

**Барбитуровая кислота: строение, кето-
енольная и лактим-лактаманная
таутомерия; её производные, -
барбитураты, их применение в медицине.
Гидроксипурины: гипоксантин, ксантин,
мочевая кислота: строение, биороль.**

Выполнила:
студентка 1 курса 11 группы
лечебного факультета
Керимова Эсмер Э.к.

«Барбитуровая кислота и ее производные: строение, применение»

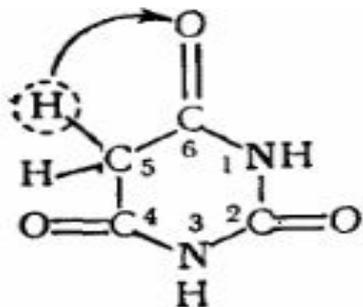
I. Введение

Большинство лекарственных средств с сильно выраженным снотворным эффектом принадлежит к группе производных барбитуровой кислоты.

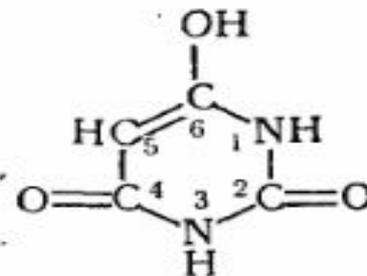
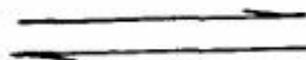
Барбитуровая кислота - кристаллическое вещество с температурой плавления 245°. Растворяется в Холодной воде и особенно легко в горячей. При охлаждении из горячих водных растворов выпадает в виде кристаллов, по форме напоминающих лиру (лира по-гречески барбитос).

Атомы водорода метиленовой группы в положении 5 являются очень подвижными и способны легко замещаться радикалами, бромом, остатком азотистой кислоты и др. Замещением водорода в группе CH_2 различными радикалами было синтезировано большое количество барбитуратов: барбитал (первый барбитурат, полученный синтетически в 1881 г.), фенобарбитал, барбамил, гексенал и др. В медицинской практике из большого числа производных барбитуровой кислоты применяются, лишь немногие.

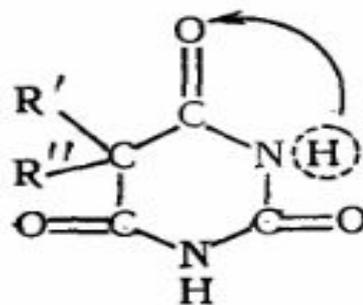
Барбитуровая кислота и в несколько меньшей степени ее производные обладают кислотными свойствами. Это объясняется тем, что в водных растворах барбитуровая кислота существует в нескольких таутомерных формах:



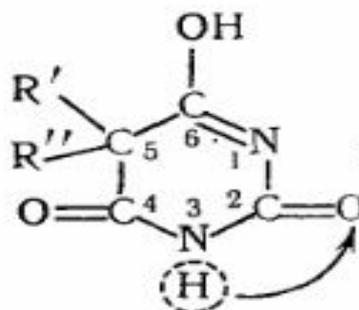
Кетонная форма



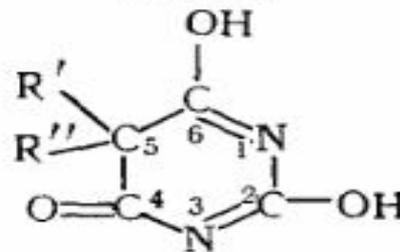
Ациформа (енольная форма)



Амидная форма



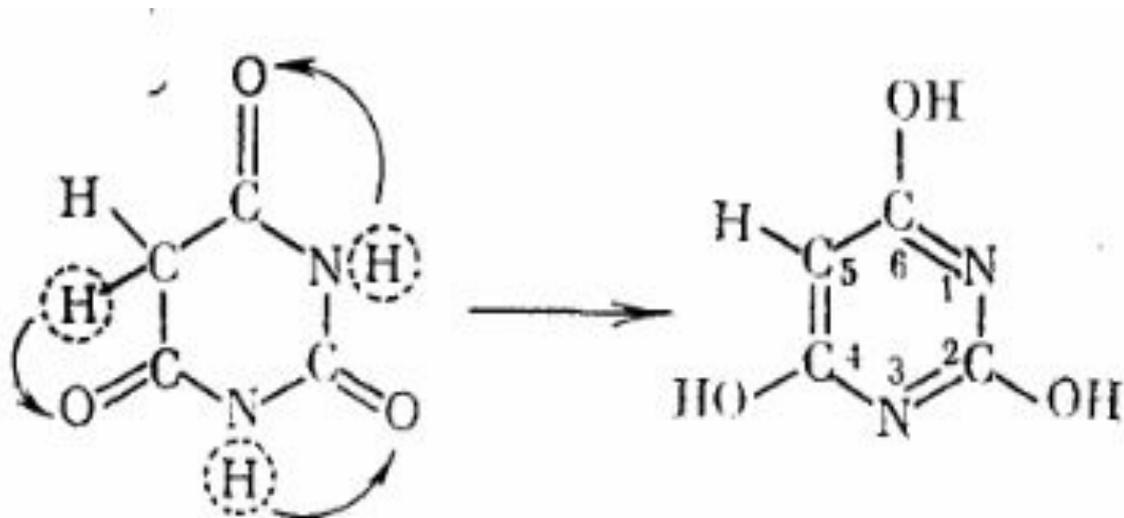
Имидольная форма



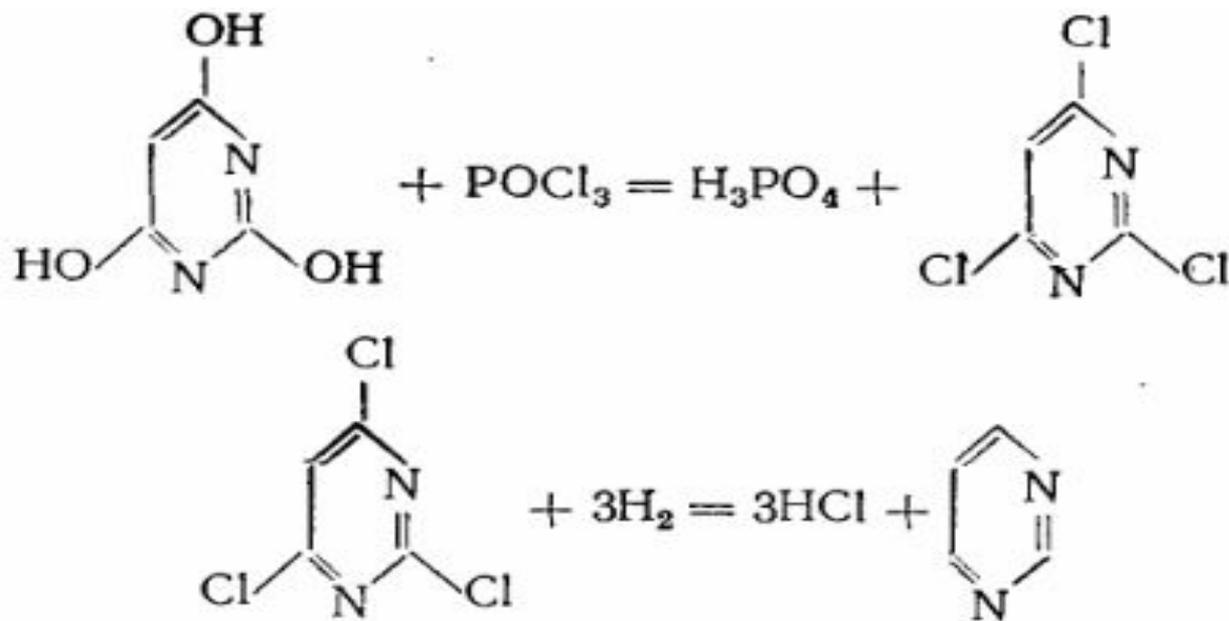
Диимидольная форма

Наличие нескольких таутомерных форм зависит от значения рН среды. Так, при рН 1,0 все барбитураты находятся в водном растворе в виде кетонной формы; при рН 9,8-10,5 - в виде моноимидольной формы и при рН 13-14 - в виде диимидольной формы.

При определенных условиях все три карбонильные группы в барбитуровой кислоте могут быть превращены в **енольные**:



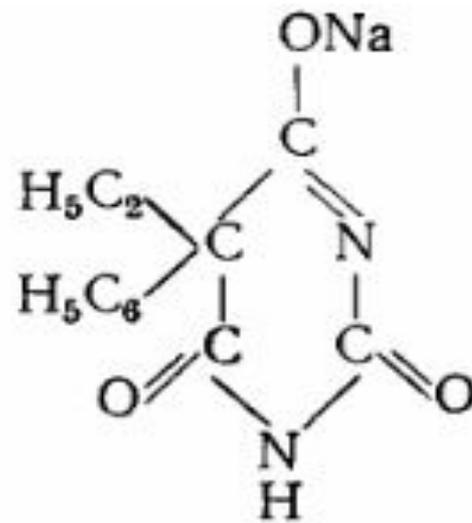
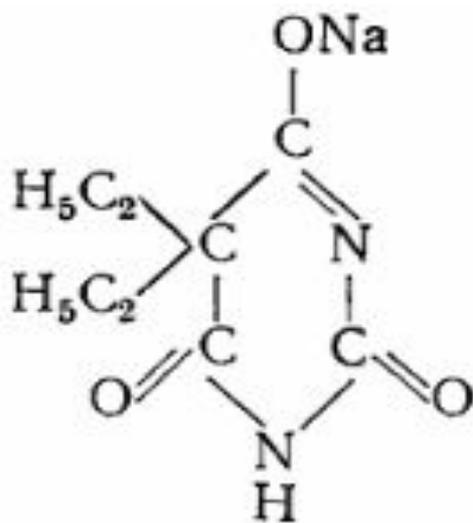
При взаимодействии с POCl_3 при температуре $130-140^\circ$ полученный **2,4,6-триоксипиримидин** может быть переведен в **2,4,6-трихлорпиримидин**, а затем восстановлен водородом (цинковая пыль в кислой среде) в **пиримидин**:



Такое превращение сближает **барбитуровую кислоту и ее производные** с производными пиримидина и объясняет химизм одной из аналитических реакций на наличие барбитуратов - реакцию получения мурексида.

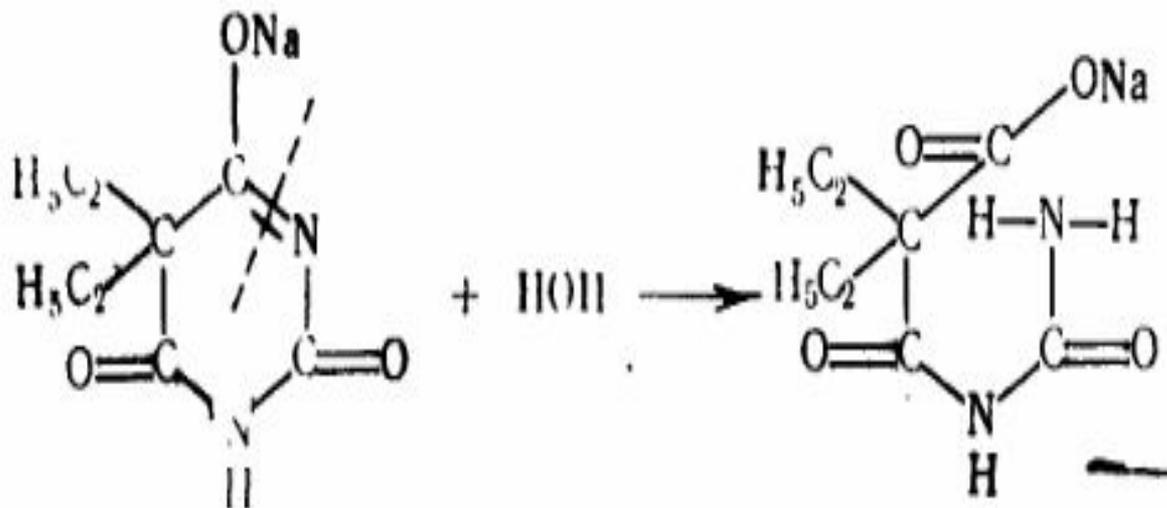
Группа OH в ациформе барбитуровой кислоты напоминает по своим свойствам фенольный гидроксил. **Водород этой группы способен отщепляться в виде иона** и обуславливает кислотные свойства барбитуровой кислоты.¹

Производные барбитуровой кислоты также способны к **енолизации**, хотя и в меньшей степени (отсутствие метиленовой группы с подвижными атомами водорода). Этим свойством объясняется тот факт, что **барбитал (5,5-диэтилбарбитуровая кислота)** и **фенобарбитал (5,5-фенилэтилбарбитуровая кислота)** обладают в водных растворах слабокислой реакцией на лакмус, кислой реакцией на метиловый красный и дают солеобразные соединения: **барбитал-натрий** и **фенобарбитал-натрий**.

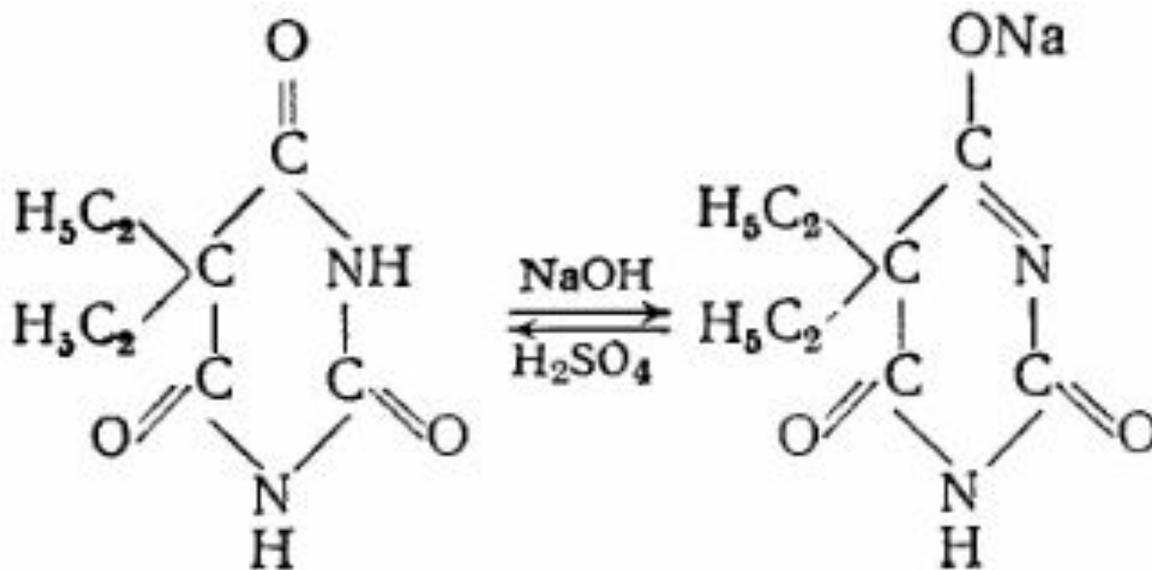


Натриевые производные барбитуратов не отличаются прочностью. Вследствие гидролиза водные растворы имеют щелочную реакцию по **фенолфталеину**.

При нагревании **натриевых производных барбитуровой** кислоты и даже просто при длительном стоянии этих растворов может произойти **разрыв кольца** и **разрушение барбитурата**:



Свойства барбитуровой кислоты и ее производных к кетоенольной таутометрии и способность при экстрагировании переходить в кислое хлороформное извлечение и не извлекаться из щелочных растворов используются в аналитической практике, например при очистке кислых хлороформных вытяжек:



Кетонная форма барбитала, экстрагируемая органическим растворителем

Енольная форма барбитала, не экстрагируемая органическим растворителем

По физическим свойствам все интересующие в настоящее время токсикологию барбитураты являются **твердыми**, в большинстве случаев **кристаллическими порошками без запаха, горького вкуса**.

В табл. 6 приведены некоторые данные о барбитуратах, представляющих наибольший токсикологический интерес.

Все барбитураты хорошо растворяются в щелочах, как едких, так и углекислых. В концентрированной серной кислоте барбитураты растворяются, давая бесцветные растворы, за **исключением фанадорма (циклобарбитала - этилциклогексенилбарбитуровая кислота)**, растворяющегося в серной кислоте с красным окрашиванием. При разбавлении сернокислых растворов водой барбитурат выпадает в виде осадка; форма кристаллов часто бывает специфична только для определенного вида барбитурата и представляет поэтому большой интерес для токсикологической и аналитической химии. Большинство барбитуратов хорошо **растворимы в этилацетате, эфире, хуже в хлороформе, этиловом и метиловом спиртах**.

При продолжительном кипячении со щелочами или сплавлении с ними все барбитураты разлагаются, выделяя **при этом NH_3** . При охлаждении и последующем подкислении минеральной

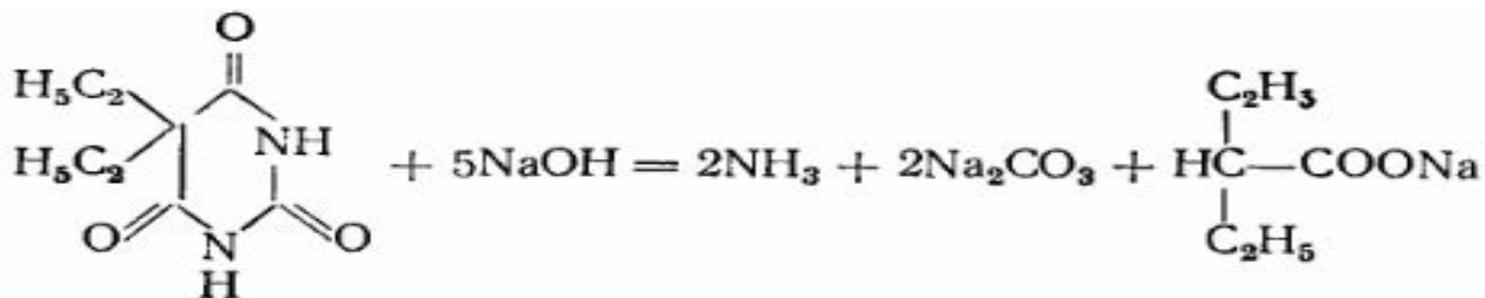
Таблица 6

Свойства токсикологически важных барбитуратов

Название препарата	Физические свойства	Температура плавления кислотной формы	Растворимость в				Высшая доза	
			воде	спирте	хлороформе	эфире	разовая	суточная
Барбитал, -веронал-5,5-диэтилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Водные растворы обладают кислой реакцией по метиловому красному	189—192°	Холодной 1:170, кипящей 1:15	1:14	1:75	1:35—1:40	0,5 г	1,0 г
Барбитал-натрий - мелинал-5,5-диэтилбарбитурат натрия	Белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Водные растворы обладают щелочной реакцией по фенолфталеину	189—192°	Холодной 1:5, горячей 1:25	1:600		Практически нерастворим	0,5 г	1,0 г
Фенобарбитал—5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок, слабогорького вкуса, без запаха. Насыщенные водные растворы дают кислую реакцию по метиловому красному	174—178°	Холодной 1:1100, кипящей 1:40	1:10	1:40	1:13—1:15	0,2 г	0,5 г

Барбамил — 5-изоамил-5-этилбарбитурат натрия	Белый аморфный порошок без запаха. Гигроскопичен	153—159°	Холодной 0,64:100	Растворим легко	Мало растворим	Практически нерастворим	0,3 г	0,6 г
Гексенал — 1,5-диметил-5-циклогексен Г-ил) барбитурат натрия	Белая пенообразная масса, расплывающаяся на воздухе, слабгорького вкуса, без запаха	143—147°	Растворим легко	Растворим легко	Практически нерастворим	Практически нерастворим	1,0 г (в венту)	1,0 г (в венту)
Этамивал-натрий — 5(1-метилбутил)-5-этилбарбитурат натрия	Белый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха	127—133°	То же	То же	Практически нерастворим	Практически нерастворим	0,3 г	0,6 г
Бутобарбитал (неонал) — 5-этил-5-бутилбарбитуровая кислота	Белый кристаллический порошок или белые гранулы слабгорького вкуса, без запаха	124—128°	Холодный 1:300 1:250	1:1 до 1:5	1:3	1:10	Входит в состав драже беллонд (30 мг на 1 драже)	
Бензонил-1-бензонил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота	Мелкокристаллический порошок со слабым своеобразным запахом	134—137°	Практически нерастворим	Трудно- растворим	Хорошо- растворим	Хорошо растворим	0,3 г	1,0 г

кислотой выделяется **угольный ангидрид** и соответствующая **органическая кислота**:

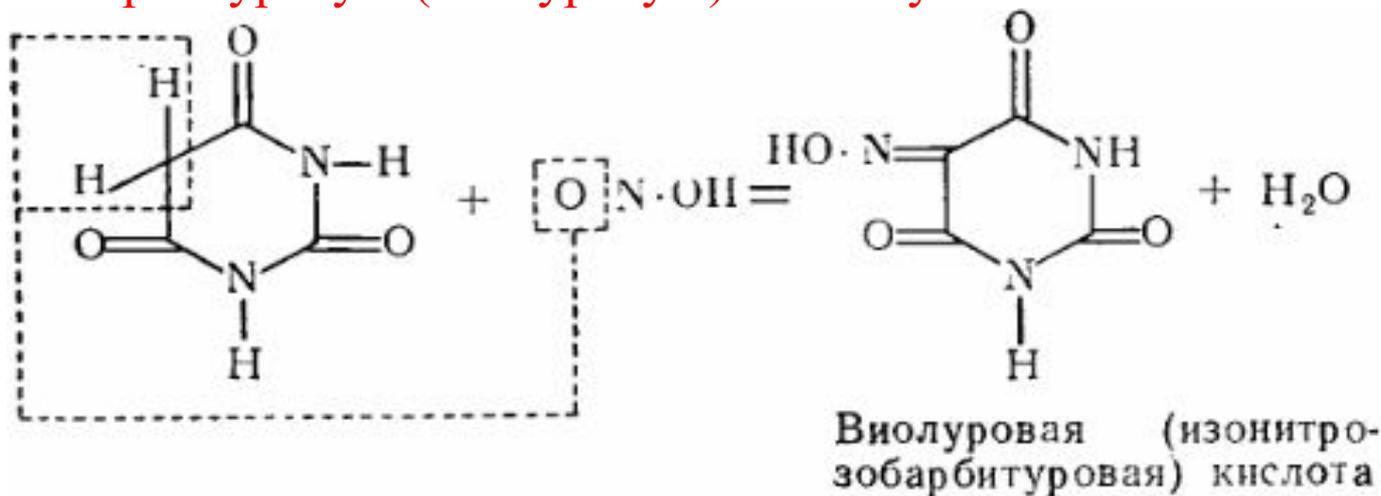


Образующаяся при разложении **барбитала диэтилуксусная** кислота определяется **по характерному запаху**.

Продуктом разложения **фенобарбитала** является **фенилэтилуксусная кислота, барбамила-этил-изоамилуксусная кислота**. Продукты разложения различных барбитуратов часто обладают похожим запахом, что ограничивает возможность использования этого свойства барбитуратов для **аналитических целей**.

Одним из характерных свойств всех барбитуратов является их способность возгоняться без разложения, что используется иногда в **аналитической практике** как в целях **очистки**, так и **для идентификации отдельных производных**.

Барбитуровая кислота легко конденсируется с **азотистой кислотой**, давая **изонитрозобарбитуровую (виолуровую) кислоту**:



Виолуровая кислота относится к сильным кислотам. Константа диссоциации $e e 1,99 \cdot 10^{-5}$. Со щелочами она дает ряд изомерных солей, интенсивно окрашенных в различные цвета (**от желтого до фиолетового**). С солями железа дает интенсивно синие растворы. Реакция взаимодействия барбитуровой кислоты с азотистой кислотой положена в основу метода колориметрического определения производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислот.

Очистка кислого хлороформного извлечения от сопутствующих веществ может быть осуществлена: а) **путем экстракции**; б) **возгонкой**; в) с применением **хроматографии в тонком слое**.

Экстракционный метод основан на способности барбитуратов в **имидной форме** практически не растворяться в **органических растворителях** и сравнительно легко переходить в органический слой в **кетонной форме**.

Возгонка применяется только при больших количествах барбитурата. Для возгонки часть остатка помещают на предметное стекло. На него же кладут стеклянное кольцо диаметром **около 1,5-2 см** и высотой не **более 1 см** с хорошо притертыми краями (**газовая камера**). Газовую камеру закрывают вторым предметным стеклом, охлаждаемым сверху ватным или бумажным влажным тампоном. При нагревании нижнего стекла происходит возгонка барбитурата. Возгон осаждается на нижней поверхности верхнего стекла. Его исследуют под микроскопом и химическими реакциями.

Широкое распространение среди методов очистки барбитуратов к настоящему времени **приобрели хроматографические** методы и, в частности, хроматография в тонком слое. Последняя **для химикотоксикологического анализа** с успехом применяется за рубежом. В нашей стране вопросам применения хроматографии в тонком слое для очистки, разделения барбитуратов, отделения их от метаболитов и предварительной идентификации посвящены работы Н. В. Кокшаровой, Е. В. Ме-телевой, Г. Ф. Лозовой, А. В. Беловой и И. В. Волковой и др.

Чаще всего для очистки барбитуратов используют сочетание экстракции с хроматографией в тонком слое. Например, применяют **реэкстракцию барбитуратов** из «кислой» хлороформной вытяжки в 0,1 н. раствор едкого натра, а затем после подкисления до pH 2,0 соляной кислотой вновь в хлороформный слой (2 порции по 20 мл). Хлороформные вытяжки объединяют, доводят (в мерной колбе) до 50 мл и подвергают качественному и количественному анализу **после хроматографирования** в тонком закрепленном слое силикагеля **КСК** на пластинках размером **9Х12 см**.

Система растворителей: хлороформ -н. **бутанол - 25% аммиак 70:40:5**. **Длина пробега фронта растворителя-10 см; время хроматографирования 45-60 минут.**

Для предварительного обнаружения барбитуратов 2 мл хлороформной вытяжки **упаривают до 0,25** мл и количественно наносят в виде точки на стартовую линию хроматографической пластинки. На расстоянии 2 см от этой точки на ту же стартовую линию наносят по 0,02 мл (20 мкг) **метаноловых растворов барбитала, фенобарбитала и этаминала натрия** - свидетели (метчики). Обнаружение на пластинке производят опрыскиванием 0,01% раствором дифенилкарбазона в хлороформе, а затем 5% раствором HgSO_4 **красно- или сине-фиолетовые** пятна в зоне расположения барбитуратов¹.

Реакция взаимодействия барбитуратов с солями ртути и **дифенилкарбазоном** имеет отрицательное **судебно-химическое значение**, т. е. при отсутствии на хроматограмме **красно- или синефиолетовых** пятен дальнейшее исследование на барбитураты не производят. При получении пятен и соответствующем значении **Rf** проводится повторное хроматографирование больших объемов хлороформных экстрактов из кислых растворов для дальнейшего качественного обнаружения барбитурата и его количественного определения (табл. 7).

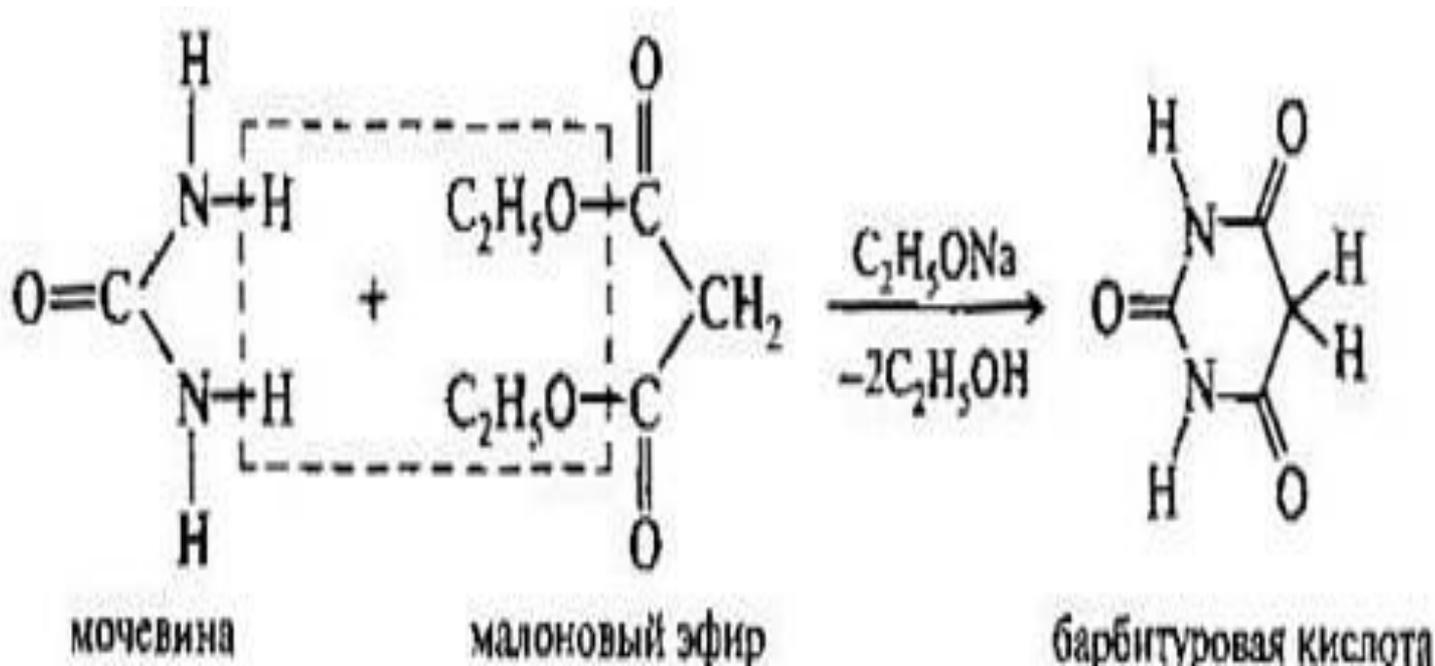
Т а б л и ц а 7
Значение Rf барбитуратов

Название барбитурата	Значение Rf
Барбитал	0,7—0,75
Фенобарбитал	0,49—0,55
Этаминал	0,94—0,96
Барбамил	0,85—0,92
Бутобарбитал	0,78—0,85
Гексенал	0,95

Для качественного анализа 10-20 мл хлороформного извлечения упаривают до 0,5 мл и наносят на новую хроматографическую пластинку в виде полосы длиной 3-4 см. Метчик 0,5-2 мл извлечения.

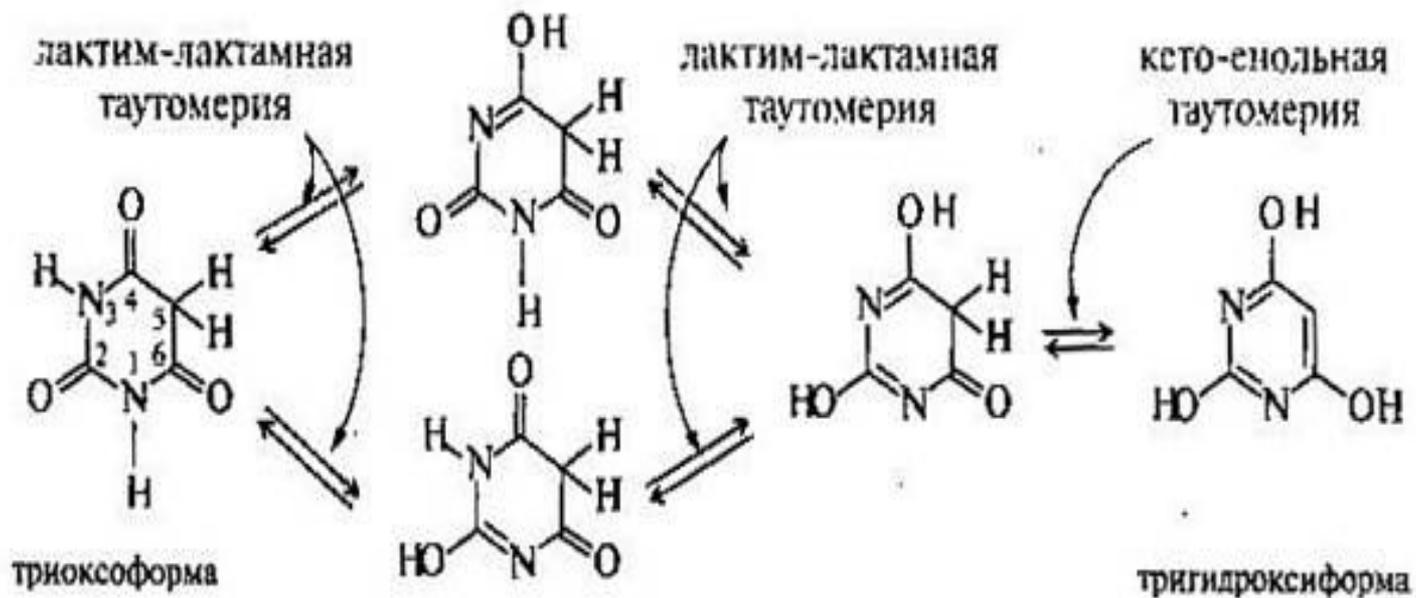
Хроматографируют при описанных выше условиях. Часть пластинки с метчиком проявляют 0,02% раствором дифенилкарбазона и сульфата ртути. С другой половины пластинки параллельно проявленным пятнам снимают участок сорбента площадью 4-5 см², на фильтре промывают 5 мл смеси спирта и эфира в соотношении 1 : 1 и подвергают исследованиям на тот или иной барбитурат (ориентирует предварительное исследование и соответствующее значение Rf) микрокристаллическими реакциями. Для количественного определения барбитурата аналогичным путем подвергают хроматографированию 5-10 мл хлороформного раствора, с той только разницей, что элюирование производится 2 раза по 10 мл (настаивание 5 минут) боратным буфером рН 10,0 (для внутренних органов трупа). Элюаты отфильтровывают под вакуумом, доводят буфером до объема 25 мл и исследуют спектрофотометрически .

1. Присутствие гидроксильных групп придает соответствующим производным пириимидина кислотные свойства. Особенно сильные кислотные свойства проявляет **2,4,6-тригидроксипириимидин** — барбитуровая кислота. Барбитуровая кислота представляет собой циклический уреид **малоновой кислоты**. Она может быть получена при взаимодействии **малонового эфира** с мочевиной в присутствии **этоксид натрия**.

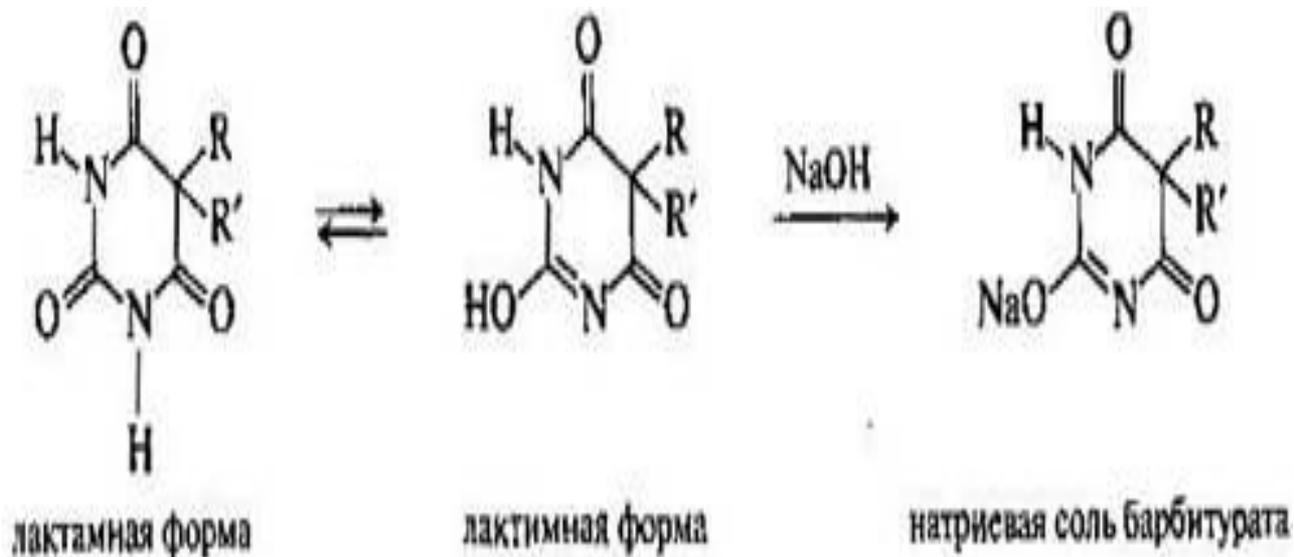


Для барбитуровой кислоты характерны два типа таутомерии — лактим-лактаманная и **кето-енольная**. Ниже приведены несколько из различных **возможных таутомерных форм барбитуровой кислоты**.

Таутомерные формы барбитуровой кислоты



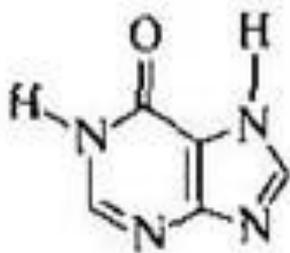
Большую роль в качестве снотворных и противосудорожных средств играют **5,5-дизамещенные** производные барбитуровой кислоты, так называемые **барбитураты**. Их получают аналогично барбитуровой кислоте, используя **дизамещенные эфиры малоновой кислоты**. Для барбитуратов возможна только лактим-лактаминная таутомерия. Они легко образуют **водорастворимые** соли с одним эквивалентом щелочи.



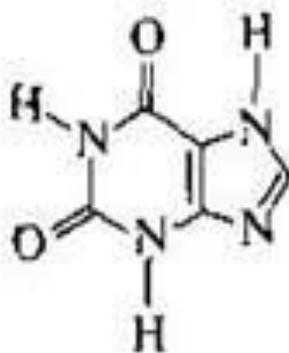
Примерами барбитуратов служат **5,5-диэтилбарбитуровая кислота - барбитал (веронал)**, ее натриевая соль, **барбитал-натрий**; **5-фенил-5-этилбарбитуровая кислота, фенобарбитал (люминал)**.

2. Гидроксипурины. **6-гидроксипуриин (6-оксопуриин)** или гипоксантин, а также **2,6-дигидроксипуриин (2,6-диоксопуриин)** или ксантин и **2,6,8-тригидроксипуриин (2,6,8-триоксопуриин)** или мочева кислота — образуются в организме при метаболизме нуклеиновых кислот. Ниже они изображены в **лактамной форме**, в которой находятся в кристаллическом состоянии.

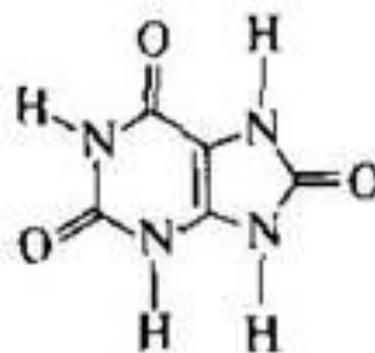
Гидроксипурины



ГИПОКСАНТИН

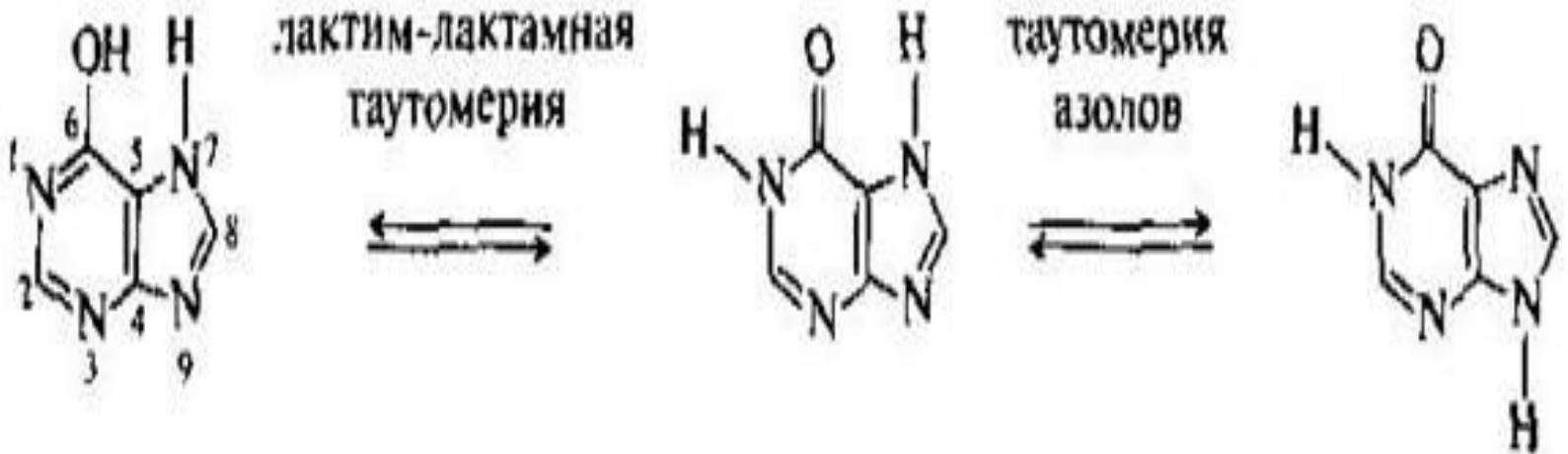


КСАНТИН

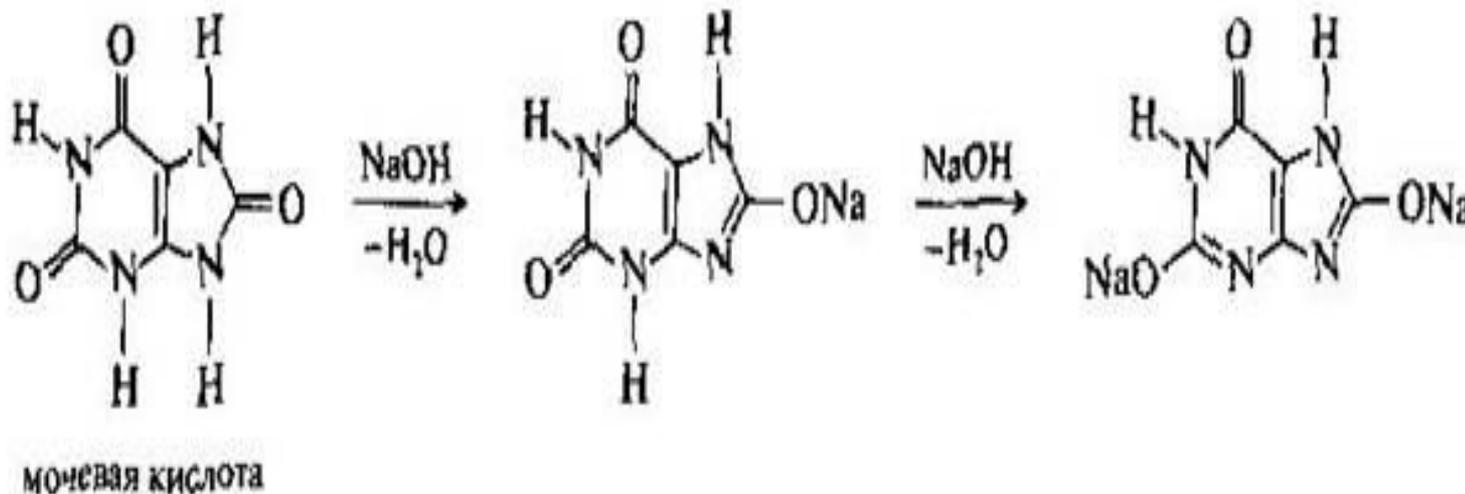


МОЧЕВАЯ КИСЛОТА

У гидроксипуринов возможна как **лактим-лактаманная таутомерия**, так и таутомерия **азолов**, т. е. миграция атома водорода между атомами азота в положениях **7 и 9** имидазольного кольца, по аналогии с **имидазолом**.



Мочевая кислота — конечный продукт метаболизма пуриновых соединений в организме. Она выделяется с мочой в **количестве 0,5—1 г** в сутки. **Мочевая кислота двухосновна**, плохо растворима в воде, но легко растворяется в щелочах, образуя соли с одним или двумя эквивалентами щелочи (**приведено вероятное строение солей**).



Соли мочевой кислоты называют **уратами**. При некоторых нарушениях в организме они откладываются **в суставах**, например при **подагре**, а также в **виде почечных камней**. В результате нагревания мочевой кислоты с азотной кислотой с последующим добавлением **аммиака** к охлажденной реакционной смеси появляется интенсивное **фиолетовое окрашивание**. Это используется для качественного обнаружения соединений, содержащих **пуриновое ядро (мурексидная реакция)**. По химическому поведению **ксантин и гипоксантин** в значительной степени аналогичны мочевой кислоте. Они **амфотерны** и образуют соли с **кислотами и щелочами**. **N-метилзамещенные** производные ксантина относятся к **алкалоидам**.

Спасибо за внимание!