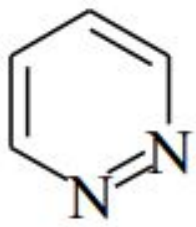
Лекция № 4

Производные пиримидина.

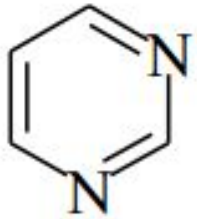
Производные пиримидин-2,4,6-триона

(Барбитураты)

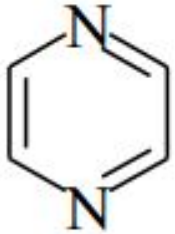
Пиримидин относится к группе шестичленных азотистых гетероциклов с двумя гетероатомами азота **(диазинов)**:



пиридазин



пиримидин

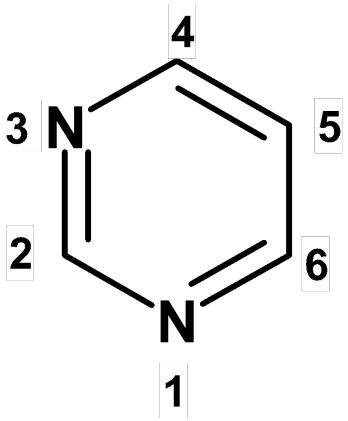


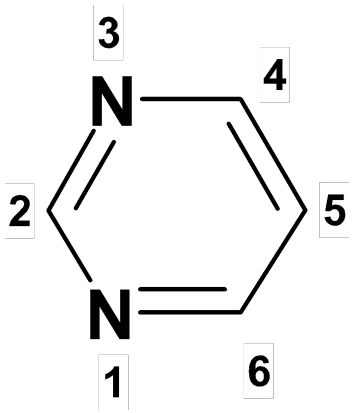
пиразин

Пиримидин не имеет медицинского значения, однако ядро пиримидина является составной частью нуклеиновых кислот, витаминов (рибофлавин, тиамин) и многих других лекарственных веществ.

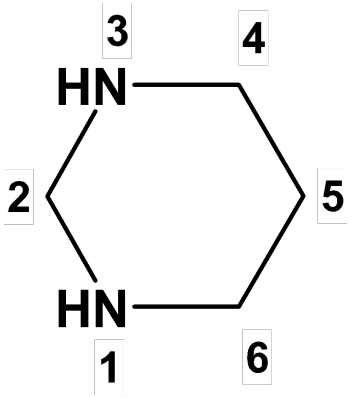
Производные пиримидина

Пиримидин является шестичленным гетероциклом с двумя атомами азота (1,3 диазин)





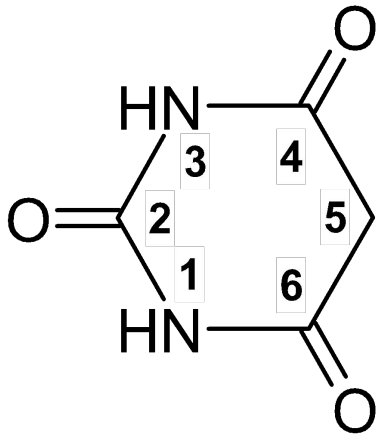
Полностью гидрированный цикл пиримидина называют **гексагидропиримидин**:



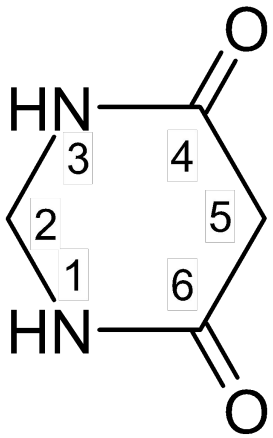
Большинство синтетических лекарственных средств производных пиримидина можно разделить на следующие подгруппы:

1. Производные **пиримидин-2,4,6-триона** (содержащие в основе *гексагидропиримидиновый цикл с тремя оксогруппами* −C=O в положении 2,4,6)

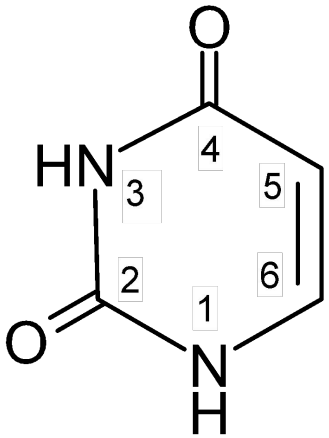
(производные барбитуровой кислоты)



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



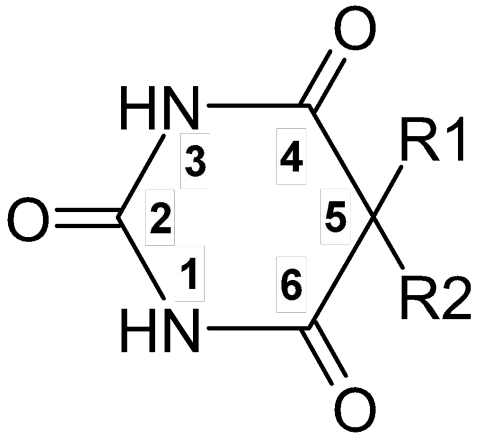
3. Производные **пиримидин-2,4-диона** (производные урацила)



ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНА (БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ)

Впервые барбитуровая кислота была синтезирована в 1863 году Байером. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ НЕАКТИВНА.** Фармакологическую активность проявляют

5,5 –дизамещенные **БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ:**



Обладают **снотворным, противосудорожным и наркотическим** действием, обусловленным угнетающим влиянием на центральную нервную систему.

Барбитураты впервые были введены в медицинскую практику в 1903 году, когда барбитал получил рыночное название Veronal.

Барбитураты подавляют ЦНС.

В малых дозах они действуют как **транквилизаторы**, а в больших как **снотворные**.

Сон с барбитуратами - ненормальный сон, т.к. они подавляют все виды нормальной активности во время сна.

Более высокие дозы вызывают **хирургический наркоз**.

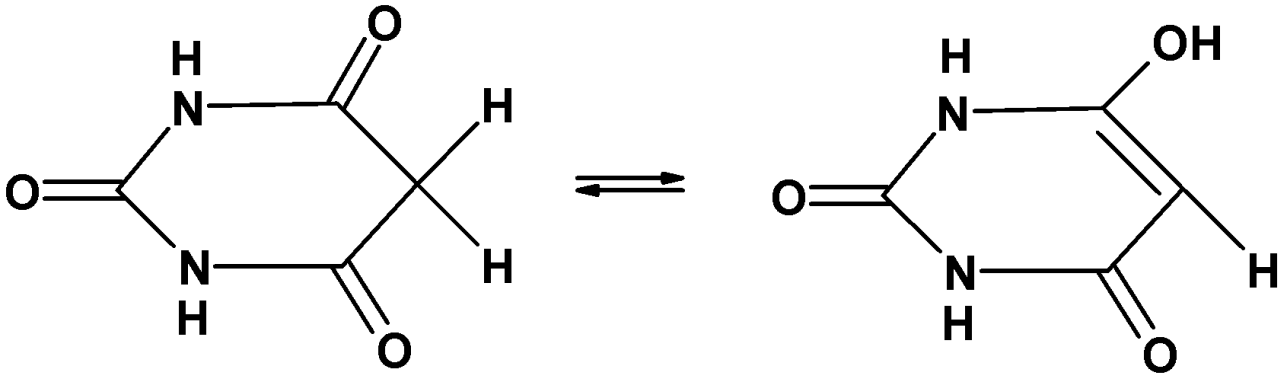
По фармакологическому эффекту барбитураты можно подразделить на:

- **снотворные** (барбитал, барбитал-натрий, фенобарбитал);
- **наркозные** (гексенал, тиопентал-натрий);
- **противосудорожные** (бензонал, фенобарбитал).

Химические свойства барбитуровой кислоты

Для **БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ** характерны два вида **таутомерии**:

- **КЕТО-ЕНОЛЬНАЯ**, за счет подвижности атома водорода метиленовой группы в положении - 5:

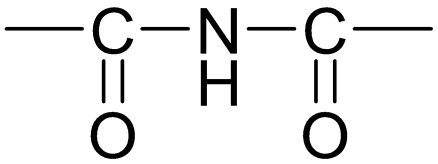


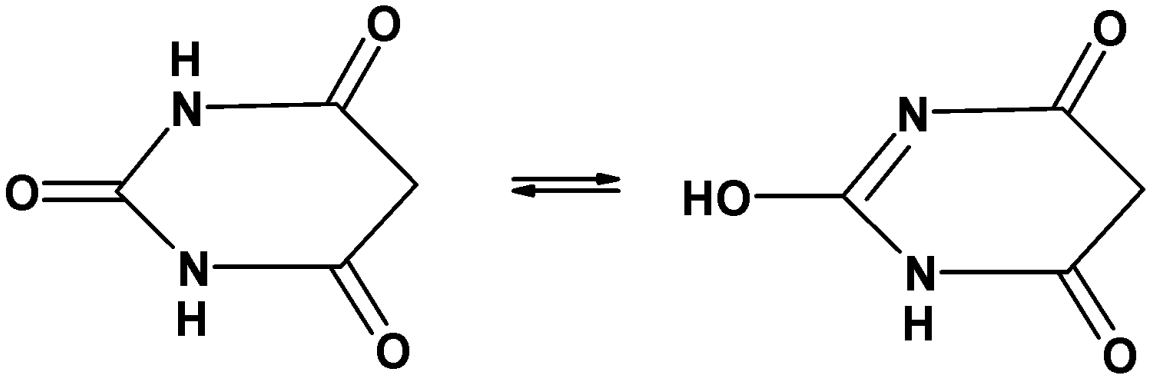
КЕТО - ФОРМА ЕНОЛЬНАЯ - ФОРМА

КОНСТАНТА ИОНИЗАЦИИ – pKa = 4,04
КАК КИСЛОТА - СИЛЬНЕЕ УКСУСНОЙ

- **ИМИДО-ИМИДОЛЬНАЯ** (*лактим–лактамная*) – за счет подвижности атомов водорода имидных групп

Обусловлена наличием в структуре двух имидных групп:



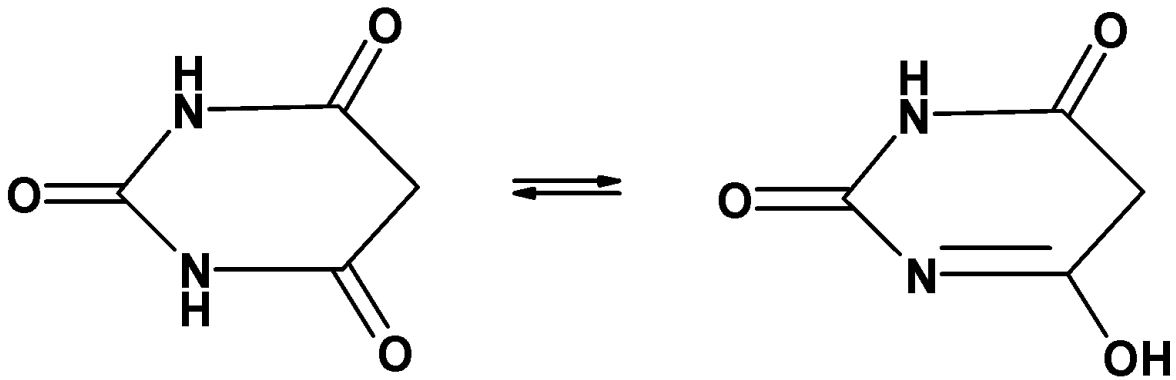


ИМИДНАЯ ФОРМА (ЛАКТАМНАЯ)

ИМИДОЛЬНАЯ ФОРМА (ЛАКТИМНАЯ)

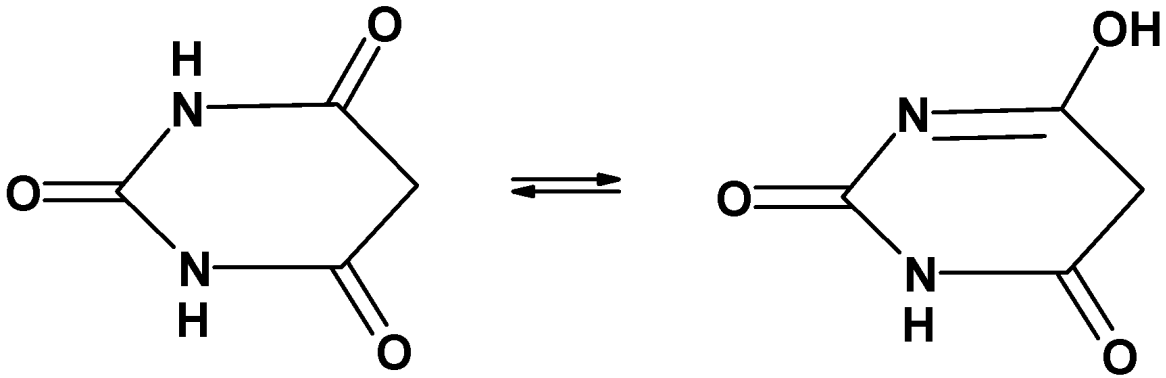
pKa = 7,9 (СЛАБЕЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ)

ИЛИ



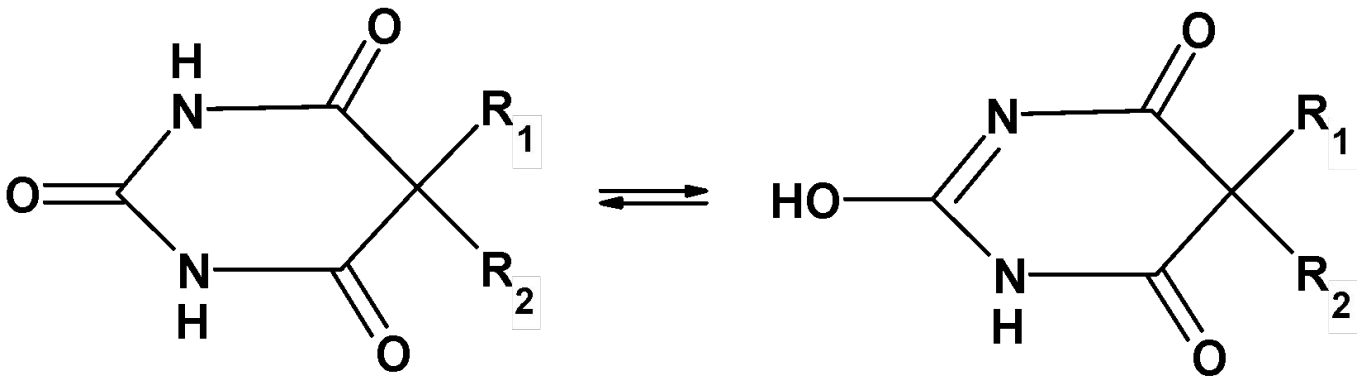
ИМИДНАЯ ФОРМА (ЛАКТАМНАЯ) ИМИДОЛЬНАЯ ФОРМА (ЛАКТИМНАЯ)

ИЛИ



pKa = 7,9 (СЛАБЕЕ УГОЛЬНОЙ КИСЛОТЫ)

Для барбитуратов (атомы водорода метиленовой группы замещены на радикалы) возможна только **ИМИДО-ИМИДОЛЬНАЯ** (*лактам-лактимная)* таутомерия:

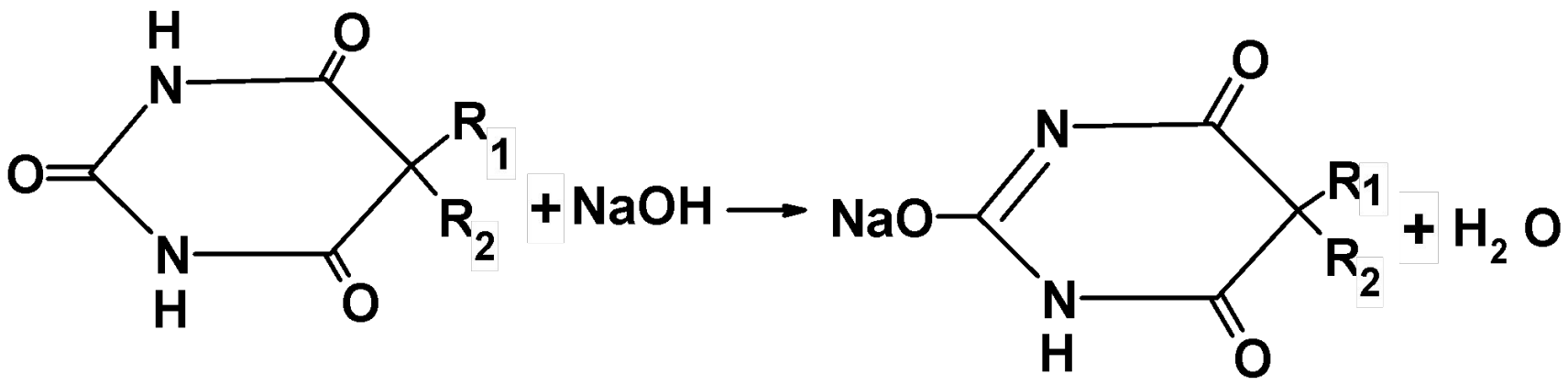


ИМИДНАЯ ФОРМА (ЛАКТАМНАЯ)

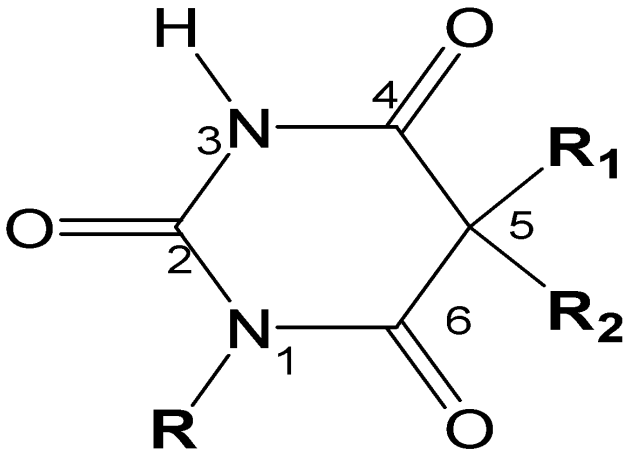
ИМИДОЛЬНАЯ ФОРМА (ЛАКТИМНАЯ)

Поэтому:

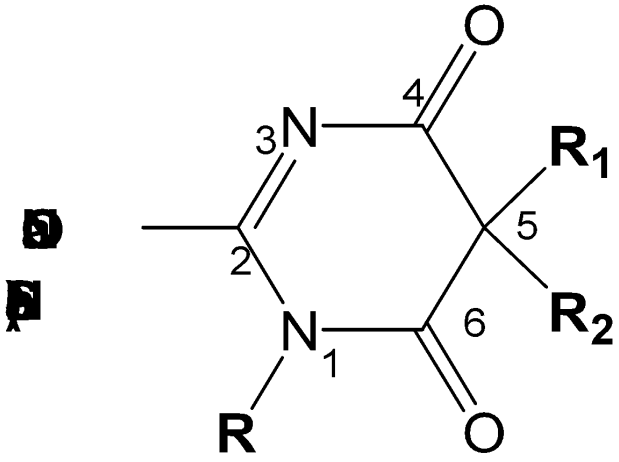
- кислотные свойства барбитуратов значительно слабее, чем барбитуровой кислоты (pK_a~8)
- в отличие от барбитуровой кислоты барбитураты в водных растворах почти не дисоциируют, в присутствии же ионов OH– они дисоциируют как кислоты и способны давать соли с металлами:



Общая формула барбитуратов кислот (имидная форма):



Общая формула Na-солей барбитуратов (имидольная форма):



Связь химической структуры и действия

1. Снотворное действие проявляют производные барбитуровой кислоты, которые в положении 5,5 содержат алкильные или циклические радикалы.

2. Сила и время действия барбитуратов увеличивается при увеличении длины углеводородной цепи в положении 5,5 до пяти-шести атомов углерода. Дальнейшее увеличение длины углеводородной цепи приводит к возникновению возбуждающего действия (судороги).

3. Разветвление углеводородной цепи, наличие ненасыщенных связей, усиливает фармакологический эффект и, как правило, сопровождается сокращением длительности снотворного эффекта.

4. Введение в 5-ое положение фенильного радикала приводит к появлению противосудорожного действия, снотворное действие сохраняется(фенобарбитал).

5. Замена водорода в положении 1 остатком ароматической кислоты (например, бензойной) придает препарату противоэлептическое действие (препарат бензонал).

6. Производные тиобарбитуровой кислоты (в положении 2 содержит атом серы) проявляют более сильное и кратковременное действие по сравнению с кислородсодержащими аналогами.

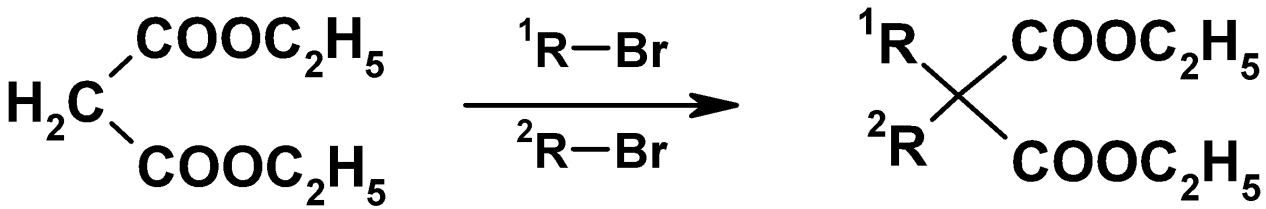
В последние годы число барбитуратов, применяемых в медицинской практике, значительно уменьшилось. Это связано с двумя причинами:

- **вызывают привыкание**, что приводит к лекарственной зависимости (наркомании);

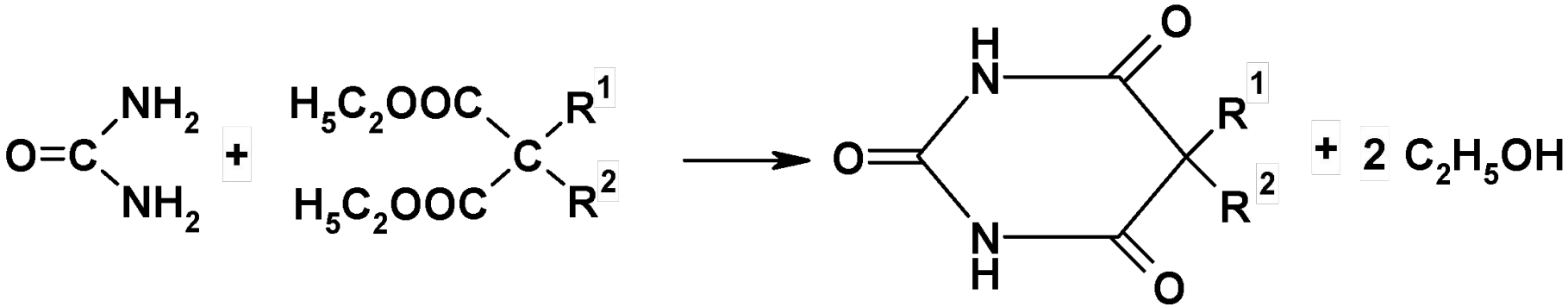
- не имеют особых преимуществ перед другими лекарственными веществами подобного фармакологического действия (например – производные **БЕНЗОДИАЗЕПИНА**).

Общий метод синтеза барбитуратов

1. Введение заместителей в метиленовую группу диэтилового эфира малоновой кислоты:



2. Конденсация дизамещенных производных эфира малоновой кислоты с мочевиной :



Общие методы анализа барбитуратов

Вследствие имидо-имидольной таутомерии барбитураты являются слабыми кислотами или солями слабых кислот. Обладая кислыми свойствами, могут образовывать окрашенные комплексные соли с катионами тяжелых металлов (Co, Cu, Ag, Hg).

ИДЕНТИФИКАЦИЯ.

1. Общей для всех барбитуратов является реакция с нитратом кобальта в присутствии хлорида кальция (сине-фиолетовое окрашивание).

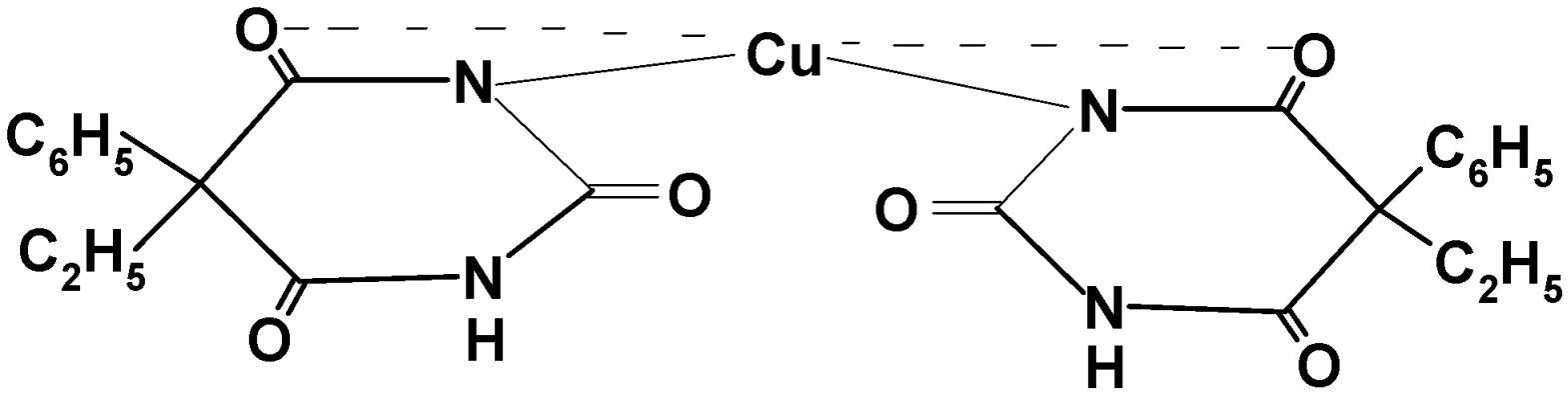
2. Взаимодействие с сульфатом меди приводит к образованию **различно окрашенных** комплексных соединений, что делает испытание более специфичным

Присоединение катиона металла может происходить как к атому кислорода, так и к атому азота.

В соответствии с **теорией Пирсона**:

- жесткие кислоты (Na^+, K^+, Mg^{2+}) соединяются с жесткими основаниями (OH^-, RO^-);
- мягкие кислоты (Ag^+, Cu^{2+}, Hg^{2+}) — с мягкими основаниями (атом азота в пиридине или в аминогруппе).

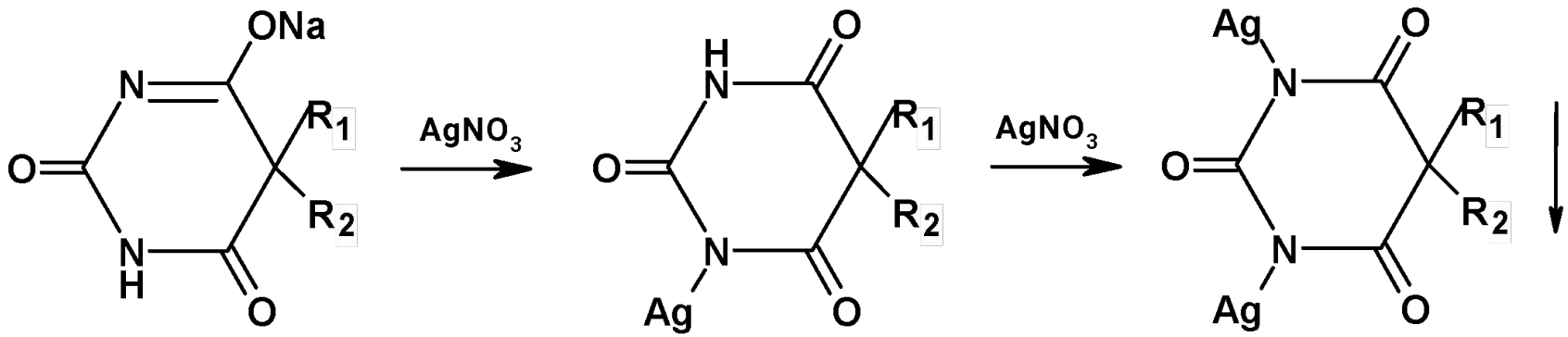
Поэтому натриевые соли барбитуратов следует писать связанными через атом кислорода, а в солях серебра или меди - с атомом азота:



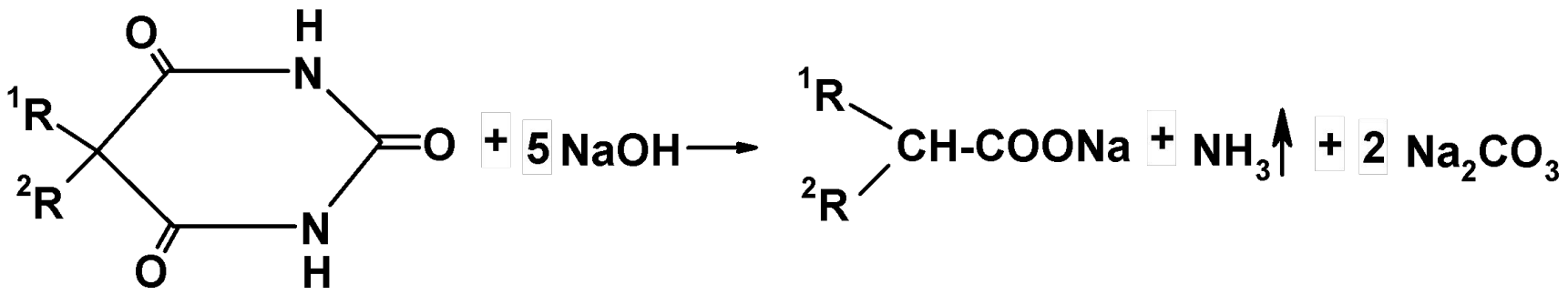
3. С солями серебра барбитураты образуют нерастворимые соли белого цвета в две стадии:

- вначале образуется однозамещённая соль, **растворимая** в воде

- при избытке серебра нитрата образуется двузамещённая соль, **нерастворимая** в воде



4. Общим свойством барбитуратов является их способность к гидролитическому расщеплению в различных условиях. При сплавлении барбитурата с кристаллической щелочью происходит полная деструкция молекулы:



Общие методы количественного определения барбитуратов

1.Для барбитуратов кислот (имидная форма)

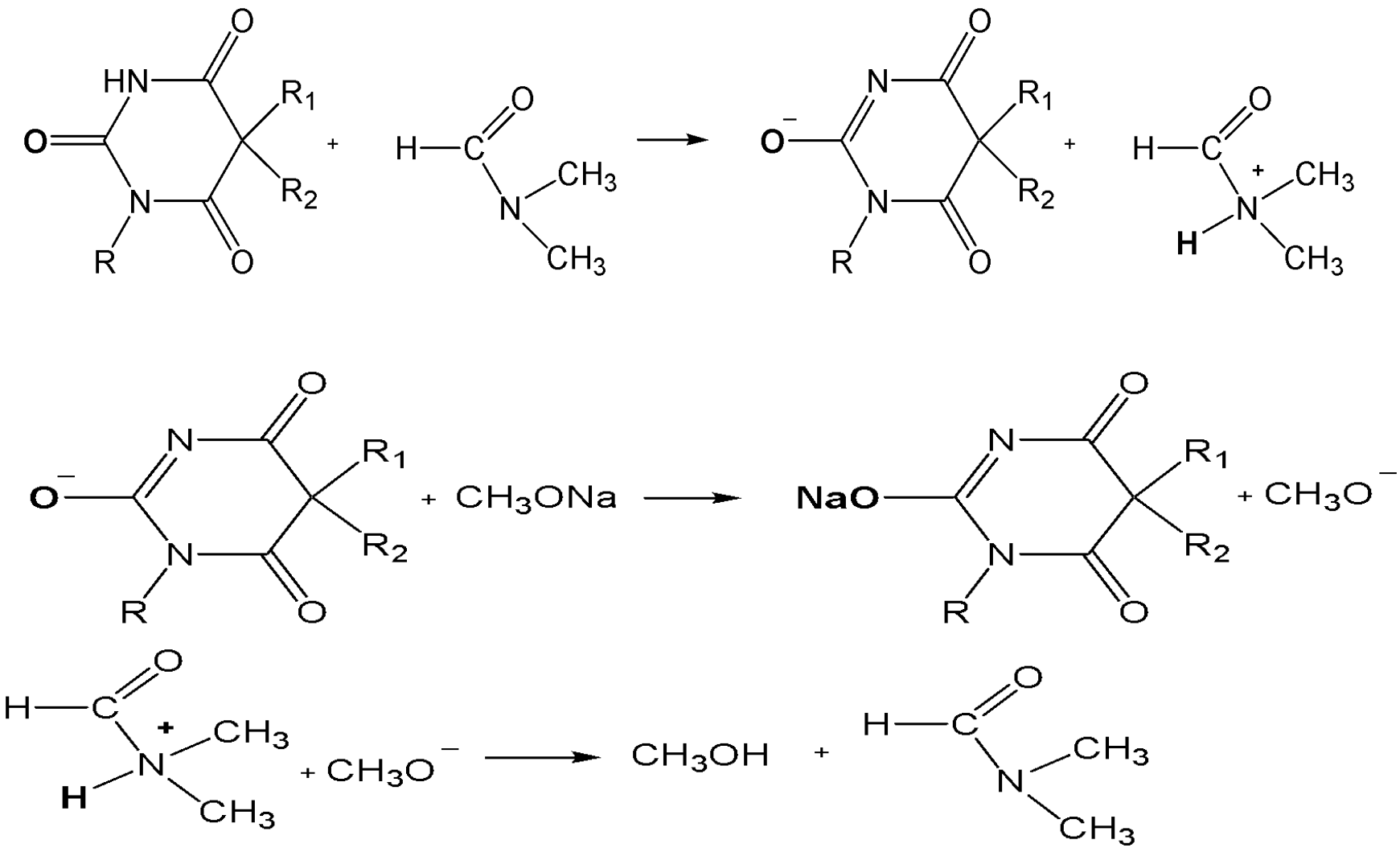
1.1. **Метод неводного титрования** в среде протофильного растворителя, который усиливает слабые кислотные свойства барбитуратов.

Растворитель - диметилформамид (ДМФА)

Титранты: раствор натрия метилата или натрия гидроксида в смеси метанола и бензола .

Индикатор - тимоловый синий.

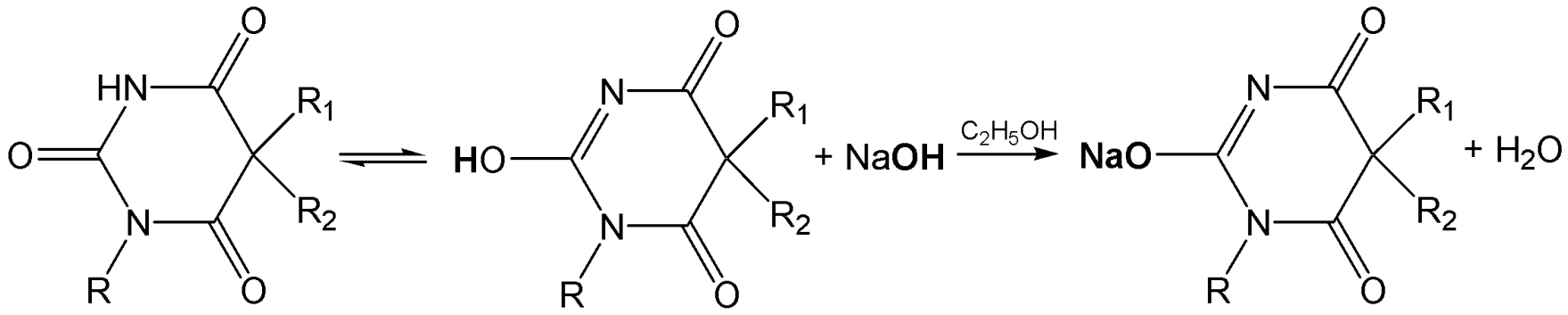
Метод основан на способности барбитуратов к *таутомерным превращениям* и образованием ***имидольной формы***, имеющей ***кислотный*** характер, по схеме:



HN
O
R1
R2
N
R
O
+
H
C
O
N
CH3
CH3
O−
N
R1
R2
N
R
O
+
H
C
O
+
N
CH3
H
CH3
O−
N
R1
R2
N
R
O
+ CH3ONa
NaO
N
R1
R2
N
R
O
+ CH3O−
H
C
O
+
N
CH3
H
CH3
+ CH3O−
CH3OH
+
H
C
O
N
CH3
CH3

1.2. **Алкалиметрия** в водно-спиртовой среде.

В качестве титранта используют *раствор натрия гидроксида* (NaOH), а индикатора – *тимолфталеин*.



Этанол необходим для растворения навески ЛВ, а также для ***предотвращения гидролиза*** образующихся натриевых солей барбитуратов.

2. Для Na-солей барбитуратов (имидольная форма)

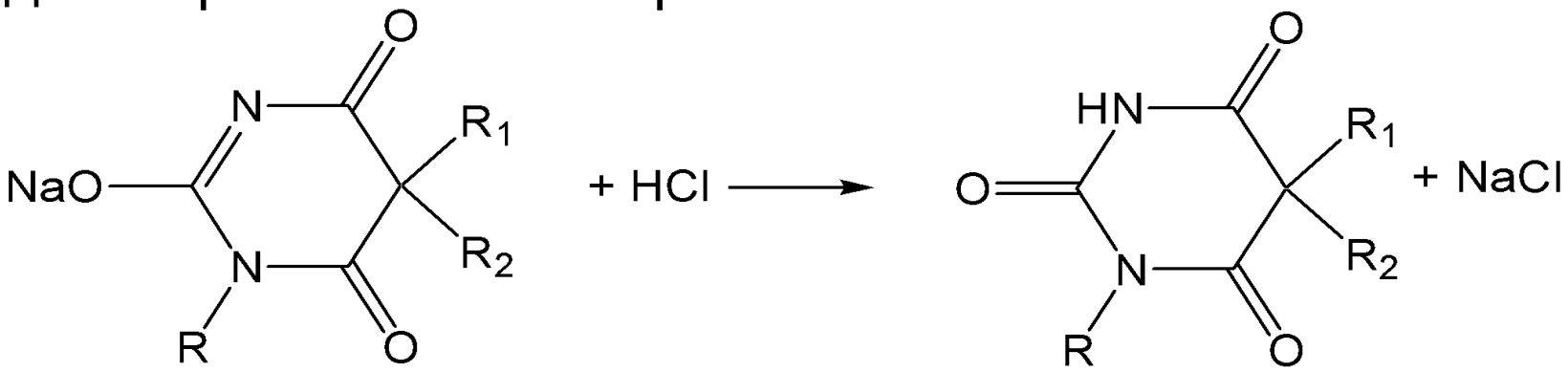
Ацидиметрия.

Na-соли барбитуратов *способны гидролизовать* в водных растворах , образуя *щелочную среду*.

Титрант - раствор хлористоводородной кислоты (HCl)

Среда - водная.

Индикатор - метиловый оранжевый.



В расчётах учитывают содержание свободной щёлочи

(% ЛВ - % свободной щелочи)

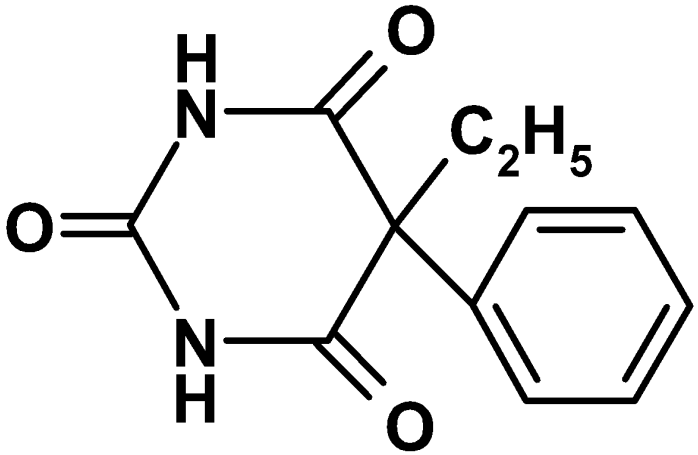
3. **Аргентометрия (без индикатора)**

Барбитурат растворяется в растворе Na_2CO_3 и реагирует с титрантом $AgNO_3$ с образованием **растворимой** однозамещенной Ag-соли.

В точке эквивалентности при избытке $AgNO_3$ образуется **нерастворимая** двухзамещенная Ag-соль, что указывает на конец титрования – помутнение раствора.

(уравнения реакций см. выше)

Фенобарбитал
Phenobarbital



5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

Белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, растворим в спирте и в растворах щелочей. Растворимость фенобарбитала в растворах щелочей объясняется его кислотными свойствами за счёт имидо-имидольной таутомерии

Подлинность

1. УФ-спектр в буферном растворе с pH=10 имеет полосу поглощения с максимумом при 240нм, в кислом растворе (pH 2-3) максимумов не имеет.

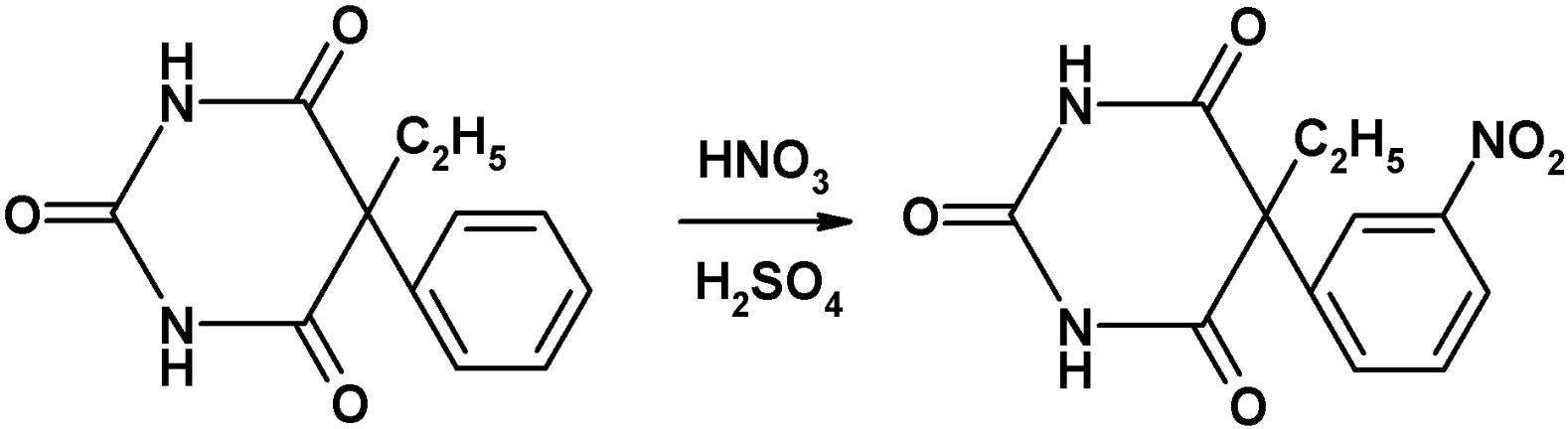
2. ИК-спектр должен соответствовать ИК-спектру стандартного образца.

3. **Общие реакции на барбитураты** (см.выше):

3.1. Образует комплексные соли с солями меди(II), кобальта(II), а также осадки с солями серебра и ртути(II).

3.2. Гидролитическое расщепление - при нагревании с раствором натрия гидроксида происходит его расщепление до аммиака и производного уксусной кислоты.

4. **Специфическая реакция** - для отличия фенобарбитала от других барбитуратов (кроме бензобарбитала) можно использовать реакцию со смесью азотной и серной кислот концентрированных (образуются нитропроизводные бензола, окрашенные в жёлтый цвет):



Количественное определение

1. Метод неводного титрования в среде ДМФА.

2. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде - **ФС, ФСП и (ГФ X)**

3. Аргентометрния (в среде натрия карбоната) - **European Pharmacopoeia** и **BP2009**.

4. ВЭЖХ – **USP30-NF25**.

Применение

Фенобарбитал оказывает снотворное действие. Однако в настоящее время он находит большее применение как **противоэпилептическое** средство. Также оказывает седативное и спазмолитическое действие.

Как снотворное средство назначают по 0,1 - 0,2г.

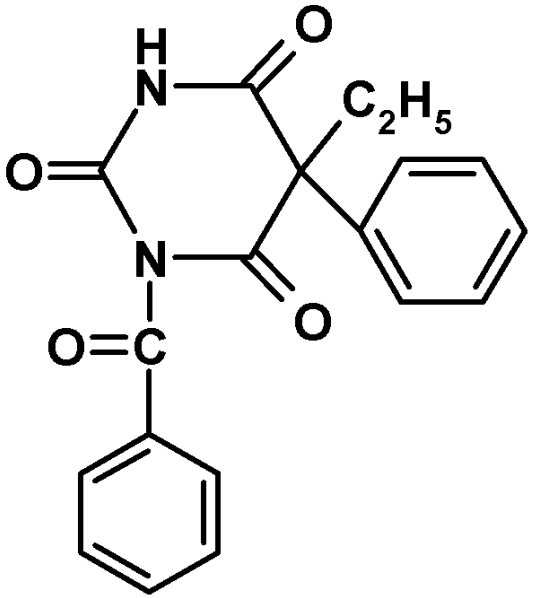
Как противоэпилептическое - начиная с дозы 0,01- 0,02г.

В чистом виде применение фенобарбитала ограничено, чаще применяется в составе сложных лекарственных препаратов **«ПЕНТАЛГИН», «СЕДАЛГИН», «КАФФЕТИН»** – усиливает действие анальгетиков, уменьшает спазмы сосудов.

«КОРВАЛОЛ», «ВАЛОКАРДИН» – капли при стенокардии.

ФЕНОБАРБИТАЛ включен в список НАРКОТИЧЕСКИХ И ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Бензобарбитал
Benzobarbital
Бензонал



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

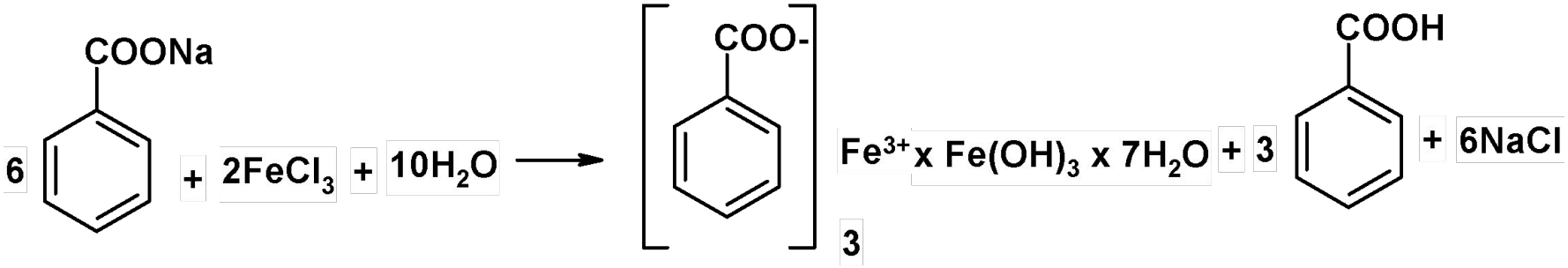
БЕЛЫЙ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЙ ПОРОШОК, ОЧЕНЬ МАЛО РАСТВОРИМ В ВОДЕ, ТРУДНО РАСТВОРИМ В ЭТАНОЛЕ, ЛЕГКО РАСТВОРИМ В ХЛОРОФОРМЕ И РАСТВОРАХ ЩЕЛОЧЕЙ

Подлинность

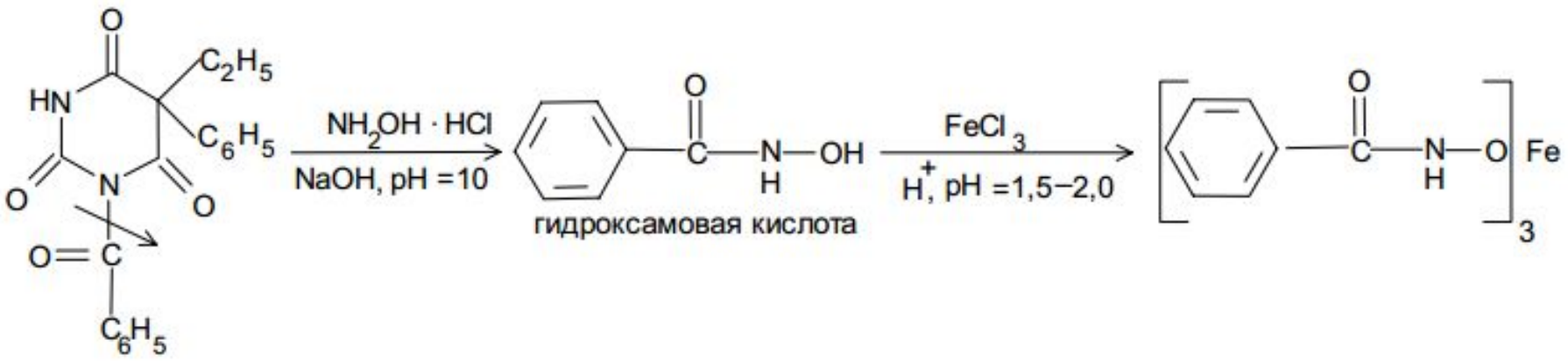
1. Проводятся теми же способами, что и фенобарбитала.

2. **Для отличия** от фенобарбитала и других барбитуратов:

2.1. Реакция на остаток бензойной кислоты (после нагревания с раствором натрия гидроксида)



2.2. Остаток бензойной кислоты связан с барбитуратом амидной связью, поэтому для отличия от других барбитуратов можно использовать гидроксамовую пробу:



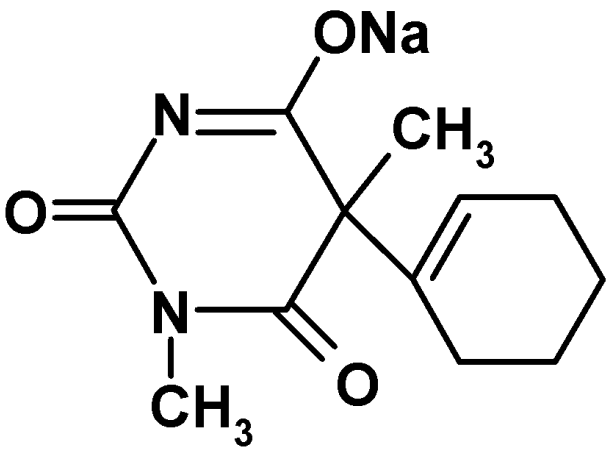
Количественное определение

Алкалиметрия в водно-спиртовой (индикатор – тимоловый синий).

Применение

По фармакологическому действию - близок к фенобарбиталу.
Однако благодаря введению бензоильного остатка снотворный эффект значительно слабее. При этом значительно возрастает его **противоэпилептическое** действие.
Форма выпуска – таблетки по 0,05 и 0,1 г.

Гексобарбитал
Hexobarbital
Гексенал



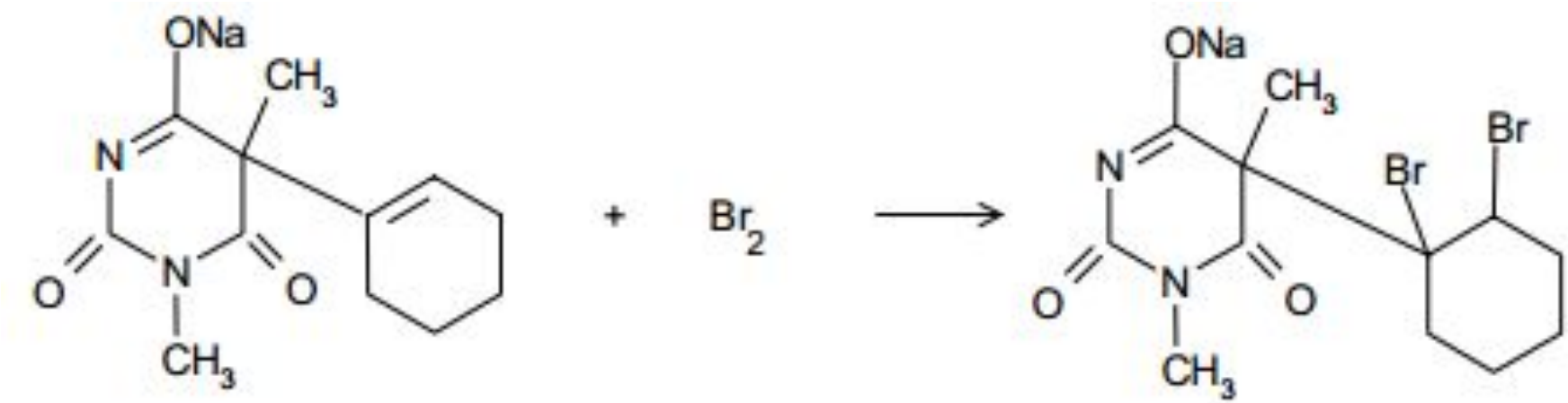
1,5-диметил-5-(циклогексен-1'-ил)-барбитурат натрия

Белый порошок или пористая белая масса, легко растворим в воде и спирте, очень гигроскопичен. Водные растворы нестабильны, разлагаются при хранении или нагревании.

Подлинность

1. Общие реакции характерные для барбитуратов.

2. Отличие от других барбитуратов - наличие **непредельной связи** (фрагмент циклогексена) в структуре гексобарбитала устанавливают по обесцвечиванию бромной воды:



Количественное определение

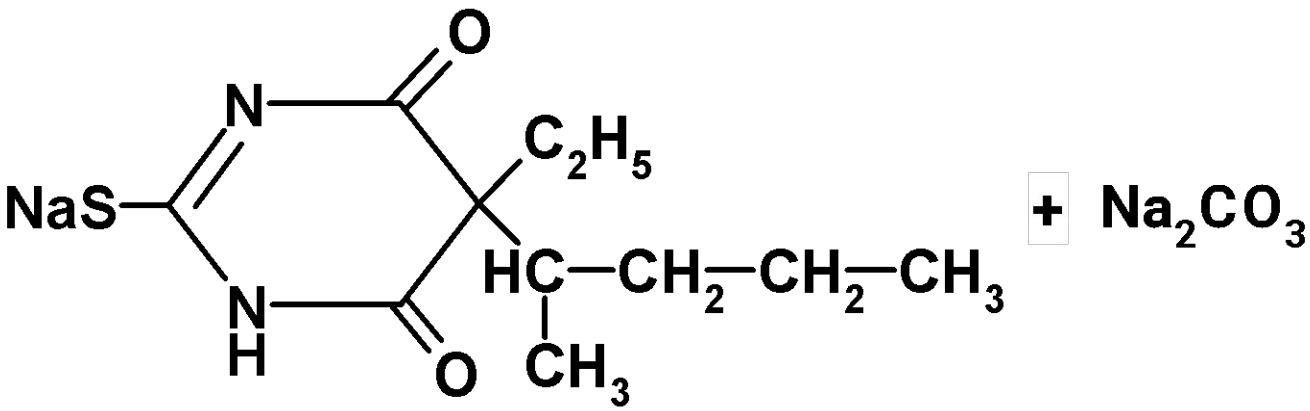
Ацидиметрия.
ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НАТРИЕВУЮ СОЛЬ, ПОЭТОМУ ТИТРУЕТСЯ ХЛОРИСТОВОДОРОДНОЙ КИСЛОТОЙ (индикатор – метиловый оранжевый).

Броматометрия.
См. выше.

Применение

Для **внутривенного наркоза** при кратковременных хирургических вмешательствах.
Выпускают в виде порошка в герметичных флаконах по 1 г.

Тиопентал-натрий
Thiopental sodium



Смесь 5-этил-5-(1-метилбутил)-2-тиобарбитурата натрия с безводным натрия карбонатом

Кристаллический порошок ярко жёлтого цвета, растворим в воде и спирте, гигроскопичен.
Водные растворы имеют щелочную реакцию среды.

Подлинность

1. Общие реакции характерные для барбитуратов:

-при подкислении хлористоводородной кислотой выпадает осадок;

-сплавление со щелочами – выделяется аммиак и остаётся сплав красного цвета;

-при взаимодействии с раствором меди(II) сульфата в карбонатном буферном растворе появляется жёлто-зелёное окрашивание.

2. Атом **сульфидной серы** можно обнаружить по черному осадку, образующемуся при кипячении с раствором свинца ацетата:

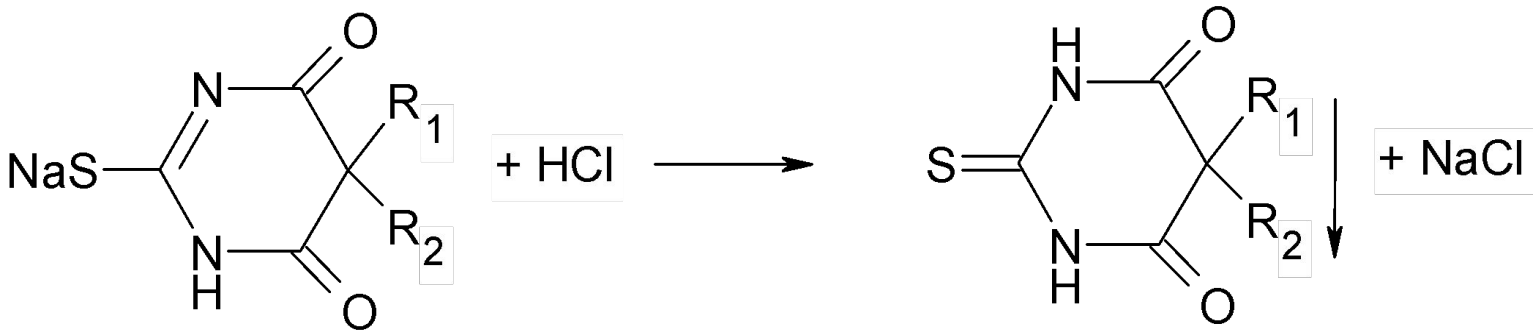
$$Na_2S + Pb(CH_3COO)_2 \rightarrow PbS\downarrow + 2CH_3COONa$$

Количественное определение

Метод нейтрализации для количественного определения **неприемлем**, так как препарат выпускается как смесь тиопентал-натрия с натрия карбонатом.

Гравиметрия.

Раствор тиопентал-натрия подкисляют хлористоводородной кислотой:



Полученную кислотную форму (тиопентал-кислоту) экстрагируют хлороформом, хлороформ отгоняют, остаток высушивают и взвешивают.

Применение

По фармакологическому действию сходен с гексобарбиталом натрия - применяют для **внутривенного наркоза.**

Выпускают в виде порошка во флаконах по 0,5 и 1 г.