

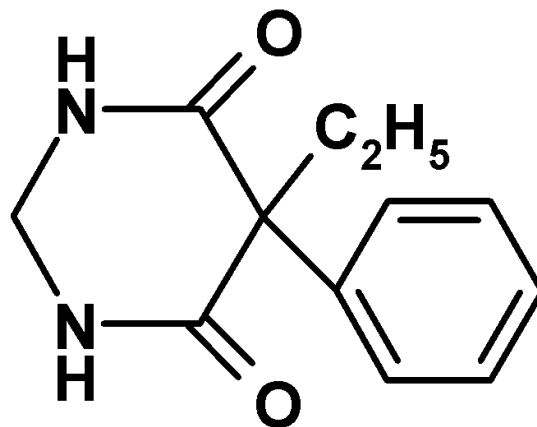
Лекция № 5

Производные пиримидина.

***Производные пиримидин-4,6-диона
и пиримидин-2,4-диона***

Производные пиримидин-4,6-диона

Примидон
Primidone
Гексамидин



5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6

Белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде, мало растворим в спирте.

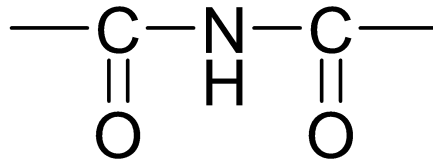
По химической структуре близок к фенобарбиталу, но не является барбитуратом.

Гексамидин является дезокси-барбитуратом и отличается от фенобарбитала только отсутствием оксогруппы $=C=O$ в положении C_2 .

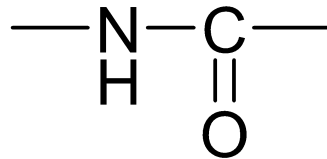
Модификация молекулы привела к созданию препарата с выраженным **противосудорожным действием** и меньшим, по сравнению с фенобарбиталом, снотворным эффектом.

Химические свойства.

В отличие от барбитуратов **не содержит** имидных групп:



Обладая **амидными группами**:

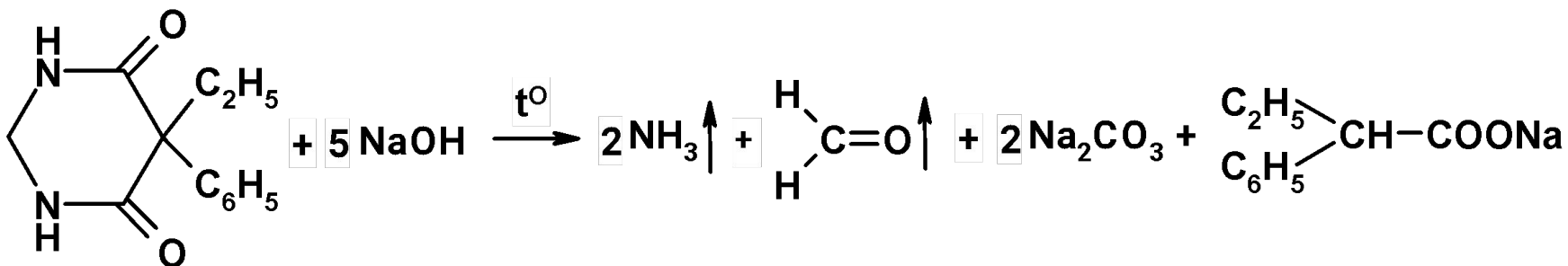


проявляет слабые кислотные свойства. Выражены они слабее, чем у фенобарбитала, являющегося имидом.

Из-за слабо выраженных кислотных свойств гексамидин **не образует характерных комплексных соединений** с солями тяжелых металлов.

Идентификация.

1. При **сплавлении со щелочью** образуется соль фенилэтилуксусной кислоты, аммиак, формальдегид и натрия карбонат:

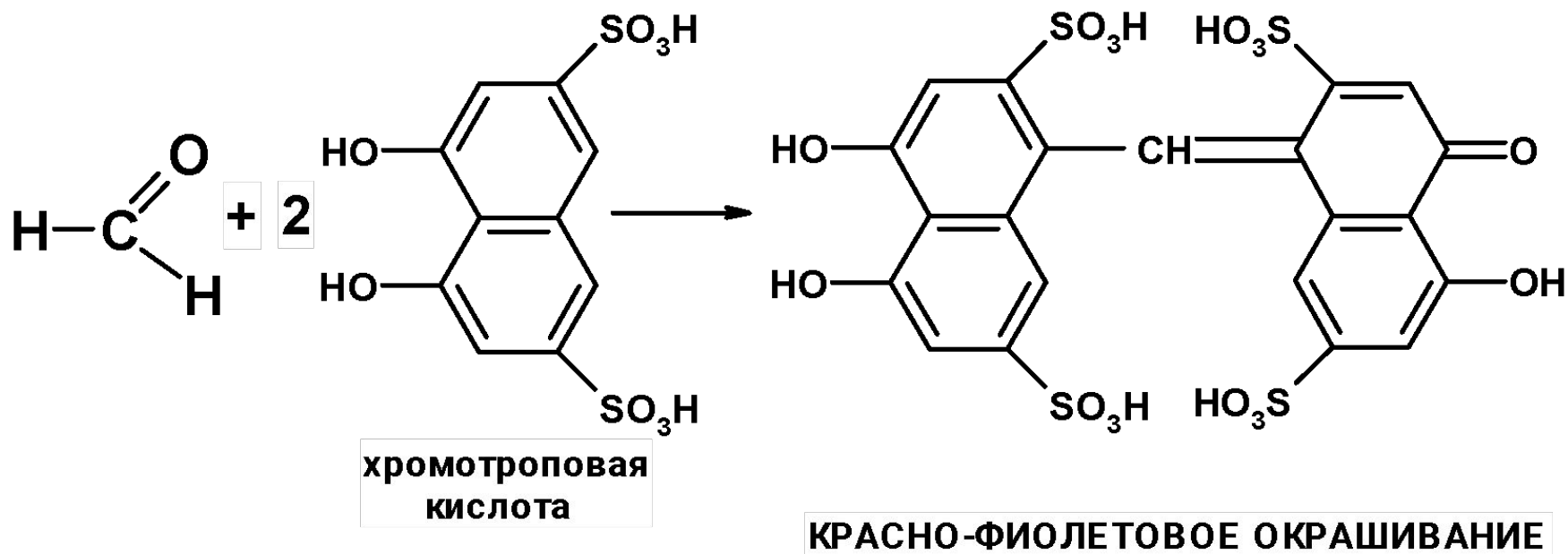


Выделяющийся при реакции аммиак окрашивает влажную **лакмусовую бумагу в синий цвет**.

Если сплав растворить в воде и раствор подкислить H_2SO_4 **выделяться углекислый газ**:



Для обнаружения остатка формальдегида можно использовать реакцию с **хромотроповой кислотой** в присутствии кислоты серной концентрированной:

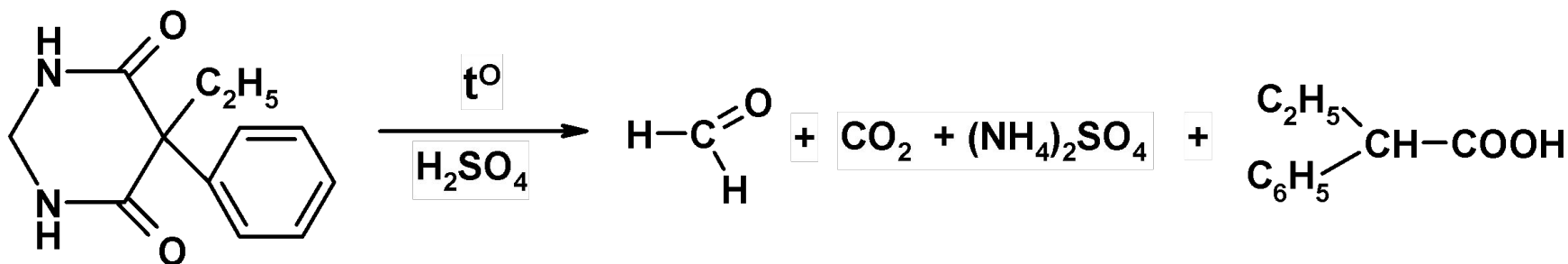


2. УФ- и ИК- СПЕКТРОСКОПИЯ

Количественное определение.

Так как кислотные свойства гексамидина выражены в значительно меньшей степени, чем у фенобарбитала, применение кислотно-основного титрования для количественного определения препарата невозможно. Гексамидин количественно определяют по содержанию азота **методом Кьельдаля**:

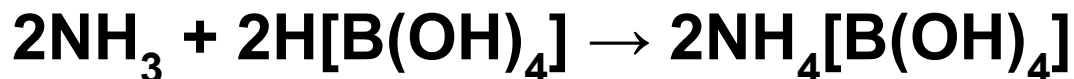
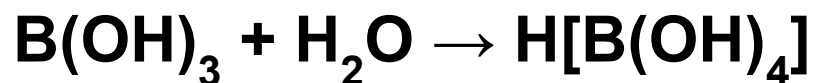
1. Минерализация серной кислотой концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов:



2. Разложение $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ натрия гидроксидом и отгонка образующегося аммиака в приемник:



3. Взаимодействие NH_3 с борной кислотой с образованием аммония тетрагидроксибората:



4. Титрование 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты:



Соотношение определяемого вещества и титранта 1 : 2

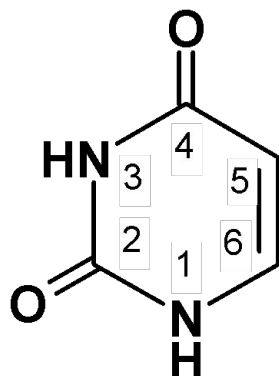
Применение.

Гексамидин практически не обладает снотворным действием.

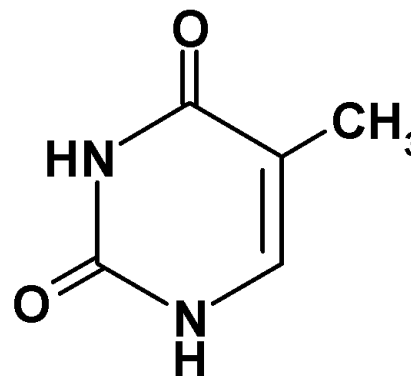
Используют в качестве **противоэпилептического средства**.

Выпускается в таблетках по 0,125 и 0,25 г.

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА



урацил



тимин

(5-метилурацил)

Урацил и его гомолог **тимин** (5-метилурацил) являются нуклеиновыми основаниями, входящими в состав нуклеиновых кислот в виде **нуклеозидов и нуклеотидов**.

НУКЛЕОЗИДЫ - основания, связанные с остатками сахаров (рибозы или дезоксирибозы) через атом азота.

НУКЛЕОТИДЫ - эфиры нуклеозидов с фосфорной кислотой.

Урацил и тимин являются нормальными продуктами расщепления нуклеиновых кислот. В живых организмах урацил находится в составе нуклеотидов (вместе с рибозой и фосфорной кислотой), играющих чрезвычайно важную роль в биосинтезе белков, углеводов, жиров и других жизненно важных веществ.

На основе урацила путем модификации их структуры синтезирован ряд лекарственных веществ, являющихся

метаболитами:

- производное 6-метилурацила (метилурацил) – стимулирует лейкопоэз;
- калиевая соль урацил-6-карбоновой (оротовой) кислоты (калия оротат) проявляет анаболическое действие.

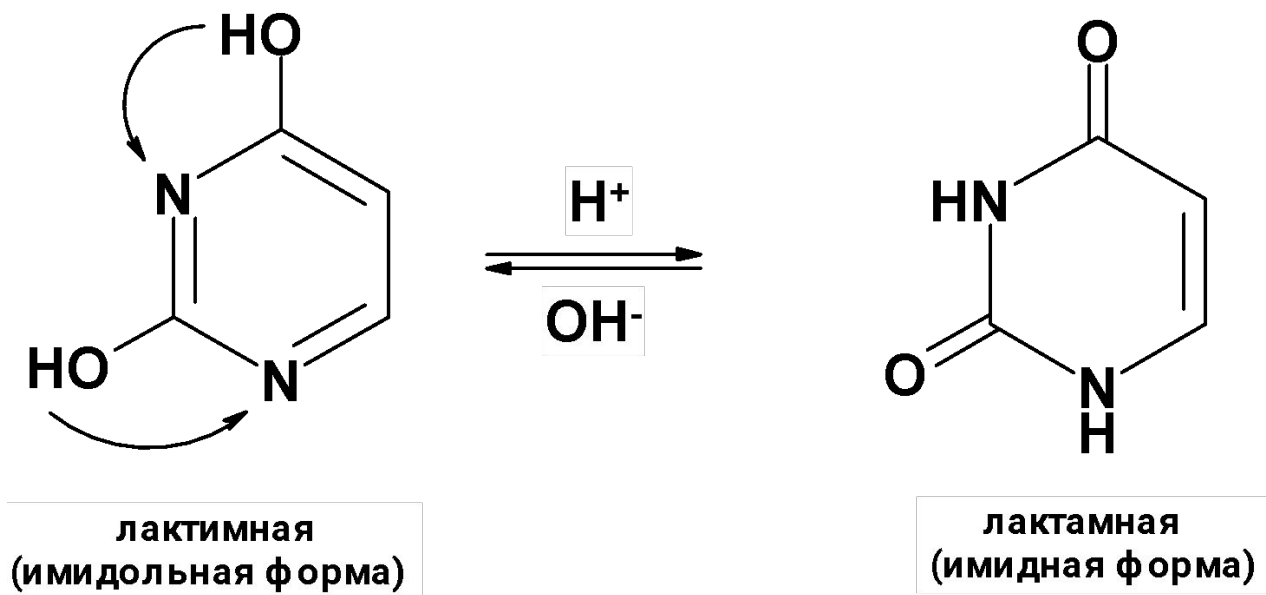
Создание на основе целенаправленного синтеза структурно близких аналогов урацила привело к получению веществ-антагонистов, угнетающих синтез ДНК и тем самым рост злокачественных опухолей, а также противовирусных препаратов.

Так производные 5-фторурацила (фторурацил, фторафур) являются **антиметаболитами** нуклеиновых кислот и применяются как **противоопухолевые средства**.

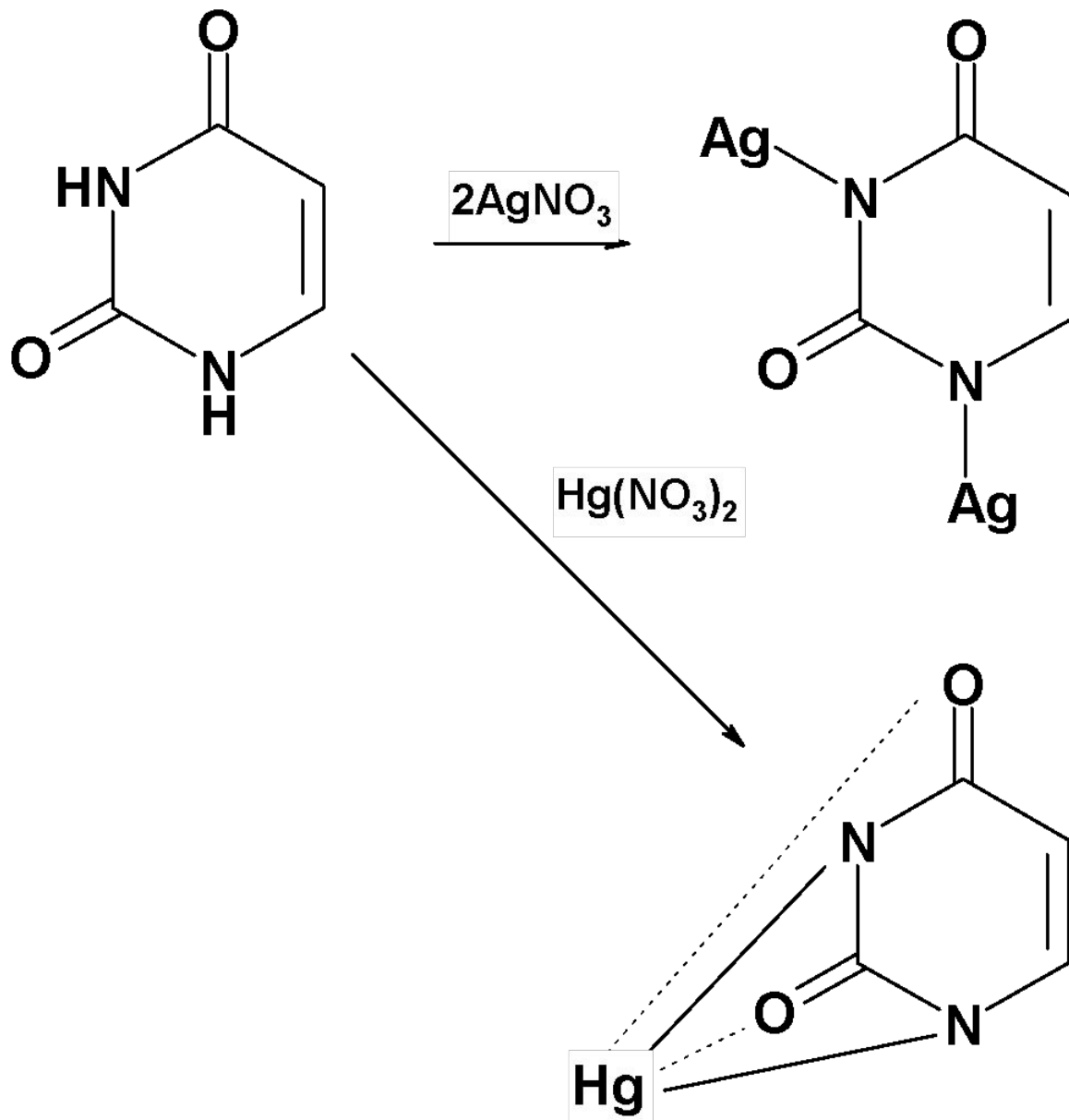
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

1. Кисотно-основные свойства

Подобно барбитуратам, может существовать в виде двух таутомерных форм (**ими́до-ими́дольная** или лактам-лактимная таутомерия):



Проявляя **слабые кислотные свойства** взаимодействуют с солями Cu^{2+} и Co^{2+} с образованием окрашенных осадков, а с солями Ag^+ и Hg^{2+} – белые.



2. Реакции гидролитического расщепления

Как и барбитураты, препараты группы урацила подвержены разложению с разрывом амидных связей.

Используют для:

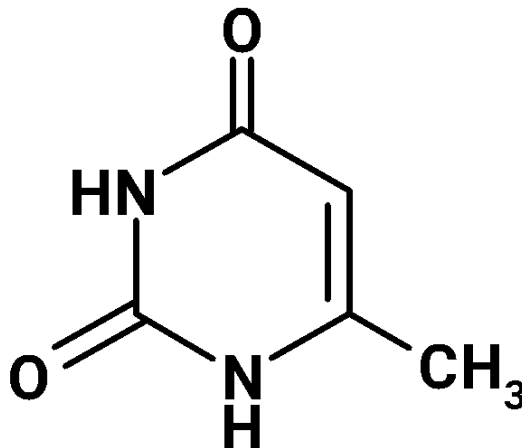
- определения подлинности – при нагревании препаратов с концентрированным раствором натрия гидроксида образуется аммиак, обнаруживаемый по посинению влажной лакмусовой бумаги

- количественного определения можно использовать метод Кьельдаля

3. Реакции электрофильного замещения

- при взаимодействии с бромом с образуются **бромпроизводные** (для определения подлинности и количественного броматометрического определения)
- **образование азокрасителей** с солями диазония (для определения подлинности)

Диоксометилтетрагидропиримидин
Dioxomethyltetrahydropyrimidine
Метилурацил

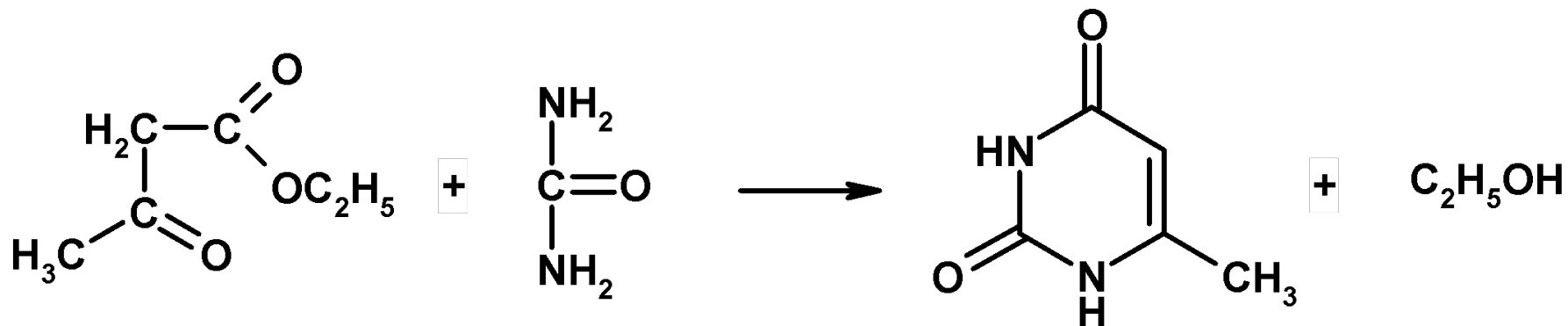


2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин
(6-метилурацил)

**БЕЛЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОРОШОК БЕЗ ЗАПАХА,
МАЛО РАСТВОРИМ В ВОДЕ И СПИРТЕ, РАСТВОРИМ
В ЩЕЛОЧАХ.**

Получение

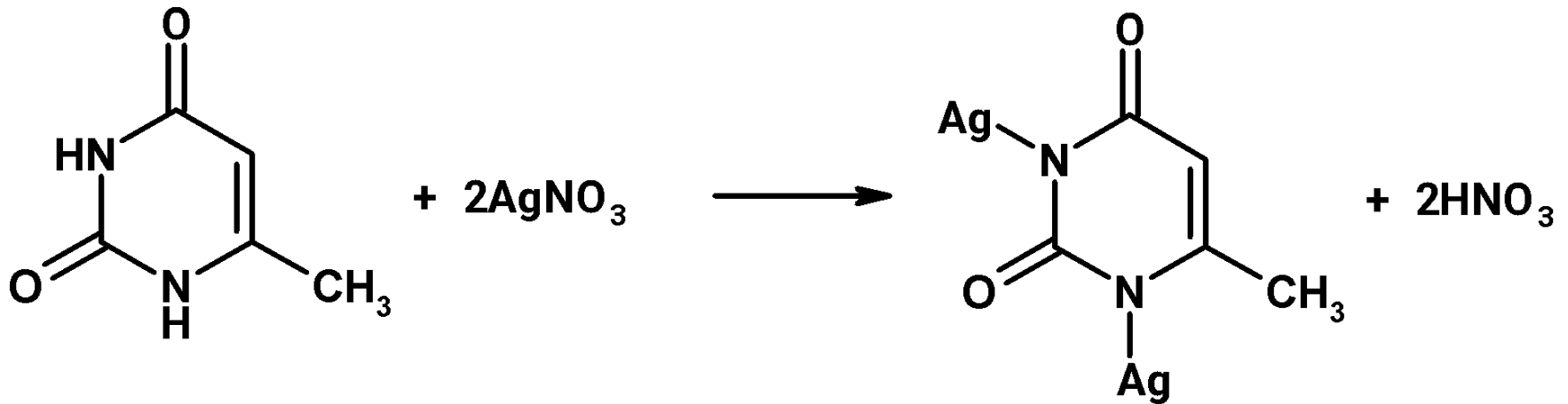
Конденсация мочевины с ацетоуксусным эфиром:



Идентификация

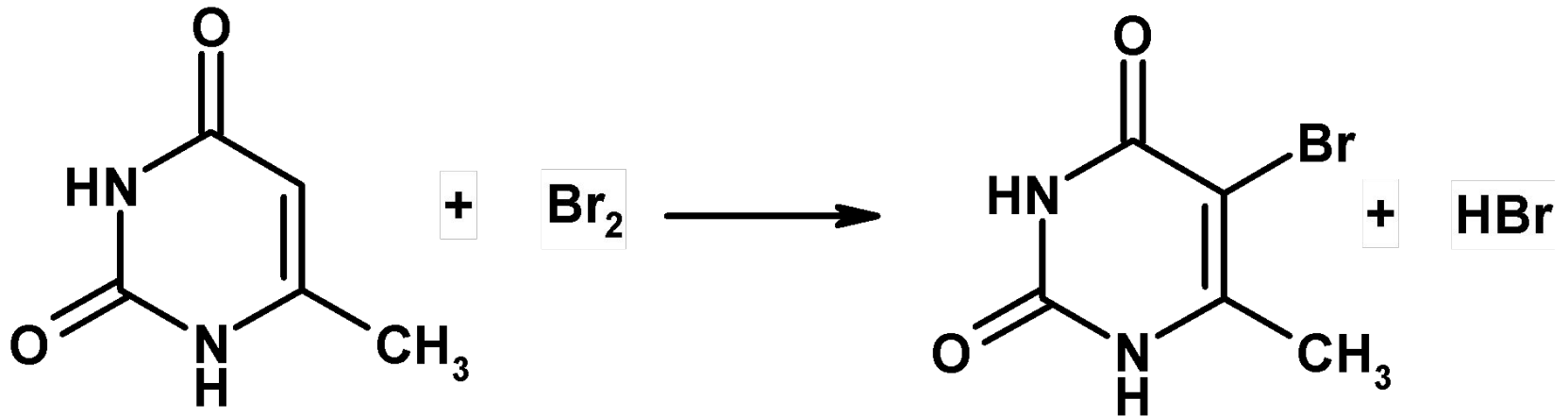
1. УФ - и ИК – спектроскопия

2. С раствором серебра нитрата – **БЕЛЫЙ
ОСАДОК:**



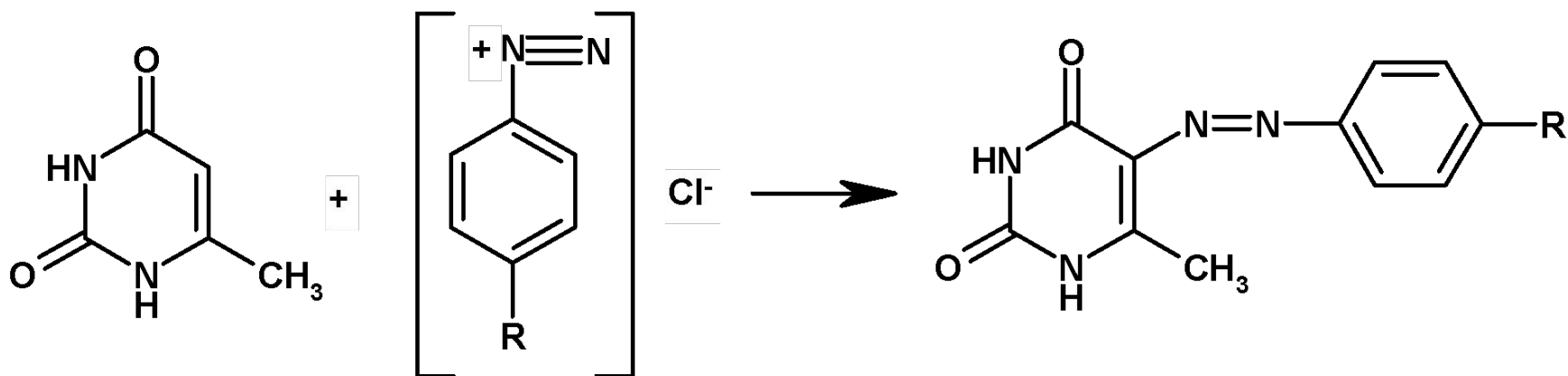
3. С раствором кобальта(II) хлорида – **ФИОЛЕТОВОЕ ОКРАШИВАНИЕ.**

4. **ОБЕСЦВЕЧИВАНИЕ** бромной воды:



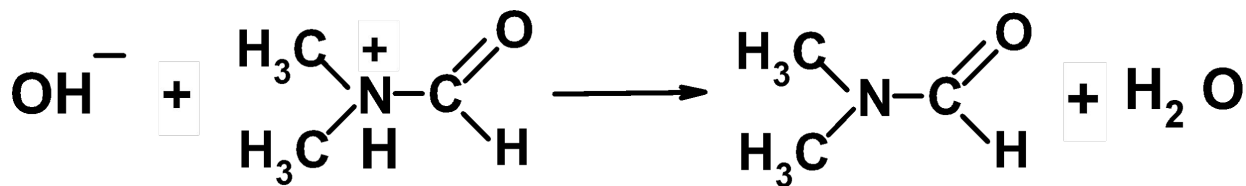
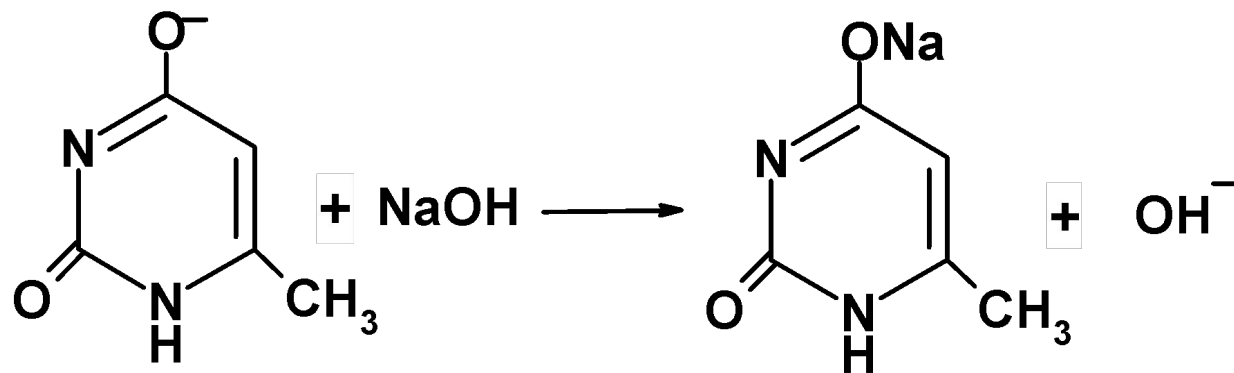
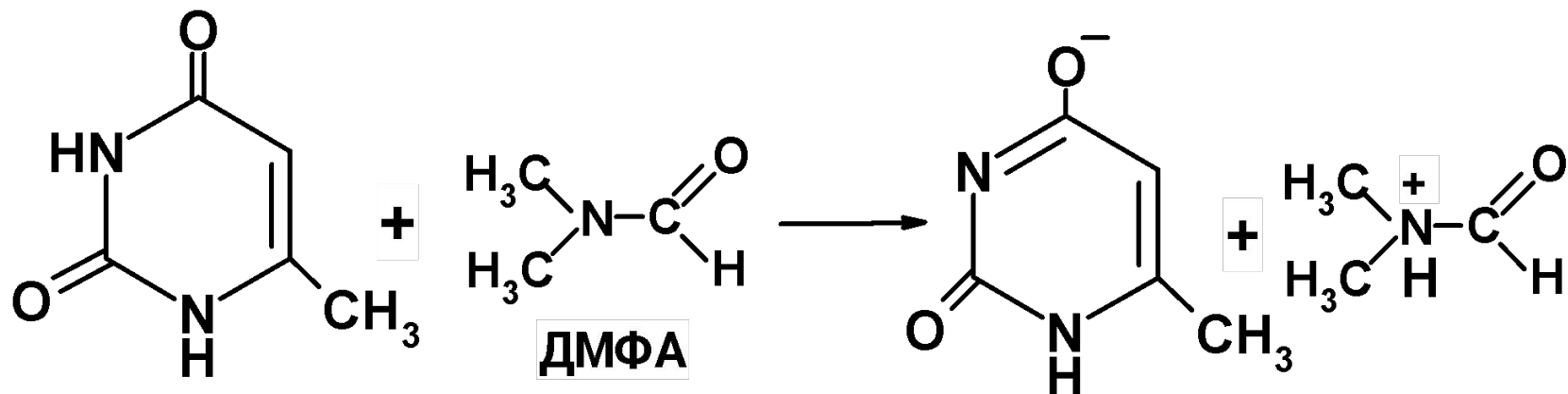
5. Образование

АЗОКРАСИТЕЛЯ (С СОЛЬЮ ДИАЗОНИЯ):

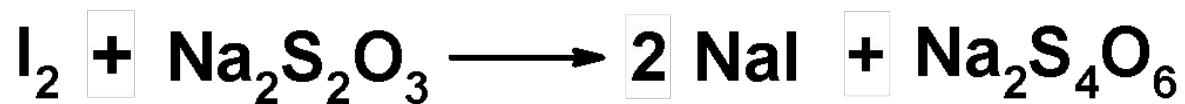
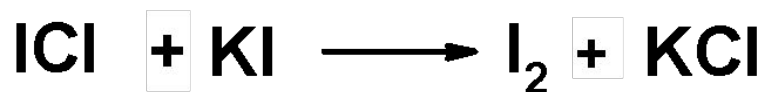
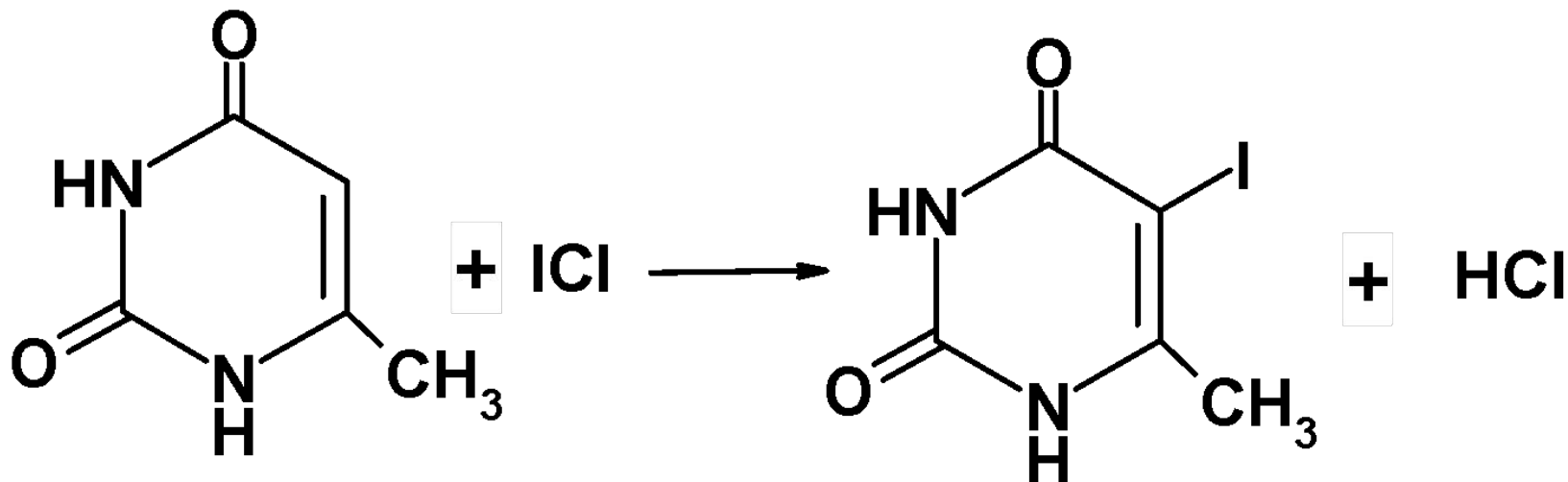


КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Неводное титрование (слабые кислотные свойства)



2. Йодхлорметрия



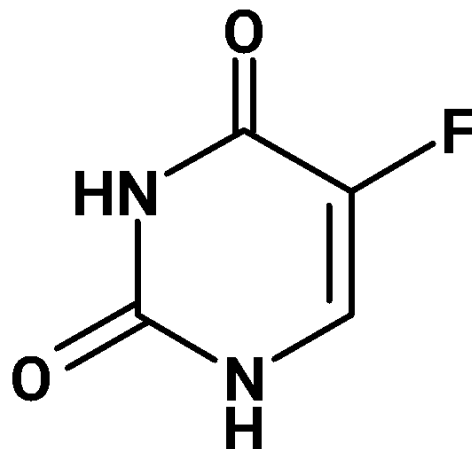
ПРИМЕНЕНИЕ

СТИМУЛЯТОР ЛЕЙКОПОЭЗА. РАНОЗАЖИВЛЯЮЩЕЕ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ СРЕДСТВО.

ПРИ ЛУЧЕВЫХ ПОРАЖЕНИЯХ КОЖИ, ВЯЛО ЗАЖИВАЮЩИХ РАНАХ, ОЖОГАХ.

**ФОРМЫ ВЫПУСКА : ТАБЛЕТКИ по 0,5 г,
МАЗЬ 10%
СУППОЗИТОРИИ**

Фторурацил Fluorouracil



5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-2,4-дион
(5-фторурацил)

Белый (с желтоватым оттенком) кристаллический порошок, мало растворим в воде и спирте, умеренно растворим в растворе натрия гидроксида.

Идентификация

1. УФ - и ИК – спектроскопия

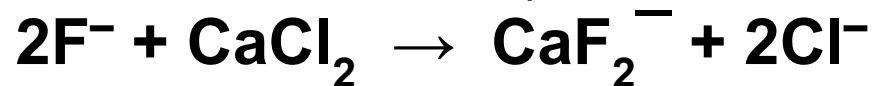
2. С раствором серебра нитрата – **БЕЛЫЙ
ОСАДОК.**

3. РЕАКЦИИ ОБНАРУЖЕНИЯ ФТОРА

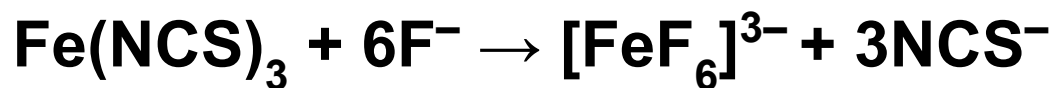
Проводят минерализацию путём сплавления со смесью натрия карбоната и натрия нитрата. Затем остаток растворяют в воде.

Далее фторид-ион определяют:

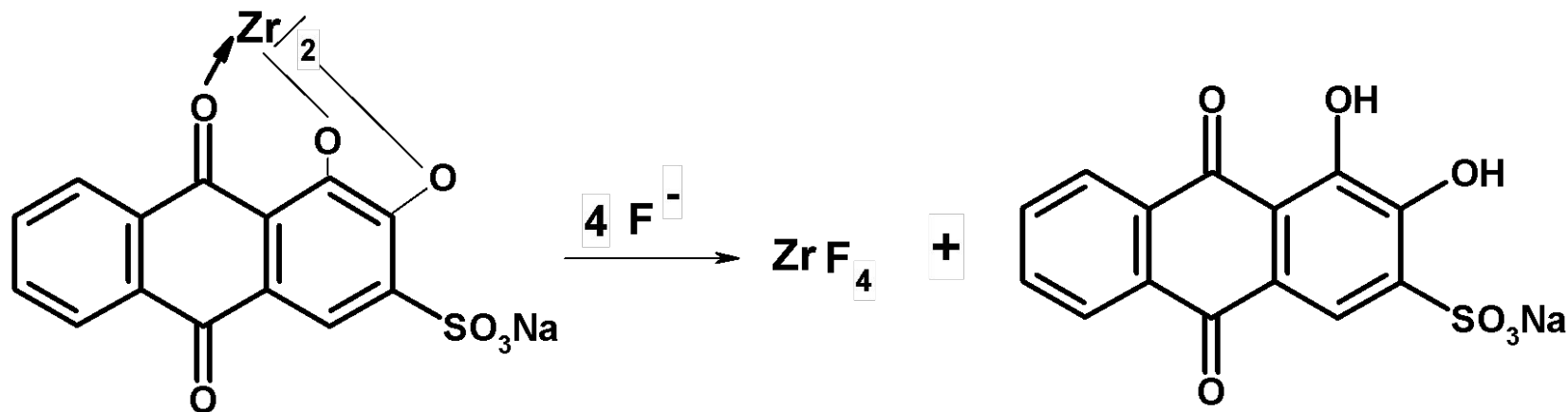
- с раствором кальция хлорида (**белая опалесценция**):



- **обесцвечивание** красного комплекса железа (III) с тиоцианатом:



- по реакции с циркониевым комплексом азизарина:



красно-фиолетовое
окрашивание

желтое окрашивание

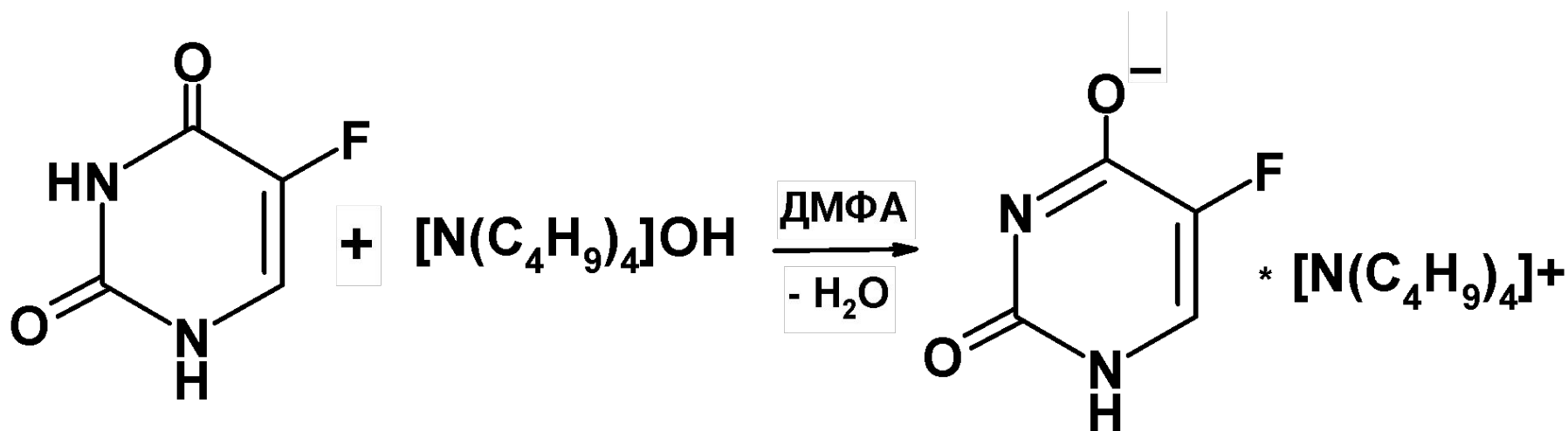
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1. Неводное титрование (European Pharmacopoeia, BP2009).

Растворитель - **ДМФА**

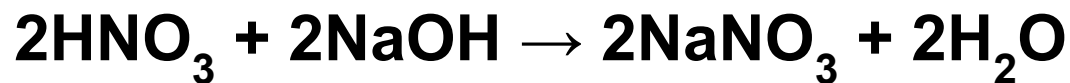
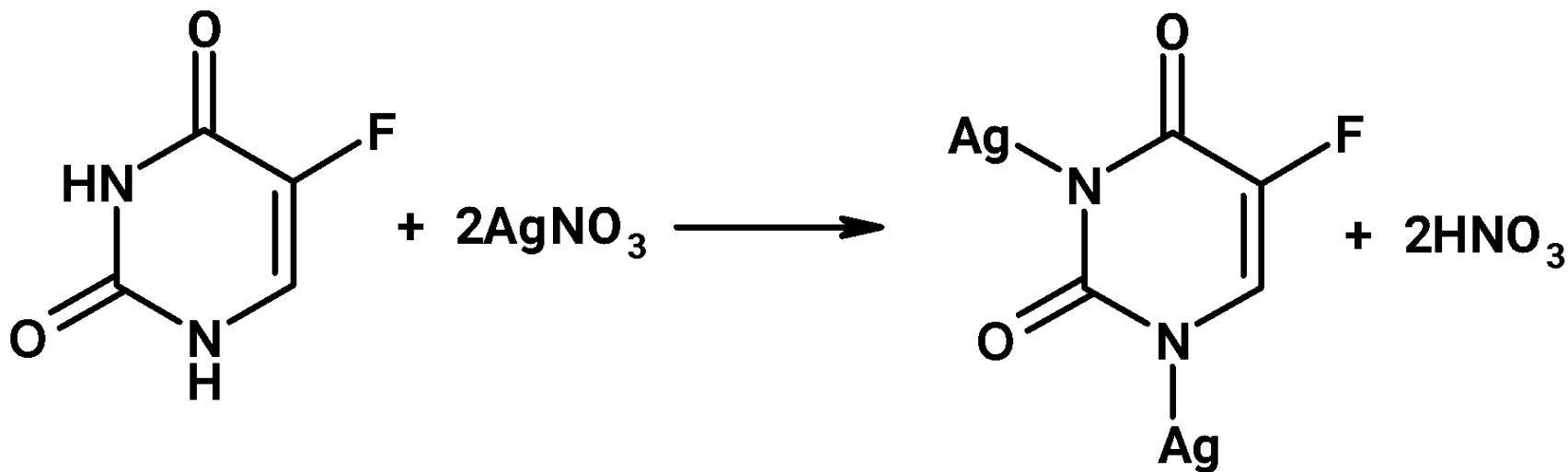
Титрант – **тетрабутиламмония гидроксид**

Индикатор - **тимоловый синий**



2. Метод косвенной алкалиметрии

Индикатор - феноловый красный



Реакция протекает в соотношении 1 : 2

ПРИМЕНЕНИЕ

Цитостатическое (противоопухолевое) средство.

Применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта.

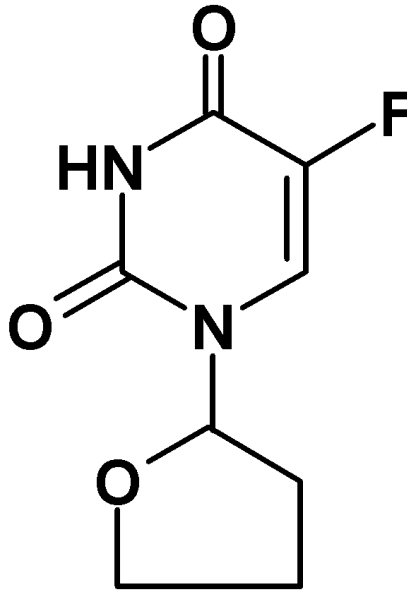
Выпускают в ампулах в виде 5%-ного раствора по 5 мл в виде натриевой соли.

Обладает высокой токсичностью.

**РАБОТАТЬ С ПРЕПАРАТОМ СЛЕДУЕТ С ПРЕДОСТОРОЖНОСТЬЮ
(ПОД ТЯГОЙ, В ПЕРЧАТКАХ)**

При необходимости надевают противогаз или респиратор.

Тегафур
Tegafur
Фторафур



N'-(2-фуранидил)-5-фторурацил

По химической структуре сходен с природными нуклеозидами производными пиримидина, является их антиметаболитом.

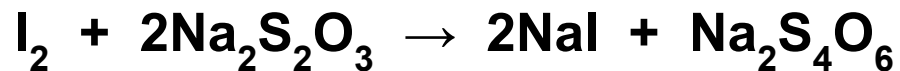
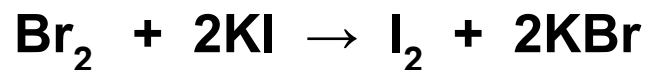
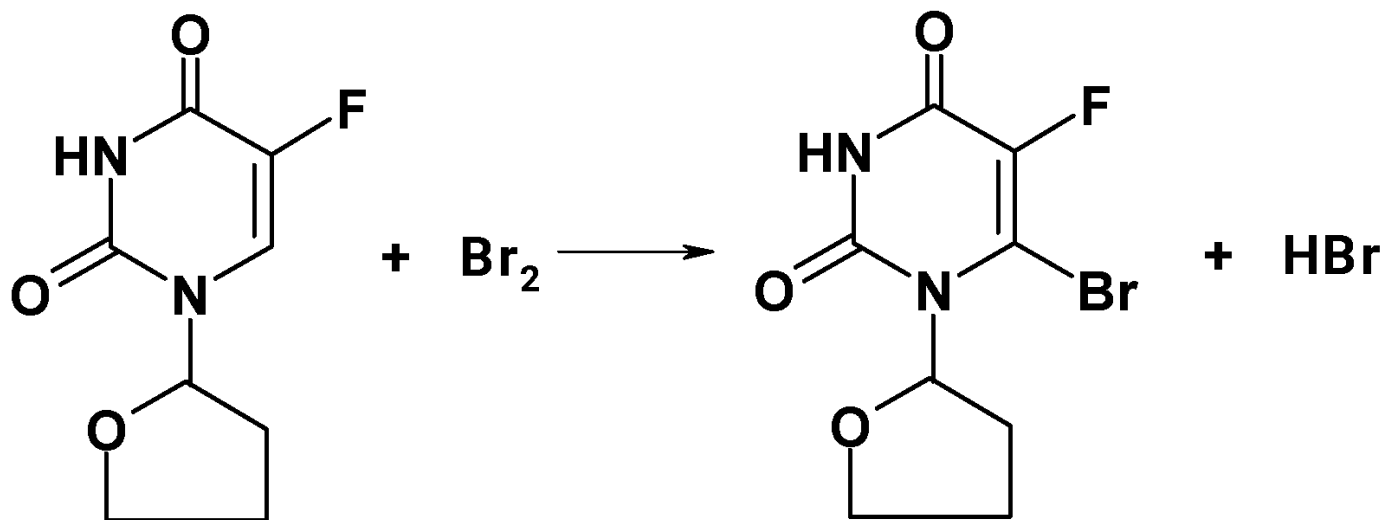
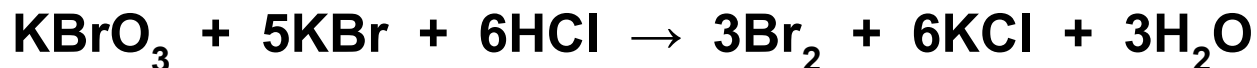
БЕЛЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОРОШОК,
УМЕРЕННО РАСТВОРИМ В ВОДЕ,
МАЛО РАСТВОРИМ В СПИРТЕ,
РАСТВОРИМ В ЩЕЛОЧАХ.

Подлинность

1. ИК- и УФ СПЕКТРЫ;
2. ПОСЛЕ МИНЕРАЛИЗАЦИИ – ФТОРИД-ИОН;
3. С СОЛЯМИ СЕРЕБРА И РТУТИ ОБРАЗУЕТ БЕЛЫЕ ОСАДКИ;
4. С СОЛЯМИ КОБАЛЬТА - ФИОЛЕТОВОЕ ОКРАШИВАНИЕ.

Количественное определение

Метод броматометрии



ПРИМЕНЕНИЕ

По фармакологическому действию близок к фторурацилу, однако легче переносится больными.

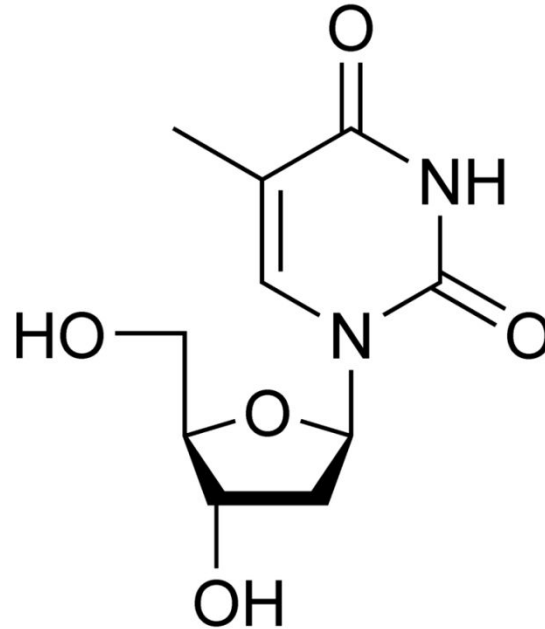
Цитостатическое (**противоопухолевое**) средство.

Применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта.

Выпускают капсулы по 400 мг

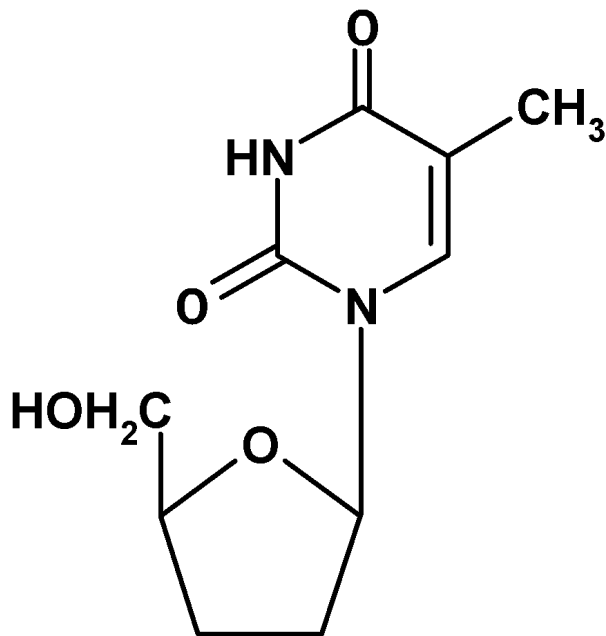
НУКЛЕОЗИДЫ ТИМИНА

Тимидин — пиримидиновый дезоксирибозид.
Входит в состав **ДНК**.



Тимидин состоит из сахара пентозы дезоксирибозы и пиримидинового азотистого основания тимина.

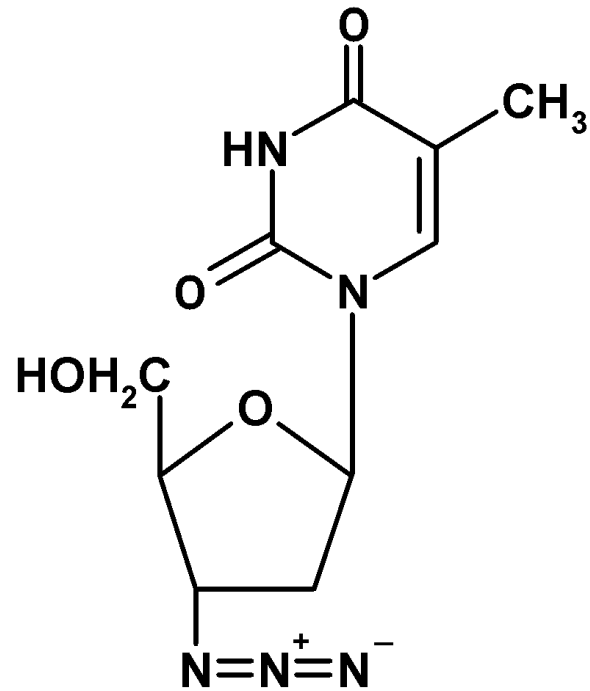
Ставудин Stavudine



3-дезокситимидин

Белый или почти белый с бледно-розовым оттенком порошок. Растворяется в воде (1:200) с образованием бесцветного коллоидного раствора.

Зидовудин
Zidovudine
Азидотимидин



3'-Азидо-3'-дезокситимидин

Содержит азидную группу $-N=N^+=N^-$

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

- **ЗИДОВУДИН:** БЕЛЫЙ ИЛИ ЖЕЛТОВАТО-БЕЛЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОРОШОК. УМЕРЕННО РАСТВОРИМ (при 25°C) В ВОДЕ, РАСТВОРИМ В ЩЕЛОЧАХ.
- **СТАВУДИН:** БЕЛЫЙ ИЛИ РОЗОВАТО-БЕЛЫЙ ПОРОШОК. РАСТВОРИМ В ВОДЕ И РАСТВОРАХ ЩЕЛОЧЕЙ.

ПОДЛИННОСТЬ

1. ИК- и УФ СПЕКТРЫ;

2. РЕАКЦИИ см. ВЫШЕ;

Количественное определение

Проводят методом ВЭЖХ.

Применение

Зидовудин и ставудин применяются как противовирусные средства при **комплексной терапии ВИЧ-инфицированных** больных.

Зидовудин выпускается:

Азидотимидин: в капсулах по 0,1 г

Ретровир:

- 1% раствор для инфузий;
- 1% раствора для приема внутрь во флаконах по 200мл;
- капсулы по 0,1 г

Тимазид : в капсулах по 0,1 и 0,2 г

Ставудин выпускается:

Зерит:

- в капсулах по 30 и 40 мг;
- в виде порошка для 0,1% раствора (прием внутрь).