

**Prom. Nr. 2963**

**The Quantitative Determination  
Of The Barbituric Acid Derivatives**

**T H E S I S**

presented to

**the Swiss Federal Institute of Technology Zürich  
for the Degree of Doctor of Natural Sciences**

by

**MOHAMED SHERIF ADEL**

**B. Pharm.; M. Pharm.**

**Citizen of Egypt**

Accepted on the Recommendation of Prof. Dr. J. Büchi and Prof. Dr. H. Flück

**Juris-Verlag Zürich**

**1959**

## Zusammenfassung

In unserem experimentellen Teil dieser Arbeit hatten wir die quantitativen Bestimmungen der Barbitursäurederivate untersucht. Vergleiche zwischen verschiedenen Methoden von Analysen ergaben die folgenden Resultate:

### 1. Azidimetrische Methode

#### a) Wässriges Milieu

Wegen der Unlöslichkeit der Barbitursäurederivate in Wasser wurde eine Mischung von Weingeist und Wasser als Lösungsmittel verwendet. Im allgemeinen sind nicht alle Barbitursäurederivate in der empfohlenen Wasser-Weingeistmischung löslich. Die Anwesenheit von Weingeist im Titrationsmilieu verändert die Farbe des Indikators, besonders wenn Thymolphthalein gebraucht wurde. Nach unseren Erfahrungen und in Uebereinstimmung mit anderen Autoren sind gute Resultate mit der wässrigen, azidimetrischen Methode erreichbar, wenn man kohlenstofffreie Lauge, kohlenstofffreie Weingeist- und Wassermischung, Thymolphthalein und Kupfersulfat- und Kaliumdichromat-Lösung als Vergleichslösung benützt, was auch Poethke und Horn<sup>14)</sup> empfehlen.

Um den Korrekturfaktor zu finden, sollten Versuche zu Vergleichszwecken ausgeführt werden. Allobarbitol, Cyclobarbitol und Hexobarbitol (das letztere in kleinen Mengen) können mit der von National Formulary 1955 empfohlenen Methode erfolgreich quantitativ bestimmt werden. Methylphenobarbitol ist unter diesen Bedingungen wegen der Unlöslichkeit in der gebrauchten Mischung von Wasser und Weingeist nicht zu bestimmen. Im allgemeinen ist diese Methode schwieriger durchzuführen als die Methoden in wasserfreiem Milieu.

#### b) Wasserfreies Milieu

Bei der wasserfreien Titration verwenden wir als Lösungsmittel Dimethylformamid, Pyridin und Chloroform. Als Titranten benützten wir Natriummethylat, Lithiummethylat und Kaliumhydroxyd. Thymolblau wurde bei allen angewendeten Methoden als Indikator empfohlen. Der Farbumschlag des Indikators ändert sich von gelb über grün nach blau; das grüne Umschlaggebiet gibt zusätzliche Vorteile für seine Verwendbarkeit. Der wirkliche Endpunkt ist erreicht, wenn eine klare blaue Farbe auftritt. Sowohl visuelle als auch potentiometrische Titrationsen wurden ausgeführt.

Die folgenden Methoden wurden auf unsere Barbitursäurederivate angewendet:

α) Vespe und Fritz<sup>48)</sup>:

In dieser Methode wurden Dimethylformamid als Lösungsmittel, Natriummethylat in Methanol und Benzol als Titrant und Thymolblau als Indikator verwendet. Sowohl visuelle wie potentiometrische Bestimmungen ergaben gute Resultate bei allen untersuchten Barbitursäurederivaten, nämlich Allobarbitol, Cyclobarbitol, Hexobarbitol und Methylphenobarbitol.

β) Heiz<sup>46)</sup>:

Dieser Autor hat Pyridin als Lösungsmittel, Natriummethylat in Methanol und Benzol, ferner Thymolblau, Phenolphthalein und Thymolphthalein als Indikatoren verwendet. Nach unseren Erfahrungen bei den visuellen Titrationen gaben nur Allobarbitol und Methylphenobarbitol gute Resultate; die letztgenannte Substanz zeigte allerdings keinen scharfen Endpunkt. Die Resultate der potentiometrischen Titrationen waren nicht befriedigend, obschon Hexobarbitol und Methylphenobarbitol einen guten Potentialsprung aufwiesen.

γ) Chatten<sup>49)</sup>:

In dieser Methode wurde Chlorform als Lösungsmittel, Kaliumhydroxyd in Methanol als Titrant und Thymolblau als Indikator verwendet. Wir erhielten übereinstimmende Resultate mit all unseren geprüften Barbitursäurederivaten. Die Endpunkte aller Versuche waren scharf genug.

δ) Ryan und Mitarbeiter<sup>51)</sup>:

Diese Autoren verwendeten Dimethylformamid als Lösungsmittel, Lithiummethylat als Titrant und Thymolblau als Indikator. Uebereinstimmende Resultate erhielten wir in den visuellen Versuchen mit Allobarbitol, Cyclobarbitol, Hexobarbitol und Methylphenobarbitol. In Bezug auf die potentiometrischen Titrationen wurde ein mittlerer Potentialsprung am Endpunkt erreicht im Falle von Allobarbitol, Hexobarbitol und Methylphenobarbitol. Bei Cyclobarbitol wurde kein Potentialsprung am Endpunkt beobachtet.

## 2) Argentometrische Methode

Wenn die Barbitursäurederivate, aufgelöst in Alkalien, mit Silbernitrat titriert werden, entstehen die entsprechenden Silberbarbiturate, welche in Alkalien löslich sind, aber im allgemeinen unlöslich in Wasser. Ein Ueberschuss von Silberionen ergibt einen Niederschlag von Silberoxyd, Silberborat oder Silberkarbonat, abhängig von verwendeten Alkalien.

### a ) Budde<sup>24)</sup>:

Die Barbitursäurederivate werden in Natriumkarbonat-Lösung gelöst und mit Silbernitrat für eine gewisse Zeit titriert, bis ein Niederschlag entsteht. Im Falle von N-Methyl-Derivaten wird die Anwendung dieser Methode von Budde nicht empfohlen. In unserem Verfahren hatten wir die visuelle turbidimetrische Methode und die potentiometrische Methode (unter Verwendung einer Silber- und Kalomel-Elektroden-Kombination mit dem Methrohm-Apparat) angewendet. In Uebereinstimmung mit Buddes Angaben stellten wir ebenfalls fest, dass diese Methode nicht verwendbar ist für die N-Methyl-Derivate, z. B. Methylphenobarbital und Hexobarbital. Im Falle von Cyclobarbital wurden befriedigende Resultate erzielt. Für Pentobarbital-Natrium fanden wir Fehler bis zu + 11,64%.

### b ) Bodin<sup>57)</sup>:

Diese Methode basiert auf dem gleichen Prinzip wie diejenige Buddes und wurde nur potentiometrisch ausgeführt. Die Titration wurde fortgesetzt, bis das Potential demjenigen einer Vergleichslösung entsprach. Wir gebrauchten diese Methode für Allobarbital. Weiter wurde die Beeinflussung durch verschiedener Konzentrationen von Natriumkarbonat untersucht. Es wurde festgestellt, dass eine 1%-ige Natriumkarbonat-Lösung am geeignetsten ist um den Endpunkt bei der Standard-Potential-Methode zu erreichen. In allen von uns untersuchten Lösungen war der Wert des Endpunktes unter Verwendung von Differential-Titrationskurven zu niedrig. Die turbidimetrische Bestimmung des Endpunktes ergab gute Resultate unter Verwendung von 2%-iger Natriumkarbonat-Lösung. Die Methode, welche von Bodin empfohlen wurde, ist unbrauchbar, da die Fehler zu hoch waren.

### c ) Mangouri und Milad<sup>53)</sup>:

Diese Autoren lösten die Barbitursäure-Derivate in Natriumacetat- und Ammoniak-Lösung auf. Der überschüssige Ammoniak wurde durch Kochen beseitigt. Ein bekannter Ueberschuss von 0,1 n Silbernitrat wurde der Lösung beigelegt und noch-

mals gekocht, abgekühlt und filtriert. Der Ueberschuss von Silbernitrat im Filtrat wurde bestimmt.

Wir erhielten bei allen Barbitursäuren keine übereinstimmenden Resultate, die Werte waren durchwegs zu niedrig.

d) Chavanne und Marie<sup>55)</sup>:

Bei dieser Methode wurden die Barbitursäurederivate in weingeistiger Kalilauge gelöst, dann fügten wir eine Mischung von Borsäure und Wasser zu. Diese Lösung wurde zusammen mit Silbernitrat unter Verwendung von Kaliumkarbonat als Indikator mit einer Vergleichslösung titriert. Beide, das visuelle und potentiometrische Verfahren, wurden angewendet. Die Resultate der visuellen Allobarbitaral-Bestimmung waren mehr oder weniger übereinstimmend mit Fehlern von -2,4%. Bei den anderen 4 Barbitursäurederivaten wurden grössere Fehler festgestellt. Nur für Allobarbitaral wurde ein brauchbarer Potentialsprung erzielt, in den anderen Fällen wurden sehr geringe Potentialsprünge in der Nähe des Endpunktes beobachtet.

3) Mercurimetrische Methode Pedley<sup>26)</sup>

Pedley empfahl die Anwendung von Quecksilberperchlorat als Fällungsmittel für die Barbiturate. Der Ueberschuss von Quecksilberperchlorat im Filtrat wurde gegen Ammoniumthiocyanat titriert. Für die unlöslichen Barbitursäurederivate empfahl er Natronlauge und neutralisierte mit Essigsäure unter Zusatz von Quecksilberperchlorat, wie beim gewöhnlichen Verfahren. Die Konzentration der Barbitursäurederivate sollte zwischen 2,5 - 6,25 Millimol per Liter gehalten werden. Wir fanden gute Resultate nur im Falle von Methylphenobarbitaral. Bei allen anderen Barbitursäurederivaten zeigten die Analysen grosse Abweichungen.

4) Bromometrische Methode

Bei ungesättigten Barbitursäurederivaten wurde, in Anwesenheit von verdünnter Säure, eine Ueberschussmenge von Kalium-Bromat-Bromid zugefügt. Unter Beimischung von Kaliumjodid wurde das entstehende Jod gegen Natriumthiosulfat titriert.

Allobarbitaral und Hexobarbitaral ergaben sehr gute Ergebnisse; Cyclobarbitaral dagegen lieferte zu tiefe Resultate mit einer Abweichung von -5,27%.

### 5) Kolorimetrische Methode Nuppenau<sup>31)</sup>

Diese kolorimetrische Bestimmungsmethode der Barbitursäurederivate beruht auf der Entwicklung einer rotviolettten Farbe mit Kobaltacetat und Isopropylamin im wasserfreien Milieu. Andere Kobaltsalze, z. B. Kobaltnitrat und andere Basen, z. B. Ammoniak, Diäthylamin, Piperidin u. s. w. wurden ebenfalls von verschiedenen Autoren empfohlen. Die Stabilität der Farben ist sehr gering in Methanol allein, viel besser dagegen in Chloroform-Methanol-Mischung (12,5 V/V) Methanol in Chloroform ist vorzuziehen). Feuchtigkeit zerstört die Farben. Unsere Kurven zeigten gerade Linien, aus welchen die Möglichkeit der quantitativen Bestimmungen von Mengen von 0 - 5 mg in 25 ml Reaktionsmischung hervorgeht. Es müssen immer neue Vergleichslösungen für die zu untersuchenden Barbitursäurederivate hergestellt und neue Eichkurven aufgenommen werden.

### 6) Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl

Kjeldahls Verfahren wurde unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt. Wir fanden, dass, wenn die Reaktionsmischung über Nacht kalt stehengelassen und vor dem Zufügen der Lauge wieder erhitzt wurde, gut übereinstimmende Resultate für alle Barbitursäurederivate zu erreichen sind.

### 7) Spectrophotometrische Methode

Diese Methode wird am besten in Pufferlösungen von pH 9,5 ausgeführt. Wir studierten die Absorptionsspektren bei Allobarbitol, Cyclobarbitol, Hexobarbitol, Pentobarbitol und Methylphenobarbitol in Pufferlösung von pH 9,5 und in 0,1 n Natrium-Hydroxyd. Es ist schwer, mit Hilfe dieser Methode die einzelnen Barbitursäurederivate zu unterscheiden; die spitzen Absorptionskurven der untersuchten Barbitursäurederivate liegen alle zwischen 238 - 244 m $\mu$  und der maximale Molekular-Extinctionskoeffizient liegt im allgemeinen zwischen 8500 - 10000. In Natronlauge z. B. liegt das Maximum der Absorptionskurve zwischen 242 - 252 m $\mu$  und die maximalen Molekular-Extinctionskoeffizienten zwischen 7000 - 9490.

Vorschläge von Methoden als Pharmakopöe-Verfahren

Obschon die Stickstoffbestimmungsmethoden der Barbitursäurederivate zuverlässige Resultate brachten, sind diese Methoden eher kompliziert, zeitraubend und erfordern spezielle Manipulationen sowie eine längere Einarbeit. Aus diesem Grunde können sie nicht als Pharmakopöen-Methoden eingeführt werden.

Die von Chatten vorgeschlagene Methode ergab sehr gute Resultate bei allen untersuchten Barbitursäurederivaten, wenn die von ihm vorgeschlagenen Einwaagen der Barbitursäurederivate verdoppelt wurden. Als eine der besten wasserfreien Titrationsmethoden, welche uns sehr gute visuelle Resultate ergab, schlagen wir die Methode von Ryan und Mitarbeitern vor. Diese Methode benötigt ein Minimum an Lösungsmittel und den besten Titranten, das Lithiummethylat.

In den Mischungen von Barbituraten konnten die ungesättigten Barbitursäurederivate z. B. Allobarbital und Hexobarbital bromometrisch erfolgreich neben den übrigen Barbituraten bestimmt werden.