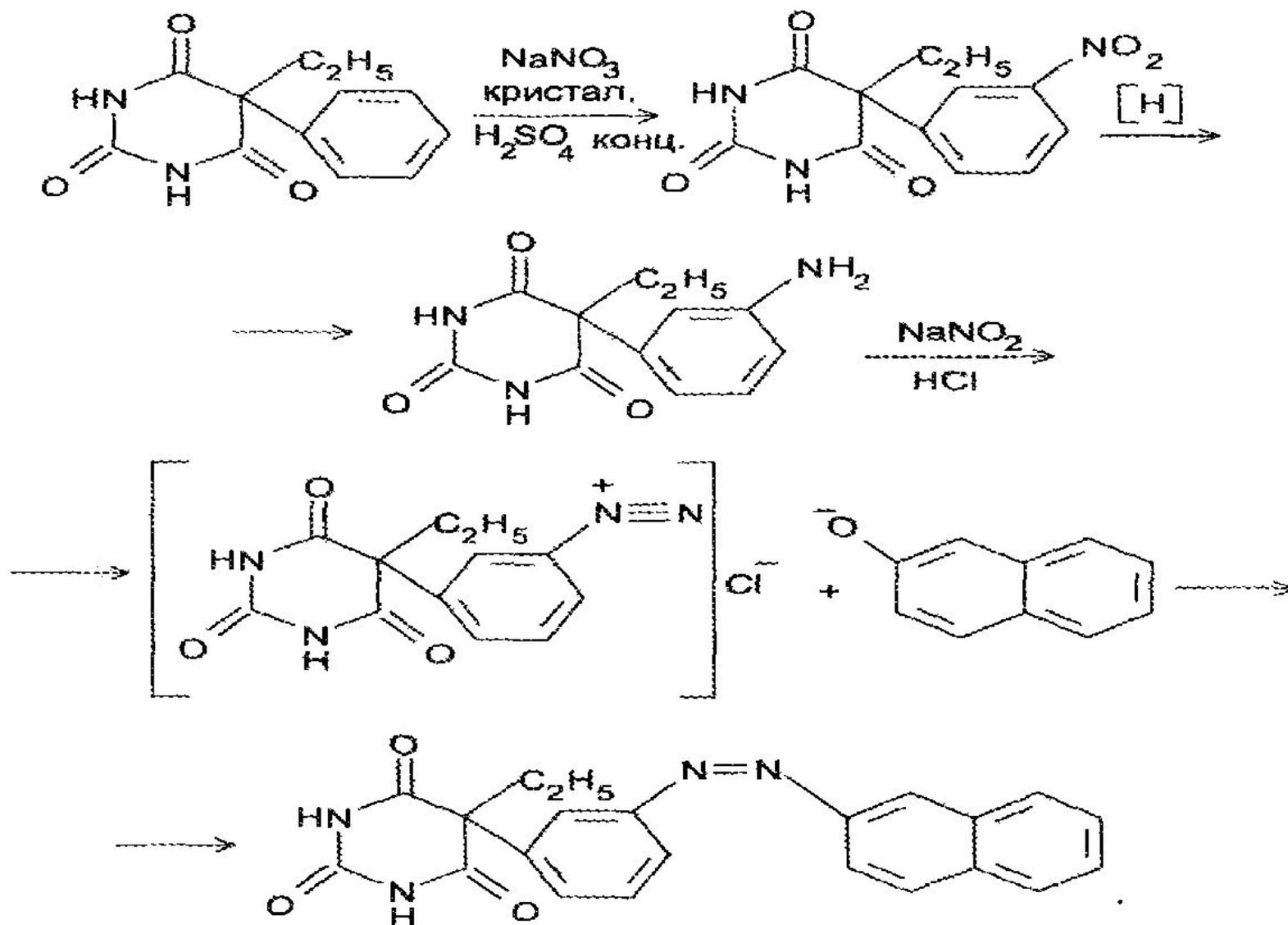
С формальдегидом фенобарбитал образует продукт розового цвета, а барбитал – желтого.

ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧАСТНЫХ РЕАКЦИЙ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ЛС БАРБИТУРАТОВ.

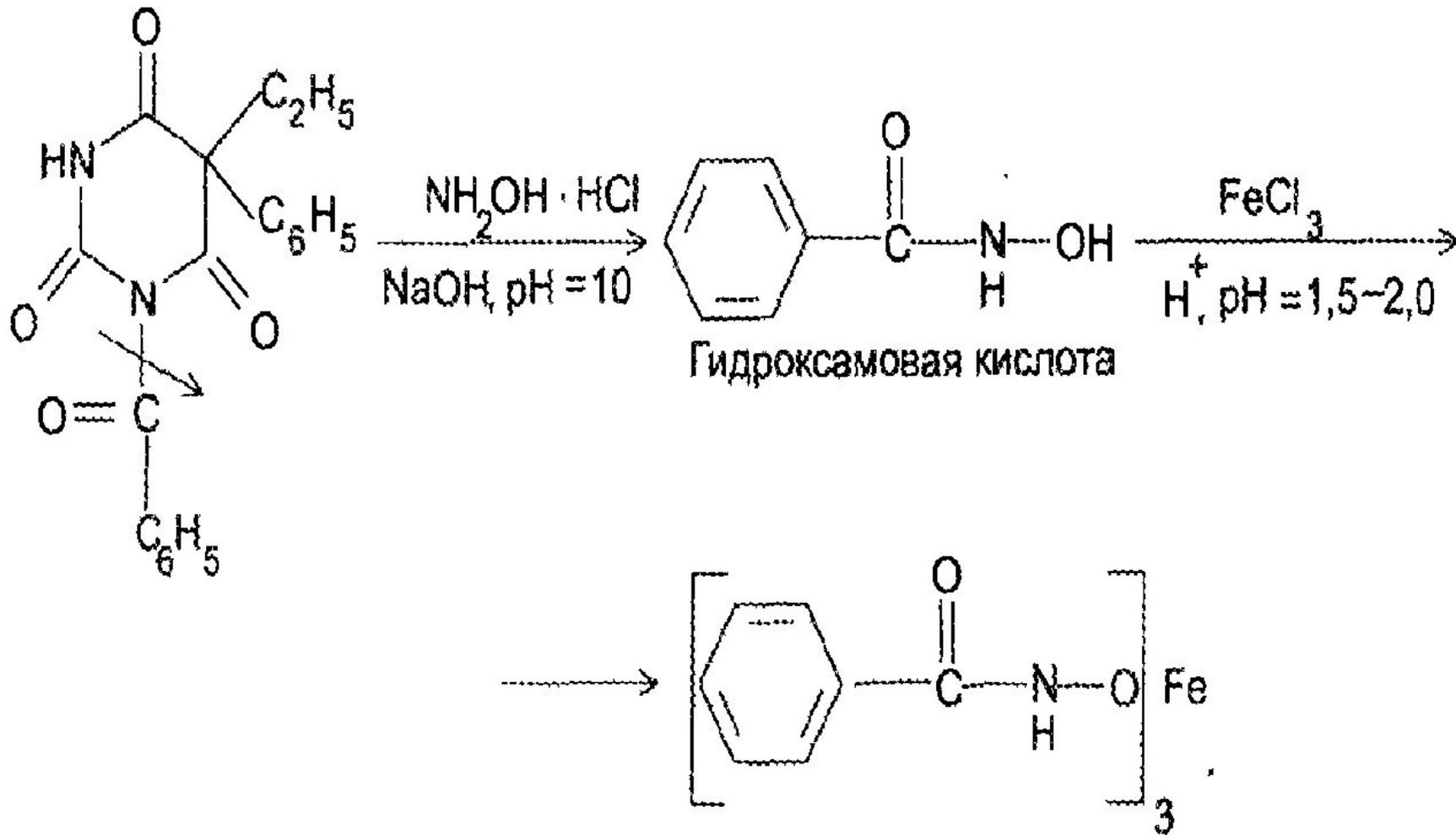
ЧАСТНЫЕ РЕАКЦИИ ОБУСЛОВЛЕННЫ ОСОБЕННОСТЯМИ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ БАРБИТУРАТОВ, ГЛАВНЫМ ОБРАЗОМ — ЭТО НАЛИЧИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В 1,5 ПОЛОЖЕНИЯХ



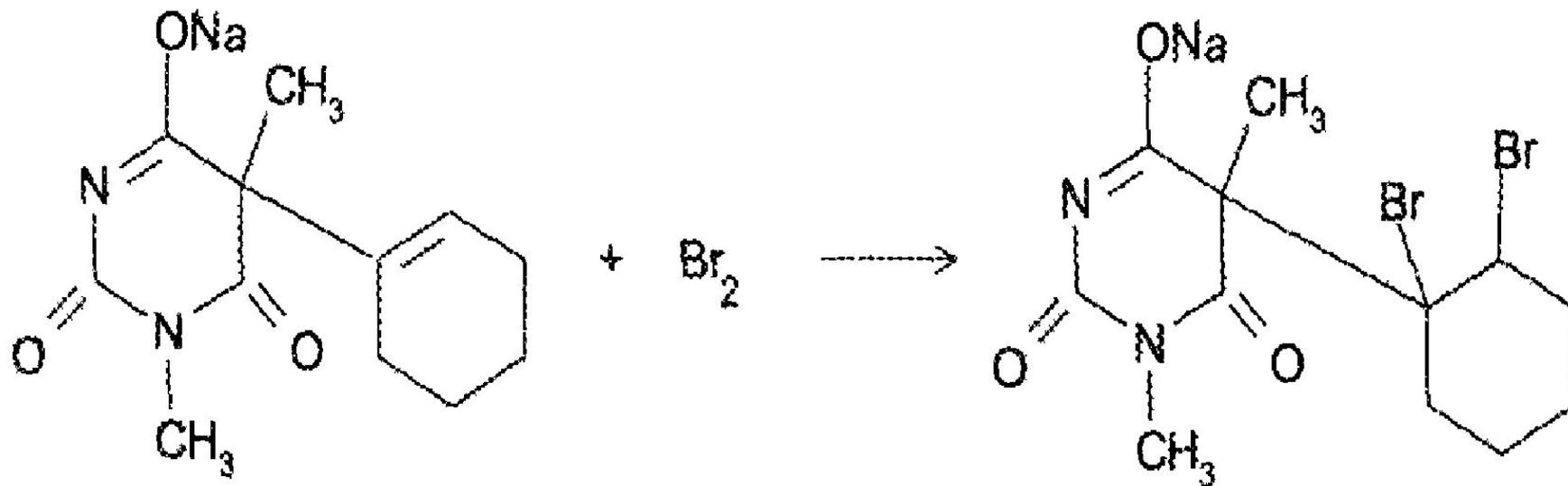
ЧАСТНАЯ РЕАКЦИЯ НА ФЕНОБАРБИТАЛ



ЧАСТНАЯ РЕАКЦИЯ НА БЕНЗОНАЛ



ЧАСТНАЯ РЕАКЦИЯ НА ГЕКСЕНАЛ



ЧАСТНАЯ РЕАКЦИЯ НА ТИОПЕНТАЛ – НАТРИЙ.



ИТАК, МЫ РАССМОТРЕЛИ ОБЩИЕ И
ЧАСТНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ВЕЩЕСТВ
БАРБИТУРАТОВ.

КАКУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ВЫПОЛНЕНИЯ
ХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ВЫ МОЖЕТЕ
ПРЕДЛОЖИТЬ ПРИ ЭКСПЕРТИЗЕ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА?



1. ГИДРОЛИТИЧЕСКОЕ РАСЩЕПЛЕНИЕ В ЖЕСТКИХ УСЛОВИЯХ.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАТИОНА НАТРИЯ.

3. ОБРАЗОВАНИЕ СЕРЕБРЯННОЙ СОЛИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ ИДЕНТИФИКАЦИЕЙ.

4. РЕАКЦИЯ НИТРОВАНИЯ С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВОССТАНОВЛЕНИЕМ НИТРОГРУППЫ, ДИАЗОТИРОВАНИЕМ И АЗОСОЧЕТАНИЕМ.

5. ГИДРОКСАМОВАЯ РЕАКЦИЯ.

6. БРОМИРОВАНИЕ С БРОМНОЙ ВОДОЙ.

7. АНАЛИЗ СУЛЬФИДНОЙ СЕРЫ.



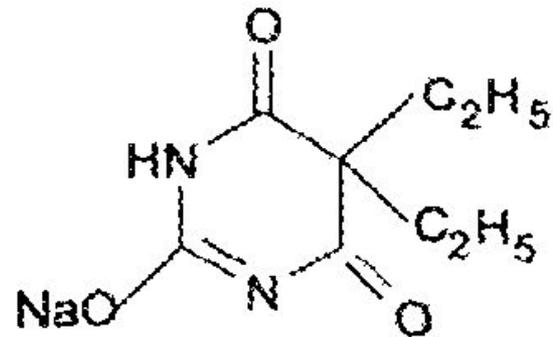
РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

1. При сплавлении с кристаллическим NaOH наблюдалось выделение аммиака $\text{NH}_3 \uparrow$.
2. При внесении препарата в пламя горелки наблюдалась желтая окраска пламени.
3. По фенолфталеину наблюдалась щелочная реакция раствора препарата.
4. При прибавлении к раствору препарата 2% раствора AgNO_3 появлялась муть белого цвета, исчезающего при встряхивании раствора. При добавлении избытка реактива выпадает белый осадок.
5. При проведении реакции нитрования с последующим азосочетанием результат реакции был отрицательным.
6. Препарат не дает гидроксамовую реакцию.
7. При добавлении бромной воды, бурая окраска не исчезает.
8. Сульфидная сера отсутствует.



ЭКСПЕРТНОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Больной А.П. Иванов (1976 г.р.) длительное время принимал барбитал – натрий, о чем свидетельствует появление сонливости и отсутствие противосудорожного эффекта препарата.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

