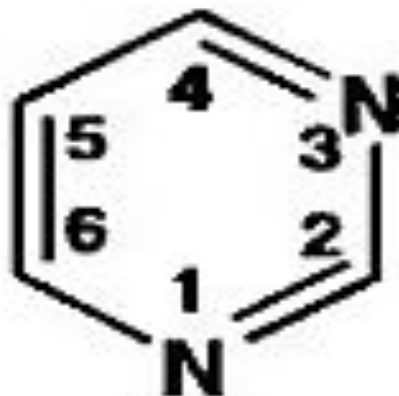


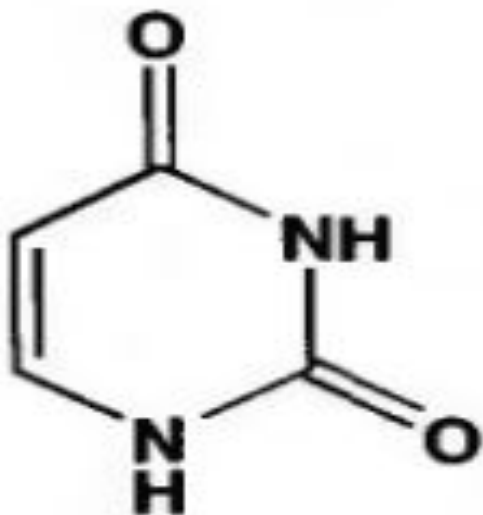
ПИРИМИДИН ТУЫНДЫЛАРЫ

Жоспары

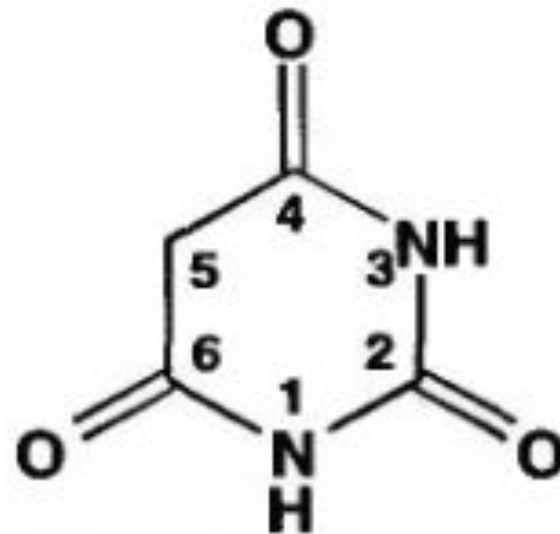
- 1. Кіріспе.Пиримидин туындыларының дәрілік препараттарының жіктелуі .
Фармакологиялық қасиеті мен химиялық құрылысы арасындағы өзара байланысы.**
- 2. Пиримидин-2,4,6-трион туындылары.
Сапасына қойылатын талаптар, талдау әдістері.**
- 3. Пиримидин-2,4-дион туындылары.
Физикалық және химиялық қасиеттері , сапасын бақылау.**



пиримидин



Пиримидин-2,4-дион
урацил



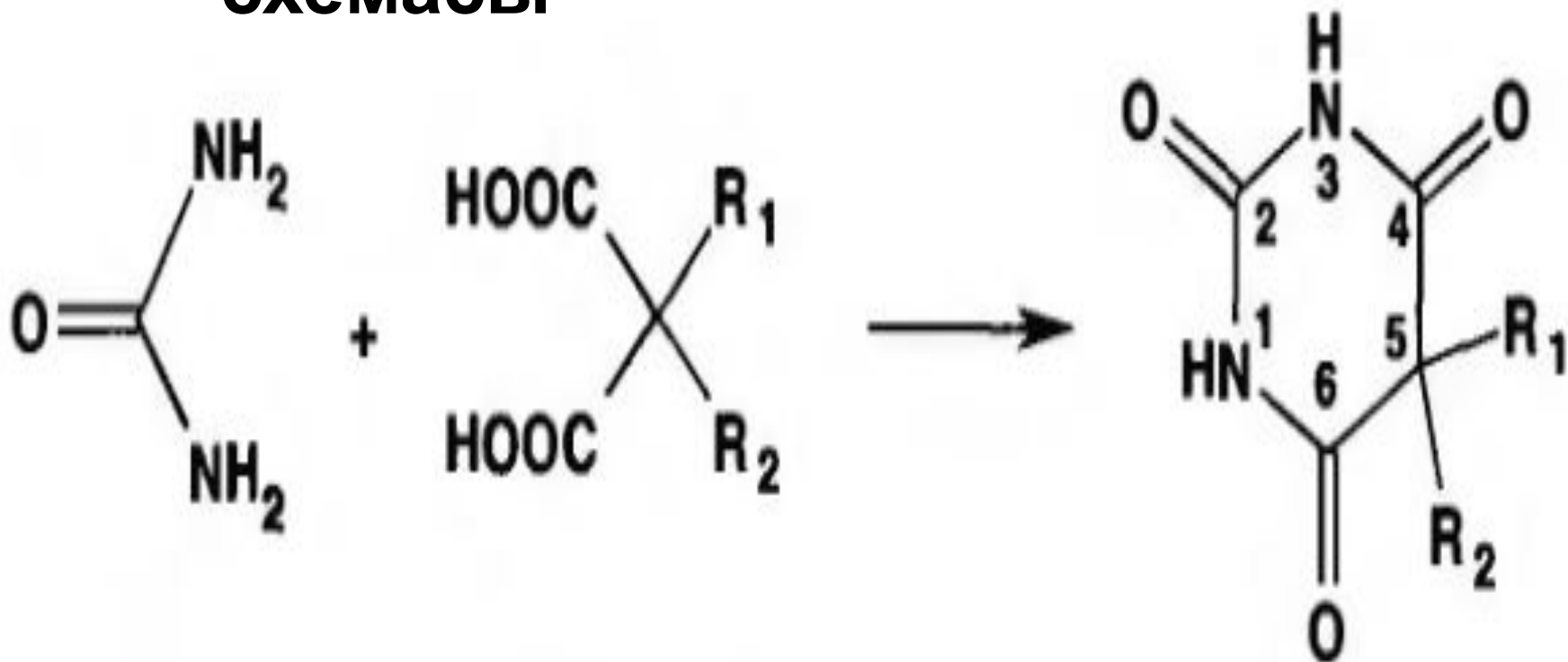
Пиримидин-2,4,6-трион
Барбитур қышқылы

**Пиримидин-2,4,6-трион
туындылары
(барбитур қышқылының
туындылары)**

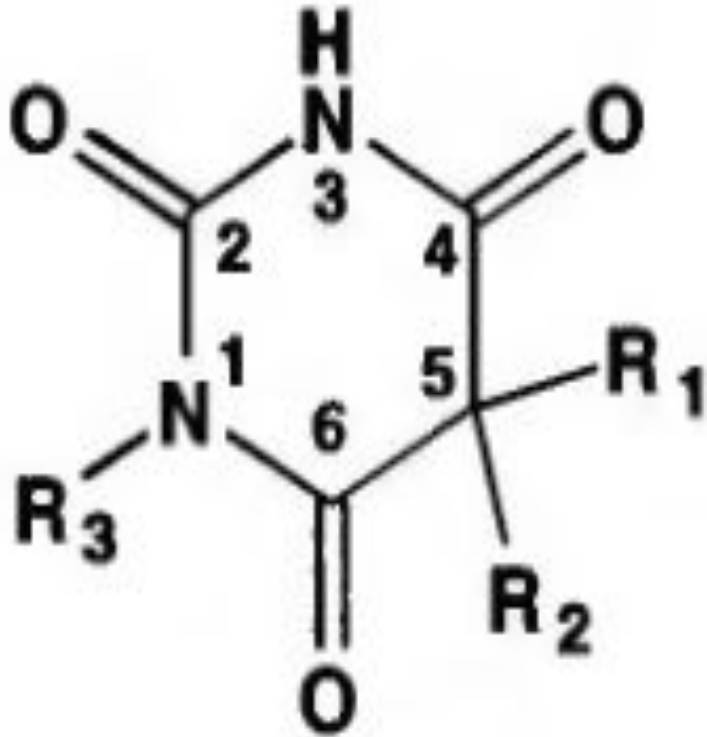
Ашылу тарихы

- 1822 ж. - Адольф фон Байер барбитур қышқылын 4 желтоқсанда синтездеді – содан **Св. Барбара күні** осыдан қышқылдың алдыңғы буыны пайда болып, ал соңғы буыны – ағылшын сөзі **«urea»** – «зәр» деген сөзден шыққан.
- XX ғ.басында – Фишер Э., Меринг Ф. барбитураттардың ұйқы келтіретін әсері барын дәлелдеді.
- 1902 ж. - Фишер Э. барбиталды алды.
- 1903 ж. – нарыққа веронал деп патенттелген барбитал синтезделіп шығарылды.**
- 1904 ж. - Фишер Э. фенобарбиталды синтездеді.
- 1914ж. Хауптманн А. фенобарбиталдың тырыспаға қарсы қасиетін анықтады.
- 1912 ж. -Bayer Компаниясы фенобарбиталды Luminal деген атпен нарыққа шығарды.**
- 1959 ж. –СССР –де бензонал синтезделді.

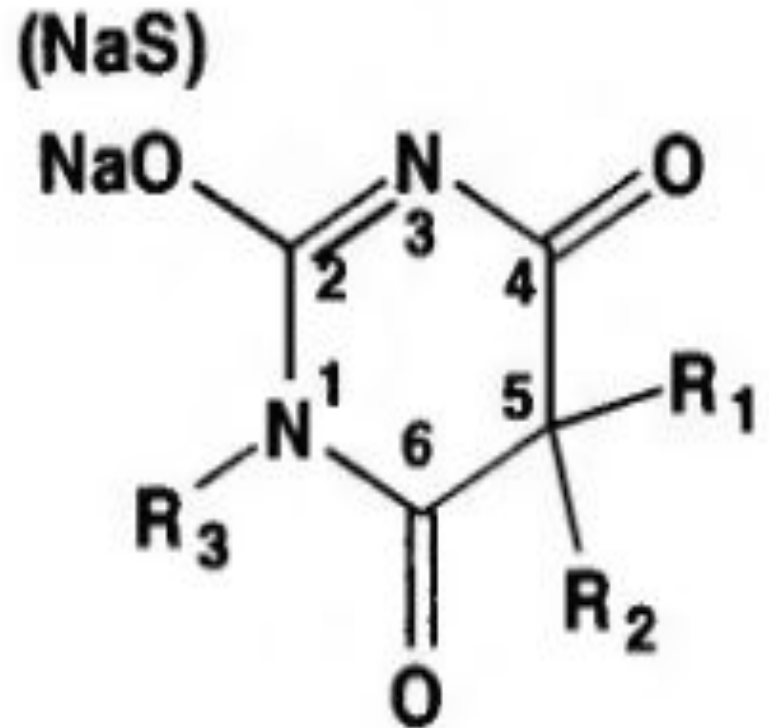
ДП синтезінің жалпы схемасы



ДЗ жіктелуі

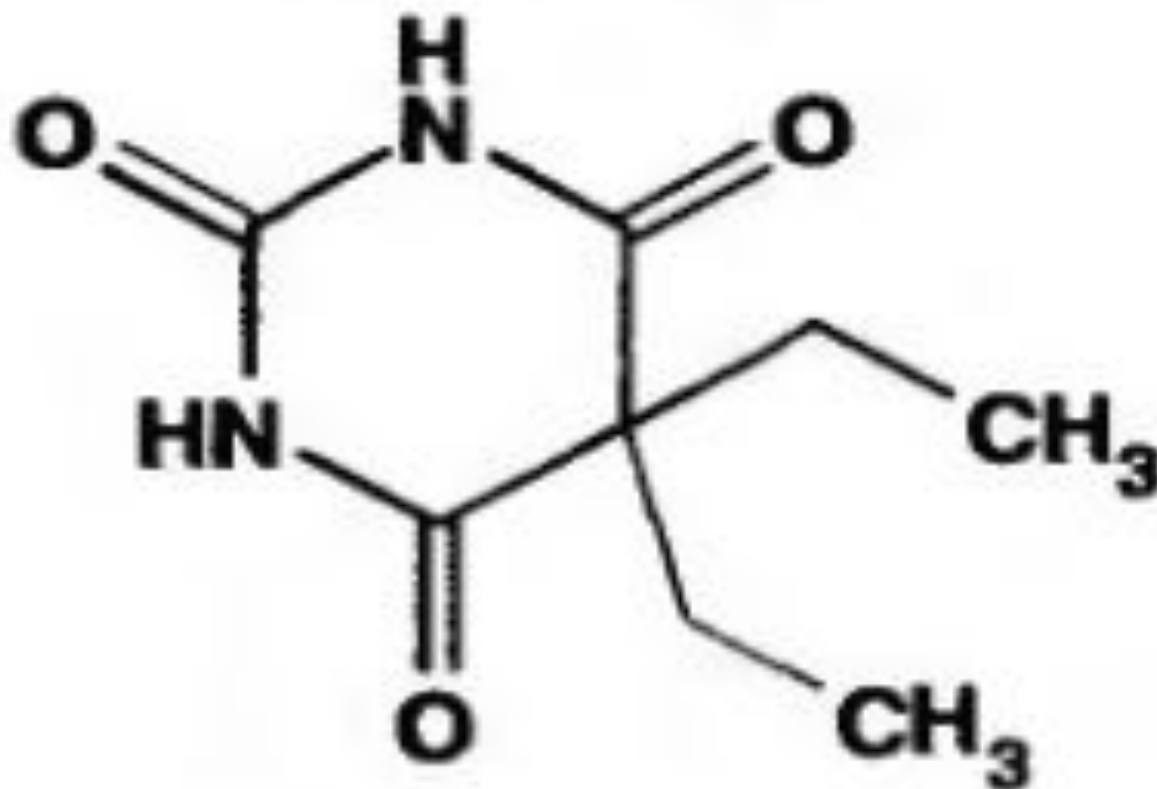


Барбитурат-қышқылдары



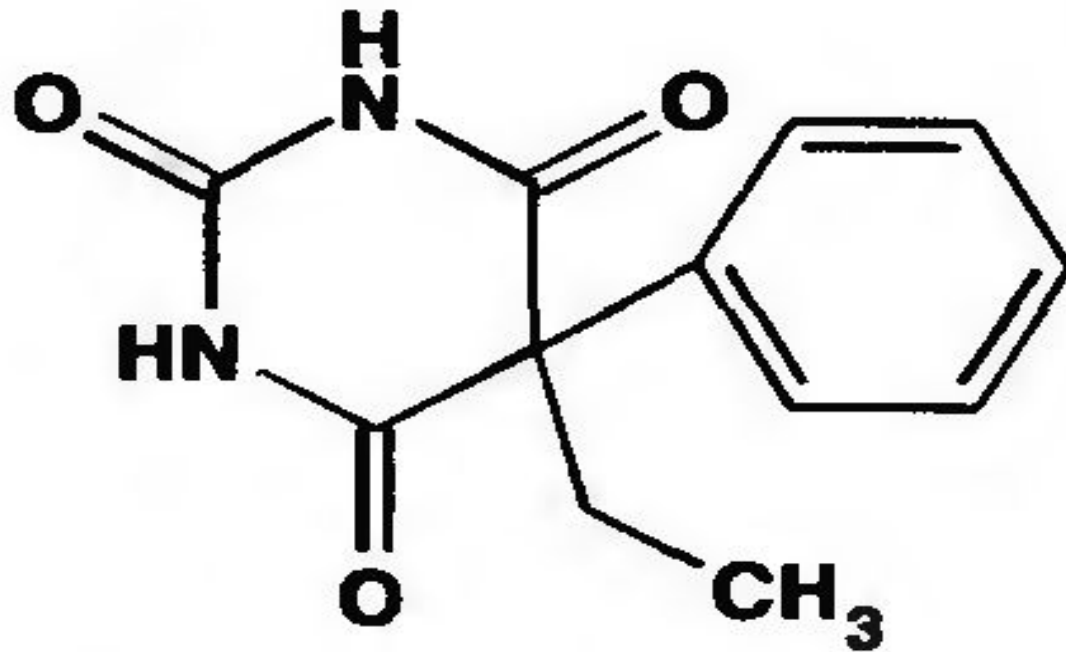
Барбитурат - тұздары

Barbitalum



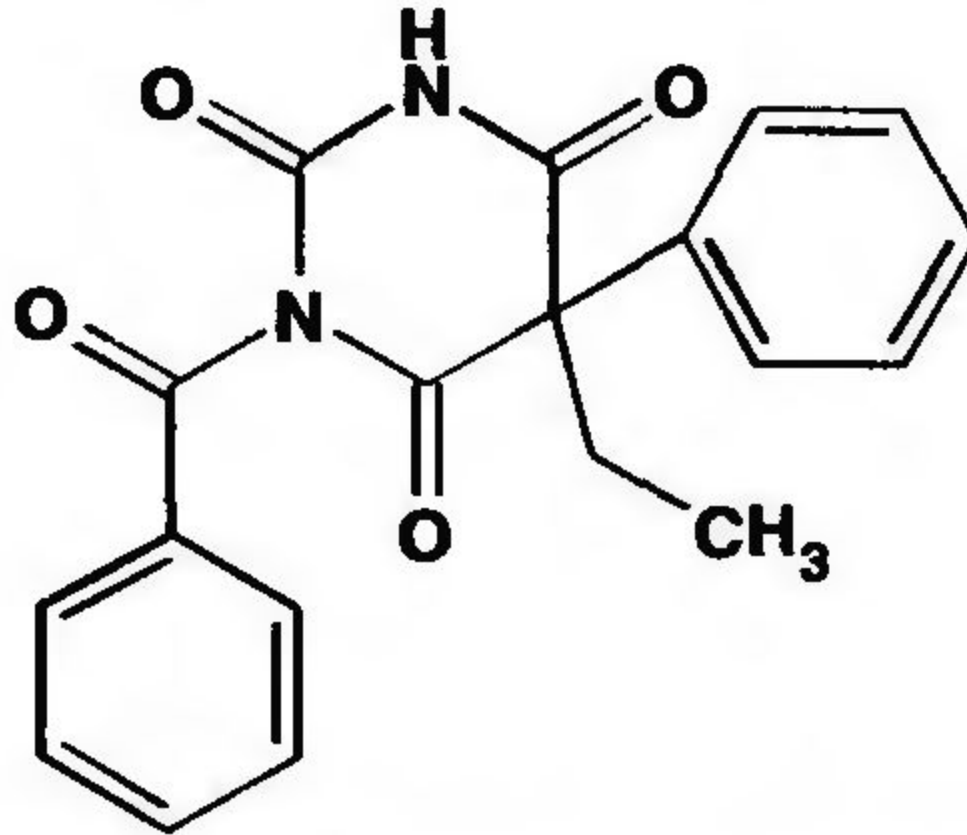
5,5- диэтилбарбитур қышқылы

Phenobarbitalum



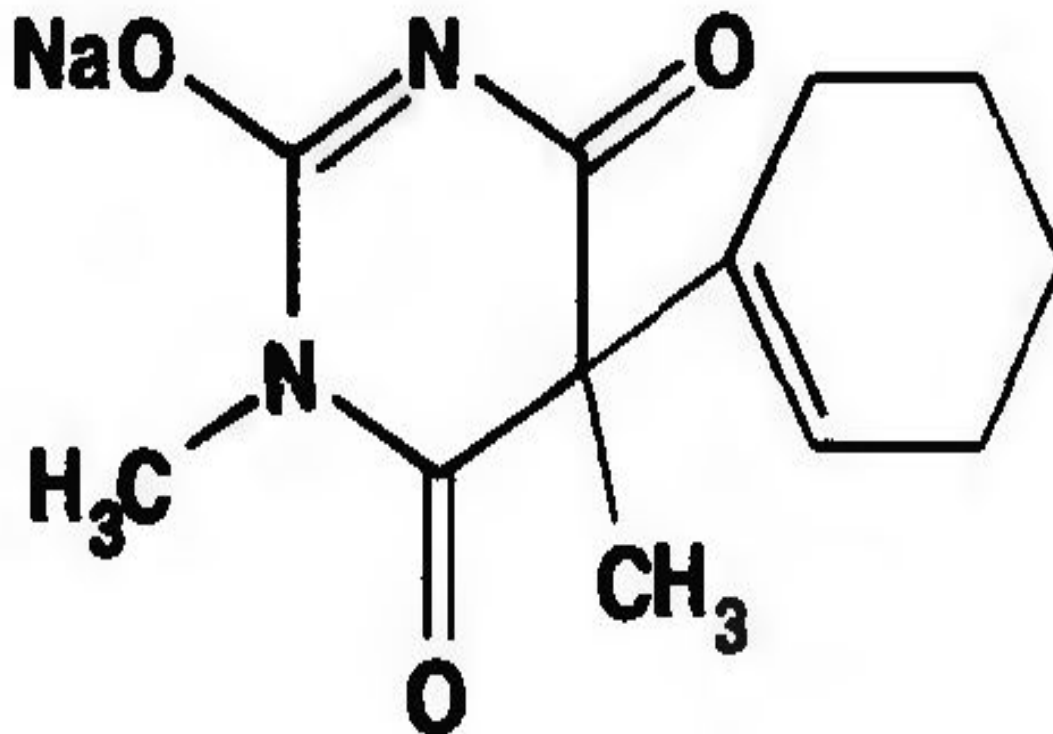
5-этил-5-фенилбарбитур қышқылы

Benzonalum



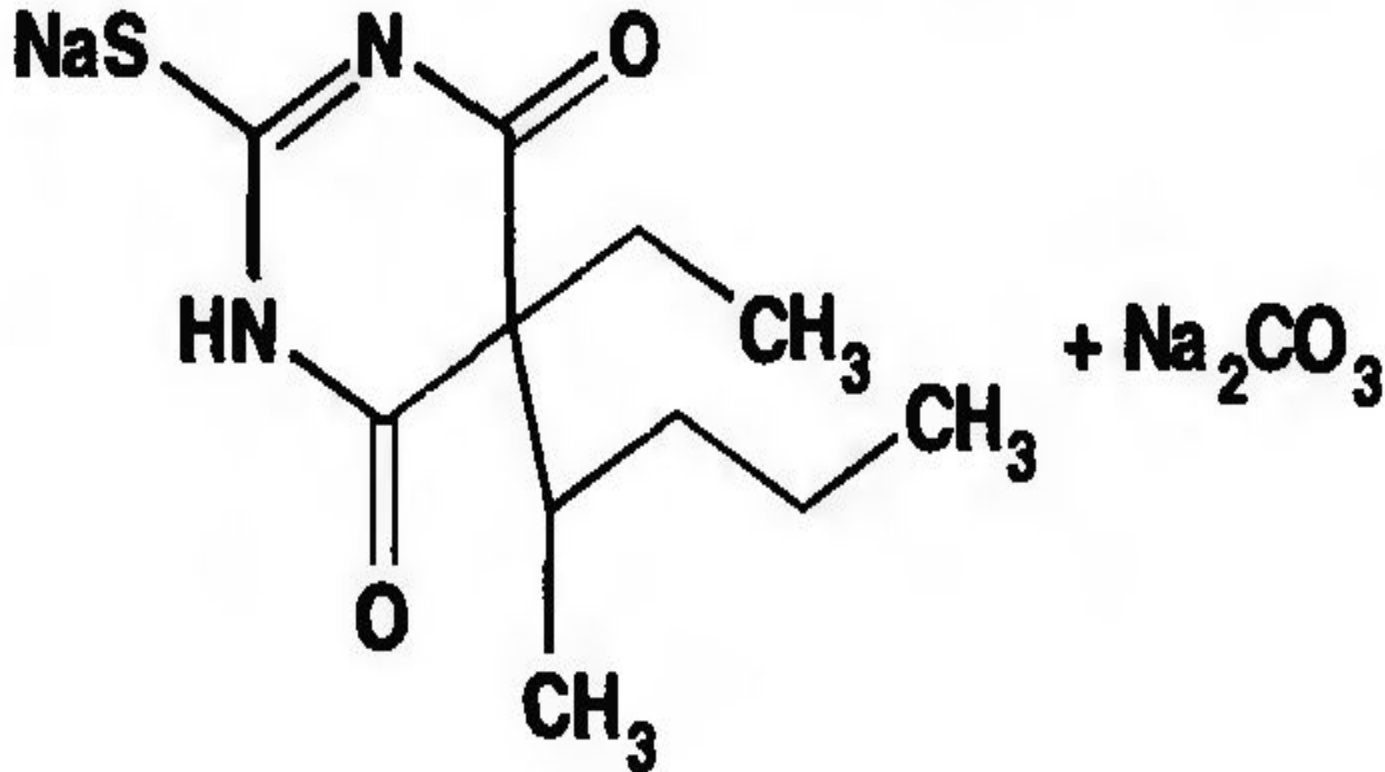
**1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитур
қышқылы**

Hexobarbitalum sodium Hexenalum



1,5-диметил-5- (циклогексен-1-ил)-
барбитурат натрий тұзы

Thiopentalum sodium



Қоспа:

5-этил-5-(2-амил)-2-тиобарбитурат натрий
тұзы + сусыз карбонат натрий тұзы

УК- жұтылу спектрлері

ДП	Еріткіш	Концентрация, %	Жұтылу аймағы, нм	λ_{\max} , нм
Фенобарбитал	Этанол+ буфер. Е-і (рН10)	0,001	220-280	240±2
Бензонал	0,1М НСІ	0,0025	220-350	257±2
	этанол	0,001	220-350	257±2
Барбитал		0,002	239-240	239±2

ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ ЖӘНЕ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

Идентификация

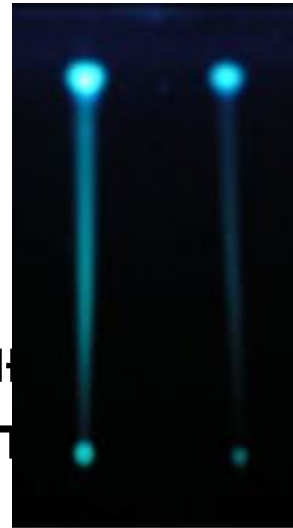
1. Субстанцияның **ИҚ- жұтылу спектрлері** ФСҮ спектріне сәйкес болуы тиіс

2. **ЖҚХ**

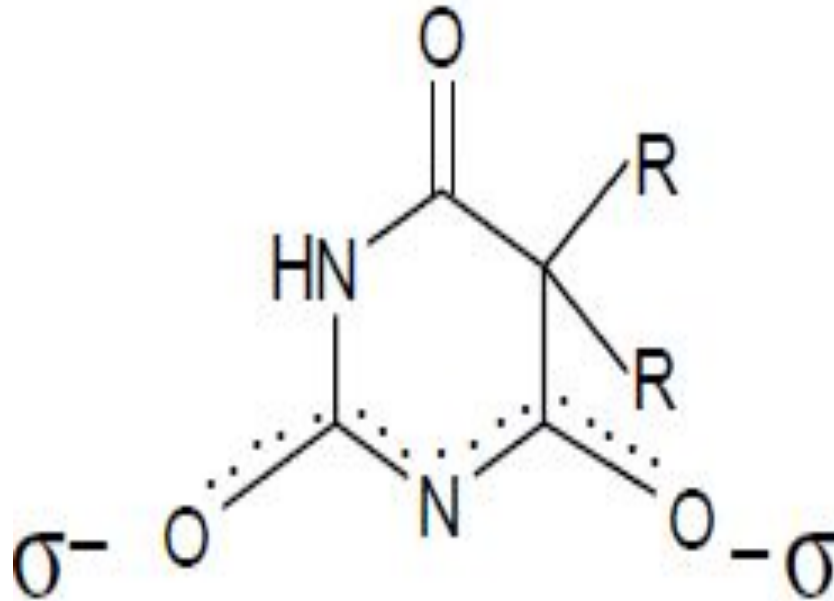
ЖФ: конц. аммиак-этанол 96%-хлороформ (5:15:80). УК-детектор, $\lambda=254$ нм.

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісінің деңгейінде пайда болған дақпен көлемі және түсі бойынша сәйкес келетін пайда болуы тиіс

3. **T балқу.**



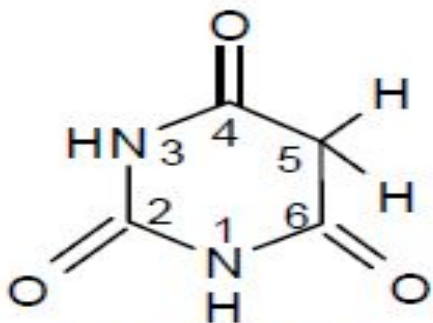
1. Қышқылдық-негіздік қасиеттері



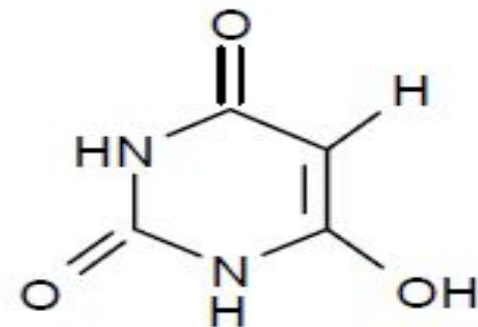
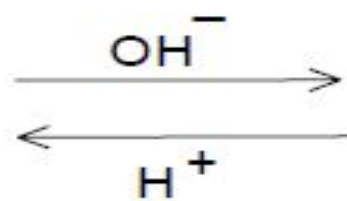
Әлсіз қышқылдар

Барбитур қышқылы сірке қышқылынан 5-6 рет күшті

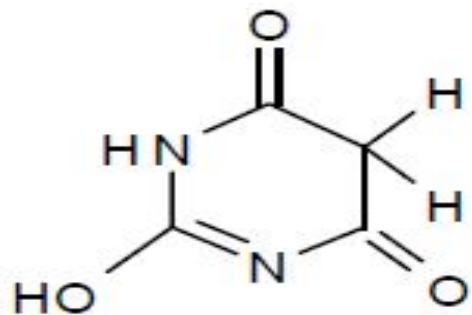
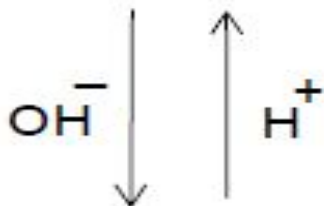
Барбитур қышқылының изомериясы



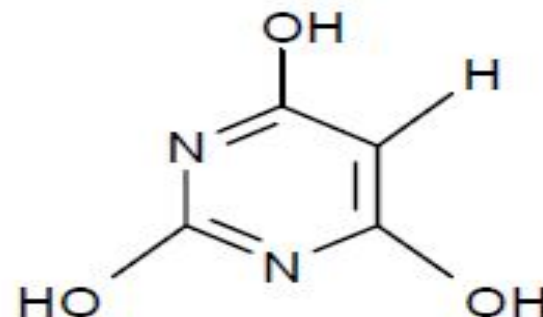
кето-форма
(лактамная)



енольная форма

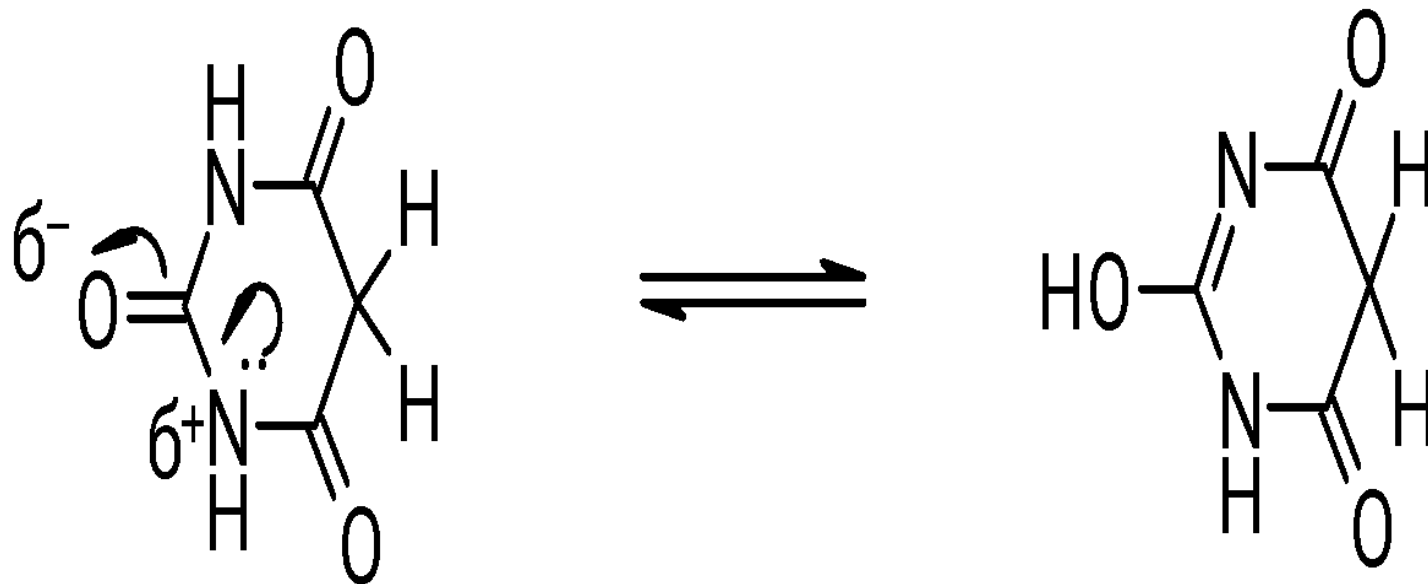


лактимная форма



лактимная форма

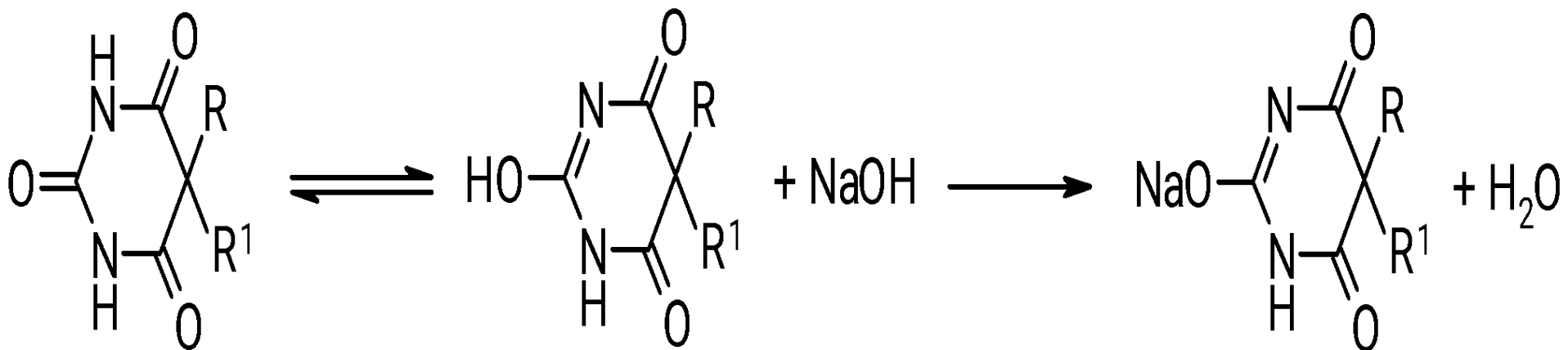
Имидо-иминольды (лактам-лактимді) таутомерия



имино (лактаманная) форма

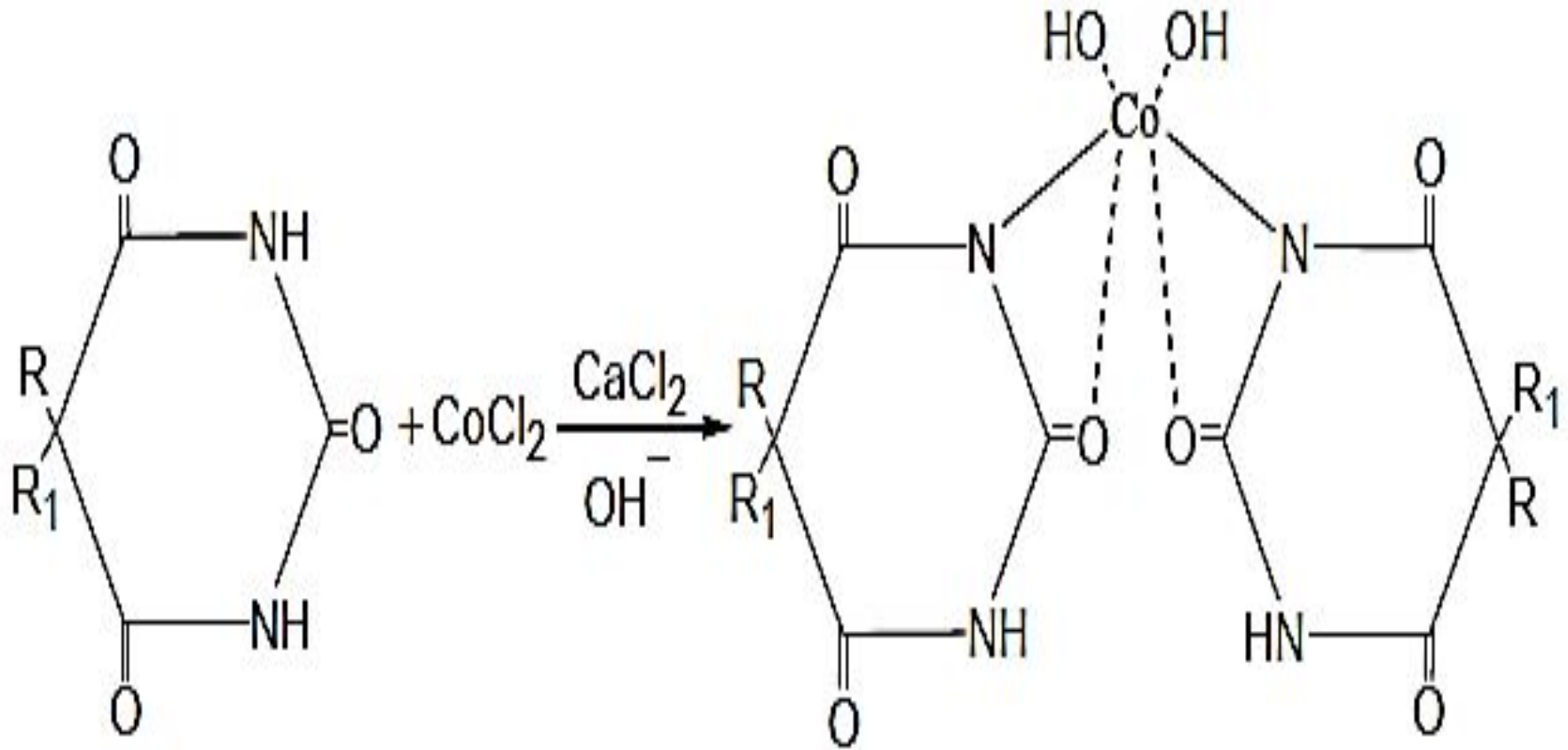
иминольная (лактимная) форма

Барбитураттардың лактимді (аци- формасының) қышқылдық сипаттамасы



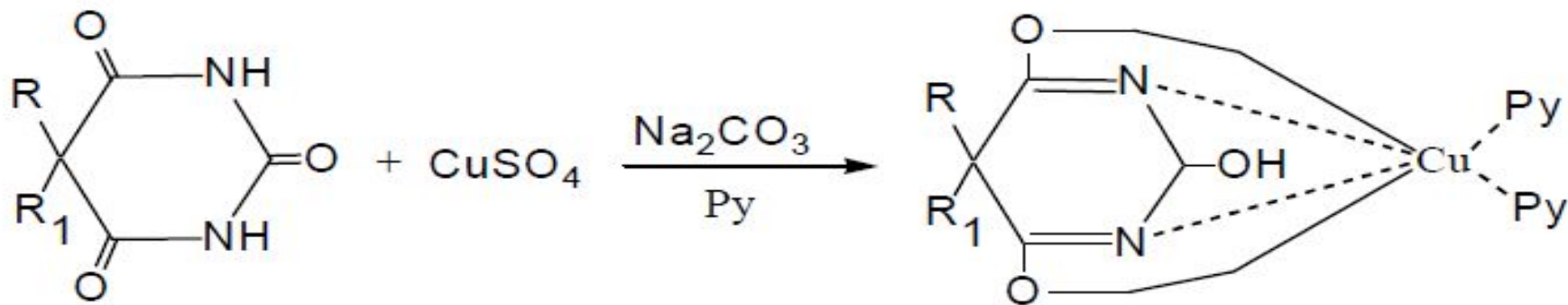
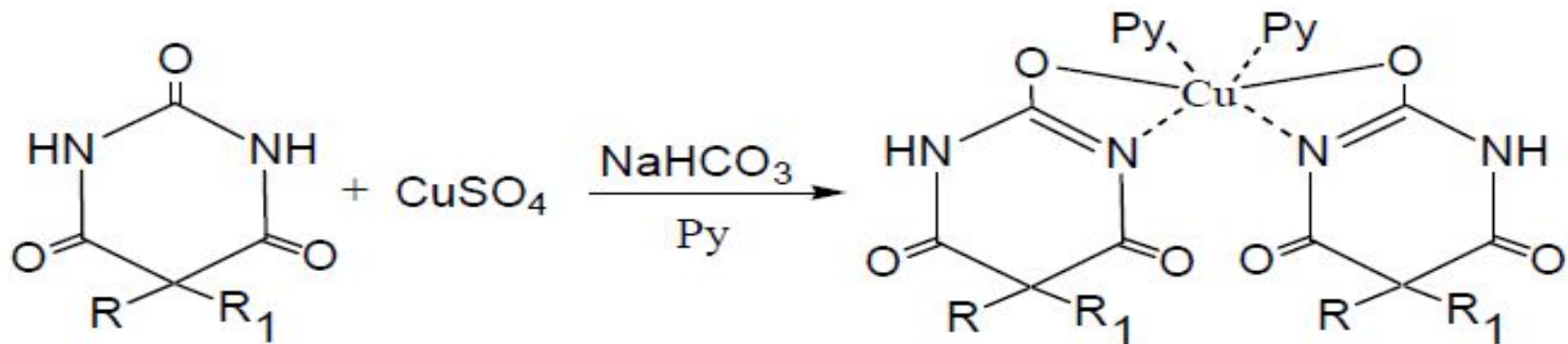
1.1 Әлсіз-негіздік ортада комплекс түзу реакциясы

а) Кобальт тұздарымен CaCl_2 қатысында



Көк-күлгін

б) Мыс тұздарымен әлсіз-негіздік ортада (пиридин, NaCO_3 немесе NaHCO_3)

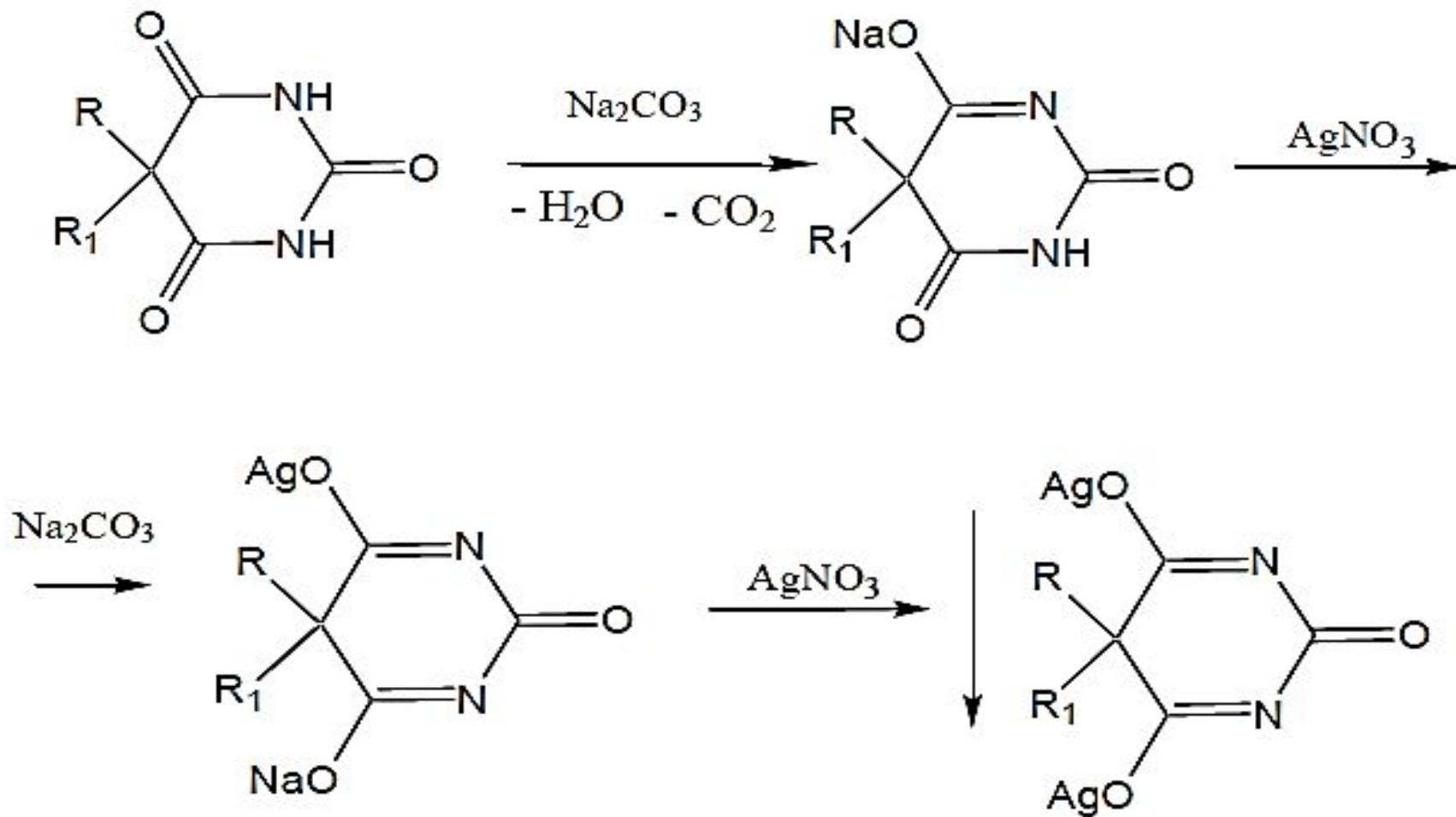


Барбитал және барбитал-натрий – көк түске боялып қызыл-күлгін түсті тұнба түзеді.

Бензонал – ашық көк түстен, күлгін түске ауысатын түске боялады.

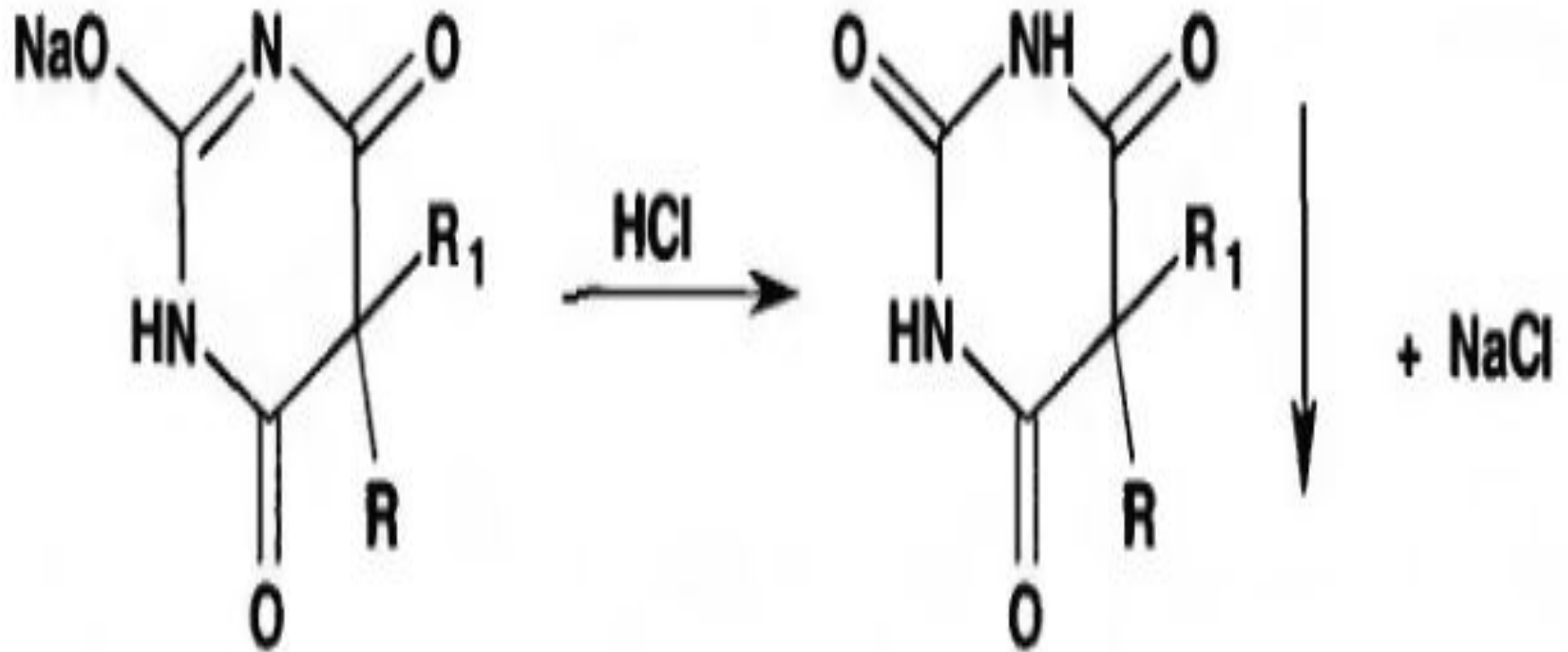
Фенобарбитал – тұрғанда өзгермейтін ашық-күлгін тұнба түзеді.

в) күміс тұздарымен Na_2CO_3 қатысында



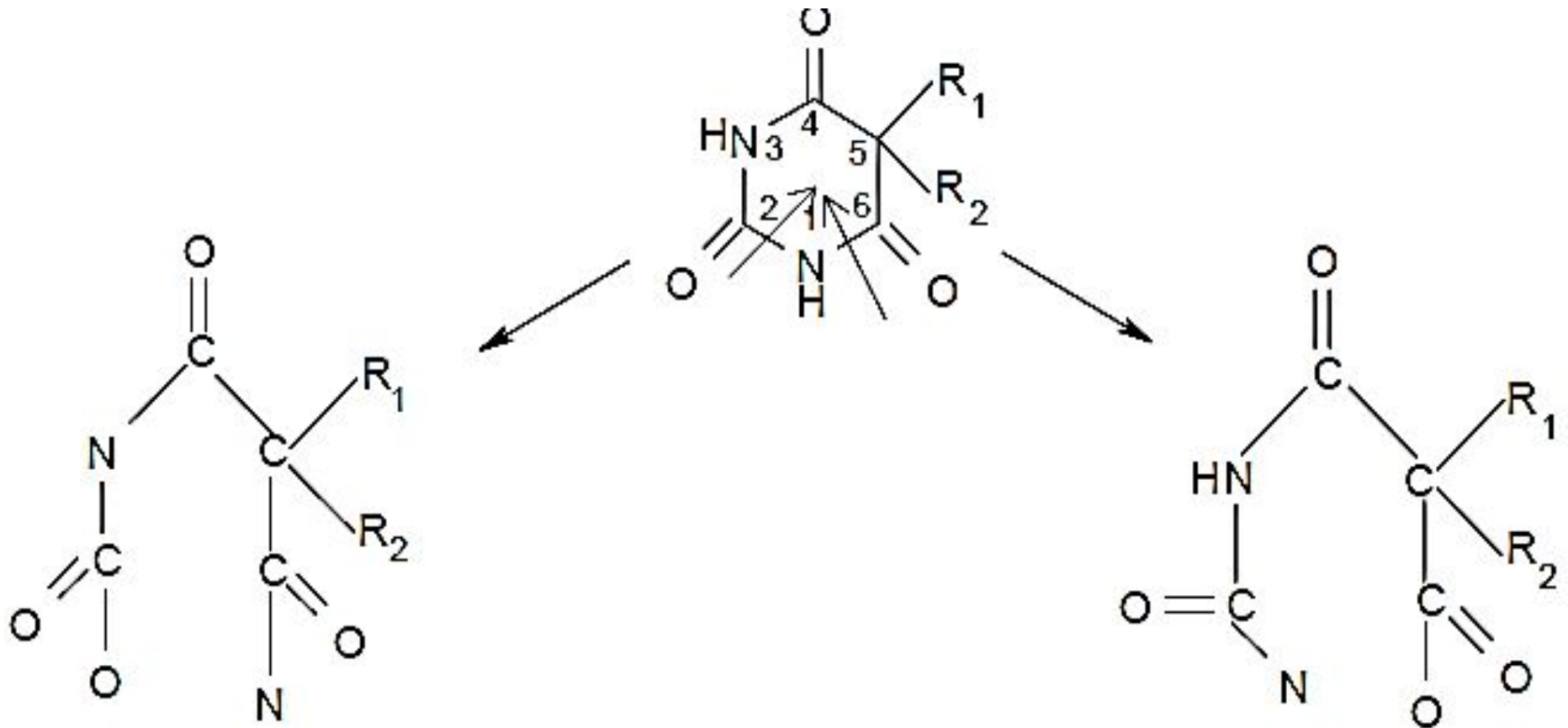
2. Гидролиздік ыдырау

2.1 гидролиз ДП-тұздары

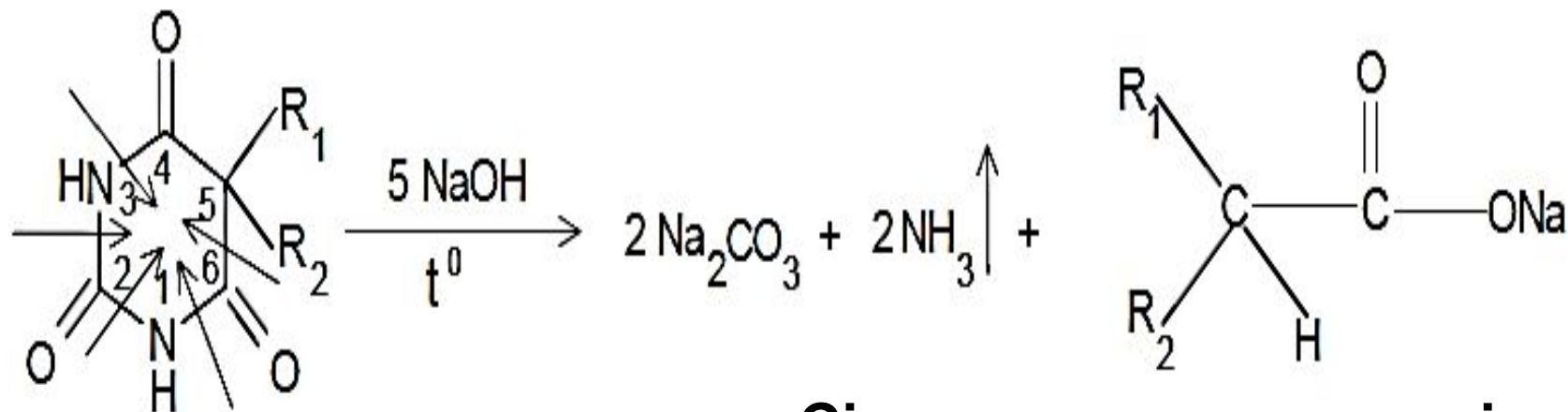


2.2 Пиримидин сақинасының гидролизі

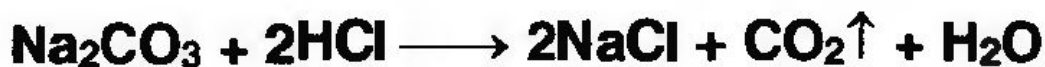
а) жұмсақ жағдайда : ылғал және жоғары температурада сақтаған жағдайда



б) Қатаң жағдайда: кристаллды сілтімен балқытқанда

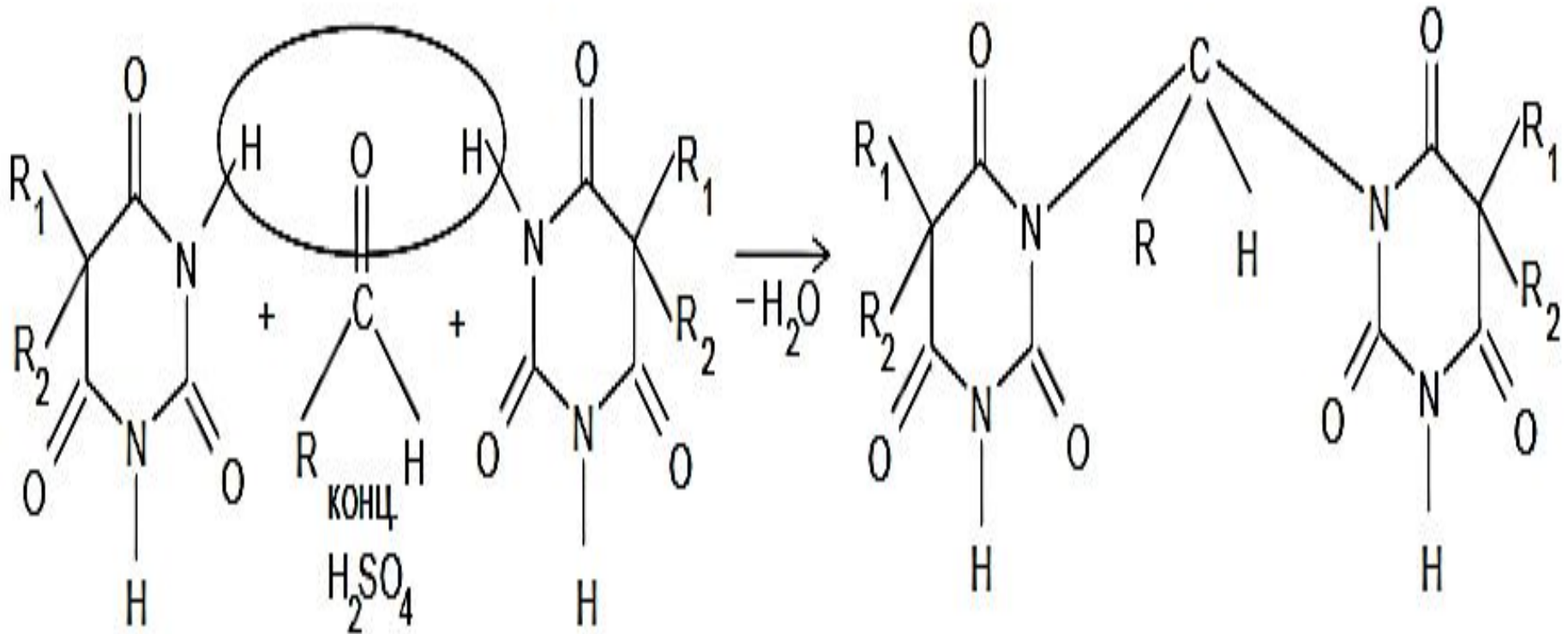


Сірке қышқылының екі орын басқан натрийлі тұзы



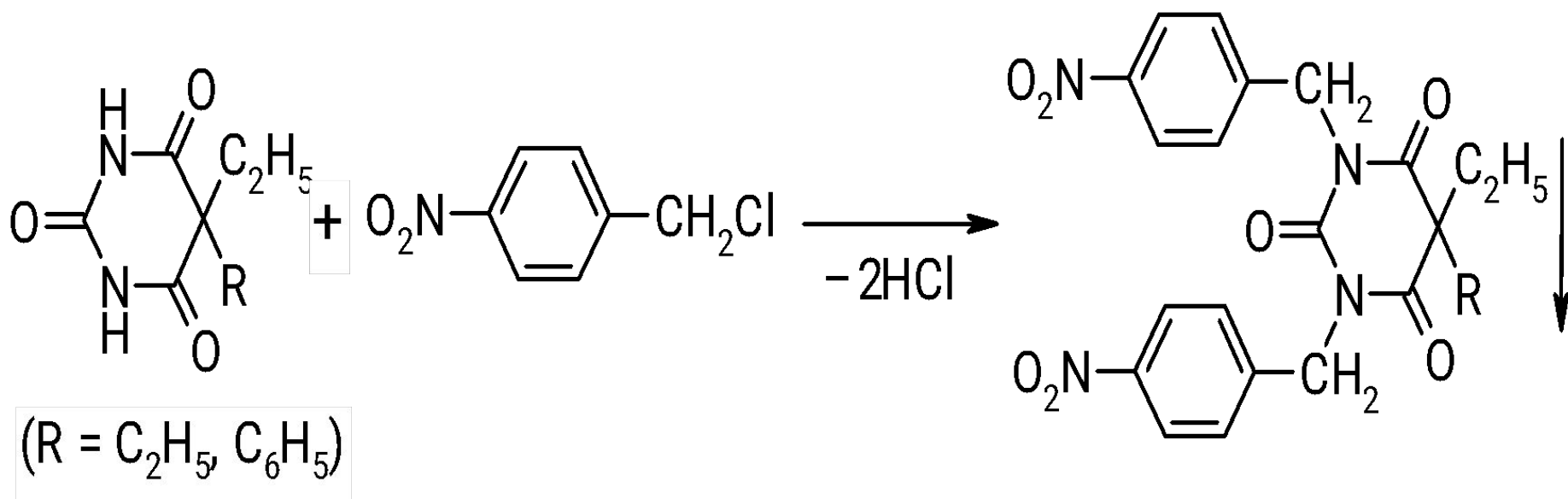
3. Конденсация реакциясы

3.1 ароматты альдегидтермен реакциясы



**Формальдегидпен: фенобарбитал - қызғылт түсті өнім
барбитал – сары түсті өнім.**

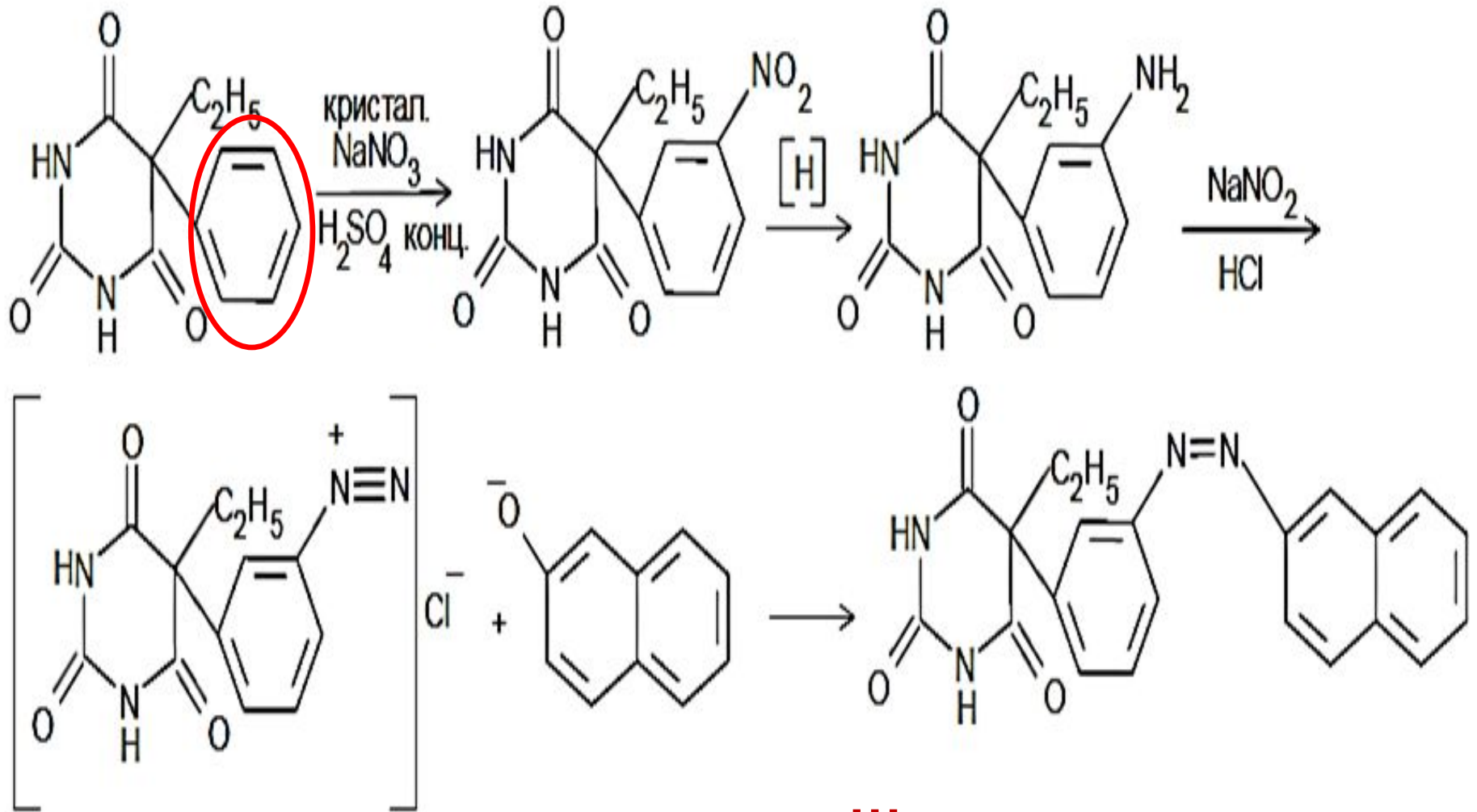
3.2 *p*-нитробензилхлоридпен реакциясы



T
балқу.

Жеке реакциялары

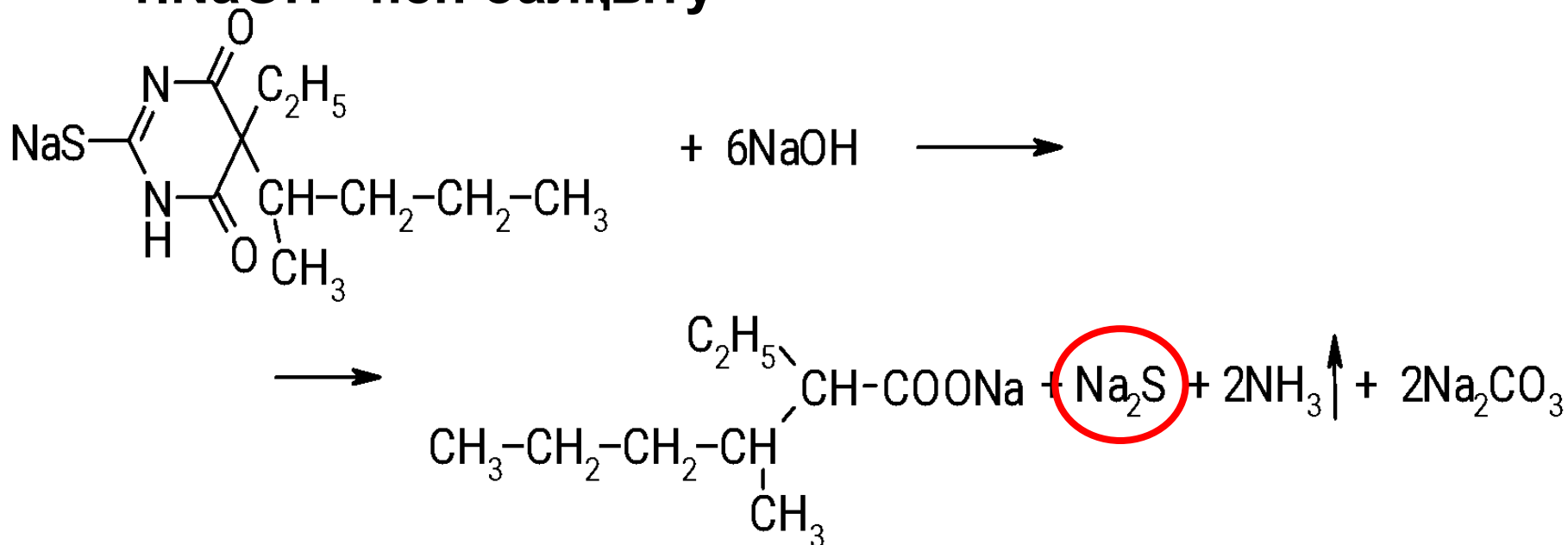
Фенобарбитал: азобояу түзу



Шие-қызыл түс

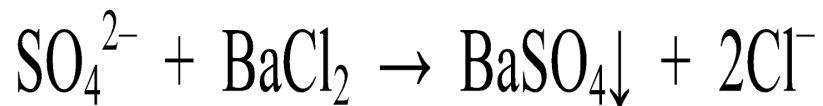
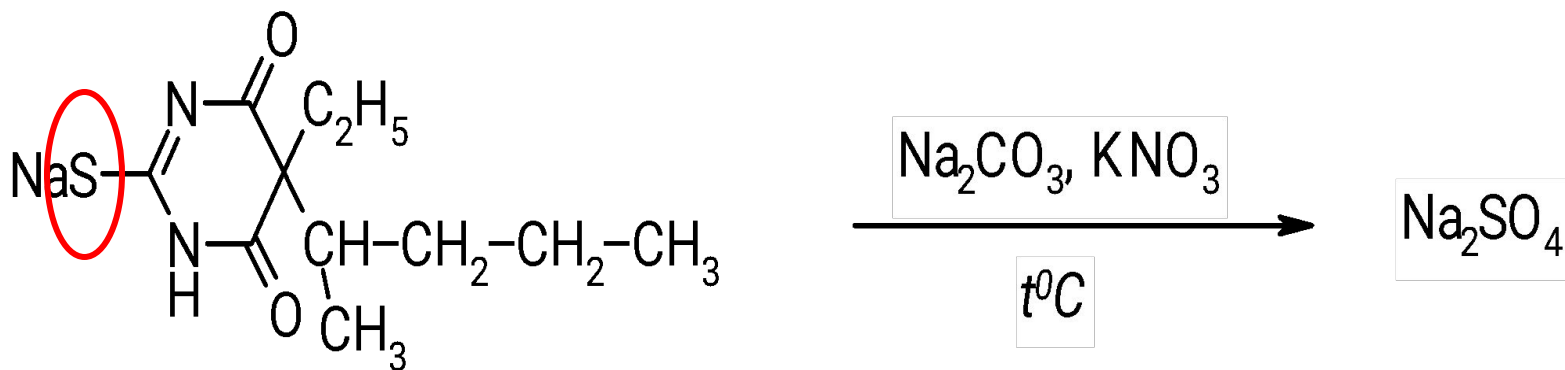
Тиопентал натрий

1. NaOH –пен балқыту



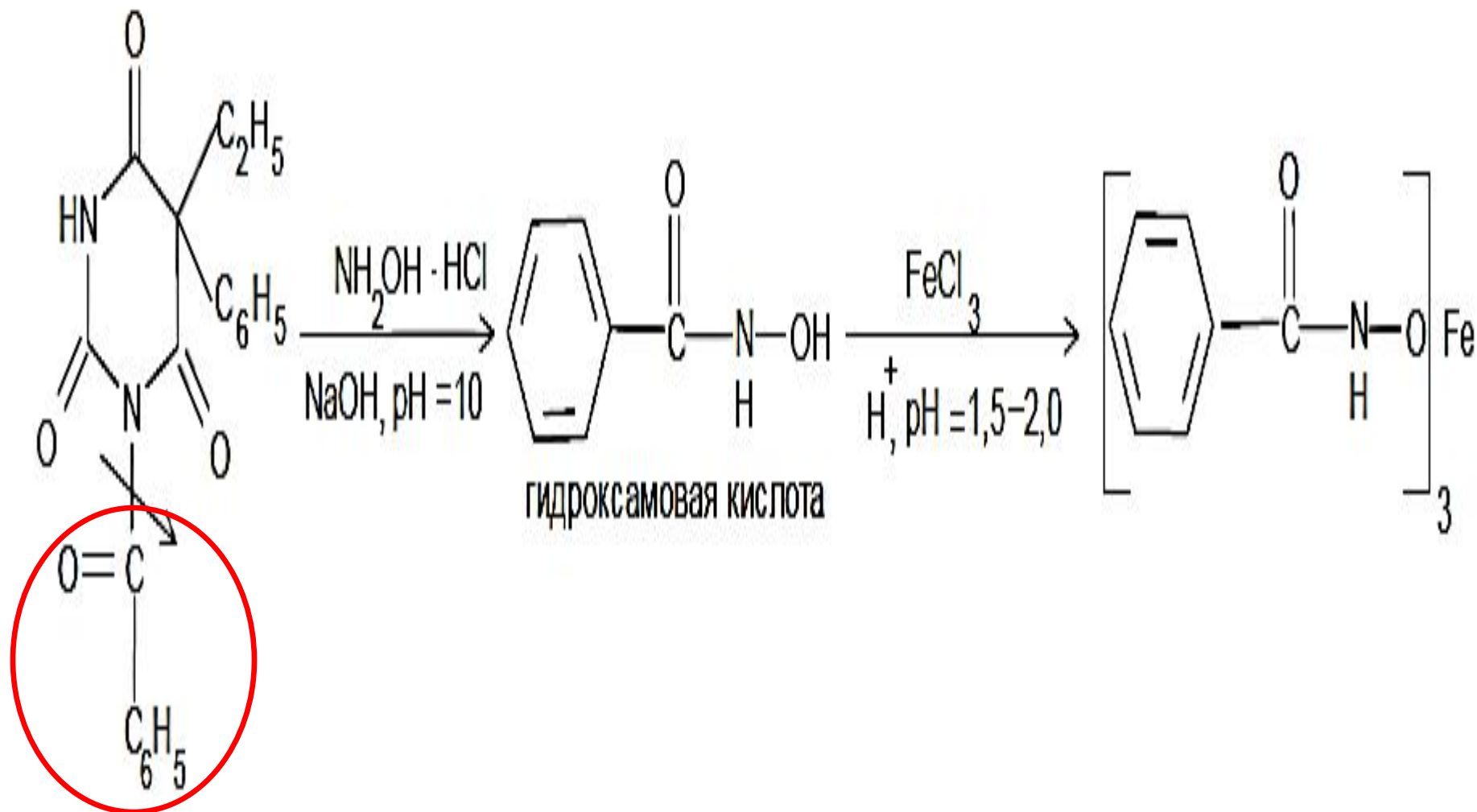
Натрий нитропруссидімен сіңірілген фильтрленген қағаз
қызыл-күлгін түске боялады

2. Балқыту қоспасымен минерализация (натрий карбонаты және калий нитраты)

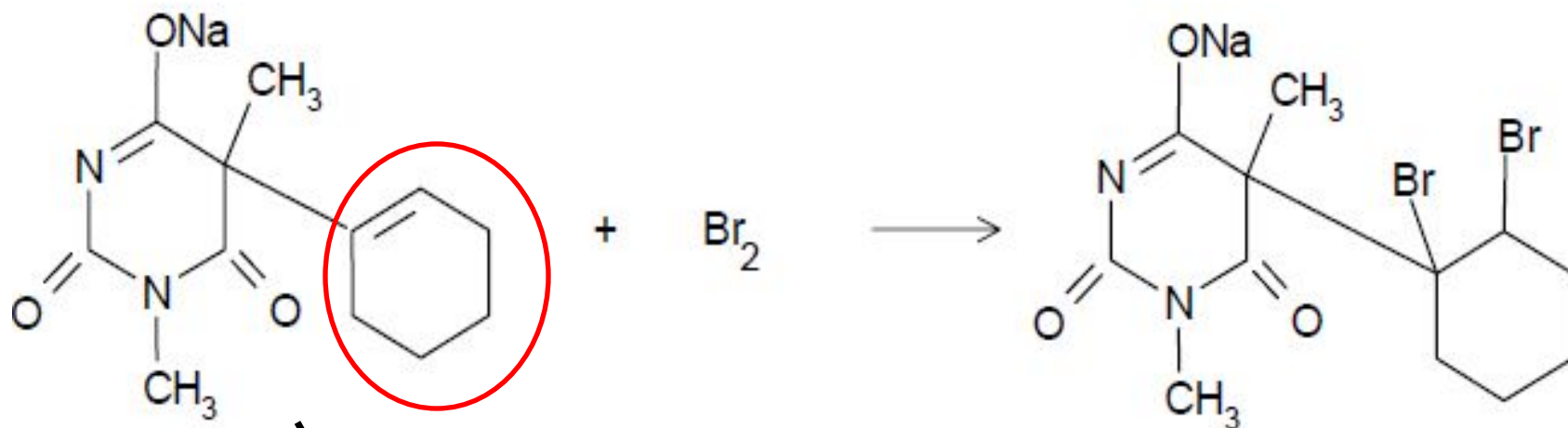


Бензонал

Гидроксам сынағы

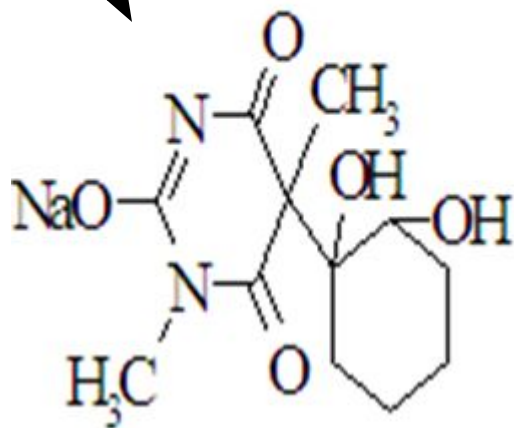


Гексенал



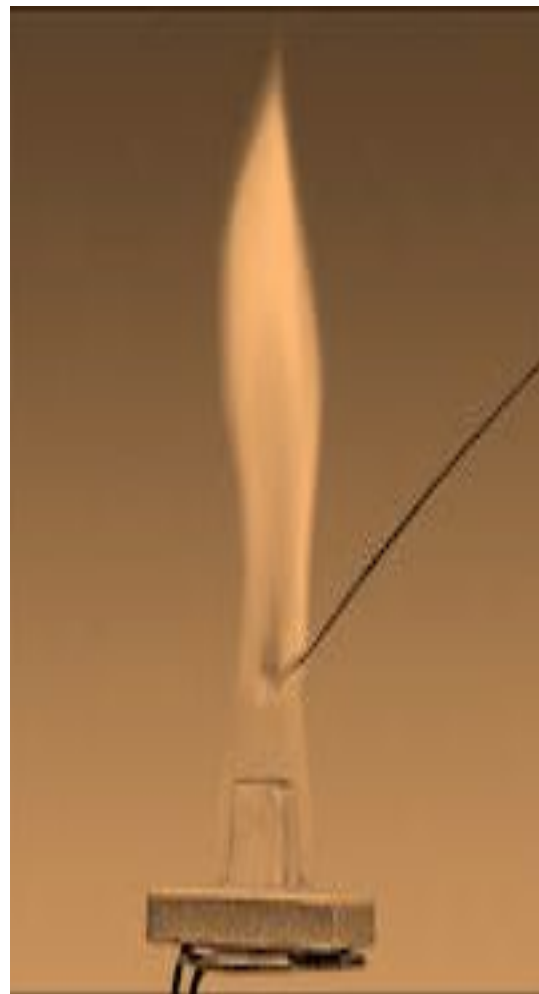
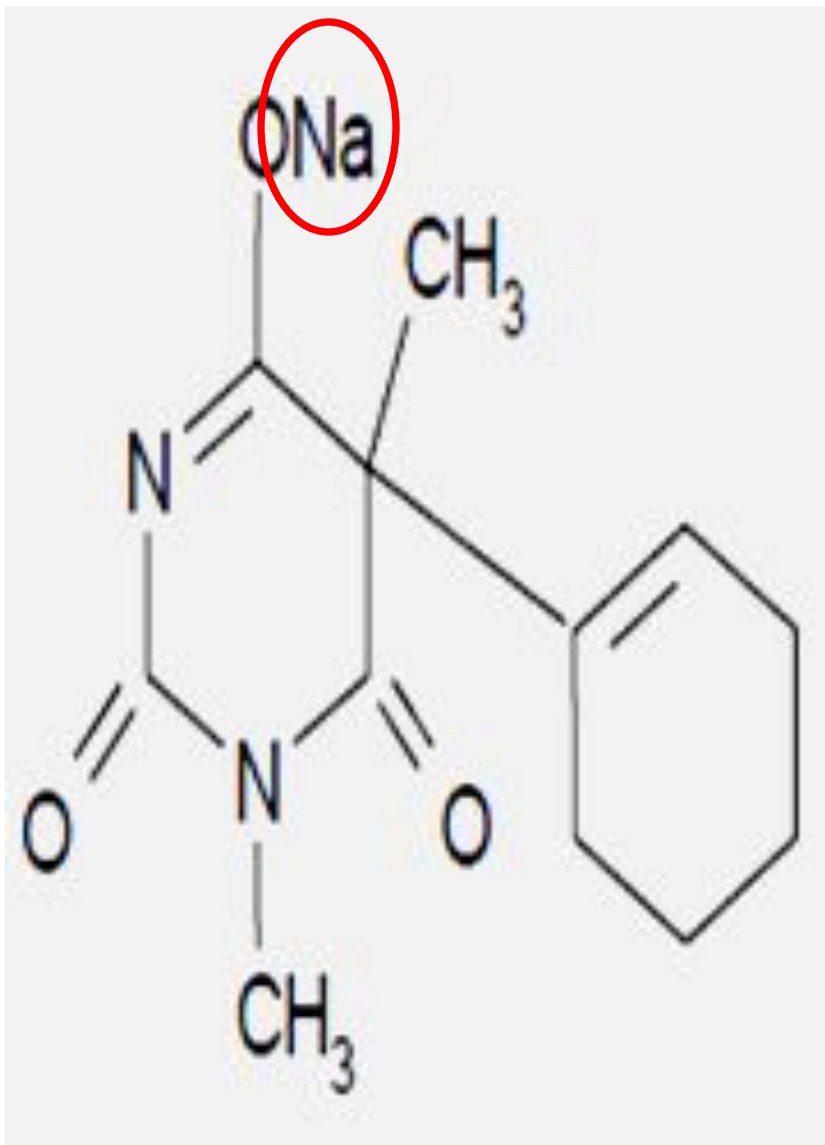
**Бром суы
түссізденеді**

$[\text{O}], \text{H}_2\text{O}$



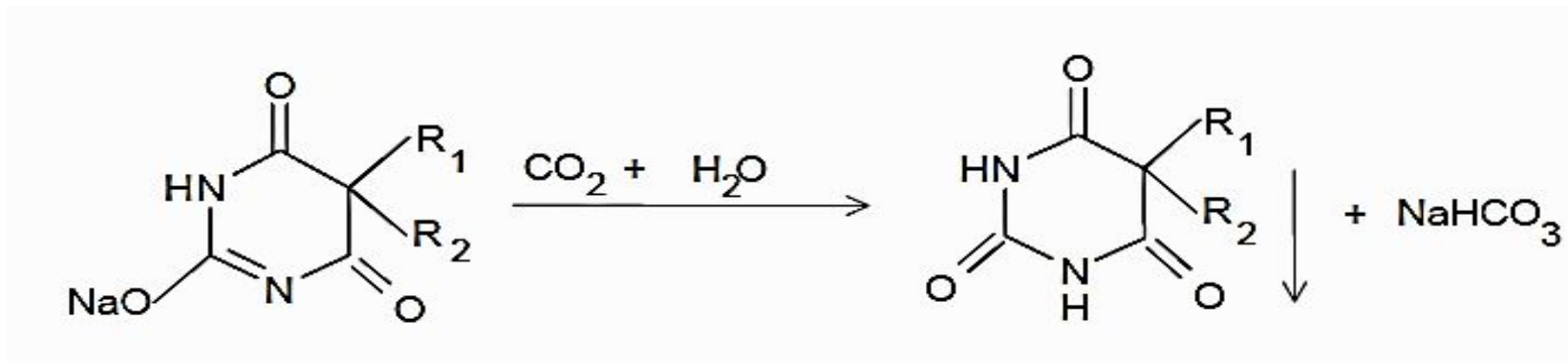
**KMnO_4 ерітіндісі
түссізденеді**

Барбитураттардың натрийлі тұздары



ДП тазалығы

1. Ерітінділерінің мөлдірлігі және түстілігі



2. Қышқылдылығы

3. Кептіргенде масса жоғалтуы.

4. Тектес қоспалар – ЖҚХ, ЖЭСХ.

5. Барбитур қышқылының натрийлі тұздары:

- метанол қоспасы – формальдегидке дейін

тотығу, хромотроп қышқылымен тотығу;

- бос сілтілер – нейтрализация әдісі.

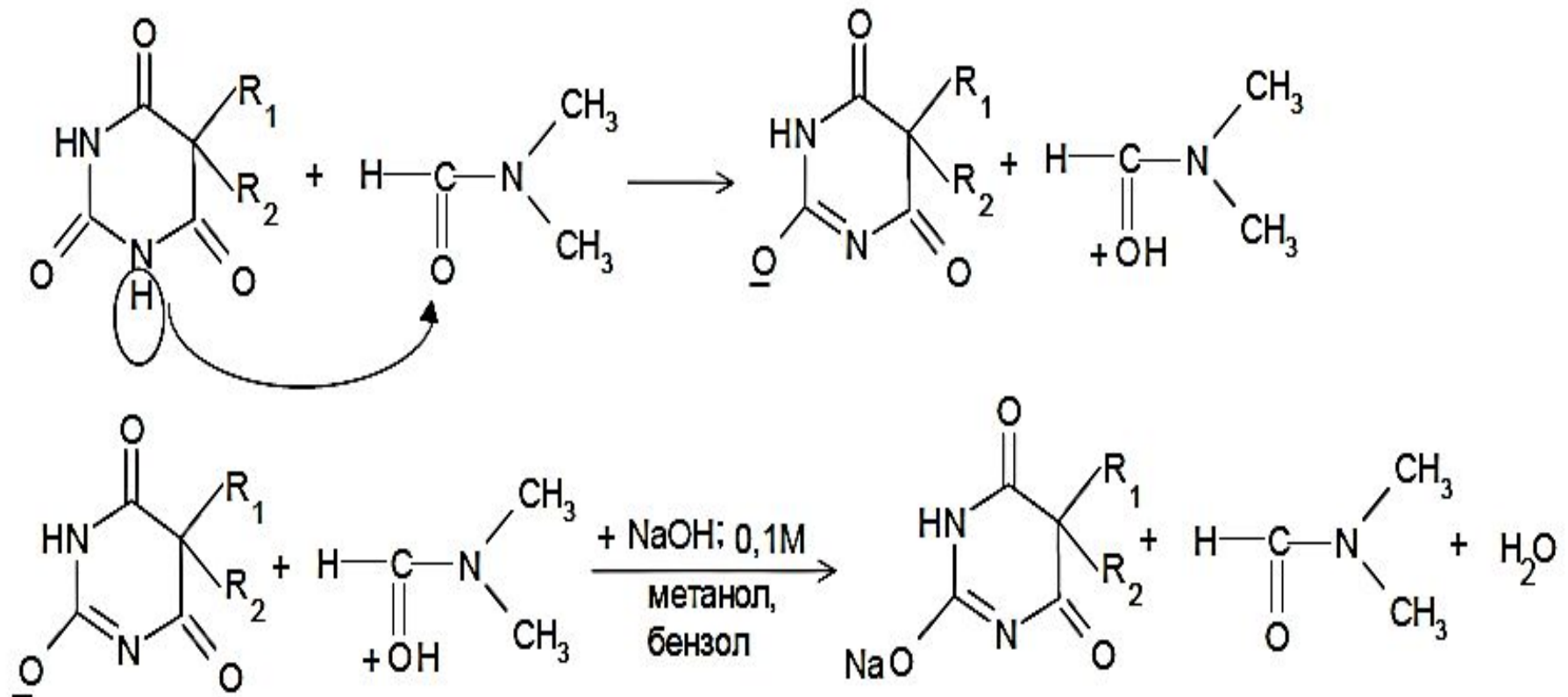
Сандық анықтау

1. Сусыз титрлеу:

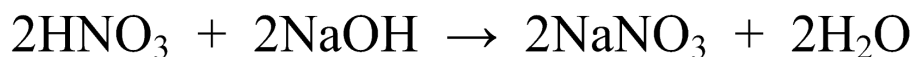
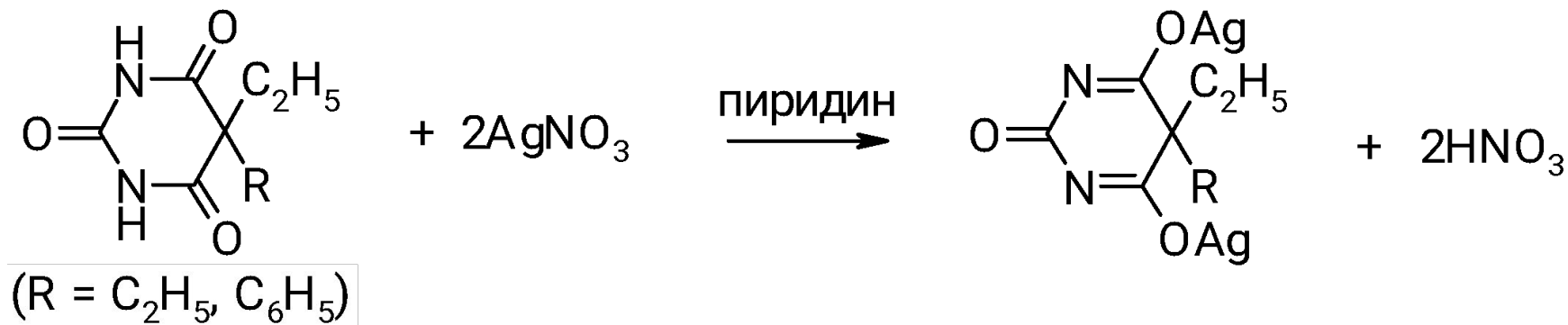
еріткіш - диметилформаид,

титрант - 0,1 М NaOH метанол және бензол қатысында,

индикатор – тимол көк.



**2. Ығыстырмалы аргентометрия
(жанама нейтрализация),
бақылау тәжірибесімен тура титрлеу,
индикатор - тимолфталейн ($s = 1/2$):**

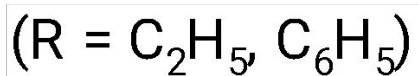
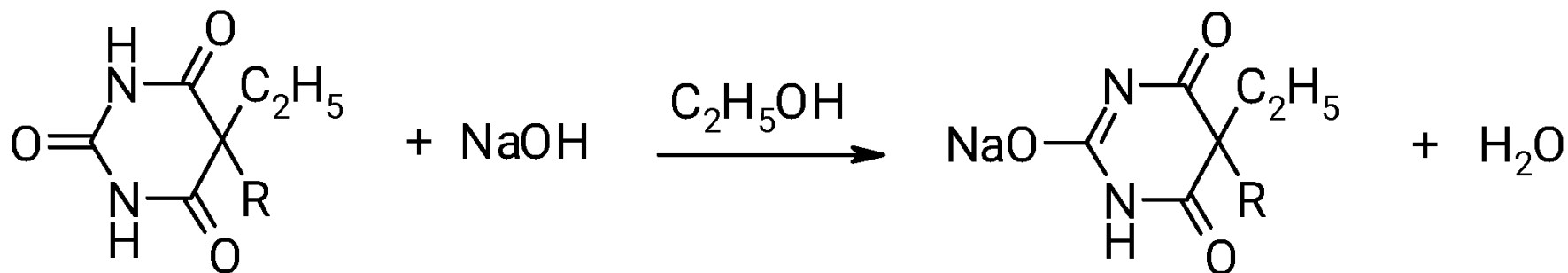


$$T_{\text{NaOH} / \text{барб.}} = \frac{C_{\text{NaOH}} \cdot M_{\text{барб.}} \cdot s}{1000} \text{ (г / мл)}$$

$$X\% = \frac{(V_{\text{NaOH осн.}} - V_{\text{NaOH контр.}}) \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH} / \text{барб.}} \cdot 100 \cdot 100}{m_{\text{нав.}} \cdot (100 - \% \text{ влаги})}$$

3. Алкаиметрия сулы-спиртті ортада, тура титрлеу (жеке сынама әдісі), индикатор - тимолфталейн ($s = 1$).

Спиртті тимолфталейнмен көк түске дейін нейтралдайды. Еріткішті екі бөлікке бөліп, бір бөлігінде сынаманы ерітіп 0,1 М NaOH – пен титрлейді, еріткіштің екінші бөлігін эквивалент нүктесінде түсін анықтау үшін қолданады.

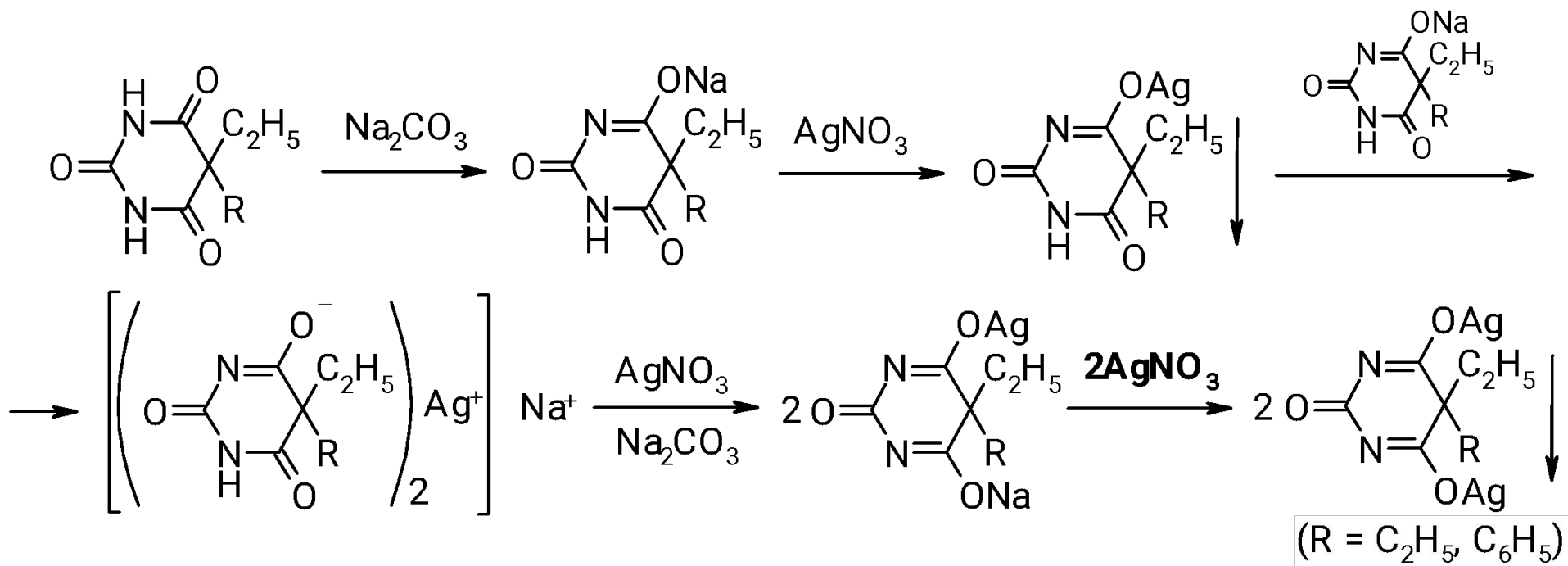


$$T_{\text{NaOH} / \text{барб.}} = \frac{C_{\text{NaOH}} \cdot M_{\text{барб.}} \cdot s}{1000} \quad (\text{г} / \text{мл})$$

$$X\% = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH} / \text{барб.}} \cdot 100}{m_{\text{нав.}}}$$

$$X_2 = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot K_{\text{NaOH}} \cdot T_{\text{NaOH} / \text{барб.}} \cdot m_{\text{ср.табл.}}}{m_{\text{нав.}}}$$

4. Аргентометрия, тура титрлеу ,индикаторсыз. ДП сынамасын 5% сусыз Na₂CO₃ ерітіп, 0,1М AgNO₃ жоғалмайтын лайлылық түзілгенше титрлейді (s = 1):



$$T_{\text{AgNO}_3/\text{барб.}} = \frac{C_{\text{AgNO}_3} \cdot M_{\text{барб.}} \cdot s}{1000} \quad (\text{г / мл})$$

$$X\% = \frac{V_{\text{AgNO}_3} \cdot K_{\text{AgNO}_3} \cdot T_{\text{AgNO}_3/\text{барб.}} \cdot 100}{m_{\text{нав.}}^{37}}$$

Препараттар - тұздары:

1. Ацидиметрия:

еріткіш — жаңадан қайнатылған су,

титрант - 0,1 М НСІ,

индикатор – метил қызғылт.

2. Гравиметрия.

3. ЖЭСХ.

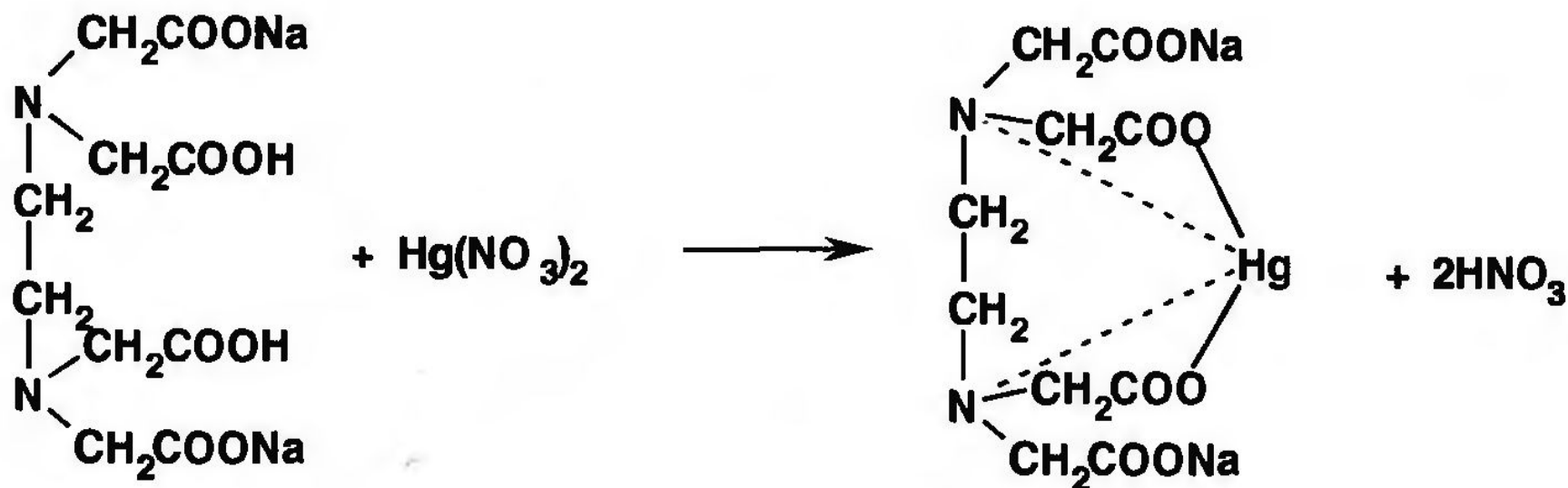
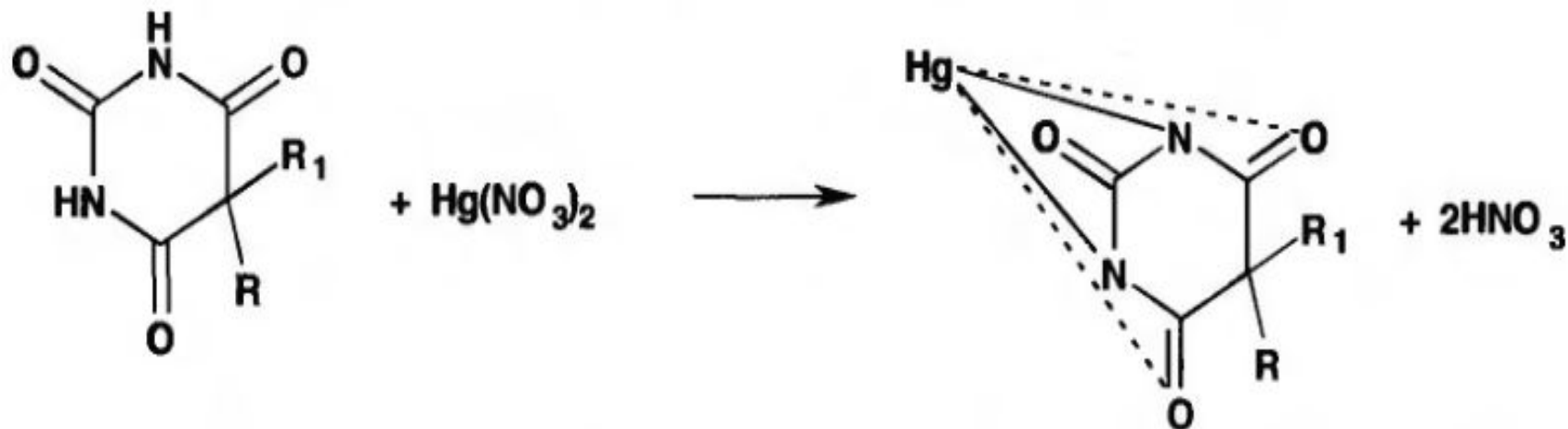
4. Гексенал: броматометрия.

5. Тиопентал натрия: йодхлорметрия.

ҚР МФ , III:

Фенобарбитал: алкалиметрия сулы-спирт-ті ортада, титрант 0,1 М NaOH, потенциометриялық титрлеу.

6. Меркуриметриямен қосарланған комплексометрия



Қолданылуы

Тыныштандырғыш,
Ұйықтататын,
Эпилепсияға қарсы.

Сақталуы

Б тізімі.
Жақсы тығындалған
тарада.
Жарықтан тыс жерде

ПИРИМИДИН-2,4-ДИОН (УРАЦИЛ) ТУЫНДЫЛАРЫ

ДП ашылу тарихы

1957ж.- Хейдельберг Г., Душинский Р. фторурацилді синтездеді.

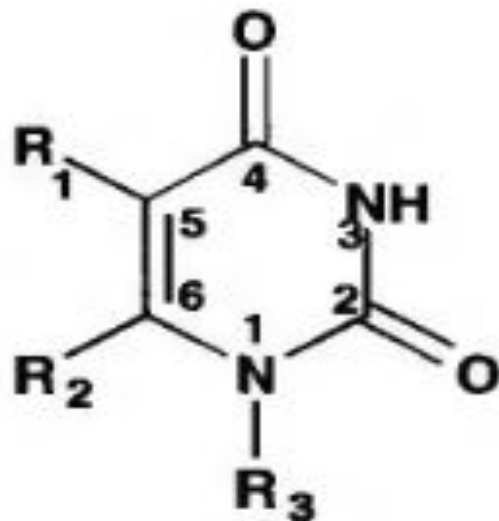
1964ж.- Латвия академиясының ОСИ фторафур®. синтезделді

Япония ғалымдарының ең алғашқы патент алған препараттарының бірі Фторафур® болып табылады, осы препараттың негізінде көптеген ісікке қарсы қолданылатын препараттар алынған.

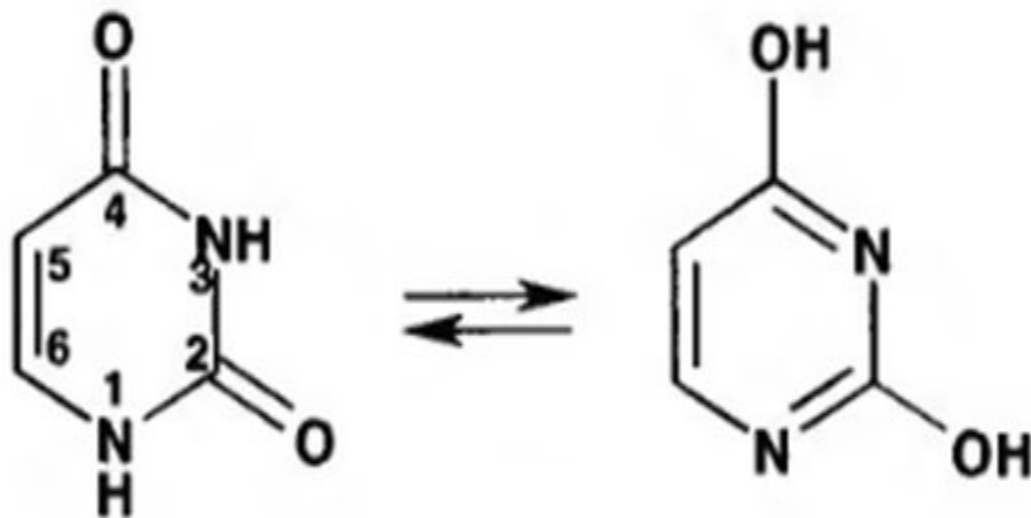
1970ж. - Гиллер С.А., Жук Р.А., Лидак М.Ю., Зидерман А.А. фторафурды фторурацилден синтездеді, оның ісікке қарсы әсерін анықтады.

1972ж.- Жапон фармацевтикалық өндірісі Iskra Industry және Taiho Pharmaceutical арасында рақты емдеуге қолданылатын препарат фторафурды қолдануға алғашқы келісім шарт жасалды .

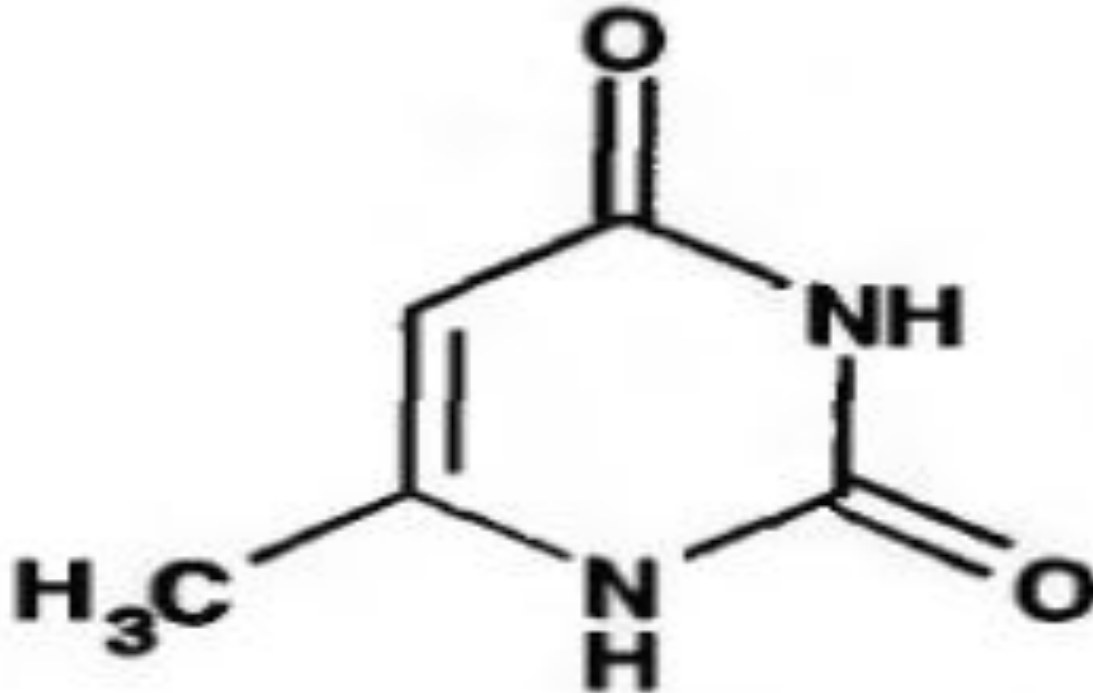
Урацил туындылары ДП жалпы формуласы



Лактим-лактамды таутомерия

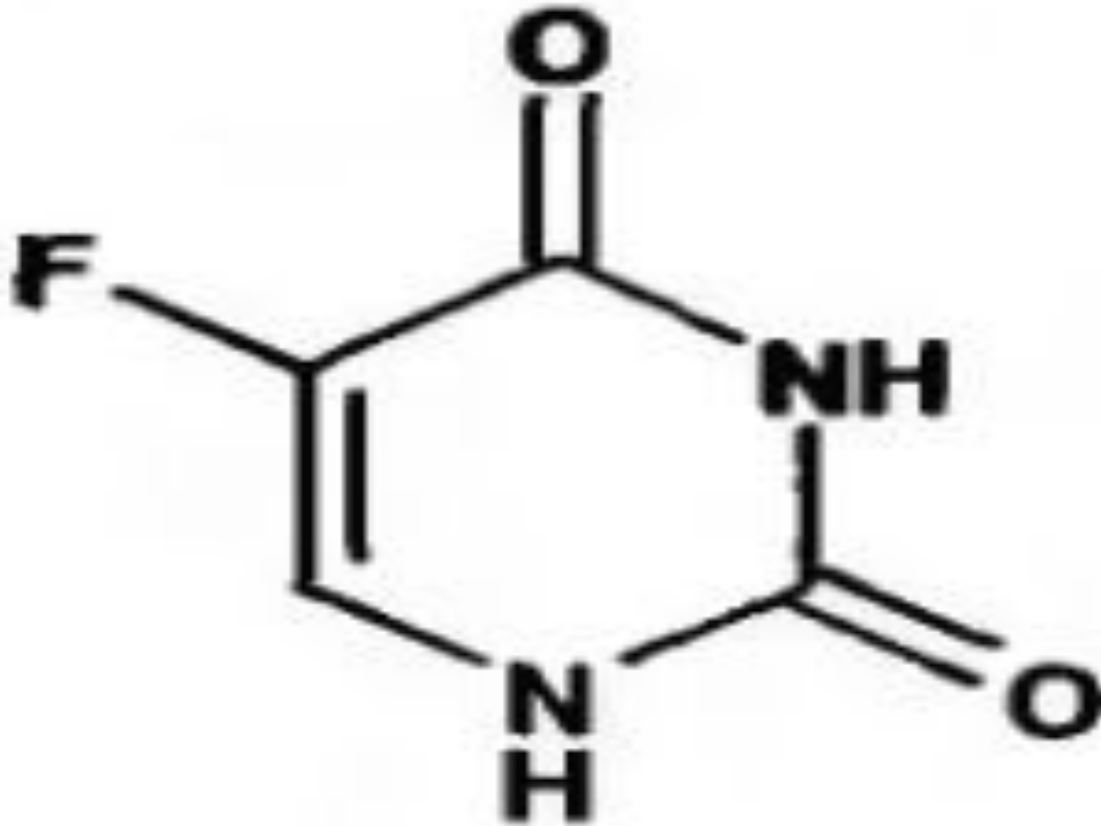


Methyluracilum



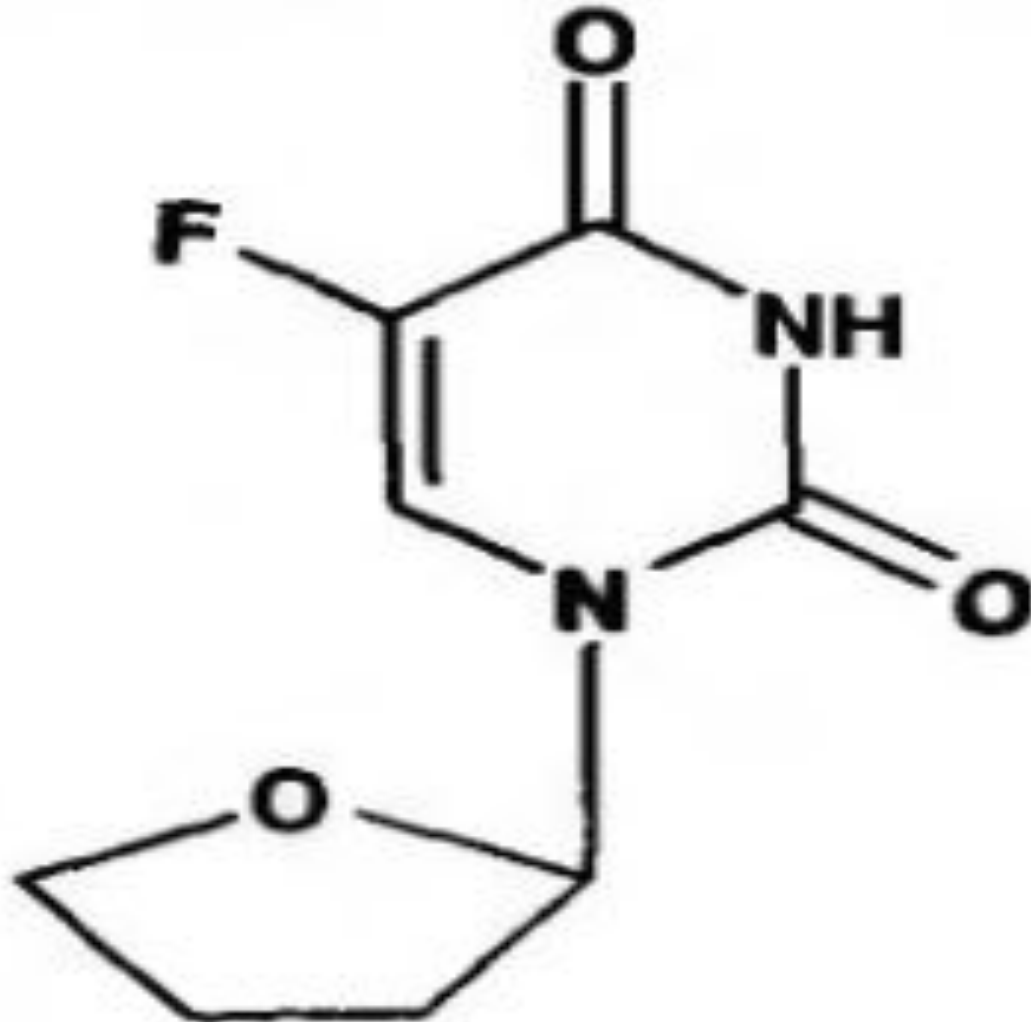
**2,4 диоксо-6метил-1,2,3,4,
тетрагидропиримидин (6-метилурацил)**

Phthoruracilum



**2,4 –диоксо-5-фтор-1,2,3,4,
тетрагидропиримидин (5-фторурацил)**

Phthorafurum



N'-(2-фуранидил)-5-фторурацил)

УК- аймақтағы жұтылу спектрлері

ДП	Еріткіш	Концент-рация, %	Жұтылу аймағы, нм	λ_{\max} , нм
Фтор-урацил	0,1М NaOH	0,001	220-300	280±2
	0,1М HCl	0,002	220-300	265±2
	H ₂ SO ₄ конц.	0,002	220-300	256±2 290±2
Метил-урацил	0,1М NaOH	0,002	220-300	231±2 260±2
	H ₂ SO ₄ конц.	0,002	220-300	275±2
Фтора-фур	0,1М NaOH	0,002	239-240	270±2
	H ₂ SO ₄ конц.	0,002	240-270	290±2 плечо 258-263

ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ ЖӘНЕ ТАЛДАУ ӘДІСТЕРІ

Идентификация

1. Субстанцияның **ИҚ-спектрлері** спектру ФСҮ спектріне сәйкес келуі тиіс

2. **ЖҚХ**

ЖФ: метанол-су-этилацетат (15:15:70)

Еріткіш: метанол-су (50:50).

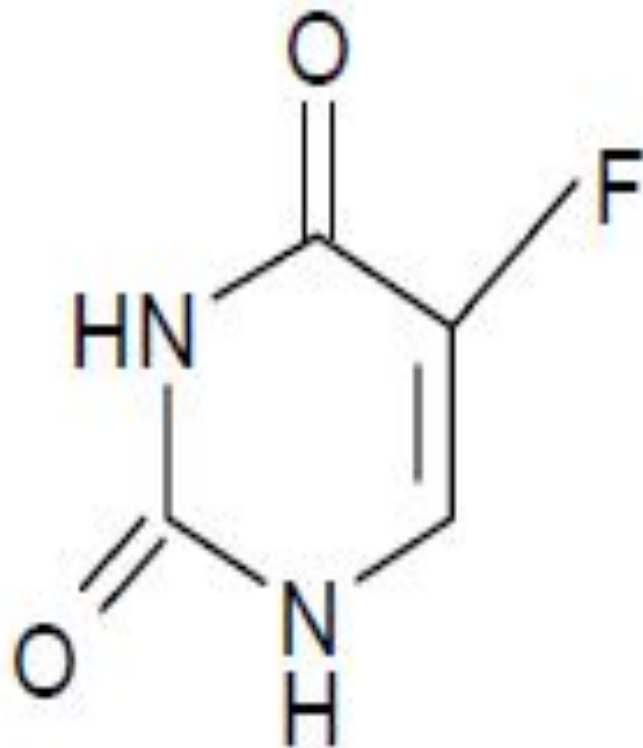
УК-детектор, $\lambda=254$ нм.

Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында салыстыру ерітіндісінің деңгейінде болатын не болуы тиіс.

3. **T балқу.**



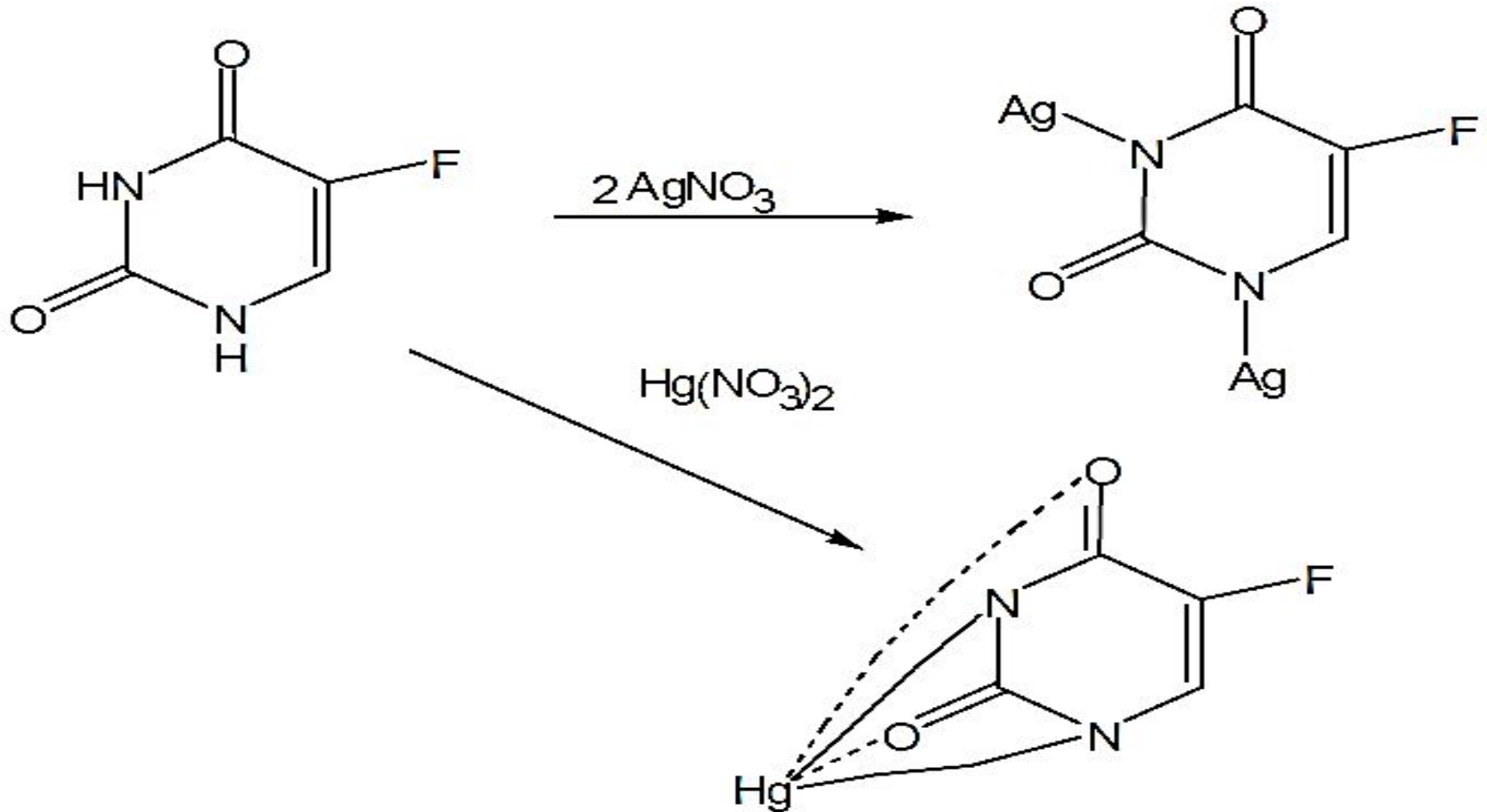
1. Қышқылдық- негіздік қасиеттері



NH-әлсіз қышқыл

**ДП қышқылдық қасиеті көмір қышқылынан
төмен.**

1.1 Ауыр металл тұздарымен



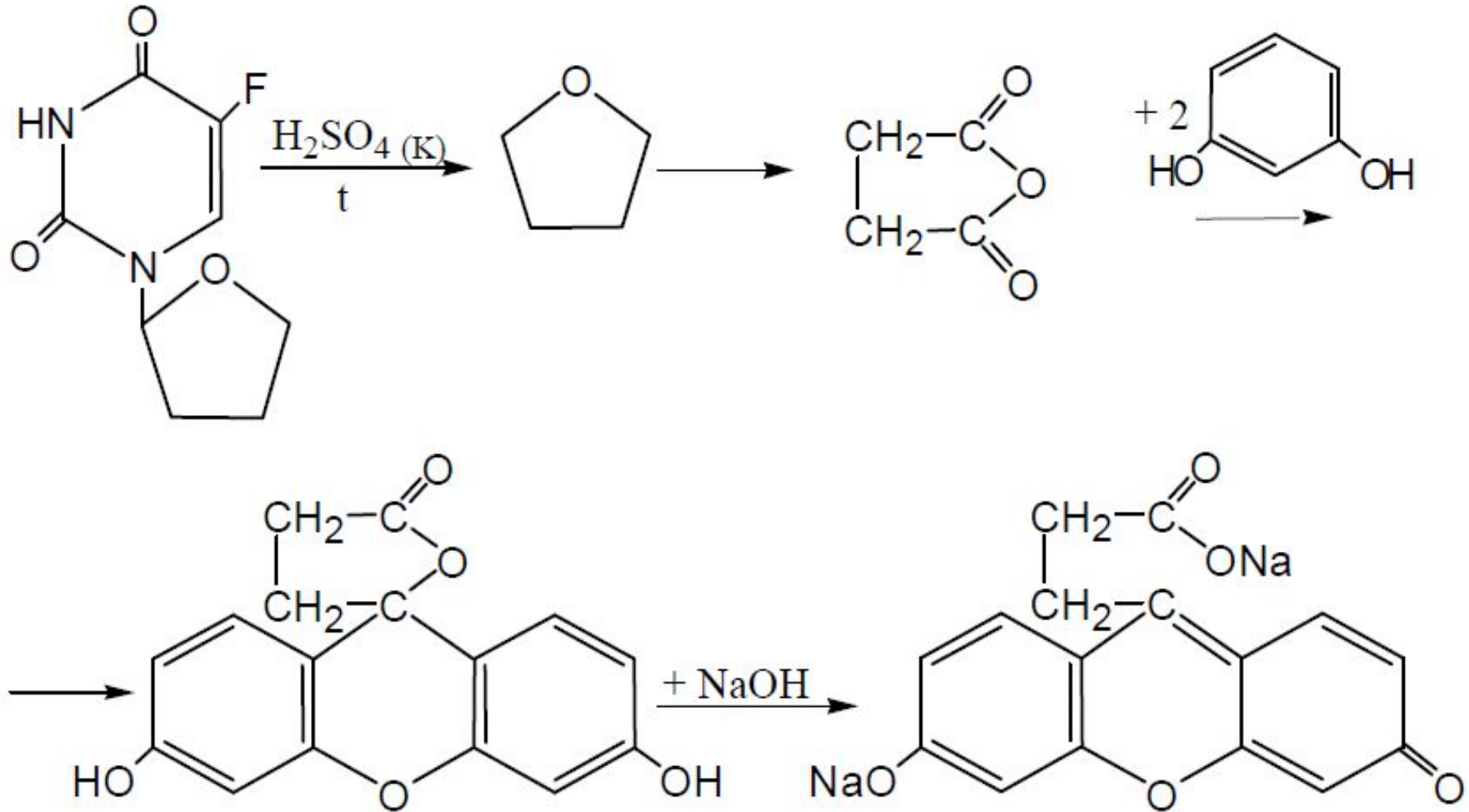
AgNO_3 - ақ тұнба

$\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ – ақ тұнба

$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ - қызғылт-күлгін-қызғылт

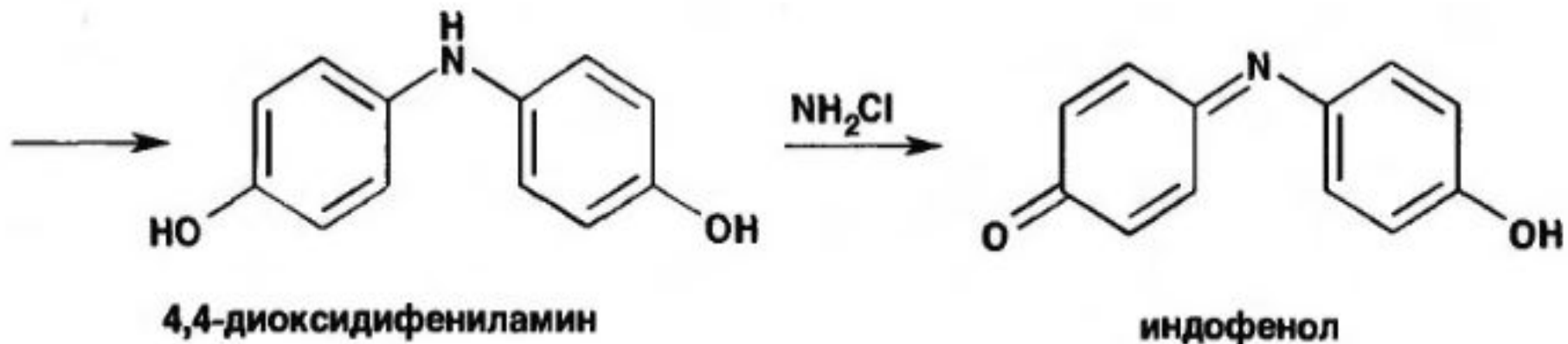
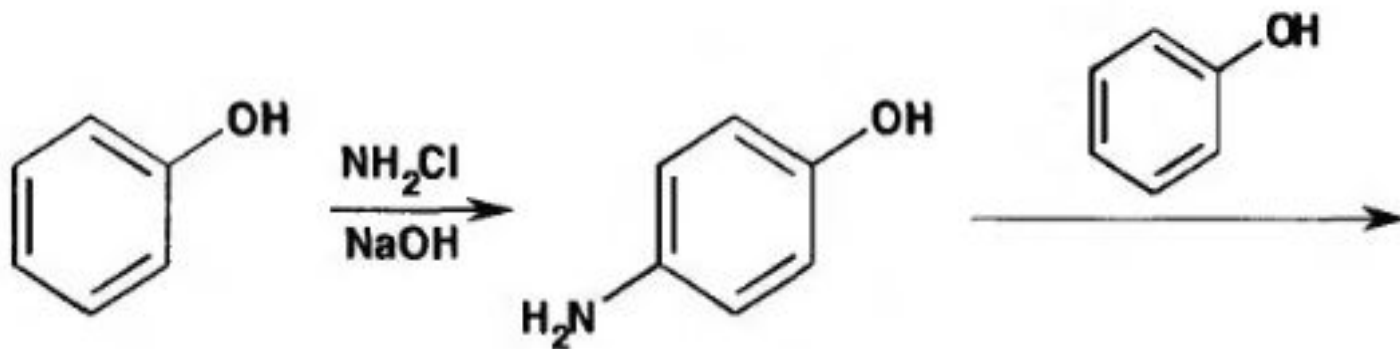
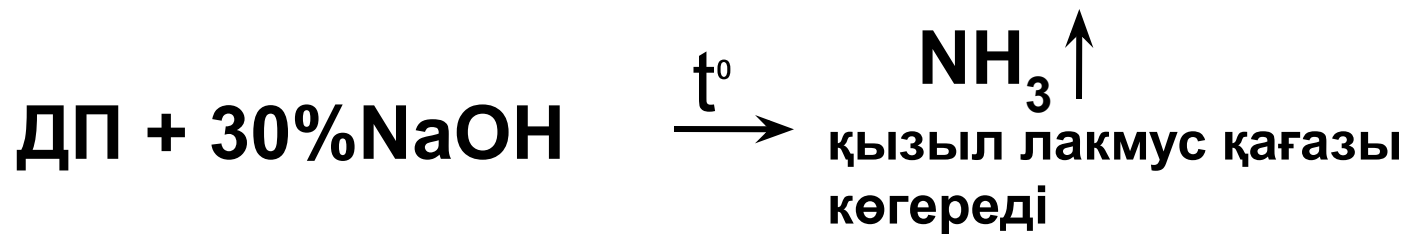
2. Гидролиздік ыдырау

2.1 Фторафурдың қышқылдық гидролизі



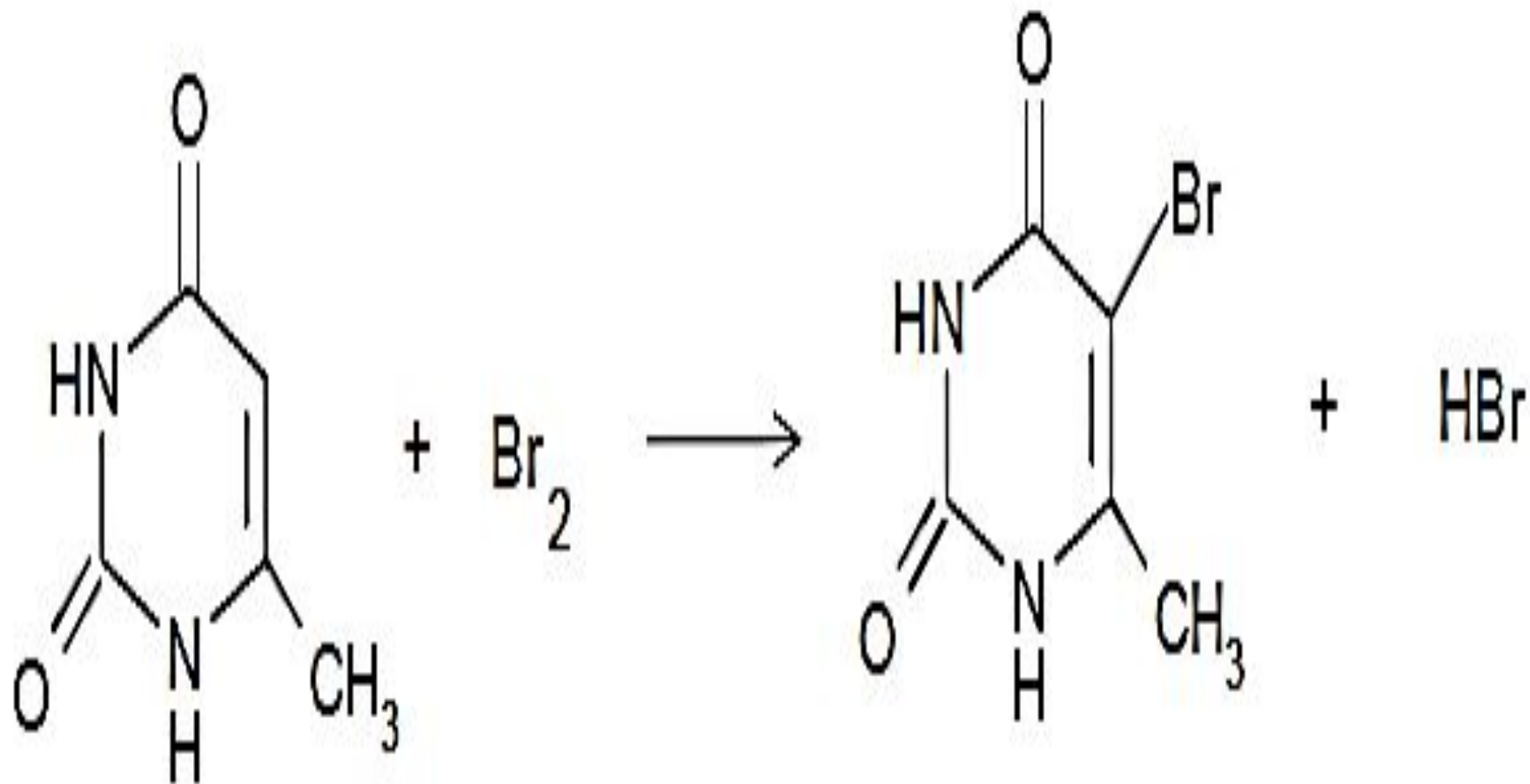
жасыл флуоресценция

2.2 Сілтілі гидролиз

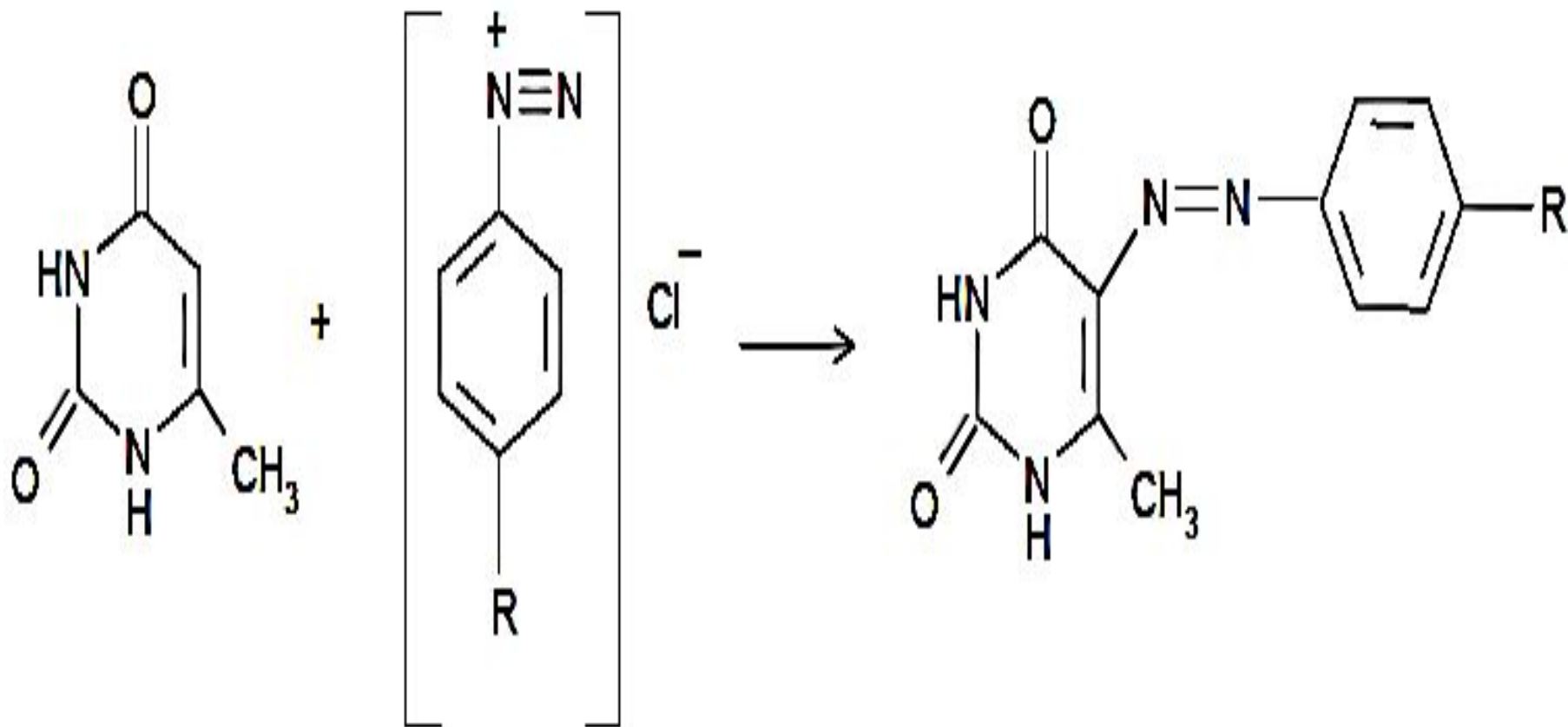


3. Электрофильді орын басу реакциясы

3.1. Бром суы түссізденеді



3.2 Азобояу реакциясы



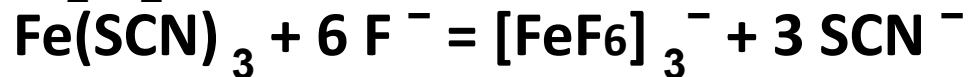
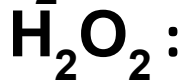
ЖЕКЕ РЕАКЦИЯЛАР

Фторурацил, фторафур

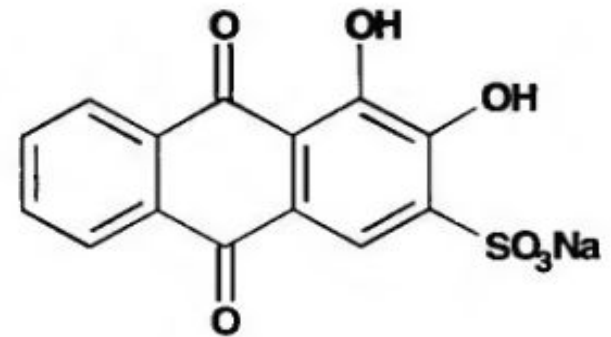
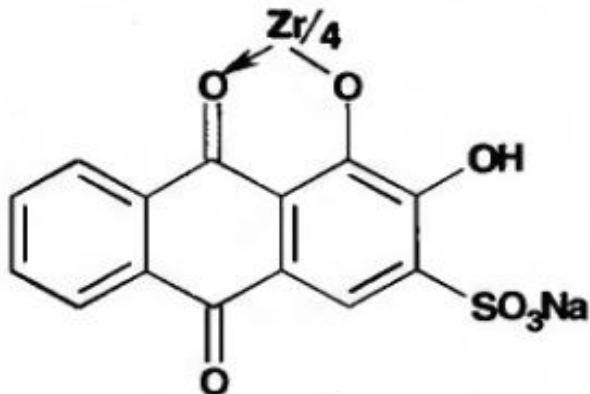
1. Құрғақ минерализация - ДП балқыту қоспасымен (Na_2CO_3 +и KNO_3 (1:1) балқытады, қалғанын суда ерітеді:



2. O_2 атмосферасында жағу, сіңіру сұйықтығы



3. Ализаринді комплекстің түзілуі:



Тазалығы

1. Ерітіндінің мөлдірлігі

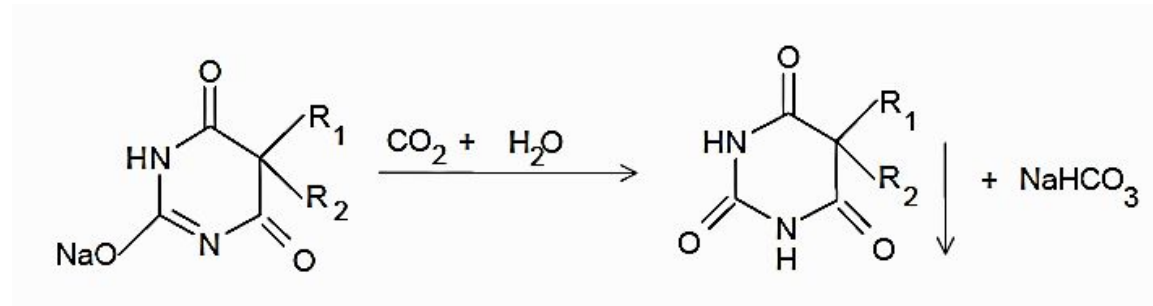
2. рН

3. Сulfатты күл

4. Ауыр металлдар

5. Кептіргенде масса жоғалтуы

6. Тектес қоспалар



Фторурацил :

- метилтиофторурацил және тиофторурацил қоспасы -

ЖҚХ, ЖФ: метанол-су-этилацетат (15:15:70)

Еріткіш: метанол-су(50:50). УК-детектор.

- урацил қоспасы (0,16% көп емес) – ЖЭСХ.

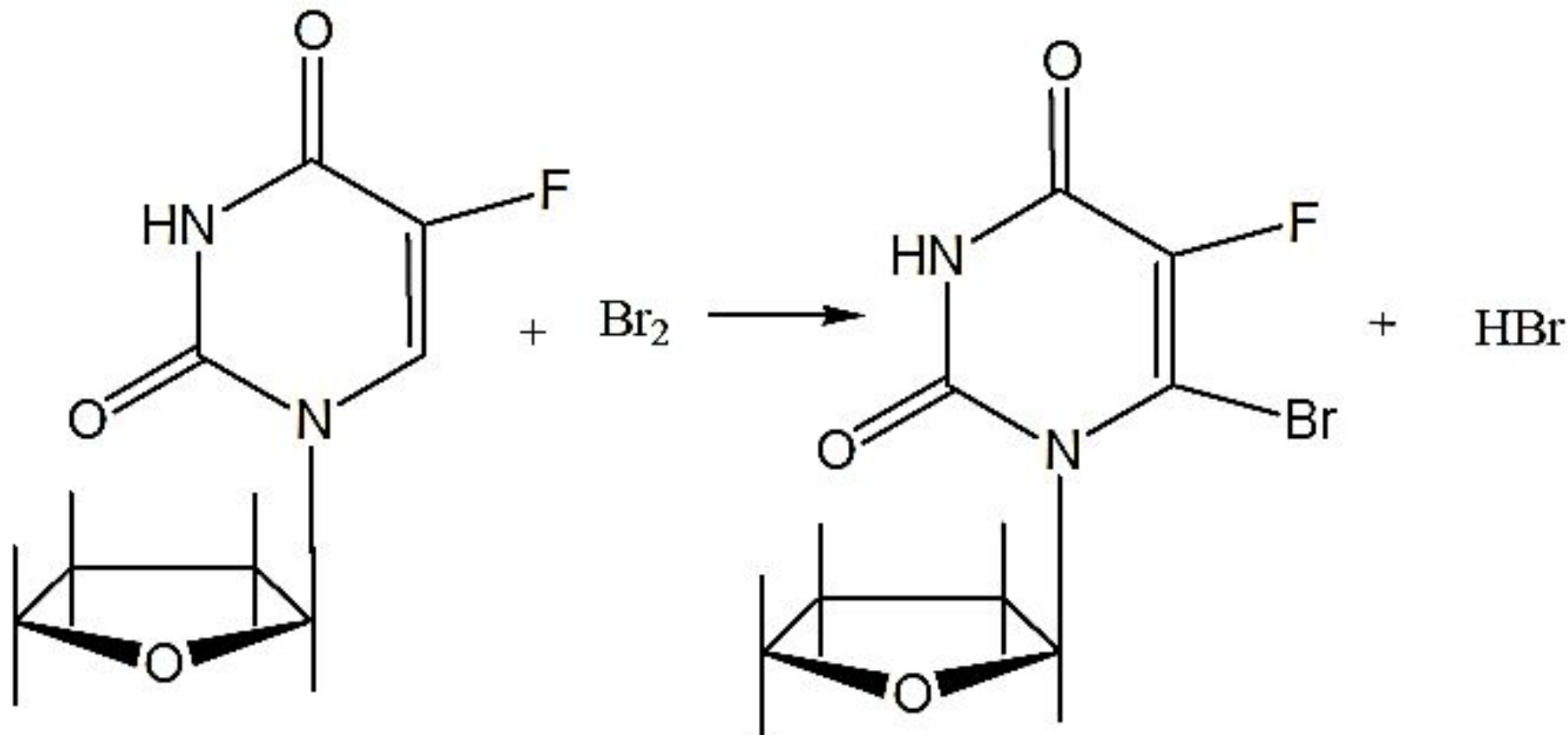
Фторафур:

- 5-фторурацил қоспасы –ЖҚХ.

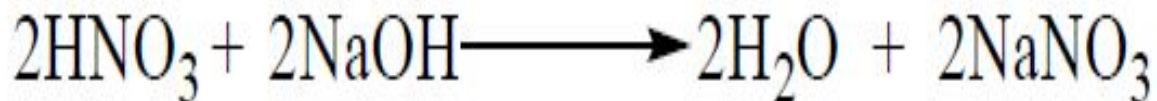
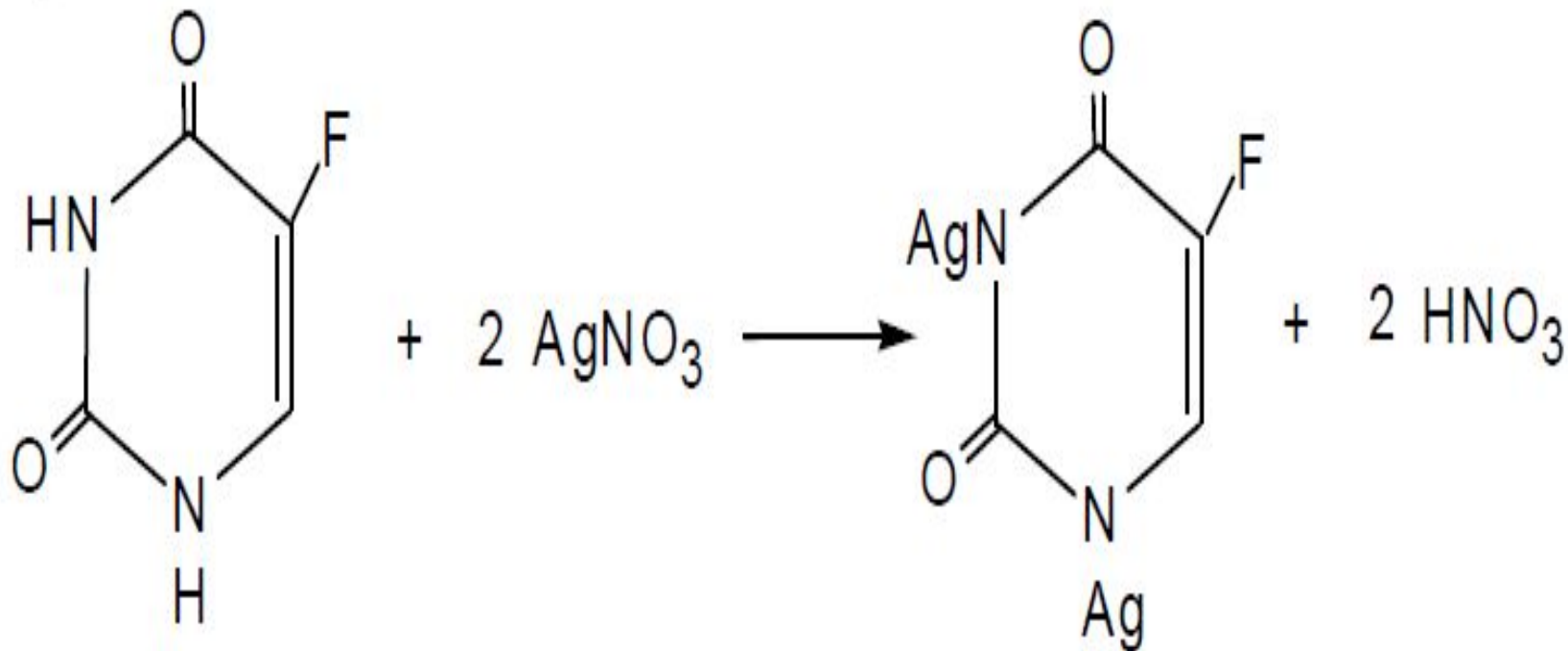
7. Қалдық еріткіштер – ГХ.

Сандық анықтау

1. Бромато-йодометриялық әдіс



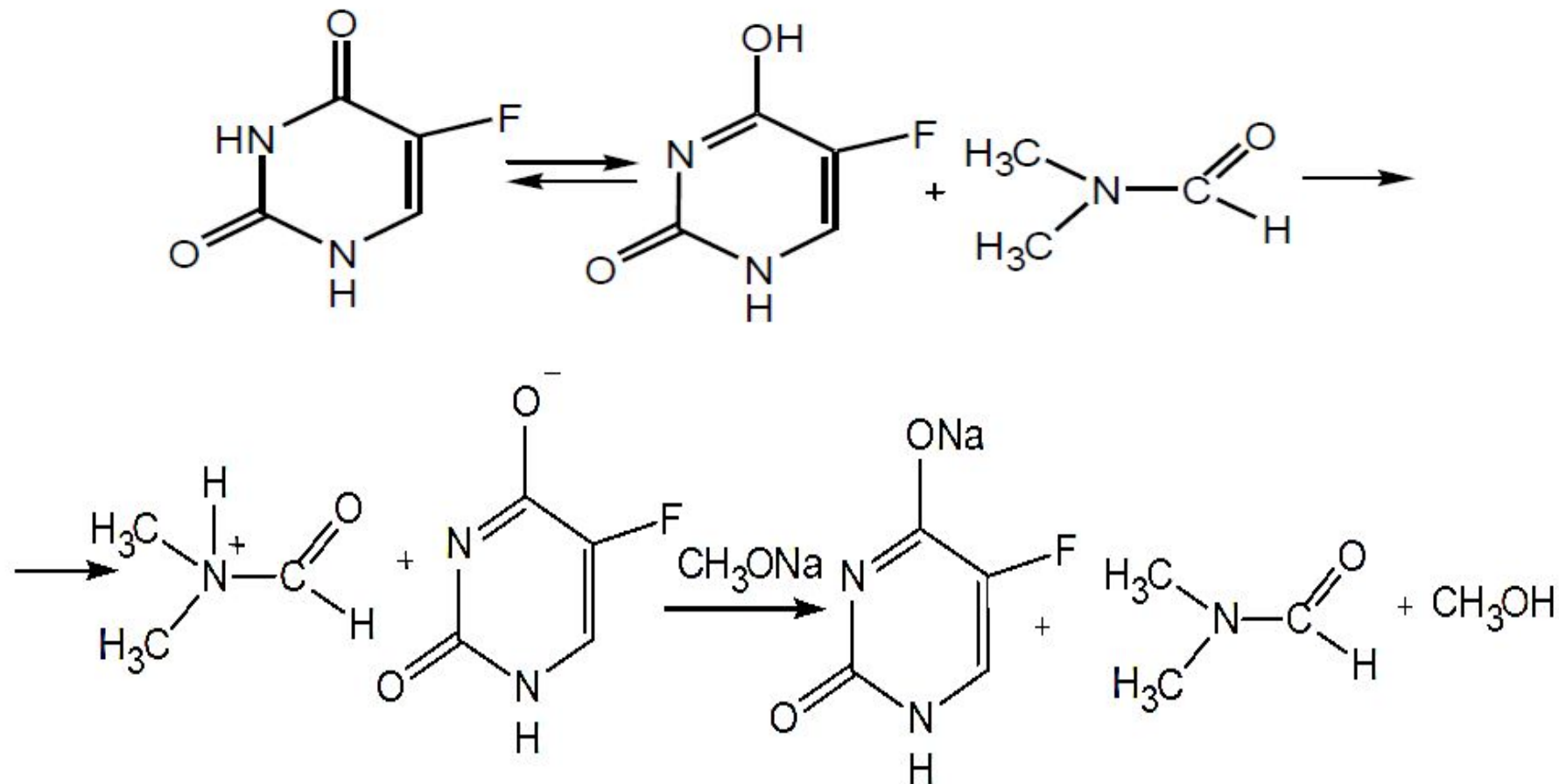
2. Жанама нейтрализация әдісі (ығыстырмалы нейтрализации)



Индикатор- күлгін-қызыл

3. Сусыз нейтрализация

Еріткіш: диметилформаид, Титрант: 0,1 М натрий метилаты,
Индикатор: тимол көк.



4. УК-СФ

5. ФЭК

6. ЖЭСХ

Қолданылуы

Фторурацил және фторафур - цитостатикалық (ісікке қарсы қолданылатын) ДЗ, асқазанның және асқазан-ішек трактысының басқа бөліктерінің де қатерлі ісік ауруларын емдеуде қолданылады.

Метилурацил – лейкозды емдеуде, лейкопенияны, терінің сәулелік жарақаттануында, ұзақ жазылмайтын жараларды, күйіктерді емдеуде қолданады.

Фторурацил және фторафур – А тізімі.

Қоңыр шыныда , жарықтан тыс жерде.