

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

---

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ -  
ПРОИЗВОДНЫЕ  
БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

IV курс VII СЕМЕСТР

Занятие 5

Волгоград, 2023

Дисциплина  
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

IV курс VII СЕМЕСТР  
ЗАНЯТИЕ № 5

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ -  
ПРОИЗВОДНЫЕ  
БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

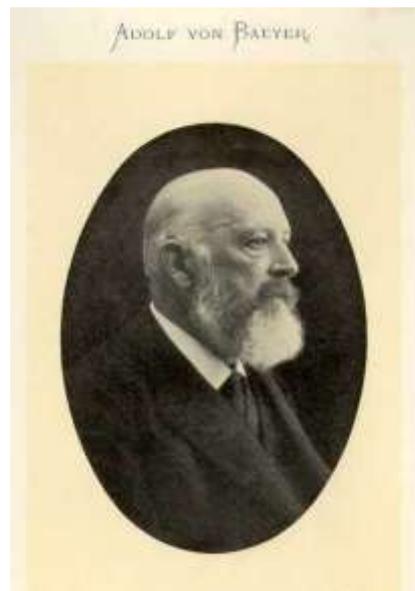
КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Барбитураты. Строение, зависимость «структура – активность».
2. Барбитал, барбитал-натрий. Получение и фармацевтический анализ.
3. Противосудоржный лекарственный препарат – фенобарбитал.
4. Гексенал – препарат снотворного и наркотического действия.
5. Тиопентал-натрий – препарат наркотического и снотворного действия

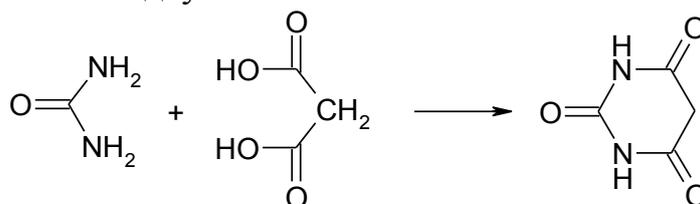
## БАРБИТУРАТЫ

Применение химических веществ в качестве лекарственных средств осуществлялось уже в античной и средневековой медицине (Гиппократ, Гален, Авиценна). Возникновение фармацевтической химии обычно связывают с именем Парацельса (способствовал внедрению химических препаратов в медицину) и последующими открытиями лечебного действия химических соединений и элементов, а также с работами М. В. Ломоносова и его школы по способам получения и методам исследования качества лекарственных средств.

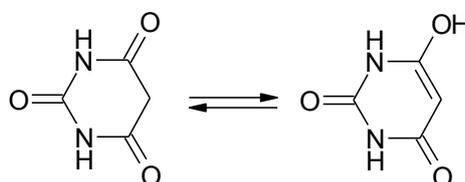
Много успокоительных препаратов, включая хлороформ, хлоралгидрат и паральдегид, были введены в медицину в девятнадцатом столетии. Действительно значимым поворотом было открытие барбитуратов в 1862 году. Первый барбитурат был открыт в лабораториях Бауэра в Мюнхене. Барбитураты были найдены среди многих других веществ в моче, и как считают многие, Бауэр назвал их в честь женщины по имени Барбара, которая представляла образцы мочи (ураты Барбары, Барбитураты). Другие утверждают, что препарат получил свое название по имени дня, когда он был открыт, то есть, Дня Святой Барбары.

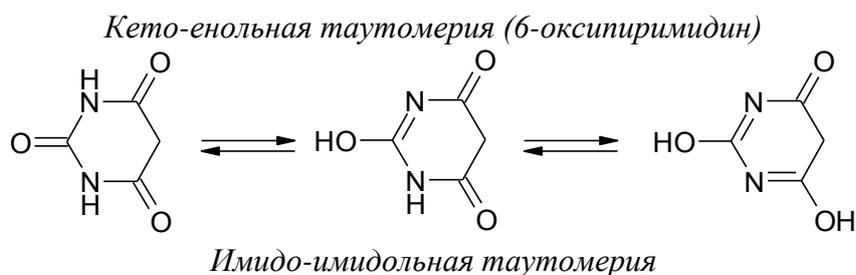


Барбитуровая кислота представляет собой циклический уреид—продукт конденсации мочевины с двухосновной малоновой кислотой:

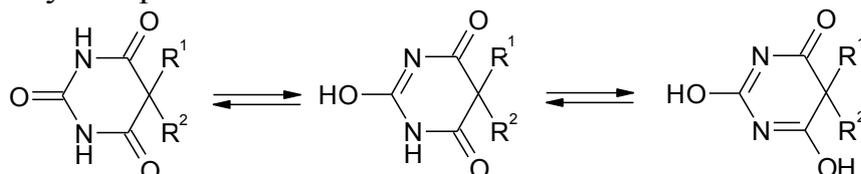


Барбитуровая кислота может быть легко превращена в пиримидин, чем устанавливается ее принадлежность к этому гетероциклу. Кислые свойства барбитуровой кислоты обусловлены тем, что водороды имидной (—NH—) и метиленовой групп, находящихся по соседству с карбонильными группами, под их влиянием приобретают большую подвижность и могут замещаться металлами с образованием солей. Таким образом, в случае барбитуровой кислоты может проявляться таутомерия, как кетоенольная (за счет водородов метиленовой группы), так и имидоимидольная (за счет водородов имидных групп):





В случае же производных барбитуровой кислоты, когда водороды метиленовой группы замещены на радикалы, возможна только имидо-имидольная таутомерия:



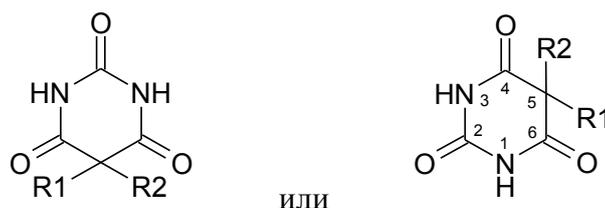
Енольная форма барбитуровой кислоты и ее производных и обуславливает их кислый характер. При этом следует отметить, что в отличие от барбитуровой кислоты ее производные в водных растворах почти не диссоциируют, в присутствии же гидроксильных ионов они диссоциируют как кислоты и способны образовывать с металлами соли.

Барбитуровая кислота и ее соли не обладают лечебным действием и поэтому не являются лекарственными препаратами. Но способность водородов метиленовой группы замещаться на различные органические радикалы позволяет получать большое количество производных этой кислоты (*барбитуратов*), которые с успехом используются в медицине как лекарственные средства, обладающие снотворным и наркотическим действием.

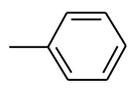
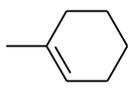
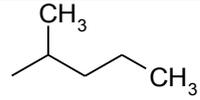
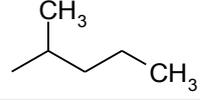
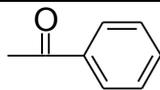
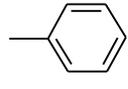
Барбитураты впервые были введены в медицинскую практику в 1903 году, когда барбитал получил рыночное название «*веронал*». Вскоре препарат стал часто использоваться в качестве успокоительного и в качестве первого снотворного средства. Использование барбитуратов в медицине активно происходило до 1960-х годов, но заметно снизилось в последующие годы. Барбитураты имели способность вызывать сон и бороться с тревожным состоянием — это объясняло их преобладание на рынке. Однако при длительном применении они вызывали привыкание и лекарственную зависимость, что привело к постепенному отказу от их назначения в пользу более безопасных препаратов.

Сейчас класс препаратов, названных барбитуратами, насчитывает более двух тысяч различных соединений, хотя сегодня в медицинских целях преимущественно используется только около пятидесяти препаратов. Так как очень большое число барбитуратов до сих пор открываются, обычно их общие и конкретные названия оканчиваются суффиксом «*-ал*».

## Структуры препаратов — производных барбитуровой кислоты



Наиболее часто применяемые в медицине производные барбитуровой кислоты отечественного производства приведены в таблице:

	Заместитель				
	N <sup>1</sup>	C <sup>2</sup>	N <sup>3</sup>	C <sup>5</sup>	C <sup>5'</sup>
Барбитал	H	=O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Барбитал – Na	Na	-ONa	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
Фенобарбитал	H	=O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
Гексенал	CH <sub>3</sub>	-ONa	-	CH <sub>3</sub>	
Этаминал (нембутал)	H	=O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
Тиопентал – Na	H	-SNa	-	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
Бензонал		=O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

### Зависимость «структура-активность»

В результате поиска среди производных барбитуровой кислоты лекарственные средства, обладающие наибольшей физиологической активностью и наименьшей токсичностью, было синтезировано большое количество соединений. При этом установлен ряд закономерностей между химической структурой и действием барбитуратов на организм.

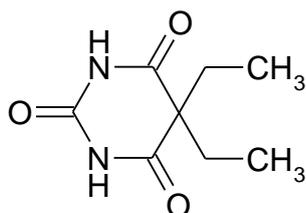
- Успокаивающим действием обладают производные барбитуровой кислоты, содержащие алкильные, арильные и другие радикалы в положении 5,5.
- Сила и продолжительность действия барбитурата увеличивается с увеличением до 5 – 6 углеродных атомов и заместителей в положении 5,5. Дальнейшее увеличение длины углеродной цепи приводит к появлению возбуждающего судорожного действия.
- Разветвление углеродной цепи, введение в неё непредельных связей, спиртового гидроксила, атома Hal (особенно Br<sup>-</sup>) углубляет фармакологический эффект.

- Увеличение действия барбитуратов, как правило, сопровождается сокращением длительности снотворного эффекта.
- Наличие одного фенильного радикала в положении 5 усиливает действие, не меняя его продолжительности, а введение второго фенильного радикала ослабляет снотворный эффект.
- Введение алкильного радикала в одну из имидных групп (положение 1,3) сокращает длительность действия препаратов, а замещение Н в положении 1 арильного радикала (например, остатком бензойной кислоты) придает препарату противосудорожное действие.
- Производные тиобарбитуровой кислоты (имеющие атом S в положении С<sup>2</sup>) оказывают более сильное, но кратковременное действие по сравнению с кислородными аналогами.

## БАРБИТАЛ

Barbitalum

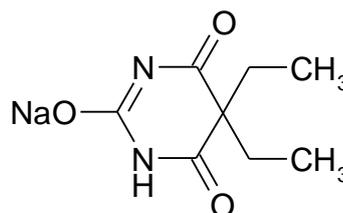
5,5-диэтилбарбитуровая кислота



## БАРБИТАЛ – НАТРИЙ

Barbitalum natrium

5,5-диэтилбарбитурат натрия



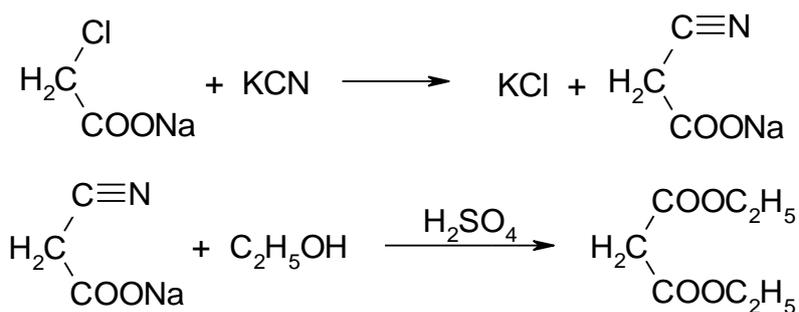
Барбитал (веронал) является одним из первых снотворных средств из группы производных барбитуровой кислоты. Он был впервые получен в 1881 г. и стал применяться в медицине с 1905 г.

### Получение

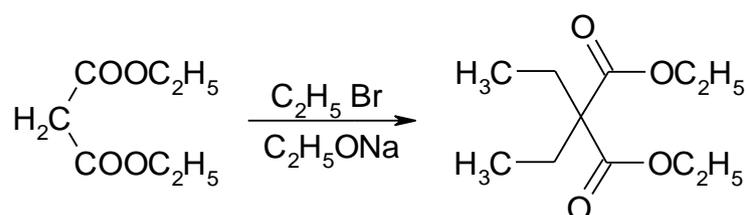
Производство барбитала состоит из следующих стадий:

- Получение диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты;
- Конденсация диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты с мочевиной;
- Очистка технического продукта.

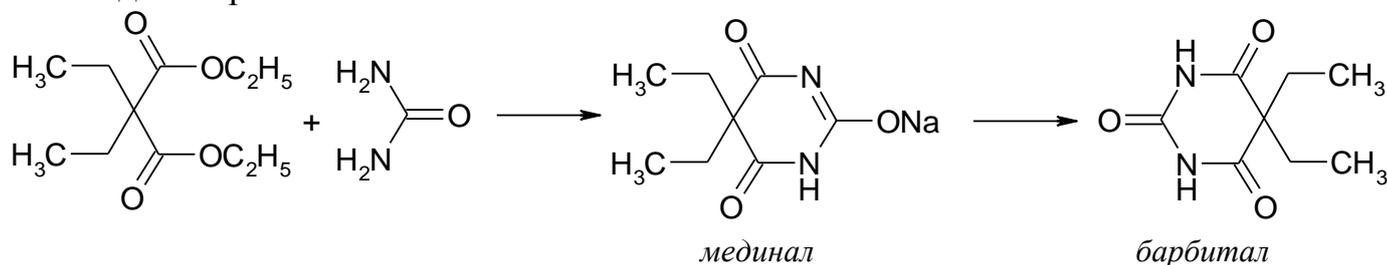
Обычно первым двум стадиям предшествуют две дополнительные операции: получение малонового эфира и получение алкоголята натрия, который служит необходимым конденсирующим агентом при синтезе барбитала. Исходным веществом для получения малонового эфира служит натриевая соль монохлоруксусной кислоты, которая при взаимодействии с цианидом калия дает натриевую соль циануксусной кислоты. Натриевая соль циануксусной кислоты омыляется серной кислотой в присутствии спирта, в результате получается диэтиловый эфир малоновой кислоты (малоновый эфир):



Далее необходимо водороды метиленовой группы малонового эфира последовательно заменить этильными радикалами. Эту операцию осуществляют действием бромистого этила в присутствии алкоголята натрия.



Конденсация полученного диэтилового эфира диэтилмалоновой кислоты с мочевиной проходит в присутствии алкоголята натрия (конденсирующий агент). В результате получается натриевая соль барбитала – *мединал*. Его подкисляют химически чистой соляной кислотой – выпадает осадок барбитала:



Технический продукт отсасывают, промывают водой и переходят к очистке технического барбитала. С этой целью барбитал растворяют при нагревании в дистиллированной воде с добавлением активированного угля, полученный раствор фильтруют в кристаллизатор и оставляют кристаллизоваться. Выпавшие кристаллы отсасывают, промывают дистиллированной водой, затем сушат и просеивают.

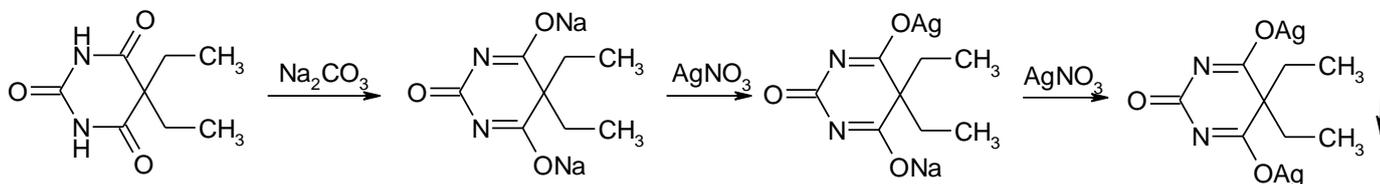
#### Физические свойства барбитала:

Барбитал представляет собой белый кристаллический порошок слабо горького вкуса, без запаха. Температура плавления 189 – 192°. Трудно растворяется в холодной воде, легче – в горячей, образуя жидкость с кислой реакцией. Являясь кислотой, барбитал растворяется в щелочах, легко растворяется в некоторых органических растворителях: спирте, эфире.

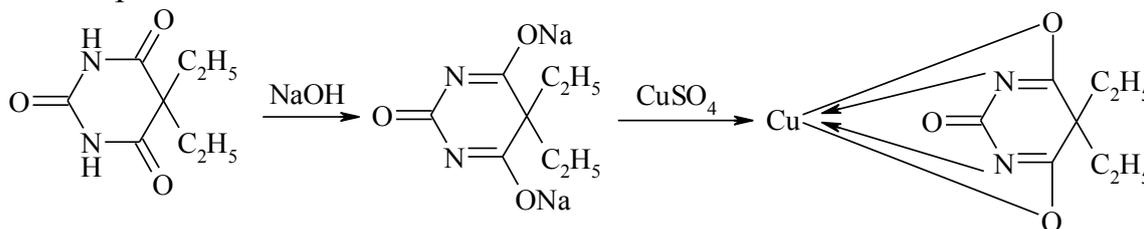
## Подлинность

### 1. Образование солей тяжелых металлов

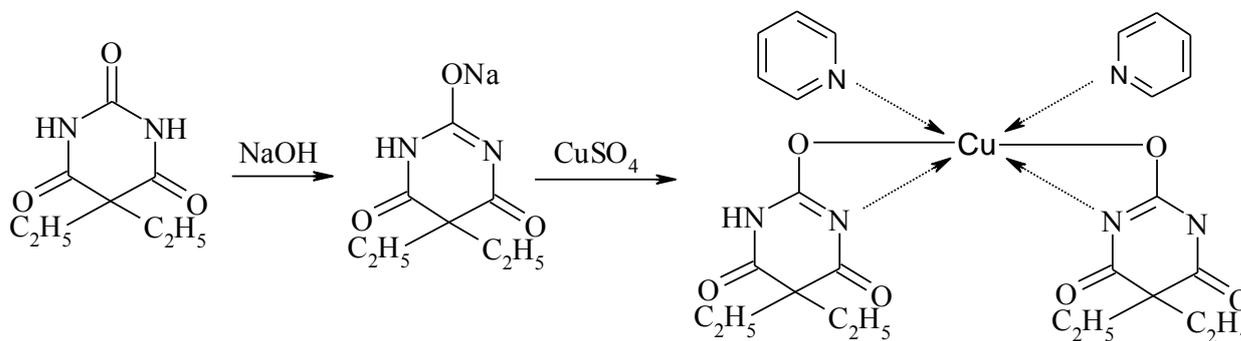
В присутствии карбоната натрия барбитал образует натриевые соли, а затем, при добавлении нитрата серебра образуется сначала растворимая однозамещенная серебряная соль, а в избытке реактива осадок двухзамещенной серебряной соли.



При добавлении сульфата меди образуется синее окрашивание и осадок красно-сиреневого цвета:



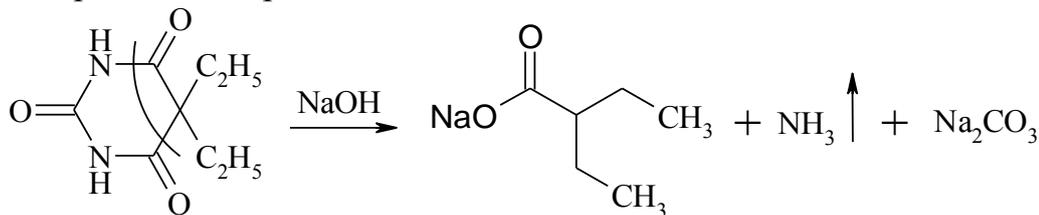
В присутствии пиридина образуется медно-пиридиновый комплекс красно-фиолетового цвета (может образовываться как однозамещенная соль, так и двухзамещенная):



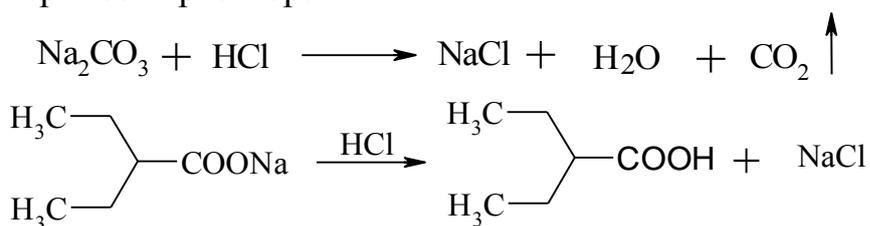
Если вместо меди сульфата взять хлорид кобальта, то, в присутствии хлорида кальция, образуется комплексное соединение сине-фиолетового цвета (структура аналогична медной соли).

## 2. Сплавление с едкими щелочами:

При сплавлении с едкими щелочами разрушается цикл с образованием аммиака (резкий запах и посинение мокрой красной лакмусовой бумаги) и карбоната натрия:



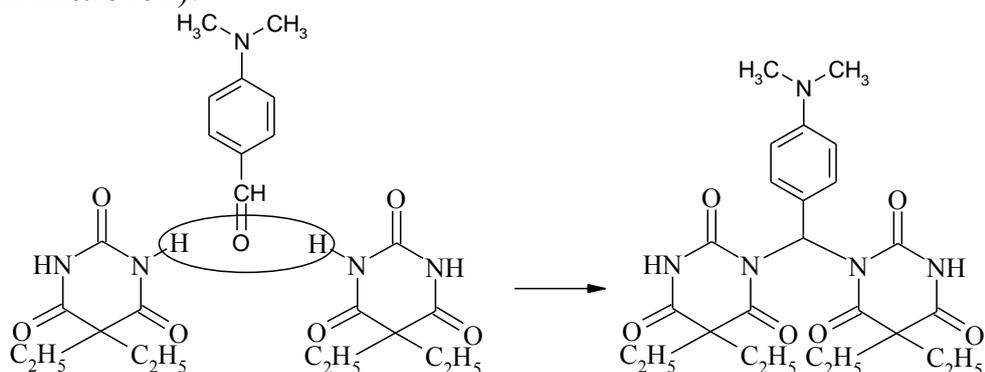
При последующем подкислении из карбоната натрия выделяется диоксид углерода (пузырьки), а натриевая соль нейтрализуется и ощущается специфический запах 2-этилмасляной кислоты, которая масляными каплями плавает на поверхности раствора:



### 3. Конденсация с п-диметиламинобензальдегидом

Отличающиеся по окраске продукты конденсации образует барбитал и их барбитал-натрий с альдегидами:

- С формальдегидом (в присутствии концентрированной серной кислоты) (желтый цвет);
- С раствором п-диметиламинобензальдегида (с концентрированной серной кислотой):



### 4. Реакция на пиридиновый цикл:

При взаимодействии барбитала с концентрированной серной кислотой и 1-2 каплями бихромата калия появляется стойкое зелёное окрашивание, а если вместо бихромата калия взять ванадат аммония и нагреть на водяной бане, то появляется стойкое травянисто-зелёное окрашивание, переходящее в голубое.

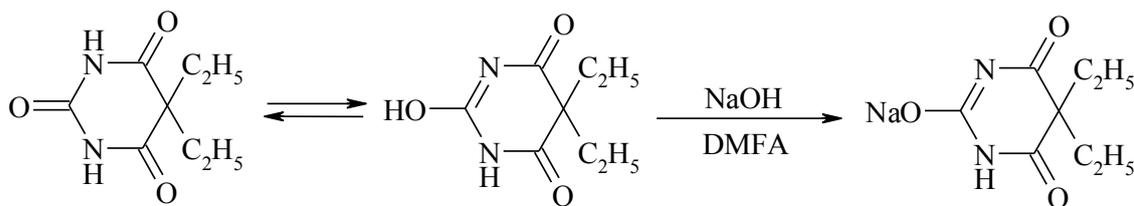
### 5. Солеобразование с алкалоидами

Благодаря кислотным свойствам барбитал может образовывать соли с алакалоидами (морфин, папаверин...)

## Количественное определение

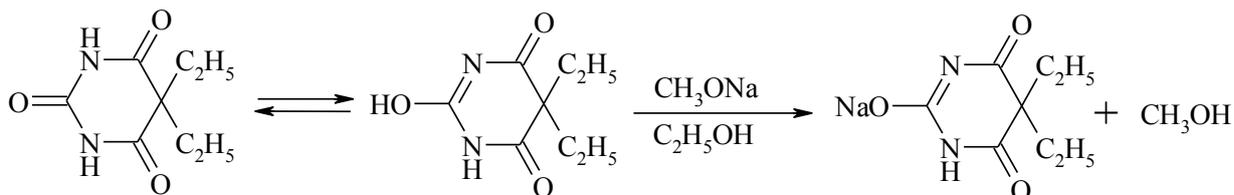
### 1. Метод нейтрализации в неводной среде.

Барбитал растворяют в смеси диметилформаида с бензолом и титруют 0,1 N раствора гидроксида натрия (в смеси метанола и бензола; индикатор тимоловый-синий). ДМФА усиливает кислотные свойства барбитала:



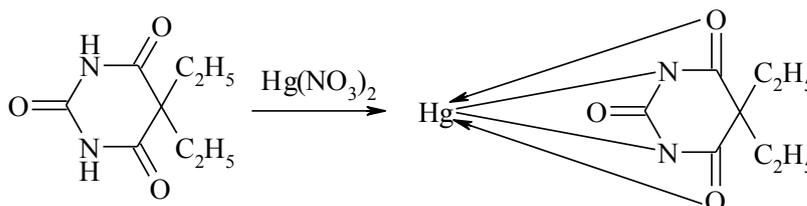
## 2. Титрование в неводной среде.

Рабочий раствор – метилат натрия, индикатор тимолфталеин. растворитель этанол или ацетон.

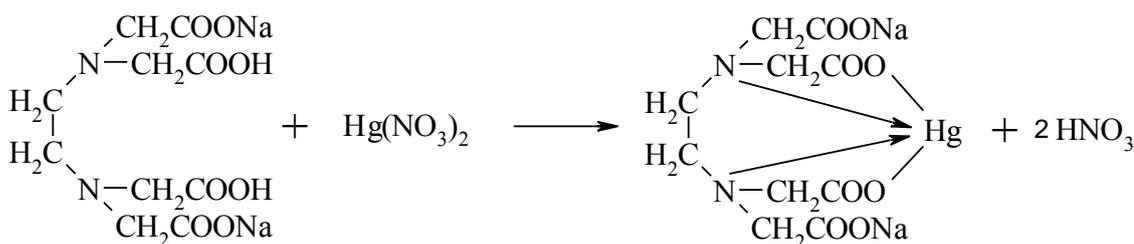


## 3. Меркуриметрический метод (обратное титрование).

Барбитал растворяют в этаноле, натрий-барбитал – в воде. В основе определения лежит реакция образования комплексной соли барбитала с нитратом ртути (II):



Осадок барбитурата ртути отфильтровывают, а избыток нитрата ртути оттитровывают трилоном Б: ди-натриевой солью этиледиаминтетрауксусной кислоты:

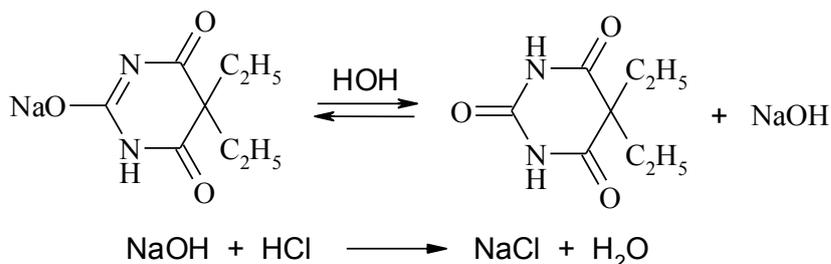


## 4. Аргентометрическое титрование

Аргентометрическим титрованием можно определять и барбитал и барбитал-натрий. Определение основано на образовании одно- и двузамещённых солей серебра

## 5. Ацидометрическое титрование Na-барбитала

Натриевые соли барбитуратов имеют в водной среде щелочную реакцию. Na-барбитал титруют 0,1M раствором соляной кислоты (индикатор метиловый оранжевый). Процесс основан на гидролизе и нейтрализации образовавшегося гидроксида натрия:



### 6. Гравиметрическое определение

Барбитал и его натриевую соль можно количественно определить гравиметрическим методом, осаждая или извлекая кислотную форму барбитуратов. Барбитал-натрий предварительно переводят в барбитал. В качестве экстрагентов используют эфир или хлороформ, который затем отгоняют, остаток сушат и взвешивают.

### Хранение

Барбитал и барбитал-натрий хранят по списку Б в хорошо укупоренной таре, в сухом, защищенном от света месте в банках оранжевого стекла.

### Применение

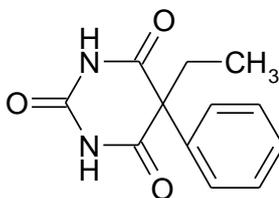
*Барбитал* – препарат с продолжительным снотворным действием, относящийся к классу барбитуратов. Был создан в 1903 году как средство для лечения бессонницы, позже стал использоваться для устранения невралгической боли и психотического возбуждения. В 60-70-х годах XX века Барбитал распространился в качестве наркотика, поэтому его применение было законодательно ограничено во многих странах. В настоящее время он назначается крайне редко, когда другие лекарства от бессонницы оказываются неэффективными.

*Барбитал-натрия* по действию близок к барбиталу, но успокаивающий и снотворный эффект наступает быстрее, так как препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Быстро разрушается и выводится из организма (3-4 часа), токсичными и кумулятивными свойствами не обладает.

# ФЕНОБАРБИТАЛ

Phenobarbitalum

5-Фенил-5-этилбарбитуровая кислота



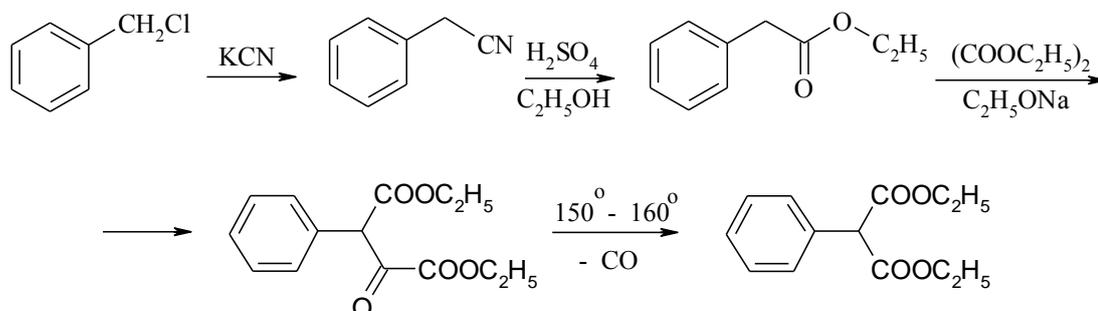
$C_{21}H_{12}O_3N_2$

М.в. 232,24

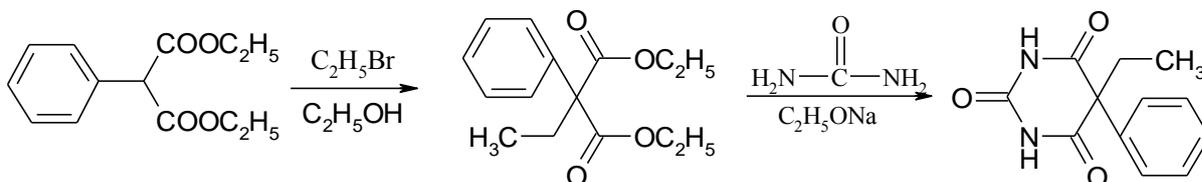
## Получение

В качестве исходного вещества для синтеза фенобарбитала берут хлористый бензил и обрабатывают его цианидом калия в спиртовой среде. Затем проводят омыление цианогруппы в цианистом бензиле водным раствором спирта в присутствии  $H_2SO_4$ , в результате получается этиловый эфир фенилуксусной кислоты

Полученный продукт необходимо превратить в диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты. Это превращение достигается через промежуточный продукт – фенилоксалилацетат, который получают действием диэтилового эфира щавелевой кислоты в присутствии алкоголята натрия. А далее при нагревании фенилоксалилацетата в вакууме происходит отщепление карбонильной группы в виде окиси углерода, в результате образуется диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты:



В диэтиловый эфир фенилмалоновой кислоты вводят этильный радикал вместо водорода у центрального атома углерода фенилмалонового эфира. Этилфенилмалоновый эфир конденсируют с мочевиной в присутствии алкоголята натрия, при этом получается натриевая соль фенобарбитала, которая при подкислении дает фенобарбитал:



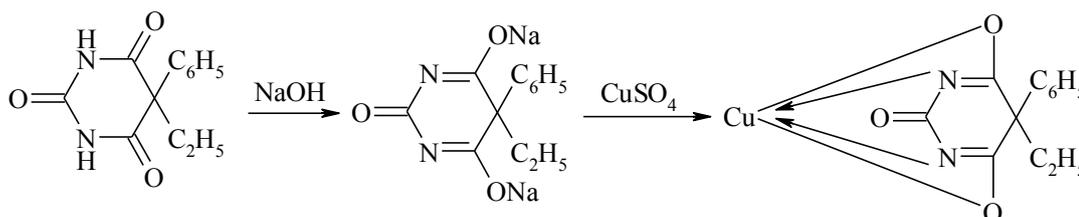
Физические свойства фенобарбитала:

Белый кристаллический порошок без запаха,  $T_{\text{плавления}} 175\text{--}179\text{ }^{\circ}\text{C}$ , практически нерастворим в воде, трудно растворим в эфире, легко в этаноле и хлороформе. Спиртовой раствор имеет кислую реакцию.

## Подлинность

### 1. Образование комплекса с сульфатом меди:

В присутствии карбоната натрия фенобарбитал образует натриевые соли, а затем, при добавлении сульфата меди образуется осадок бледно-сиреневого цвета, не изменяющегося при стоянии:



Если вместо меди сульфата взять хлорид кобальта, то образуется комплексное соединение сине-фиолетового цвета (в присутствии хлорида кальция). А при взаимодействии с избытком нитрата серебра образуется осадок двузамещенной серебрянной соли.

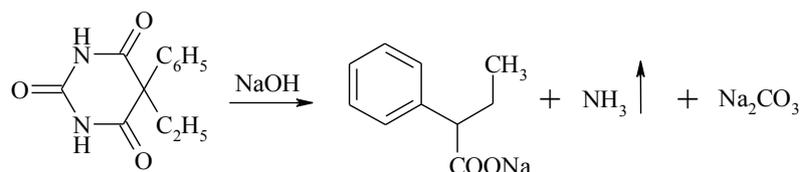
Ионы ртути в щелочной среде образуют осадок белого цвета, растворимый в растворе аммиака.

### 2. Реакция на пиримидиновый цикл:

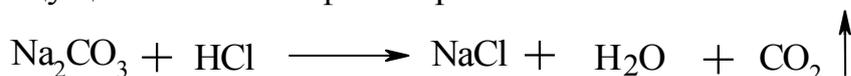
При взаимодействии фенобарбитала с концентрированной серной кислотой и 1-2 каплями бихромата калия появляется стойкое зелёное окрашивание, а если вместо бихромата калия взять ванадат аммония и нагреть на водяной бане, то появляется стойкое троянисто-зелёное окрашивание, переходящее в голубое.

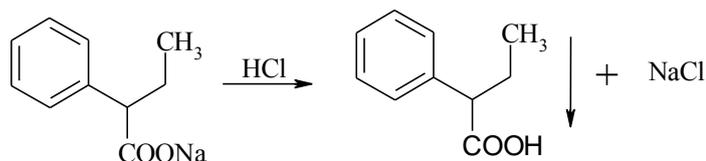
### 3. Сплавление с едкими щелочами:

При сплавлении с едкими щелочами разрушается цикл с образованием аммиака (резкий запах и посинение мокрой красной лакмусовой бумаги) и карбоната натрия:



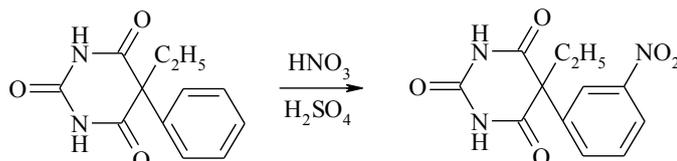
При последующем подкислении выделяется диоксид углерода (пузырьки) и ощущается запах 2-фенилпропионовой кислоты:





#### 4. Образование нитросоединений.

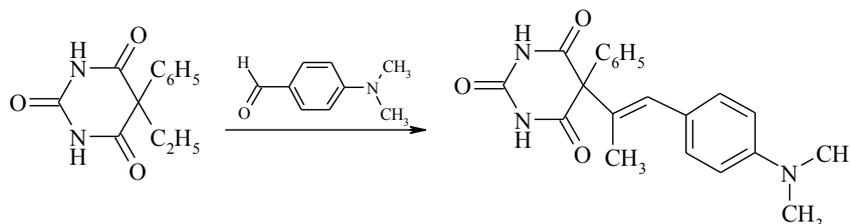
При действии смеси концентрированных серной и азотной кислот фенильный радикал нитруется в *мето*-положение, окрашивая раствор в жёлтый цвет:



Можно восстановить далее нитрогруппу, полученный аминифенобарбитал диазотировать и затем получить азокраситель.

#### 5. Конденсация с *паро*-диметиламинобензальдегидом:

Фенобарбитал даёт продукт конденсации с *паро*-диметиламинобензальдегидом в присутствии концентрированной серной кислоты:



#### 6. Цветная реакция с нитритом натрия:

Фенобарбитал даёт цветную реакцию с нитритом натрия в присутствии серной кислоты.

#### 7. Специфическая реакция

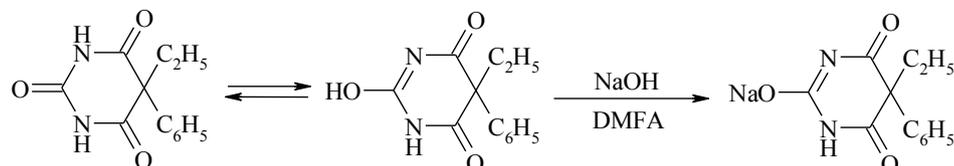
Кроме общих реакций, свойственных барбитуратам, фенобарбитал даёт свою *специфические реакции*, обусловленные наличием в его молекуле ароматического (фенильного) ядра.

Проба с раствором формальдегида и серной кислотой. По Государственной фармакопее небольшое количество фенобарбитала растворяется при нагревании на водяной бане в 40% растворе формальдегида. Затем по стенкам пробирки осторожно приливают концентрированную  $H_2SO_4$  и снова нагревают смесь. На границе двух жидкостей образуется розовое кольцо. Сущность реакции заключается в отщеплении фенилуксусной кислоты, которая с раствором формальдегида образует продукт конденсации, окрашенный в красный цвет.

## Количественное определение

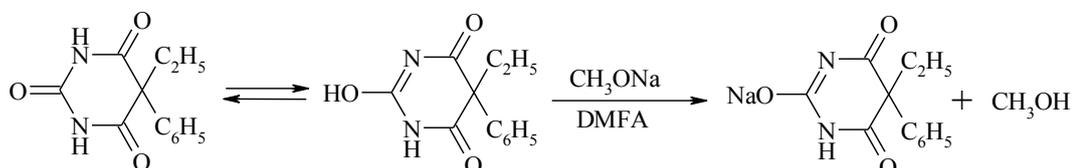
### 1. Метод нейтрализации в неводной среде.

Фенобарбитал растворяют в диметилформамиде и титруют 0,1 N раствора гидроксида натрия (индикатор тимоловый-синий). ДМФА усиливает основные свойства фенобарбитала:



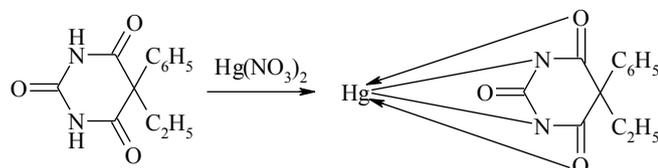
### 2. Титрование в неводной среде.

Рабочий раствор – метилат натрия, индикатор фенолфталеин. растворитель ДМФА.

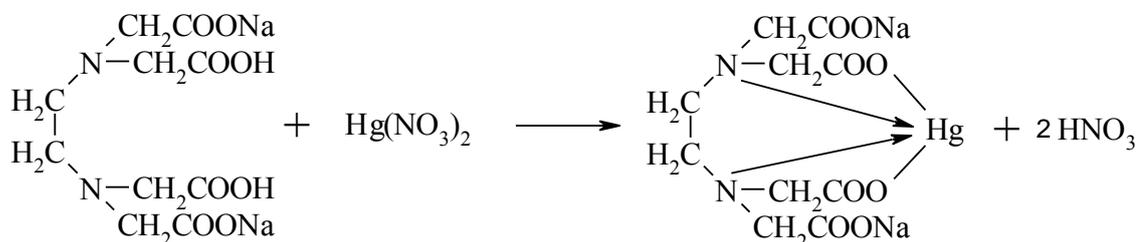


### 3. Меркуриметрический метод (обратное титрование).

В основе лежит реакция образования комплексной соли фенобарбитала с нитратом ртути:



Избыток ртути титруется трилоном Б: ди-натриевой солью этиледиаминтетрауксусной кислоты:



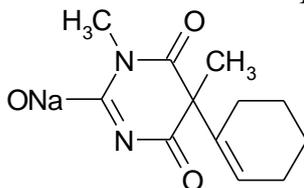
## Применение

Фенобарбитал является снотворным средством длительного действия, кроме того, он несколько снижает артериальное давление и приостанавливает припадки эпилепсии.

Выпускается в порошках и таблетках по 0,05 и 0,1 г.

## ГЕКСЕНАЛ

Hexenalum

*1,5-Диметил-5-циклогексен-1'-ил-барбитурат натрия* $C_{12}H_{15}O_3N_2Na$ 

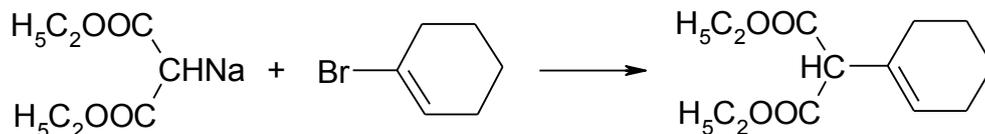
М. в. 258,26

Получение

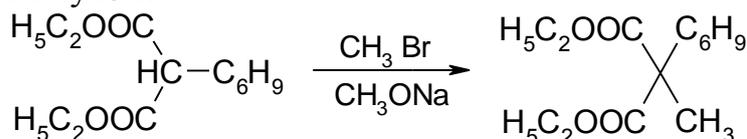
Исходным продуктом для синтеза гексенала служит циклический кетон – циклогексанон, который обрабатывают пятибромистым фосфором, в результате получается дибромциклогексан. Последний отщепляет бромистый водород с образованием бромциклогексена:



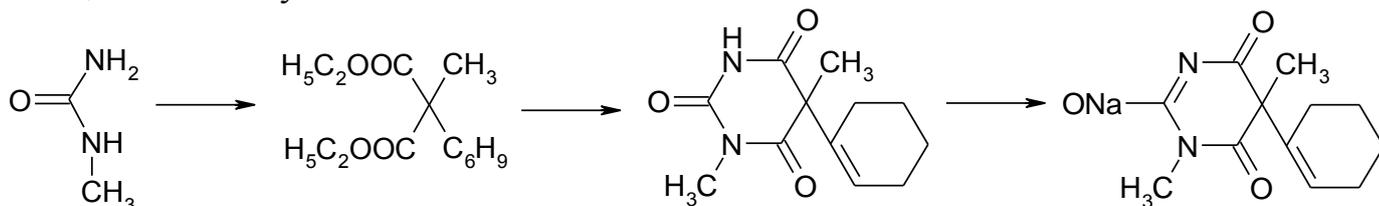
Одновременно синтезируют диэтиловый эфир малоновой кислоты и проводят конденсацию его натриевого производного с бромциклогексеном:



В полученный диэтиловый эфир циклогексенилмалоновой кислоты вводят вместо водорода у центрального углеродного атома металлический радикал обычным путем.



В результате образуется диэтиловый эфир метилциклогексенилмалоновой кислоты, который конденсируется с метилмочевиной. Применяется в медицине обычно натриевая соль полученного барбитурата, поэтому полученный продукт обрабатывают рассчитанным количеством щелочи и получают гексенал:

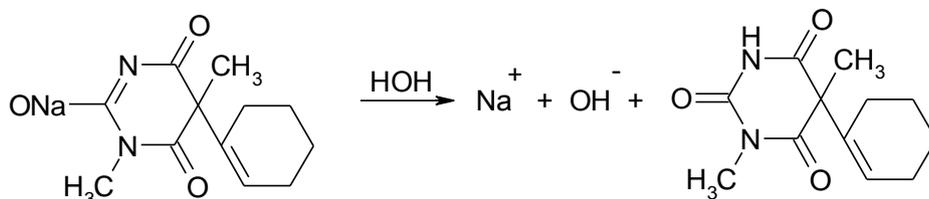


Гексенал представляет собой белый или слегка желтоватого цвета кристаллический порошок слабо горького вкуса. Легко растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире.

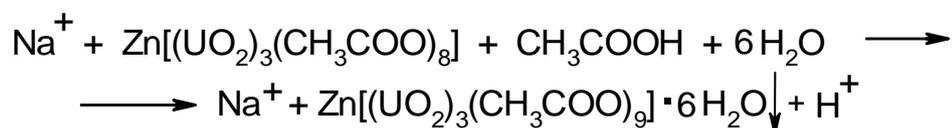
## Подлинность

### 1. Гидролиз солевой формы в водном растворе:

Являясь солью сильного основания и слабой кислоты, гексенал гидролизуется в водных растворах с образованием растворов щелочной реакции. При добавлении кислоты выпадает осадок кислой формы барбитурата.



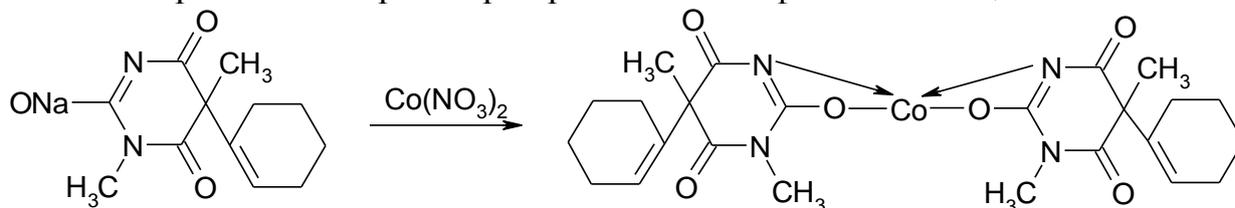
В маточном растворе можно определить присутствие ионов  $\text{Na}^+$ : соли натрия образуют желтый кристаллический осадок с цинка уранилацетатом. Осадок нерастворим в уксусной кислоте:



Если внести крупинки препарата в бесцветное пламя оно окрасится в желтый цвет - присутствие ионов  $\text{Na}^+$ .

### 2. Образование солей тяжёлых металлов:

Как и все барбитураты, гексенал дает окрашенные (в розовый цвет) соли с нитратом кобальта в присутствии хлорида кальция. В присутствии изопропиламина раствор окрашивается в фиолетовый цвет.



С нитратом серебра гексенал образует белый осадок серебряной соли.

### 3. Проба с раствором формальдегида и серной кислотой:

Небольшое количество гексенала нагревают на водяной бане в 40% растворе формальдегида. Затем по стенкам пробирки осторожно приливают концентрированную  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и снова нагревают смесь. На границе двух жидкостей образуется темно-красное кольцо и появляется зеленая флюоресценция над кольцом.

### 4. Специфические реакции:

Гексенал отличается от других барбитуратов радикалом циклогексена. Двойная связь этого радикала дает специфические реакции:

- при действии раствора  $\text{KMnO}_4$  последний обесцвечивается;
- по месту двойной связи могут присоединяться галогены, поэтому при действии бромной воды последняя обесцвечивается;

- гексенал с подкисленным спиртовым раствором йодида калия образует кристаллический осадок.

### Количественное определение

Количественное содержание препарата может быть определено одним из принятых для барбитуратов методов.

### Хранение

Гексенал не стоек в присутствии влаги и  $\text{CO}_2$  воздуха. Влага способствует гидролизу препарата, поэтому заранее растворы гексенала готовить нельзя.

Нестойкость гексенала в присутствии влаги и  $\text{CO}_2$  воздуха определяет и условия его хранения — в запаянных ампулах при умеренной температуре.

### Применение

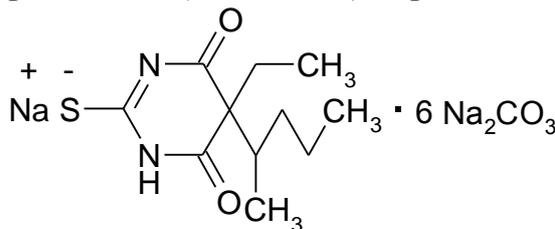
Гексенал применяется в качестве наркотического и снотворного средства, внутривенно, внутримышечно, подкожно, чаще всего применяют для предоперационного наркоза.

Выпускается в герметически закрытых флаконах или ампулах, которые содержат по 1 или 0,5 г сухого вещества, из которого, по мере надобности готовят растворы на свежeproкипяченной дистиллированной воде или на изотоническом растворе хлорида натрия.

## ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЙ

Thiopentalum-natrium

*4,6-Диоксо-5-[(2RS)-пентан-2-ил]-5-этил-1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-тиолат натрия (содержит 1:6 (моль/моль) карбоната натрия)*



$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ON}_2\text{SNa}$   
 $\text{Na}_2\text{CO}_3$

М. в. 264,33  
М. в. 105,99

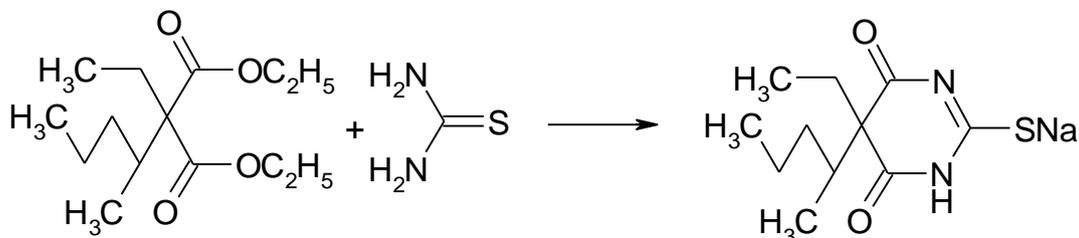
Тиопентал-натрий относится к тиобарбитуратам (вместо кислорода в положении 2 находится сера). Введение серы в молекулу барбитурата приводит к более мягкому его действию.

По внешнему виду — это сухая пористая масса зеленовато-желтого цвета, гигроскопичная. Препарат хорошо растворим в воде, нерастворим в органических растворителях, водные растворы имеют щелочную реакцию (вследствие гидролиза натриевой соли).

## Получение

Синтез тиопентала натрия осуществляется в две стадии:

1. Получения этиламилмалонового эфира (см. «барбитал», писать).
2. Конденсация этиламилмалонового эфира с тиомочевинной:



Конденсация диэтилового эфира этиламилмалоновой кислоты с тиомочевинной происходит в присутствии алкоголята натрия в среде абсолютного спирта.

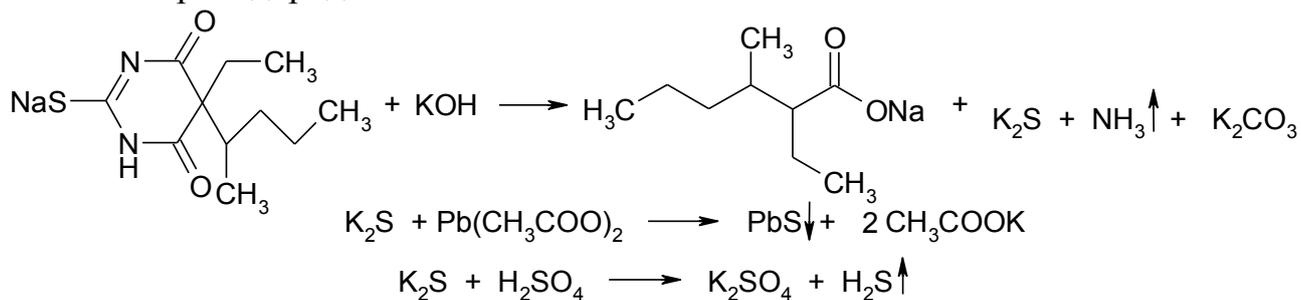
## Подлинность

1. Обще-групповые реакции (см. барбитал, писать).

- Образование солей тяжёлых металлов.
- Конденсация с п-диметиламинобензальдегидом.

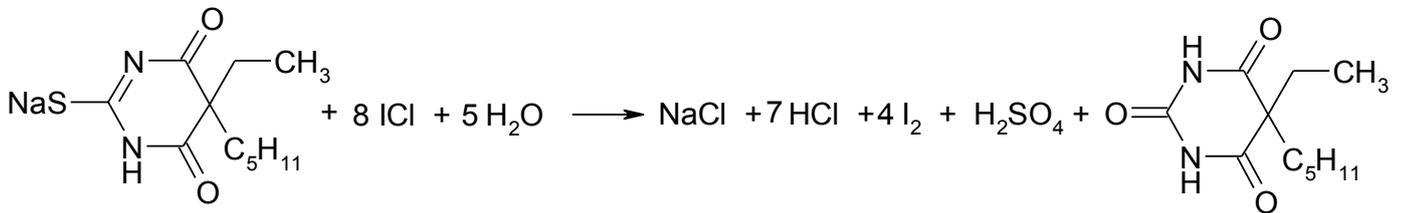
2. Специфические реакции на присутствии серы в молекуле.

- Сплавление со щёлочью: если остаток после сплавления со щелочью, представляющий собой сплав красного цвета, растворить в воде (осадок черного цвета с ацетатом свинца) и подкислить, ощущается запах сероводорода:



- Сухое окисление тиопентала натрия: Серу можно определить также путем сухого окисления препарата. При сжигании небольшого количества препарата с содой и селитрой органическая часть молекулы сгорает, а сера переходит в ионогенное состояние – Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. При добавлении к полученной соли раствора BaCl<sub>2</sub> образуется белый осадок BaSO<sub>4</sub>.

- Реакция с монохлоридом йода: Тиопентал-натрий может окисляться солянокислым раствором хлористого йода при этом сера окисляется до  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , из хлористого йода восстанавливается свободный йод, который окрашивает водный раствор в соломенный цвет, а если добавить хлороформ и взболтать – органический слой окрасится фиолетовый цвет:



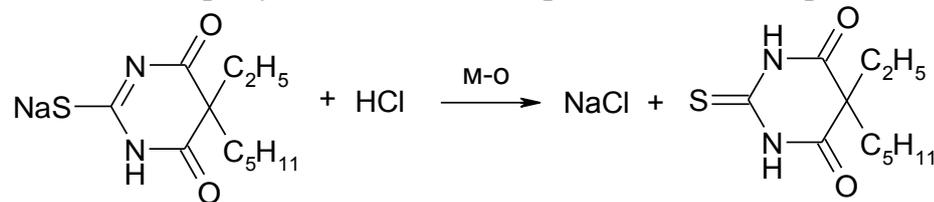
## Количественное определение

### 1. Аргентометрия. Метод Фольгарда.

После взаимодействия тиопентала натрия с избытком рабочего раствора нитрата серебра, этот избыток оттитровывается йодометрически. (Реакции писать).

### 2. Нейтрализация.

Навеску препарата растворяют в воде и титруют рабочим раствором соляной кислоты в присутствии индикатора метилового-оранжевого:



### 3. Гравиметрическое определение.

Государственная фармакопея рекомендует весовой метод. Для этого путем подкисления выделяется свободная тиопентал-кислота, которую высушивают при  $70^\circ$  до постоянного веса. В препарате должно быть не менее 84% и не более 87% тиопентал-кислоты с температурой плавления  $155\text{—}157^\circ$ . Содержание натрия определяется также по весу при прокаливании препарата до постоянного веса. Вес полученного остатка умножают на 0,3237. Количество натрия в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 10% и не более 11%.

## Хранение

Хранить препарат следует в стеклянных флаконах по 1 г, герметически закрытых резиновыми пробками и алюминиевыми колпачками, в сухом прохладном месте.

## Применение

Применяется препарат для внутривенного наркоза в виде 5 или 1,25% раствора. Растворы тиопентал-натрия нестойки и должны готовиться extempore.

## ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ИЗ ГРУППЫ БАРБИТУРАТОВ

Производные барбитуровой кислоты,  
применяемые для неингаляционного наркоза.

Гексенал – проявляет наркотическое и снотворное действие. Применяют для в/в наркоза. В связи с *угнетающим влиянием на дыхательный и сосудодвигательный центры* к длительному в/в наркозу гексеналом обычно не прибегают, его используют преимущественно для вводного наркоза в сочетании с закисью азота, фторотаном, эфиром или другими средствами, применяемыми для основного наркоза.

Тиопентал - натрий – оказывает снотворное и наркотическое действие. По фармакологическим свойствам близок к гексеналу, но действует несколько сильнее. Вызывает более сильные мышечные расслабления, чем гексенал. По сравнению с гексеналом тиопентал - натрий оказывает более сильное возбуждающее влияние на блуждающий нерв и может вызвать ларингоспазм, обильную секрецию слизи и другие признаки ваготонии. Поэтому для бронхоскопии тиопентал-натрий менее пригоден, чем гексенал. Применяют тиопентал–натрий как самостоятельное средство для наркоза при непродолжительных хирургических вмешательствах, для вводного и базисного наркоза с последующим использованием других средств для наркоза. Препарат можно использовать в сочетании с мышечными релаксантами при условии проведения ИВЛ.

Производные барбитуровой кислоты,  
обладающей снотворным эффектом.

Барбитал – оказывает успокаивающее и снотворное действие, вызывает глубокий сон. Применяют препарат при бессоннице, психомоторном возбуждении.

Барбитал-натрий – снотворное и успокаивающее средство, действующее благодаря —легкой растворимости несколько быстрее, чем барбитал. Может применяться при бессоннице, нервном возбуждении, невралгиях, иногда как противорвотное и противосудорожное средство.

Эстимал, этаминал-натрий, циклобарбитал имеют те же фармакологические характеристики, что и барбитал и барбитал-натрий.

Производные барбитуровой кислоты, обладающей  
противосудорожным эффектом.

Фенобарбитал – успокаивающее снотворное средство. Но в настоящее время наибольшее значение – как противоэпилептическое средство. При малых дозах оказывает успокаивающее действие в сочетании с другими препаратами (спазмолитики, сосудорасширяющее средство) находит применение при нейровегетативных расстройствах, а также хорее, спастических параличах начальной стадии гипертонической болезни. Широко применяют при генерализованных тонико-клонических припадков (grand mal), а также при фокальных приступах у взрослых и детей. Для лечения эпилепсии фенобарбитал часто назначают в сочетании с другими лекарственными средствами.