

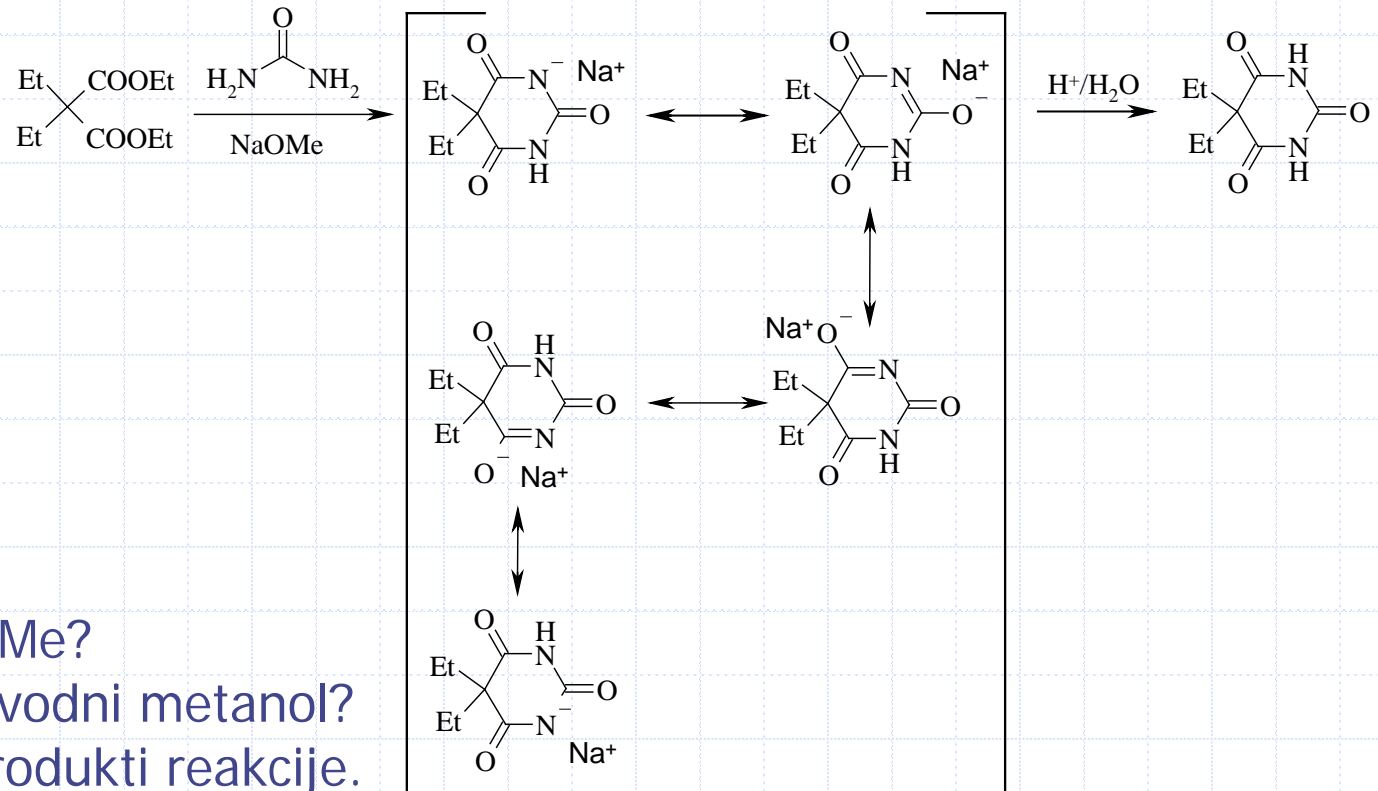


Katedra za farmacevtsko kemijo

Barbiton

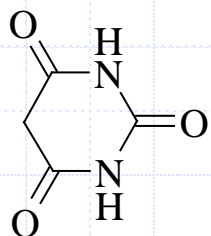
(5,5-Dietilheksahidro-2,4,6-pirimidintrion)

Sinteza



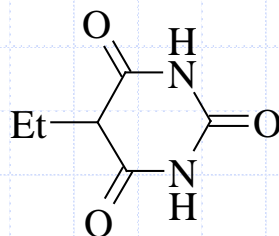
- Zakaj NaOMe?
- Zakaj brezvodni metanol?
- Stranski produkti reakcije.
- Zakaj nevtraliziramo pri 0°C
- Zakaj pribitek sečnine, kaj se zgodi z njo po nakisanju?
- Kako čistimo produkt?

Kislost derivatov barbiturne kisline

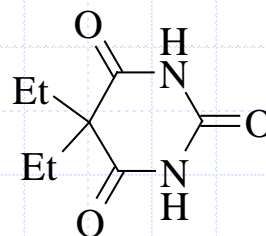


Barbiturna kislina

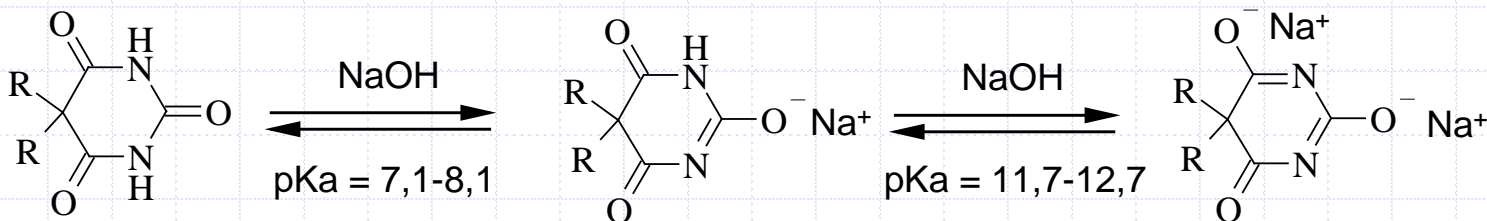
pKa=4



pKa=6-7



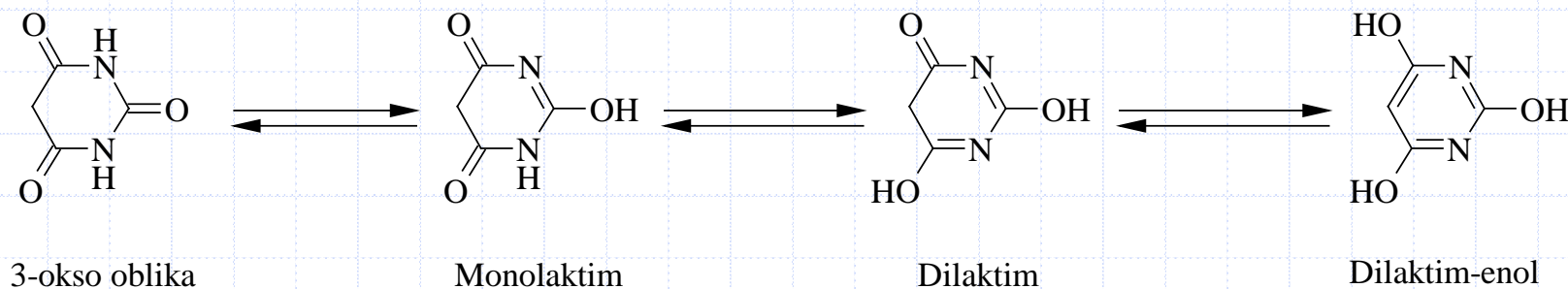
pKa=8-9



pKa (barbiton) = 7,43 (25°C)

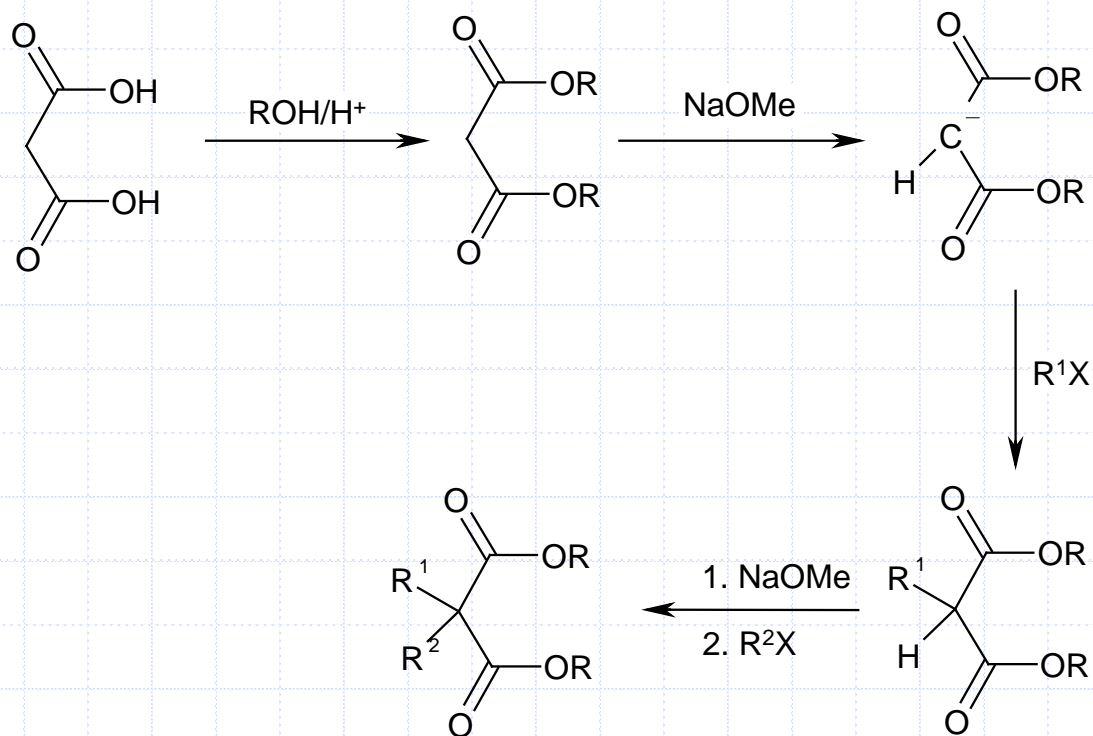
Kaj je vzrok različne kislosti

- Elektronprivlačne karbonilne skupine
- Laktam-laktim ter keto-enol tautomerija



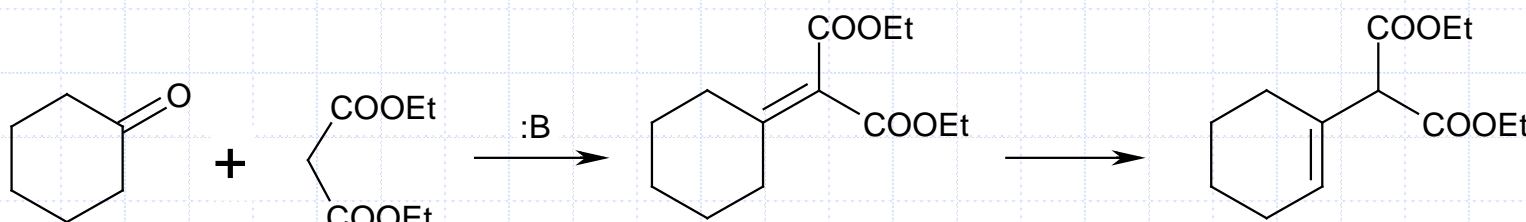
- Trdno stanje: triokso oblika
- Raztopina: zmes triokso, dilaktim, monolaktim
- Mononatrijeva sol (Na_2CO_3) – 5,5-substituirani
- Dinatrijeva sol (NaOH)

Sinteza 2- mono ali 2,2- disubstituiranih malonata



Sinteza 2- mono ali 2,2- disubstituiranih malonатов

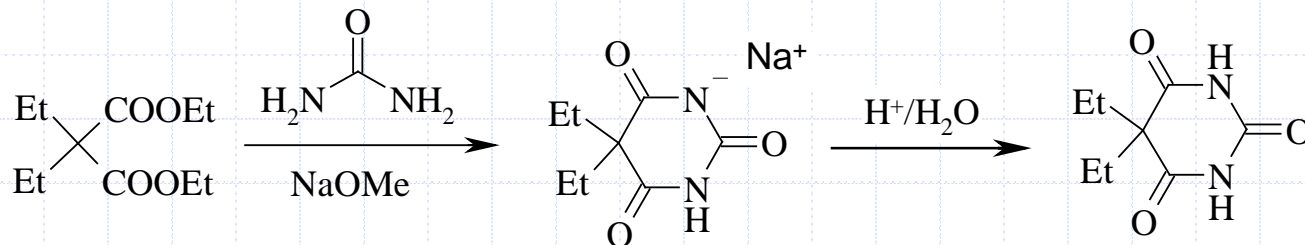
◆ Knoevenaglova kondenzacija



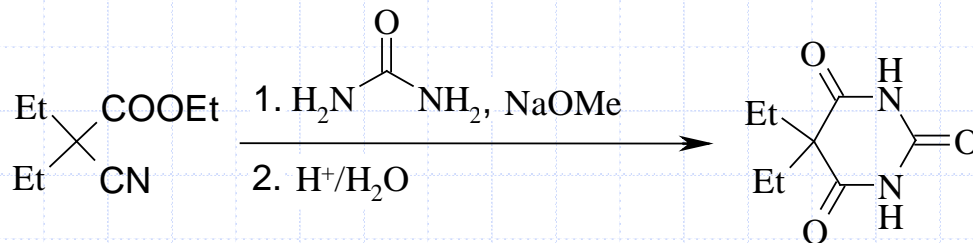
Sinteza barbituratov

1. Iz malonатов in njihovih analogov

a. Iz malonатов



b. Iz cianoacetatov

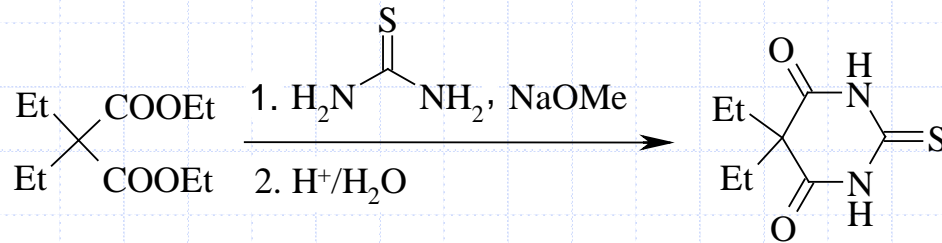


Mehanizem
reakcije?

Sinteza barbituratov

2. Zamenjava sečnine z/s...

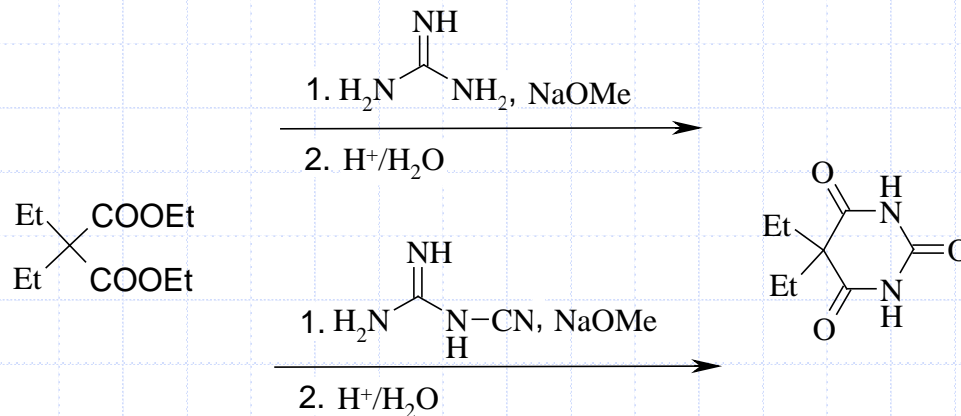
a. S tiosečnino



Mehanizem
reakcije?

Sinteza barbituratov

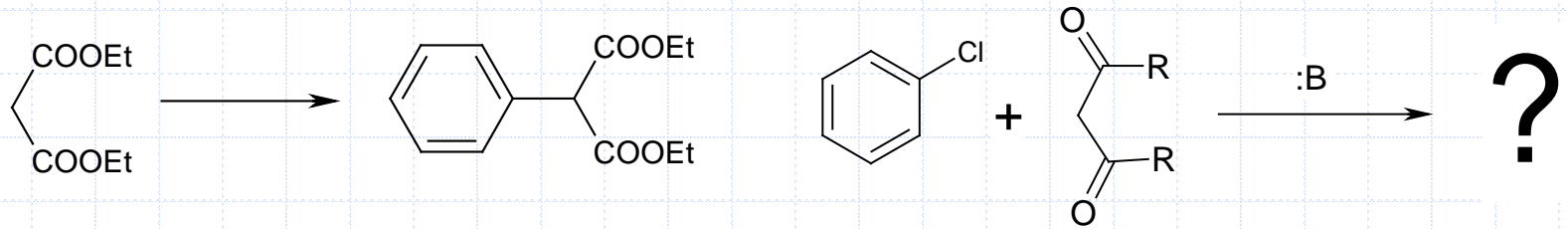
b. Z Gvanidinom in cianogvanidinom



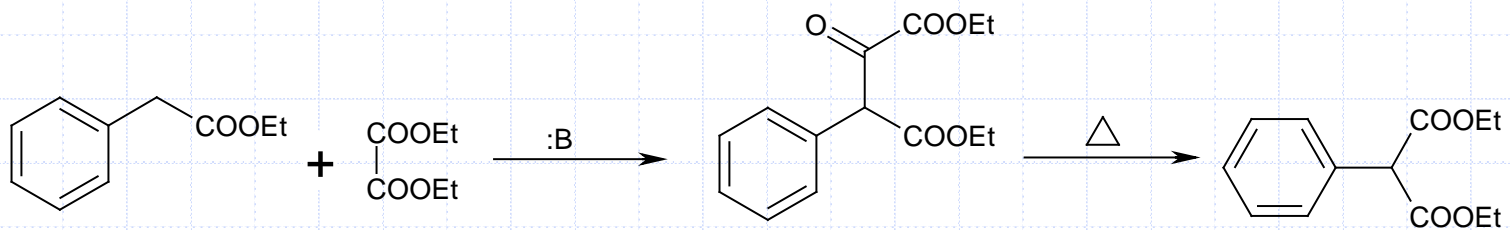
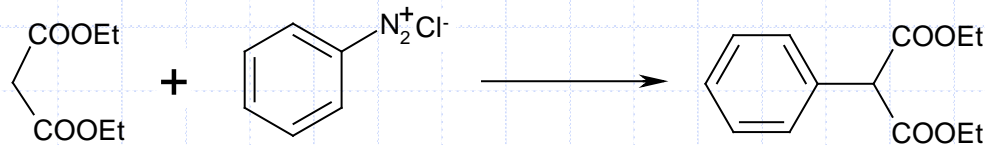
Mehanizem reakcij?

Sinteza 2-fenilmalonatov

(zadnji slide - barbiton I)



a. Iz malonatov

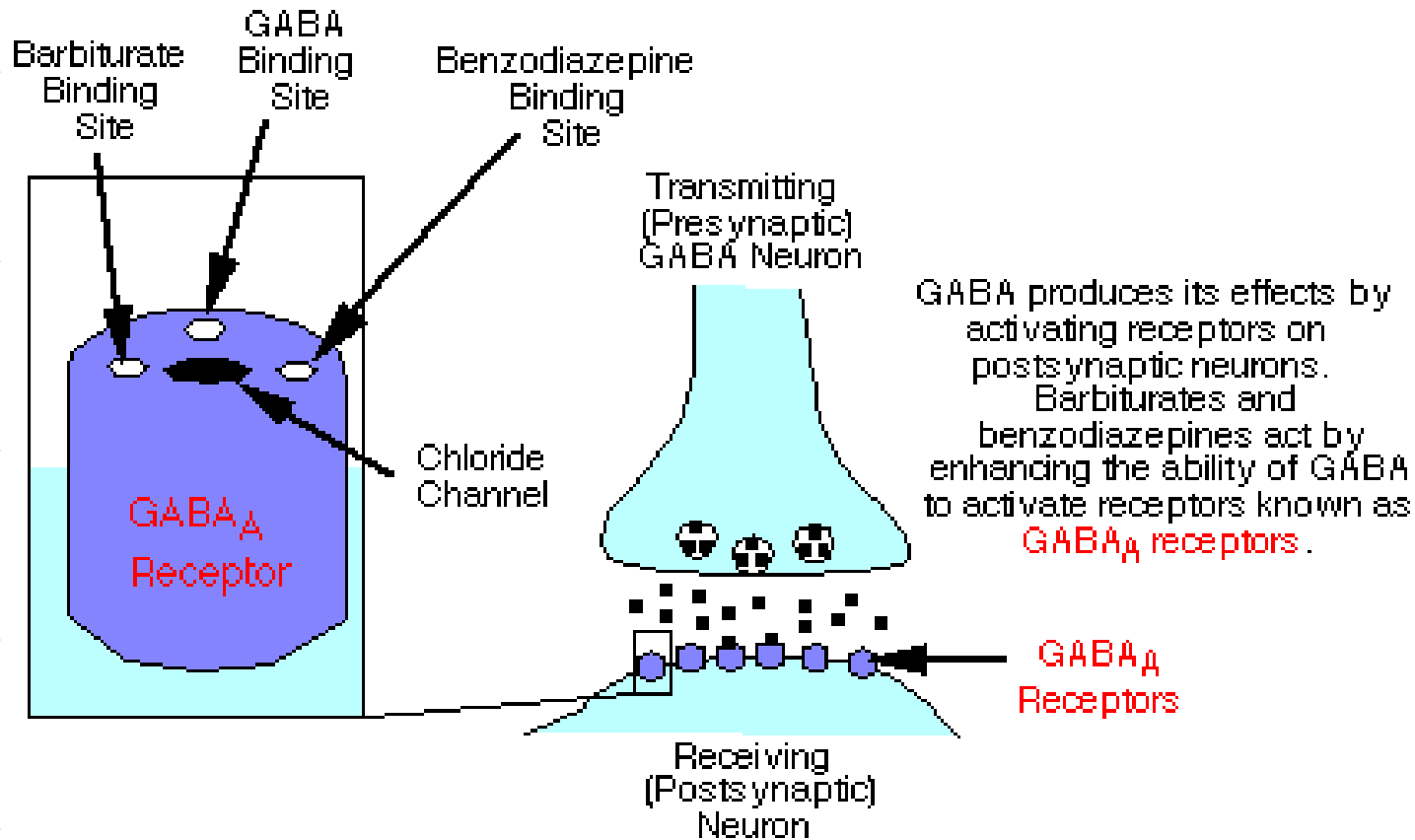


Delovanje barbituratov

(prvi slide Barbiton II, propranolol I)

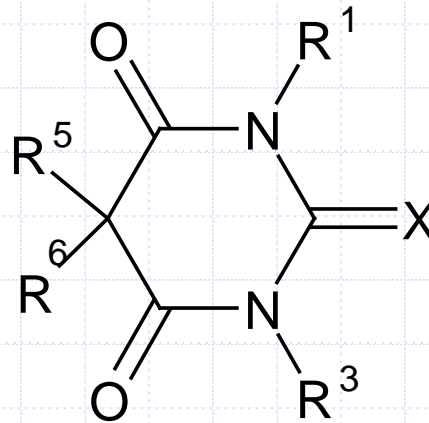
- ◆ ↓prevajanje po nevronih, ↓ aktivnost mišic (skeletnih, gladkih, srčne).
- ◆ Retikularni sistem → deaktivacija možganske skorje
- ◆ Ekscitatorni postsinaptični potencial ↓
- ◆ Povečajo in/ali podaljšajo delovanje GABA, inhibirajo sistem za prenos elektronov, zavirajo oksidativne metabolne procese
- ◆ Sedacija, hipnoza ali anestezija

Delovanje barbituratov in benzodiazepinov



SAR

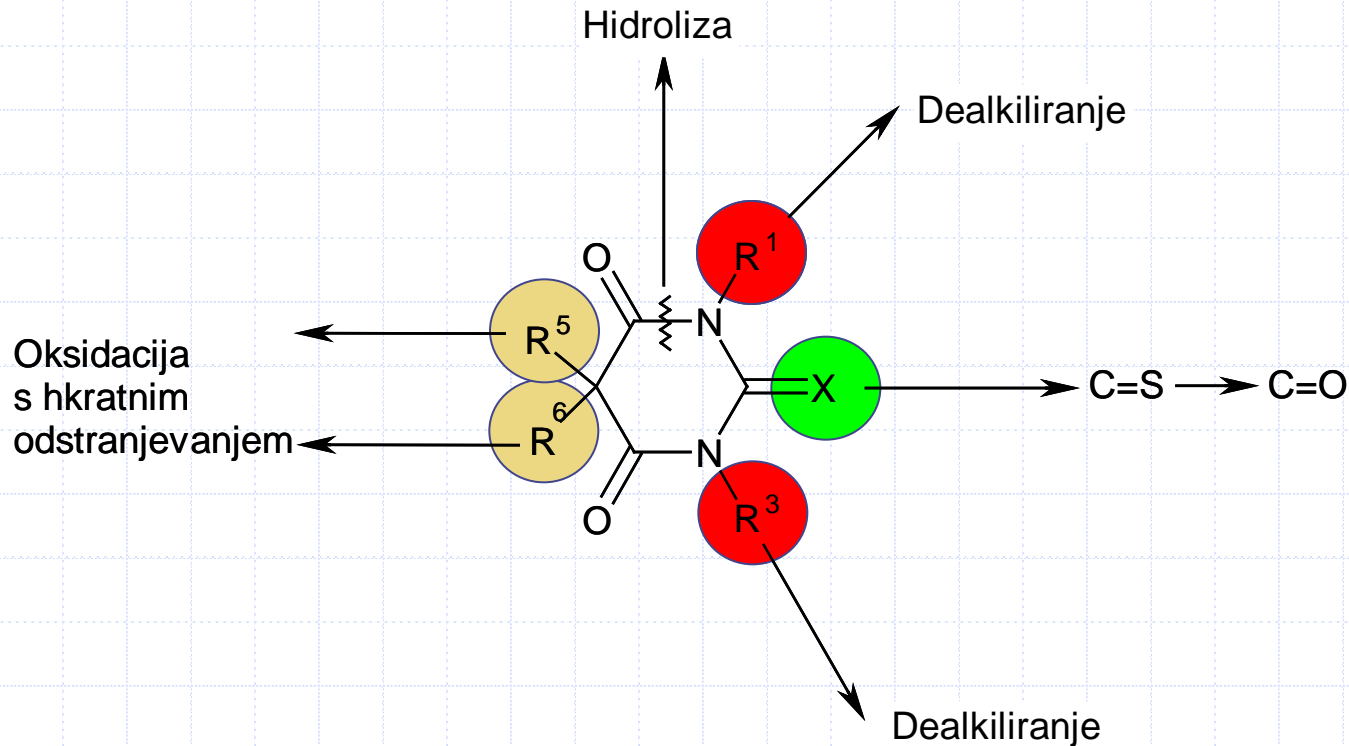
- ◆ Sandberg, 1951
 - Šibke kisline
 - Ustrezen logP
- ◆ Skripta, stran 47.



Toksikološke lastnosti

- ◆ Večji vpliv na CŽS kot ostali hipnotiki
- ◆ Različne stopnje depresije CŽS: od blage sedacije do splošne anestezije
- ◆ Visoke incidenca tolerance, odvisnost ob kronični uporabi, nevarnost predoziranja; barbiturati se danes ne uporabljajo v terapiji anksioznosti in motenj spanja
- ◆ Zastrupitve večinoma kot posledica samomorov
- ◆ Med vsemi hipnotiki je ravno pri barbituratih največja smrtnost
- ◆ Smrt nastane zaradi prenehanja dihanja

Metabolizem barbituratov



Sintezne naloge

- ◆ Fenobarbital (5-etil-5-fenilbarbiturna kislina)
- ◆ Iz: Dietilmalonata in nitrobenzena ali iz benzilcianida in dietilkarbonata

Sintezne naloge

- ◆ Ciklobarbital (5-(1-cikloheksen-1-il)-1,5-dimetilbarbiturna kislina)
- ◆ Iz: Metil cianoacetata

Sintezne naloge

- ◆ Tiopental (5-etil-5-(1-metilbutil)2-tiobarbiturna kislina)
- ◆ Iz: dietilmalonata, 1-metilbutilklorida in etilklorida

Naloga za točka



Domača naloga

- ◆ Etilfenobarbital (5-etil-1-metil-5-fenilbarbiturna k.)
- ◆ Iz: Benzilcianida, dietiloksalata in N-metilsečnine
- ◆ Heptobarbital (5-(1-ciklohepten-1-il)-5-etilbarbiturna k.)
- ◆ Iz: Cikloheptanona in metilnega estra cianocetne k.