

I.M.F. Cluj, Catedra de chimie farmaceutică (cond.: conf. V. Arieșan)

CONTRIBUȚII LA STUDIUL REACȚIILOR DE DIFERENȚIERE A UNOR DERIVAȚI BARBITURICI

V. Arieșan, M. Pitea, I. Kun

Studiul de față cu privire la reacțiile de diferențiere a derivaților barbiturici se impune mai cu seamă din două motive.

În primul rând farmacocele existente nu indică reacții nete de diferențiere între derivații barbiturici.

În al doilea rând literatura referitoare la controlul analitic al derivaților barbiturici e foarte vastă, nesistematizată și, ceea ce este mai interesant, tehnicile de lucru indicate diferă destul de mult, de la autor la autor. De aceea am considerat, că n-ar fi lipsit de interes practic — mai ales pentru laboratoarele de control dacă s-ar face un studiu critic, urmînd să se formuleze concluzii practice, aplicabile ca metode de analiză.

Reacțiile de identitate ale derivaților barbiturici se pot grupa în mai multe categorii:

1. reacții de precipitare;
2. reacții de culoare (complecși colorați); și
3. reacții de condensare

Aceste reacții pot fi generale pentru nucleul barbituric sau de diferențiere pentru un anumit derivat barbituric.

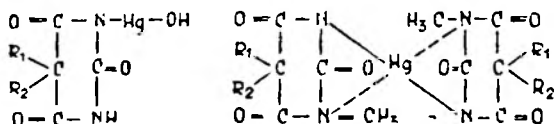
Reacții generale:

Reacția Zwicker se execută prin tratarea derivatului barbituric sodat sau acid, în mediu apos cu cîteva picături de reactiv. Se formează un precipitat roz-violet de tipul Cu-Barbitz-Py_2 (1). (Reactivul Zwicker este SO_4Cu 5% și piridină adăugată pînă la dizolvarea precipitatului format). Noi am folosit însă reactivul Zwicker-Ioanid (2) preparat din 10 g sulfat de cupru-amoniacal, 200 ml hidroxid de amoniu diluat și 10 ml piridină. Acesta este mult mai sensibil decît primul și face ca reacția sa fie pozitivă și pentru derivații N-substituiți la nucleul barbituric (evipan, eunarcon). Complexul format cu reactivul Zwicker-Ioanid are formula: $\text{Cu}_2\text{Barbitz}_2\text{Py}_4$ (vezi tabelul nr. 1).

Reacția Parri. Se efectuează numai în mediu alcoolic (etic sau metilic). Soluția alcoolică de acid barbituric sau sodic se tratează cu cîteva picături de reactiv Parri (Azotat de cobalt alcoolic 10%) și o picătură de hidroxid de amoniu concentrat. Se formează o colorație violet-ciclamen. În prezența apei colorația violetă este mascată în bună parte din cauza hidroxidului de cobalt de culoare albastră, care se depune imediat după adăugarea hidroxidului de amoniu. În prezența sarurilor sodice ale barbituricilor, colorația violetă apare și fără adăugarea hidroxidului de amoniu (vezi tabelul nr. 1).

Reacția cu săruri de mercur. Se execută în mediu apos prin tratarea derivatului sodat sau acid cu cîteva picături de reactiv (sulfat mercuric, azotat mercuric, azotat mercuric, etc.). Se formează un precipitat alb-cenușiu cu formula: (3).

Reacția cu săruri de argint. Se execută în mediu apos prin tratarea derivatului barbituric sodat cu azolat de argint 5%. Se formează un precipitat alb-cenușiu.



Dăm mai jos un tabel cuprinzînd reacțiile generale ale derivaților barbiturici :

Tabelul Nr. 1.

Derivat barbituric	R. Zwicker	R. Parri	R. Deniges	Azolat mercurios	Azolat mercuric	Azolat de argint
Acid barbituric sau sodic în sol apoasă	Precip. roz-violet 1:10.000	—	Precip. alb gelatinos 1:80.000	Precip. alb-cenușiu 1:100.000	Precip. alb-cenușiu 1:10.000	Cristale albe 1:2.000
Acid barbituric sau sodic în alcool		Colorație violetă-ciclamen				

După cum reiese din tabelul Nr. 1 sensibilitatea cea mai mare o au sărurile de mercur, cu care se obțin precipitate de mare sensibilitate (azolat mercurios 1:100.000). Trebuie, însă, menționat că aceste reacții nu sînt specifice nucleului barbituric. Foarte multe substanțe dau precipitate cu săruri de mercur și argint (4) sulfamidele, piramidoni, etc. De asemenea reacția Zwicker și Parri (5) o dau în condiții identice și unele sulfamide, teobromina și teofilina, cu formare de precipitate asemănătoare.

Deci, înainte de a identifica barbituricul, trebuie verificată absența substanțelor enumerate mai sus, prin reacțiile lor specifice.

Fiind verificată prezența derivatului barbituric prin reacțiile generale menționate, se trece la identificarea acestuia pe baza reacțiilor specifice.

Reacții specifice

Acestea cuprind: 1. precipitarea acizilor barbiturici din soluții alcaline, cu acizi minerali diluați, separarea cristalelor (eventuală purificare) și determinarea punctului de topire, specific fiecărui derivat barbituric. Totuși, unii autori (6) în cercetările lor fizico-chimice, au arătat că pentru același derivat barbituric pot exista mai multe puncte de topire, fapt care se datorește polimorfismului acestor derivați.

Dăm mai jos un tabel cu punctele de topire ale unor derivați barbiturici

Tabelul Nr. 2.

Derivat barbituric	Punctul de topire	Cel mai frecvent punct de topire
Luminal	156—157°; 166—167°; 173—177°	173—177°
Veronal	184°; 188°; 190°—191°	190—191°
Amital	136°; 141°; 156°—157°	154—157°
Ciclobarbitol	173,2°; 195°	173°
Evipan	143—146°	143°

2. Obținerea derivaților dioxantilați (7) cu punct de topire specific fiecărui derivat barbituric (vezi tabelul nr. 3). Reacția se efectuează în felul următor: Cantități egale de xanthidrol (proaspăt preparat) și derivat barbituric în mediu de acid acetic concentrat (cantitatea de acid acetic de două ori cit cea de xanthidrol). Se încălzește pe baie de apă câteva minute. Se formează un precipitat cristalin cu punct de topire caracteristic (vezi tabelul nr. 3).

3. Obținerea derivaților dinitro-benzilici (8) cu punct de topire specific (vezi tabelul nr. 3). Barbituricul se dizolvă în soluție apoasă de carbonat de sodiu și se adaugă clorură de dinitro-benzil dizolvat în alcool. Se încălzește la reflux. Se obțin compuși cristalizați (vezi tabelul nr. 3).

4. Precipitatul obținut cu reactiv Zwicker (9) care deși a fost amintit ca un reactiv general, în anumite condițiuni permite o diferențiere a barbituricilor. Literatura menționează că prin extragere cu cloroform a precipitatului format, trec în soluția cloroformică cu o colorație violetă: amitalul, iar luminalul și veronalul nu se extrag. Noi am stabilit că și ciclobarbitalul, și evipanul trec în soluție cloroformică cu colorație violetă (vezi tabelul nr. 3).

5. Reacția cu formol și acid sulfuric concentrat (10). Câteva centigrame de barbituric se tratează cu 1 ml formol și 4 ml SO_4H_2 concentrat. Se încălzește pe baie de apă timp de 10 minute. În prezența luminalului se obține la zona de contact a celor două lichide un inel roșu-vișiniu, care prin agitare difuzează cu o colorație roșie-vișinie. Aplicând în aceleași condiții reacția pentru ceilalți derivați barbiturici, noi am constatat că veronalul dă un inel galben-citrin, amitalul dă un inel portocaliu cu o fluorescență verzuie, reacția nefiind citată în literatură. Ciclobarbitalul și evipanul dau colorații neconcludente, deoarece chiar în lipsa formolului, dau colorații portocalii cu acidul sulfuric concentrat (vezi tabelul nr. 3).

6. Reacția cu p-dimetil-amino-benzaldehida (11). Reactivul: 1 g p-dimetil-amino-benzaldehidă dizolvată în 5 ml acid sulfuric conc. (Durata de conservare este de o lună.) Câteva centigrame de barbituric se dizolvă în 10 picături acid sulfuric concentrat, se adaugă 10 picături reactiv. Se încălzește câteva minute pe baie de apă. În prezența amitalului se formează o colorație roșie-rosie, cu fluorescență verzuie. Această reacție o dă numai amitalul. În prezența barbituricilor cu grupare hexanil în moleculă (ciclobarbital, evipan) se formează o colorație, vișinie fără fluorescență. (vezi tabelul nr. 3).

7. Reacția de nitrare (12) este pozitivă pentru derivații barbiturici cu rest jenil în moleculă. Reacția se execută astfel: 0,20 g luminal se încălzește pe baie de apă cu 1 g acid azotic concentrat și 4 ml acid sulfuric concentrat. Se răcește, iar soluția galbenă rezultată, care conține nitroluminalul, se introduce în 20 ml apă distilată, când se depune meta-nitro-luminalul, precipitat gălbui-cristalin cu punct de topire 276—277°. Dacă la o, soluție alcoolică de nitroluminal, se adaugă sulfură de amoniu, la zona de contact se formează un inel roșu. Noi am constatat că prin adăugare de polisulfură de amoniu, se formează o colorație roșie, mai frumoasă și mai stabilă. Veronalul, ciclobarbitalul, evipanul și amitalul nu dau reacția de nitrare. De asemenea nitroluminalul se poate reduce la amino-luminal, se poate diazota și cupla cu diferiți fenoli, când se obțin colorații diferite. Noi am găsit că se obțin colorații caracteristice cu timol; roșu-sînge, iar cu tiocol: roșu-cireșiu (vezi tabelul nr. 3).

8. Reacția cu acid sulfuric concentrat (13). Se adaugă direct peste derivatul barbituric (acid sau sodic) câteva picături de acid sulfuric concentrat, când ciclobarbitalul și evipanul dau o colorație galben-oranj. Ceilalți barbiturici nu dau nici o colorație. (Vezi tabel nr. 3).

9. Reacția cu rezorcină și acid clorhidric concentrat (14). Reacția se execută în felul următor: cantități egale de barbituric și rezorcină, la care se adaugă 10

picături acid clorhidric concentrat, se încălzește pe baie de apă, fiind ciclobarbitatul dă o colorație roșie-portocalie, iar ceilalți barbiturici foarte slab gălbui.

10. Reacția cu acid selenios (15). Cantități egale de acid selenios și derivatul barbituric se încălzesc cu 1 ml acid sulfuric concentrat direct pe flăcără. Luminalul dă colorație roșie-rubinie, iar veronalul, amitalul, ciclobarbitatul și evipanalul dau colorații verde-smaragd. La adăugarea de 5 ml apă, luminalul depune un precipitat galben, iar ceilalți barbiturici amintiți depun un precipitat roșu de seleniu.

11. Reacția cu vanilină și acid sulfuric concentrat (16). Cantități egale de barbiturici și vanilină, peste care se adaugă 10 picături acid sulfuric concentrat. Se încălzește pe baie de apă 10 minute. Veronalul dă o colorație galben-brună, amitalul violet închis, ciclobarbitatul și evipanalul albastru-verde, luminalul galben-deschis. La diluare cu 2 ml alcool absolut de asemenea se obțin colorații diferite (vezi tabelul nr. 3).

Tabelul Nr. 3.

Reactiv	Veronal	Amital	Ciclobarbitat	Evipan	Luminal
Xanthidrol	Derivat dixantilat p.t.= 245—46°	Idem ca veronal P.t.= 251°	Idem P.t.= 257°	—	Idem P.t.= 218—219°
Clorură de dinitrobenzil	Derivat dinitrobenzilic P.t.= 193°	Idem P.t.= 145°	Idem P.t.= 195°	Idem P.t.= 114°	Idem P.t.= 183°
Formol + acid sulfuric conc.	Inel galben	Inel portocaliu, cu fluorescență verzuie	Se colorează în prezența acid. sulfuric conc. (deci	Idem ca în cazul ciclobarbitatului (neconcludente)	Inel roșu vișiniu
Amestec nitrat (acid azotic + acid sulfuric conc.)	—	—	—	—	Colorație galbenă și pp. la adăugare de apă
P-dimetil-amino benzaldehidă + ac. sulfuric conc.	—	Fluorescență verzuie cu colorație roșie	Colorație roșie-vișinie intensă	Idem ca ciclobarbitatului	—
Vanilină + ac. sulfuric conc.	Colorație galben-brună	Violet-inchisă	Colorație albastră-verde	Colorație albastră-inchisă	Colorație galbenă
A) Prin diluare cu 2 ml alcool absolut	Colorație brună	Colorație violet-vișinie	Colorație albastră intensă	Idem ca ciclobarbitatului	Colorație brună-verde
Resorcină + ac. clorhidric conc.	Colorație slab gălbui	Idem ca veronalul	Colorație roșie-cireșie intensă	Idem ca veronalul	Idem ca veronalul
Acid selenios + acid sulfuric conc.	Colorație verde-smaragd	Idem ca veronalul	Idem ca veronalul	Idem ca veronalul	Colorație roșie-rubinie
Acid sulfuric conc.	—	—	Colorație galben-portocalie	Colorație galben-portocalie	—
Precip. cu R. Zwicker Ioanid, extras cu cloroform	Nu se extrage	Se extrage cu o colorație violetă	Se extrage cu o colorație violetă	Se extrage cu o colorație violetă	Nu se extrage

În lucrarea de față ne-am propus să sistematizăm, unele date din literatură privind tehnica de diferențiere a unor derivați barbiturici cu aplicabilitate largă în terapeutică noastră. În acest scop am completat unele reacții, am lărgit aplicabilitatea unor reactivi am precizat tehnica de efectuare a unor reacții, am întocmit tabele și am stabilit sensibilități.

În concluzie, pentru diferențierea derivaților barbiturici amintiți recomandăm următoarele reacții de diferențiere:

— pentru luminal: reacția de nitrare, reacția cu formol și acid sulfuric concentrat, reacția cu acid selenios;

— pentru amitil: reacția cu p-dimetil-amino-benzaldehidă, reacția cu formol și acid sulfuric concentrat;

— pentru ciclobarbital; reacția cu resorcină și acid clorhidric concentrat, reacția cu acid sulfuric concentrat;

— pentru evipan: reacția cu p-dimetil-amino-benzaldehidă, reacția cu vanilină și acid sulfuric (în care se comportă la fel ca și ciclobarbitalul), însă nu dă reacția cu resorcină și acid clorhidric).

Pentru veronal indicăm determinarea punctului de topire. De asemenea propunem a se proceda prin metoda excluderii.

Sosit la redacție: 18 aprilie 1960.

Bibliografie:

1. J. PELTZER: Pharmazeutische Zentralhalle 1934. 75. 151; 2. N. IOANID: Cours de Toxicologie 1951, pag. 277; 3. POETHKE și FÜRST: Pharmazeutische Zentralhalle 1959. 4. 171; 4. STAINIER et LAPIER: Annales pharmaceutiques francaises 1956. t. 14 Nr. 5.384; 5. STAINIER et LAPIER: Annales pharmaceutiques francaises 1956. t. 14. Nr. 5, pag. 384; 6. R. FISCHER și A. KOFLER: B.S.C. t. 54 pag. 705. 1933; 7. J. C. JESPERSEN: C. Z. 1934 II. 3287; 8. J. C. JESPERSEN: C. Z. 1934 II. 3287; 9. L. J. RAPPAPORT: Aptecinoe Delo Nr. 1. 1957. pag. 17; 10. L. EKKERT: Pharm. Zentralhalle 1932. t. 73 pag. 487; 11. L. J. RAPPAPORT: Aptecinoe Dela Nr. 1. pag. 17. 1957; 12. LEBEAU și JANOT: Traité de Pharmacie chimique ed. 1955. t. III. pag. 1592; 13. LEBEAU și JANOT: Traité de Pharmacie chimique ed. 1955. t. III. pag. 1600; 14. N. PESEZ: C. Z. 1939. 1. 3224; 15. L. EKKERT: Pharmazeutische Zentralhalle 1952. t. 73 pag. 487; 16. M. A. ROBLES: Pharmazeutische Zentralblatt 1957. pag. 280.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

Ариешан В., Питеа М., Кун И.

В настоящей работе авторы исследовали пробы на идентичность барбитуровой кислоты. Расширили применение некоторых реагентов.

В качестве проб на отличие производных барбитуровой кислоты, применяемых в фармацевтической практике предлагают следующие:

1. Нитрирование — для идентификации люминала — пробу с формалиновой серной кислотой и селеновой кислотой.

2. Пробы с парадиметиламинобензальдегидом и формалиновой серной кислотой, для амиталя.

3. Пробу с резорцином серной кислотой (соляной кислотой) а также применение чистой серной кислоты, для идентификации циклобарбитуратов.

4. Пробу с парадиметиламинобензальдегидом, а также пробу с ванилином и серной кислотой (последняя положительная и в присутствии амиталя, но проба с резорцином отрицательна) для обнаружения эвипана.

CONTRIBUTIONA A L'ÉTUDE DES RÉACTIONS DE DIFFÉRENCIATION DE CERTAINS DÉRIVÉS BARBITURIQUES

V. Arieșan, M. Pinteș, I. Kun

Les auteurs ont étudié les épreuves d'identification des dérivés de l'acide barbiturique. Dans ce but ils ont élargi l'applicabilité de certains réactifs.

Pour la différenciation des dérivés barbituriques utilisés dans la pratique pharmaceutique, on recommande les réactions suivantes:

- pour le luminal: la réaction de nitration, la réaction à formole et à acide sulfurique concentré et celle à acide sélénique;
- pour l'amital la réaction à p - diméthyle-amino-benzaldéhyde, la réaction à formole et celle à acide sulfurique concentré;
- pour le cyclobarbitale: la réaction à résorcine et acide chlorhydrique concentré, la réaction à acide sulfurique concentré;
- pour l'évipan: la réaction à p-diméthyle-amino-benzaldéhyde, la réaction à vaniline et acide sulfurique (dans laquelle l'évipan a le même comportement que le cyclobarbitale, sans donner cependant aucune réaction en présence de la résorcine et de l'acide sulfurique.