**Производные пиримидина**

Пиримидин – шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3. В качестве лекарственных веществ широкоприменяются производные барбитуровой кислоты (пиримидин-2,4,6-триона).

|  |  |
| --- | --- |
| **Барбитал. Barbitalum.**    5,5-диэтилбарбитуровая кислота | Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.  Мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей. |
| **Фенобарбитал. Phenobarbitalum**. Люминал.    5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота | Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.  О.м.р. воде, у.р. в кипящей воде, л.р. в спирте и растворах щелочей. |
| **Бензонал. Benzobarbitalum**. Бензонал.    1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота | Белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.  Очень мало растворим в воде, умеренно растворим в спирте. |

**Получениебарбитала**

Сначала из малонового эфира получают диэтилмалоновый эфир, который при конденсации с мочевиной образует барбитал:



**Подлинность**

Химические свойства. Производные барбитуровой к-ты ввиду наличия двух заместителей в положении 5 способны проявлять лактам-лактимную таутомерию (за счет водородов имидных групп):



лактамная форма лактимная форма

Вследствие лактамлактимной таутомерии барбитураты являются слабыми кислотами или солями слабых кислот. При образовании солевой формы отрицательный заряд делокализуется с образованием амбидентного иона, так как образующаяся система более выгодна энергетически:



Таутомерия позволяет иметь два типа лекарственных веществ:влактамной (кислотной) форме – производные барбитуровой к-ты (или барбитураты) и в лактимной (солевой) форме – натриевые соли производных барбитуровой кислоты (натриевые соли барбитуратов). С ионами щелочных металлов барбитуровая к-та образует однозамещенные соли при рН<11,двузамещенные – при рН=13, которые очень нестойкие и выделить их практически невозможно.

Катион металла может присоединяться как к атому кислорода, так и к атому азота. В соответствии с теорией Пирсона, жесткие кислоты (Na+, K+, Mg2+), являющие акцепторами пары электронов, соединяются с жесткими основаниями (OH-, RO-), а мягкие кислоты (Ag+, Cu2+, Hg2+) – с мягкими основаниями (атом азота в аминогруппе). Поэтому натриевые соли связаны через кислород, а соли тяжелых металлов – через атом азота.

1. Барбитал, фенобарбитал и бензонал, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов. Реакцию с солями кобальта (II) проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза соли), в присутствии хлорида кобальта, способствующего образованию более устойчивого комплекса, окрашенного в сине-фиолетовый цвет. Предварительно препараты переводят в лактимную форму добавлением эквивалентного количества щелочи (нельзя допускать избытка щелочи, так как это приведет к образованию гидроксидов металлов, маскирующих эффект реакции комплексообразования).

С сульфатом меди (II) образуются комплексы различной окраски, что позволяет идентифицировать барбитураты: барбитал–синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета;фенобарбитал – бледно-сиреневый осадок, не изменяющийся при стоянии; бензобарбитал – серо-голубое окрашивание, переходящее в сиреневое.

С нитратом серебра барбитал и фенобарбиталобразуют белый осадок дизамещенной соли (однозамещенная соль растворима в воде); бензобарбитал – белый осадок однозамещенной соли.



растворима в избытке

гидрокарбоната натрия



С ионами ртути(II), в присутствии 5%Na2CO3, образуются осадки белого цвета:



2. Реакция гидролитического расщепления. Являясь циклическими уреидами, барбитураты легко подвергаются гидролизу:

2.1. в мягких условиях – хранение при повышенной влажности и температуре, возможно образование уровых кислот:



2.2. в жестких условиях, при сплавлении с кристаллической щелочью, происходит полная деструкция:



При добавлении хлороводородной кислоты образуется диоксид углерода и дизамещенная уксусная кислота с характерным запахом

3. Реакции конденсации с альдегидами в присутствии концентрированнойH2SO4, например, с реактивом Марки, барбиталобразуетжелтоеокрашивание, фенобарбитал–розовое.

При кипячении фенобарбитала с ванилином в присутствии концентрированной H2SO4, появляется вишневое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое:



4. Фенильный радикал в фенобарбитале и бензобарбитале обнаруживают по образованию нитросоединений, окрашенных в желтый цвет. При последующем восстановлении ароматической нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы аминогруппы и дальнейшем ее диазотировании и азосочетании образуется красное окрашивание:



5. Бензобарбиталимеет остаток бензойной кислоты и амидную группу

5.1.После щелочного гидролиза образуется бензойная к-та, которая с FeCl3 образует основной бензоат железа, выпадающий в осадок телесного цвета

6C6H5COONa +2FeCl3 + 10H2O → 6NaCl + (C6H5COO)3Fe⋅Fe(OH)3⋅7H2O↓ + 3C6H5COONa

5.2. По амидной группе бензобарбитал вступает в реакцию гидроксамовой пробы:



Гидроксаматы железы – растворы красно-фиолетового цвета, гидроксаматы меди(II) – осадки бирюзового цвета.

6. Физико-химические методы. ИК-спектры, снятые в обласи 4000-400 см−1, должны иметь полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра или со спектром сравнения. УФ-спектры барбитуратов в области 220-280 нм имеют максимумы и минимумы поглощения, используемые для идентификации.

**Испытания на чистоту**

В барбитале не должно быть примеси этилбарбитуровой кислоты, в фенобарбитале–не должно быть примеси фенилбарбитуровой к-ты. Поскольку обе эти кислоты проявляют более сильные кислотные свойства, чем соответствующие барбитураты, их примесь обнаруживают по значению рН. При добавлении к водной вытяжке лекарственного вещества метилового красного должно быть красновато-оранжевое окрашивание (при наличии примеси окраска не сохранится).

Прозрачность определяют с помощью Na2CO3, т.к. некоторые полупродукты синтеза и сопутствующие вещества не растворяются в карбонатах.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах.Титрант – гидроксид натрия в смеси метилового спирта и бензола, среда – диметилформамид, fэкв(барбитала, фенобарбитала, бензобарбитала)=1, индикатор – тимоловый синий, титруют до голубого окрашивания, параллельно проводят контрольный опыт:



2. Алкалиметрия, прямое титрование, среда – спирт или ацетон, водно-спиртовые растворы усиливают кислую реакцию. Присутствие спирта (или ацетона) улучшает растворимость и предотвращает гидролиз образующихся натриевых солей барбитуратов. Барбитал и фенобарбитал титруют по тимолфталеину до голубого окрашивания, бензобарбитал титруют в спиртовом растворе по тимоловому синему до синего окрашивания, fэкв(барбитала, фенобарбитала, бензобарбитала)=1, параллельно проводят контрольный опыт:



3. Аргентометрия. Сначала образуется растворимый натриево-серебряный комплекс, при добавлении избыточной капли титрантавыпадаетосадокдвузамещенной серебряной соли. Таким образом, титруют до неисчезающей белой мути. При этом, на 2 моля барбитала и фенобарбитала расходуется 2 моля титранта, fэкв(барбитала, фенобарбитала)=1.



Титрование бензобарбитала заканчивается на стадии образования натриево-серебряного комплекса. Одна избыточная капля AgNO3 разрушает комплекс и образуется нерастворимая в воде однозамещенная серебряная соль. При этом на 2 моля бензобарбитала расходуется 1 моль титранта, fэкв(бензобарбитала)=2:



4. Физико-химические методы.

**Хранение**

Хранят по списку Б, в хорошо укупоренной таре. Фенобарбитал и бензобарбитал следует хранить в банках из темного стекла, в защищенном от света месте.

**Применение**

Барбитал применяют как снотворное средство, назначают внутрь перед сномпо 250-500 мг. Фенобарбитал применяется как снотворное и противосудорожное средство. Выпускается в виде порошка, таблеток для детей 5 мг, для взрослых 50 и 100 мг, входит в состав таблеток седальгин, пентальгин, андипал и др., в состав жидких лекарственных форм – корвалол, валокордин. Бензобарбитал – противоэпилептическое средство, выпускается в виде таблеток по 50 и 100 мг.

|  |  |
| --- | --- |
| **Гексобарбитал-натрий**. **Hexebarbitalum-natrium**(гексенал).    1,5-диметил-5-(циклогексен-1-ил)-барбитурат натрия | Белая пенообразная масса. На воздухе под влиянием углекислоты разлагается. Гигроскопичен.  Очень легко растворим в воде и спирте. |
| **Тиопентал-натрий. Thiopentalum-natrium.**    Cмесь натриевой соли 5-этил-5-(1-метил-бутил)-2-тиобарбитуровой кислоты с безводным карбонатом натрия | Сухая пористая масса желтоватого цвета со своеобразным запахом. Гигроскопичен.  Легко растворим в воде, водный раствор имеет щелочную реакцию. |

**Получение гексобарбитала-натрия**

Сначала из малонового эфира получают соответствующий замещенный эфир малоновой кислоты (см. выше), который при конденсации с мочевиной образует гексобарбитал. Затем действием гидроксида натрия на кислотную форму получают соль (в спиртовой среде):



**Подлинность**

Химические свойства (см. выше).

1. Гексобарбитал-натрий и тиопентал-натрий, обладая свойствами NH-кислот, вступают в реакции комплексообразования с солями тяжелых металлов. Гексобарбитал-натрий с солями кобальта (II) образует окрашенную с сине-фиолетовый цвет комплексную соль. Реакцию проводят в спиртовой среде (для предотвращения гидролиза соли), в присутствии хлорида кобальта, способствующего образованию более устойчивого комплекса.

С сульфатом меди (II) образуются комплексы различной окраски, что позволяет идентифицировать барбитураты: гексобарбитал-натрий – голубое окрашивание, переходящее в ярко-синее, затем выпадает белый осадок; тиопентал-натрий – желто-зеленое окрашивание со взвешенным осадком.

С нитратом серебрагексобарбитал-натрий образует белый осадок однозамещенной соли:



2. Препараты растворяют в воде и приливают разведенной хлороводородной кислоты. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и определяют температуру плавления.

3. Барбитураты и их натриевые соли можно идентифицировать сплавлением с щелочью, так как они при этом разрушаются с выделением аммиака:



При добавлении хлороводородной кислоты образуется диоксид углерода и дизамещенная уксусная кислота с характерным запахом

4. Тиопентал-натрий, содержащий атом серы в молекуле, при нагревании в присутствии гидроксида натрия и ацетата свинца образует черный осадок сульфида свинца:



5. Препараты дают характерную реакцию на натрий.

6. Гексобарбитал-натрий с реактивом Марки образует на границе двух сред темно-красное кольцо, над кольцом появляется зеленая флуоресценция.

7. Двойную связь в гесобарбитал-натрие можно подтвердить по обесцвечиванию бромной воды.

6. Физико-химические методы. ИК-спектры, снятые в обласи 4000-400 см−1, должны иметь полное совпадение полос поглощения с прилагаемым к ФС рисунком спектра или со спектром сравнения. УФ-спектры барбитуратов в области 220-280 нм имеют максимумы и минимумы поглощения, используемые для идентификации.

**Испытания на чистоту**

Конденсация мочевины и соответствующего диэтилового эфира проводится в присутствии метилата натрия (катализатор), поэтому препараты в качестве примеси могут содержать метиловый спирт (доп) и свободную щелочь (доп).

Метанол:

5СH3OH + 2KMnO4 + 3H3PO4→ 5HCOH + K2HPO4 + 2MnHPO4  + 8H2O

При определении примеси метанол окисляют калия перманганатом до формальдегида, который далее конденсируют с хромотроповой кислотой. Интенсивность окраски образовавшегося продукта не должна превышать окраску эталона. Свободную щелочь определяюттитрованием хлороводородной кислотой по тимолфталеину.

**Количественное определение**

1. Гексобарбитал-натрий. Ацидиметрия, индикатор метиловый оранжевый,титруют до розового окрашивания, fэкв(гексобарбитал-натрия)=1, параллельно проводят контрольный опыт:



2. Тиопентал-Na: так как представляет собой смесь, то:

кислотная форма определяется гравиметрически (к навеске + HCl(р) →кислота↓, ее извлекают хлф, хлф отгоняют, остаток сушат, взвешивают, содержание должно быть 84,0-87,0%).

Na2CO3 – ацидиметрически (навеску титруют 0,1 н. H2SO4, кипятит 1-2 мин и в случае необходимости дотитровывают до розовой окраски по метиловому красному, содержание натрия должно быть 10-11%).



Сэкв(H2SO4)⋅M(Na)

Т(H2SO4/Na) = ⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯⎯ = 0,0023

1000

3. Физико-химические методы.

**Хранение**

Хранят в хорошо укупоренной таре, в стеклянных флаконах по 0,5-1,0 г, герметично закрытых резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками (т.к. препарат вводят в/в, а под действием света и кислорода воздуха он разлагается)

**Применение**

Средство для внутривенного наркоза.

|  |  |
| --- | --- |
| **Примидон. Primidonum** (гексамидин).    5-этил-5-фенилгексагидропиримидиндион-4,6 | Белый кристаллический порошок, без запаха.  Практически нерастворим в воде, мало растворим в спирте. |

По химической структуре примидон близок к фенобарбиталу, но не является уреидом, так как в его молекуле отсутствует фрагмент мочевины\*. Модификация молекулы привела к созданию лекарственного средства с выраженным противосудорожным действием и меньшим, по сравнению с фенобарбиталом, снотворным эффектом.

\*Мочевина: 

**Получение**

Получают примидон из диамид афенилэтилмалоновой кислоты и муравьиной кислоты при нагревании:



**Подлинность**

Химические свойства. Обладая амидными группами, гексамидин проявляет кислотные свойства, однако выражены они слабее, чем у фенобарбитала, являющегося имидом. Примидон растворяется в щелочах, но образующиеся соли неустойчивы. Из-за слабо выраженных кислотных свойств примидон не образует характерных комплексных соединений с солями тяжелых металлов.

1. Гидролитическое разложение. При нагревании с кристаллическим гидроксидом натрия выделяется аммиак, окрашивающий влажную лакмусовую бумагу в синий цвет.



Для обнаружения формальдегида к раствору примидона добавляют раствор динатриевой соли хромотроповой кислоты и концентрированной H2SO4, появляется красно-фиолетовое окрашивание:



2. Физико-химические методы.

**Испытания на чистоту**

В примидоне обнаруживают посторонние примеси (доп) – ТСХ и остаточные органические растворители (изопропиловый спирт) - ГЖХ

**Количественное определение**

Так как кислотные свойства примидона выражены в значительно меньшей степени, чем у фенобарбитала, кислотно-основного титрования для количественного определения примидона не применяют. Количественное определение проводят методом Къельдаля. Так как в молекуле два атома азота, fэкв(примидона)=1/2. Применяют также физико-химические методы.

**Хранение**

Хранят в хорошо укупоренной таре.

**Применение**

Противосудорожное средство, таблетки по 125 и 250 мг.

**Производные урацила**

Урацил и его гомолог тимин (5-метилурацил) – нуклеиновые основания, входящие в состав нуклеиновых кислот в виде нуклеозидов и нуклеотидов. На основе урацилаитимина синтезирован ряд лекарственных средств, являющихся метаболитами (метилурацил) и антиметаболитами (фторурацил, фторафур) нуклеиновых оснований. Лекарственные средства антиметаболиты ингибируют синтез ДНК, их применяют как противоопухолевые средства.

|  |  |
| --- | --- |
| **Фторурацил. Ftorouracilum.**    2,4-диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидропиримидин или 5-фторурацил | Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.  Мало растворим в воде и спирте. |
| **Метилурацил. Methyluracilum.**    2,4-диоксо-6-метил-1,2,3,4-тетрагидропиримидин или 6-метилурацил | Белый кристаллический порошок, без запаха.  Мало растворим в воде и спирте. |
| **Тегафур. Tegafurum (фторафур).**    N1-(2′-фуранидил)-5-фторурацил | Белый кристаллический порошок, без запаха.  Умеренно растворим в воде и спирте. |

Урацил – производное 1,2,3,4-тетрагидропиримидиндиона, может существовать в виде двух таутомерных форм (лактам-лактимная таутомерия)



лактамная лактимная

**Получение фторурацила**

Из натрийформилфторуксусного эфира и S-метилизотиомочевины получают метилтиофторурацил, затем гидролизом 5-фторурацил:



**Подлинность**

Химические свойства. Как и другие имиды (например, барбитураты), производные урацила являются NH-кислотами.

1. Реакция комплексообразования. На основе кислотных свойств: реакции с солями тяжелых металлов: с солями Co2+ образуются комплексные соединения фиолетового цвета, с солями Hg2+, Ag+ - белый осадок.

2. Реакция гидролитического расщеплеия. При нагревании с 30% NaOH в присутствии цинка выделяется аммиак, обнаруживаемый по изменению окраски влажной лакмусовой бумаги. При добавлении к реакционной смеси фенола и гипохлорита натрия NaClO, то выделяющийся аммиак, взаимодействуя с ним, образует монохлорамин, а затем индофенол , имеющий характерное синее окрашивание:



синее окрашивание

3. Реакции электрофильного замещения:

3.1. При добавлении бромной воды наблюдается ее обесцвечивание в результате образования бромпроизводных:



желтоватый

3.2. Образование азокрасителя с солями диазония: навеску лекарственного вещества растворяют в 5% Na2CO3 и приливают соль диазония, появляется красное окрашивание:



красное окрашивание

4. У фторурацила и фторафура подтверждают наличие связанного фтора после минерализации.

4.1. При сухой минерализации навеску лекарственного средства прокаливают со смесью для спекания (натрия и калия карбонат и калия нитрат 1:1), остаток растворяю в воде и приливаюи хлорид кальция, выпадает белый осадок фторида кальция:

2F− + CaCl2→CaF2↓ + Cl−

белый

4.2. При сжигание в атмосфере кислорода фторид-ионы, поглощенные раствором перексида водорода, обесвечивают раствор тиоцианата железа(III) или при добавлении к раствору с фторид-ионами красного раствора цирконийализаринового комплекса, раствор становится желтым:

NaF + Fe(SCN)3→ Na3[FeF6] + 3NaSCN

красный бесцветный



красный желтый

**Испытания на чистоту**

Фторурацил – не должно быть примеси метилтиофторурацила и тиофторурацила (ТСХ), примесь урацила (доп) определяют ВЭЖХ, примесь фторид-ионов (доп) – с помощью фторселективного электрода. По силе кислотных свойств препараты группы урацила уступают угольной кислоте,поэтому соприкосновение растворов натриевых солей производных урацила с углекислым газом воздуха может привести к образованию нерастворимых кислотных форм и, следовательно, к нарушению прозрачности растворов. В связи с этим проводится контроль прозрачности.

**Количественное определение**

1. Кислотно-основное титрование в неводных средах, фторурацил титруют метилатом натрия CH3ONa, среда – диметилформамид, индикатор – тимоловый синий, титруют до голубого окрашивания, fэкв(фторурацил)=1, || к.о.



Метилурацил титруют гидроксидом натрия в смеси метанола и бензола, среда – диметилформамид, индикатор – тимоловый синий, титруют до голубого окрашивания, fэкв(метилурацил)=1, || к.о.



2. Косвенный метод нейтрализации. Лекарственное средство растворяют в воде при нагревании и добавлении сульфата натрия (улучшает растворимость – солевой эффект!), добавляют рассчитанное количество серебра нитратадля получения дизамещенной серебряной соли (для тегафура–однозамещенной). Выделенную азотную кислоту титруют щелочью по феноловому красному до красного окрашивания, fэкв(фторурацила, метилурацила)=1/2, fэкв(тегафура)=1:



3. Обратная броматометрия. KBrO3 + 5KBr + 6HCl→Br2 + 6KCl + 3H2O



Индикатор – крахмал, добавляется в конце титрования, fэкв(фторурацила, метилурацила, тегафура)=1/2, паралельно проводят контрольный опыт.

4. Физико-химические методы.

**Работу с фторпроизводными проводят под тягой в резиновых перчатках и головном уборе, защищающем от пыли, иногда одевают противогаз или респиратор!**

**Хранение**

Фторурацил, тегафур– список А, метилурацил – список Б, в хорошо укупоренной таре, сухом, защищенном от света месте. Кислотные формы достаточно устойчивы, натриевые соли гидролизуются под действием влаги и углекислого газа воздуха.

**Применение**

Данные лекарственные средствав кислотной форме применяются в пероральных лекарственных формах, в солевой – в растворах для инъекций и инфузий.Фторурацил(5% р-р) итегафур (4% р-р) в виде натриевых солей – противоопухолевые средства (при злокачественных опухолях желудка, желудочно-кишечного тракта), метилурацил (таблетки500 мг) – стимулятор лейкопоэза, при лучевых поражениях кожи, ожогах, вялозаживающих ранах.

аствора для инъекций.