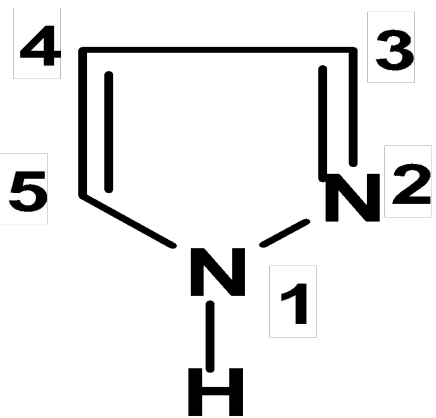
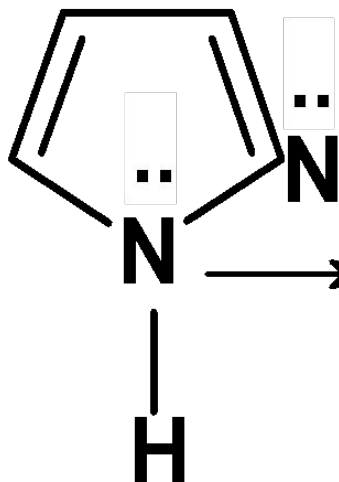


ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА



пиразол



àçî ò ï èđèäèéí î âî ãî òèï à (àêöâî òî ð)
- î ñí î âí û â ñâî éñòâà

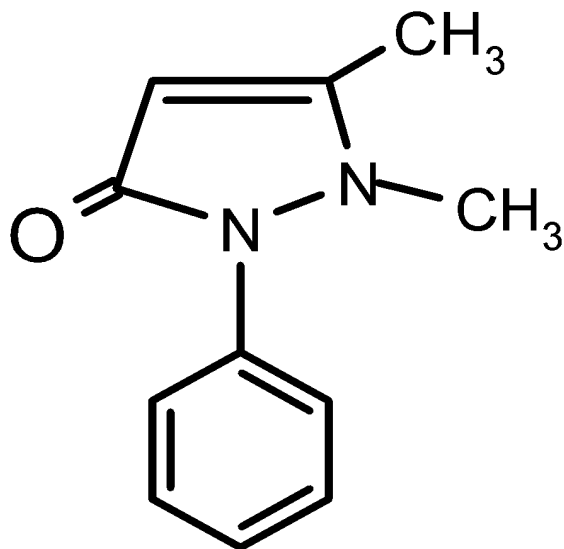
àçî ò ï èđđî ëüí î ãî òèï à (äî í î ð)
- êèñëî òí û â ñâî éñòâà (NH - êèñëî òà)

или
1,2 - диазол (JUPAC)

Впервые открыт в 1883 г. Германия, Людвигом Кнорром

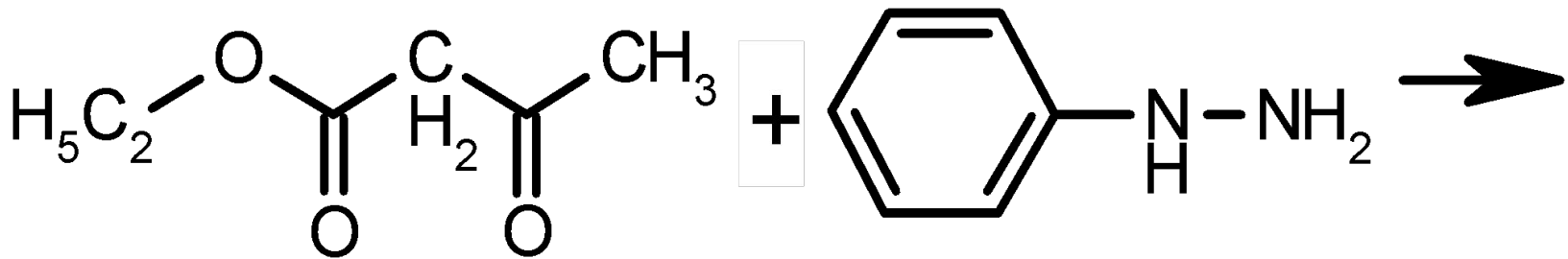
Феназон (МНН)

Антипирин



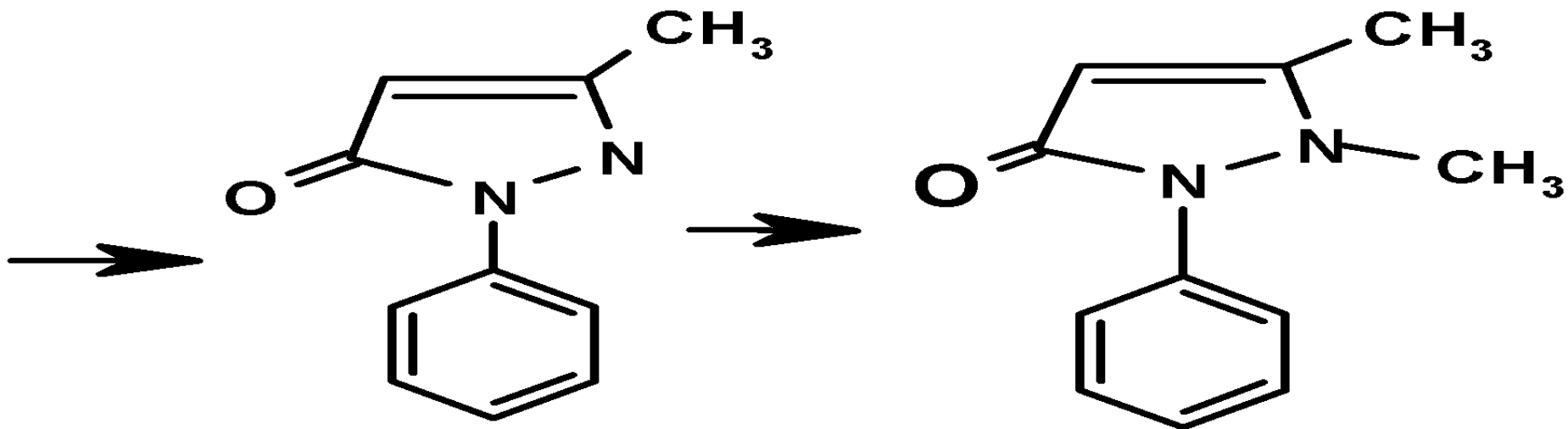
**1-фенил-2,3-
диметилпиразолон-5**

Получение ФЕНАЗОНА



этиловый эфир
ацетоуксусной кислоты

фенилгидразин



1-фенил-3-метил-
пиразолон-5

феназон

Физич. св-ва: Белый кристал. порошок, слабогорького вкуса, очень легко р-им в воде, спирте, р-рим в хлороф. и эфире.

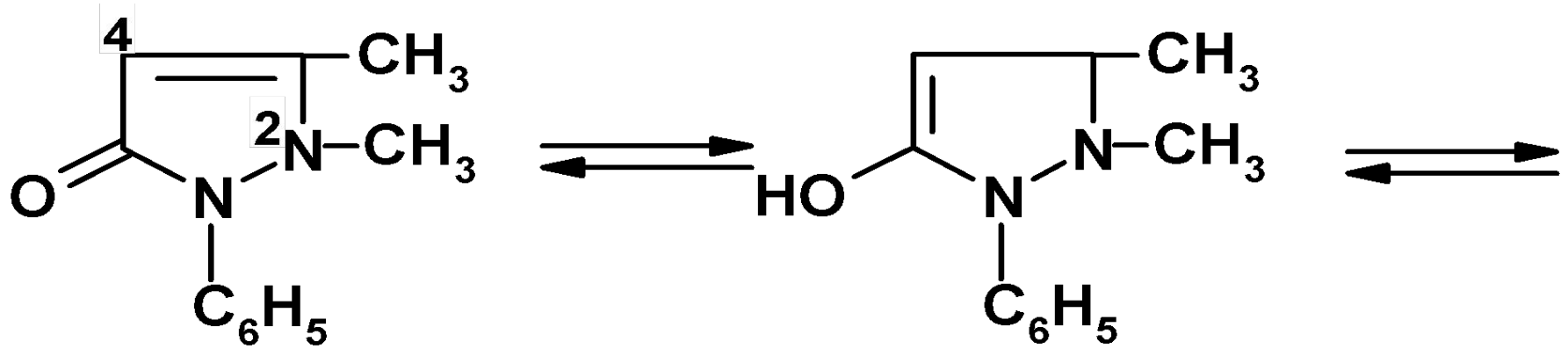
Химические св-ва:

Производные пиразола имеют слабо выраженный основной центр — гетероатом азота во 2-м положении.

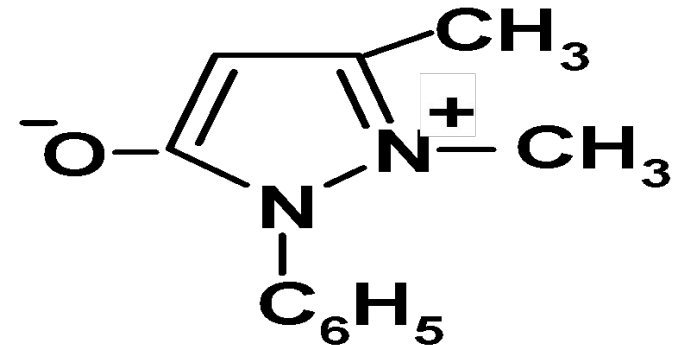
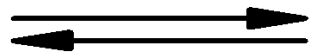
Атом азота в 1-м положении практически не проявляет основных свойств из-за влияния атома кислорода карбонильной группы и фенильного радикала.

Таким образом, антипирин является слабым однокислотным основанием. Водный раствор его нейтрален (рН 6,0—7,5).

Кислотно-основные свойства: при растворении в воде образуется ВНУТРЕННЯЯ СОЛЬ (цвитер-ион)



ô áí àçî í



âí óòðâí í ÿ ñî ëü
(öâèòòãð-èî í),
áãòàèí î âàÿñòðóêèòóðà

Подлинность:

1) $t_{\text{плавл.}} = 110-113 \text{ } ^\circ\text{C}$;

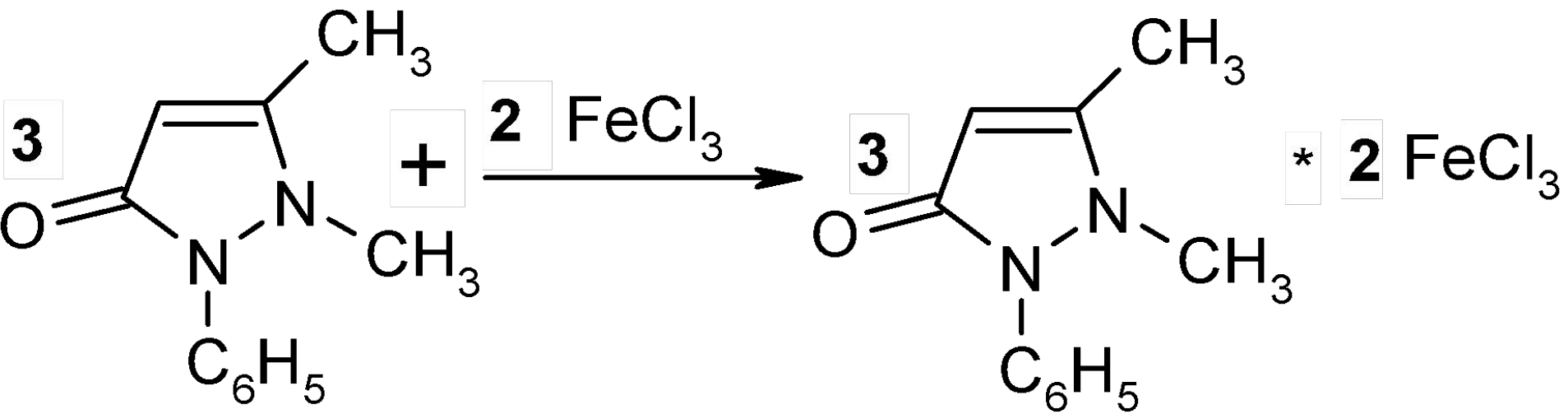
2) ИК-, УФ – спектры (λ - max)

3) Химические методы

1.1. Реакции комплексообразования:

За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железа(III) хлоридом комплексную соль красного цвета,

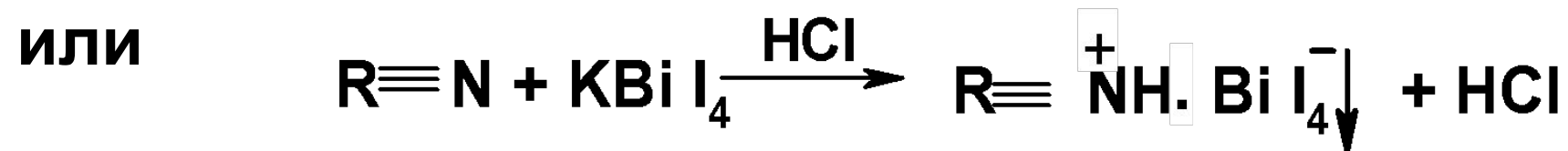
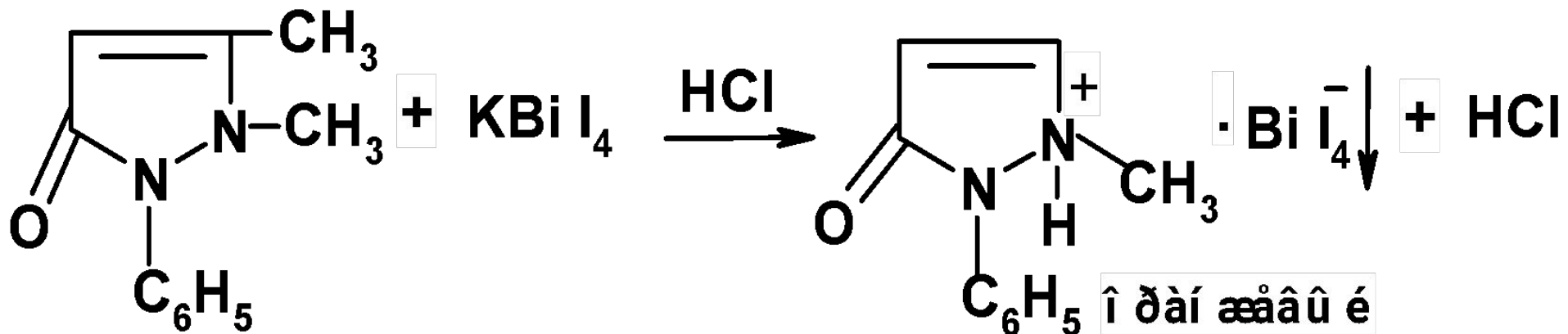
обесцвечивающуюся при добавлении минеральных кислот.



**феррипирин,
буро-красного цвета**

Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют с осадительными (общеалкалоидными) реактивами осадки комплексных солей:

С реактивом Драгендорфа – оранжевый осадок,
с раствором танина – белый осадок



Антипирин с раствором йода (реактивом Люголя - раствор йода в калия йодиде)

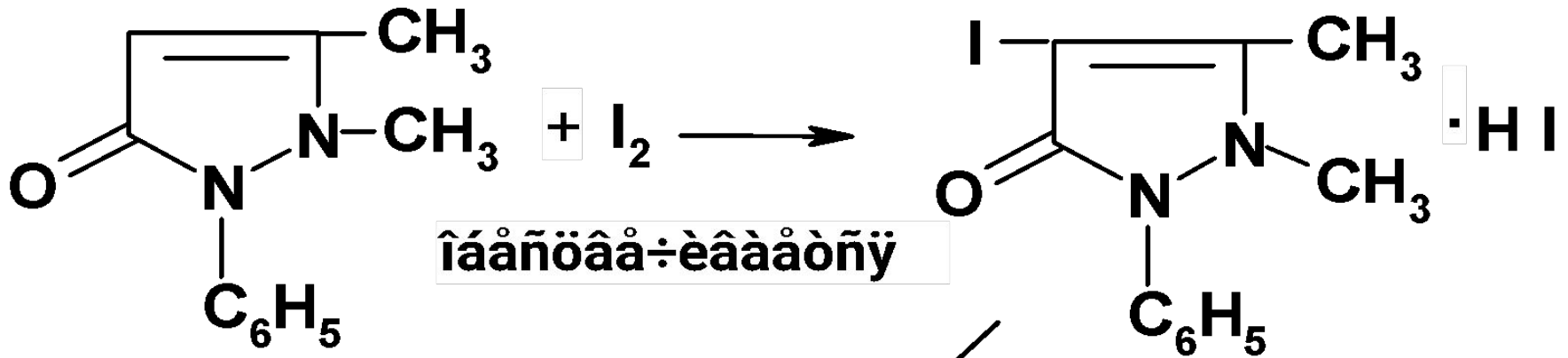
(Особенность прохождения реакции)

сначала образует бесцветный йодопирин

(при добавлении первых капель реактива
наблюдается обесцвечивание йода),

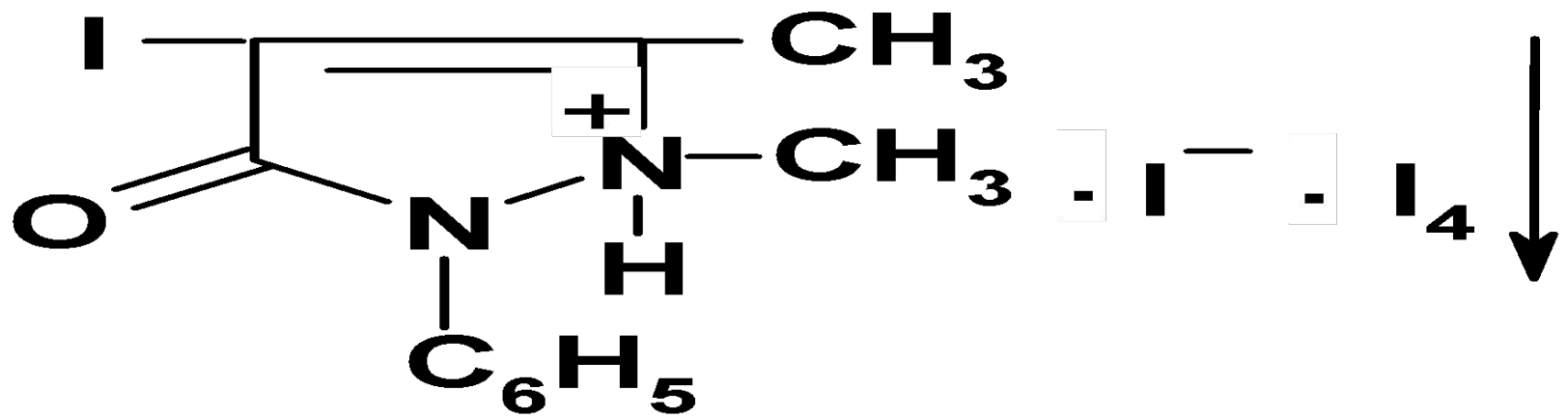
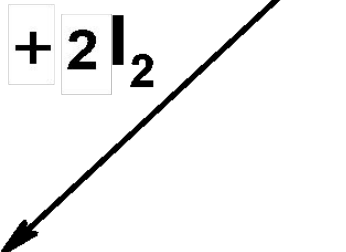
затем (при избытке реактива) выпадает бурый
осадок комплексной соли — перйодида.

Б. С осадительным реактивом Люголя



îáãñöâã÷èâàãòñÿ

éíãíîèðéí



ï áðéî ä èä (á ó ð ù é)

2. реакции электрофильного замещения

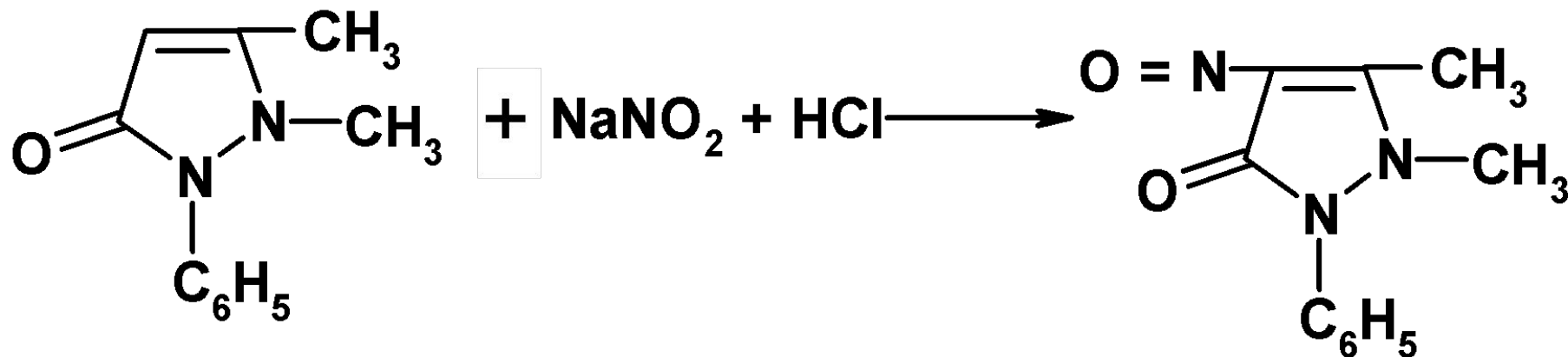
Реакции протекают по 4-му положению пиразола.

Электрофилами являются нитрозо- и нитропроизводные, галогены

Антипирин не окисляется растворами йода и натрия нитрита в кислой среде, а образует продукты замещения:

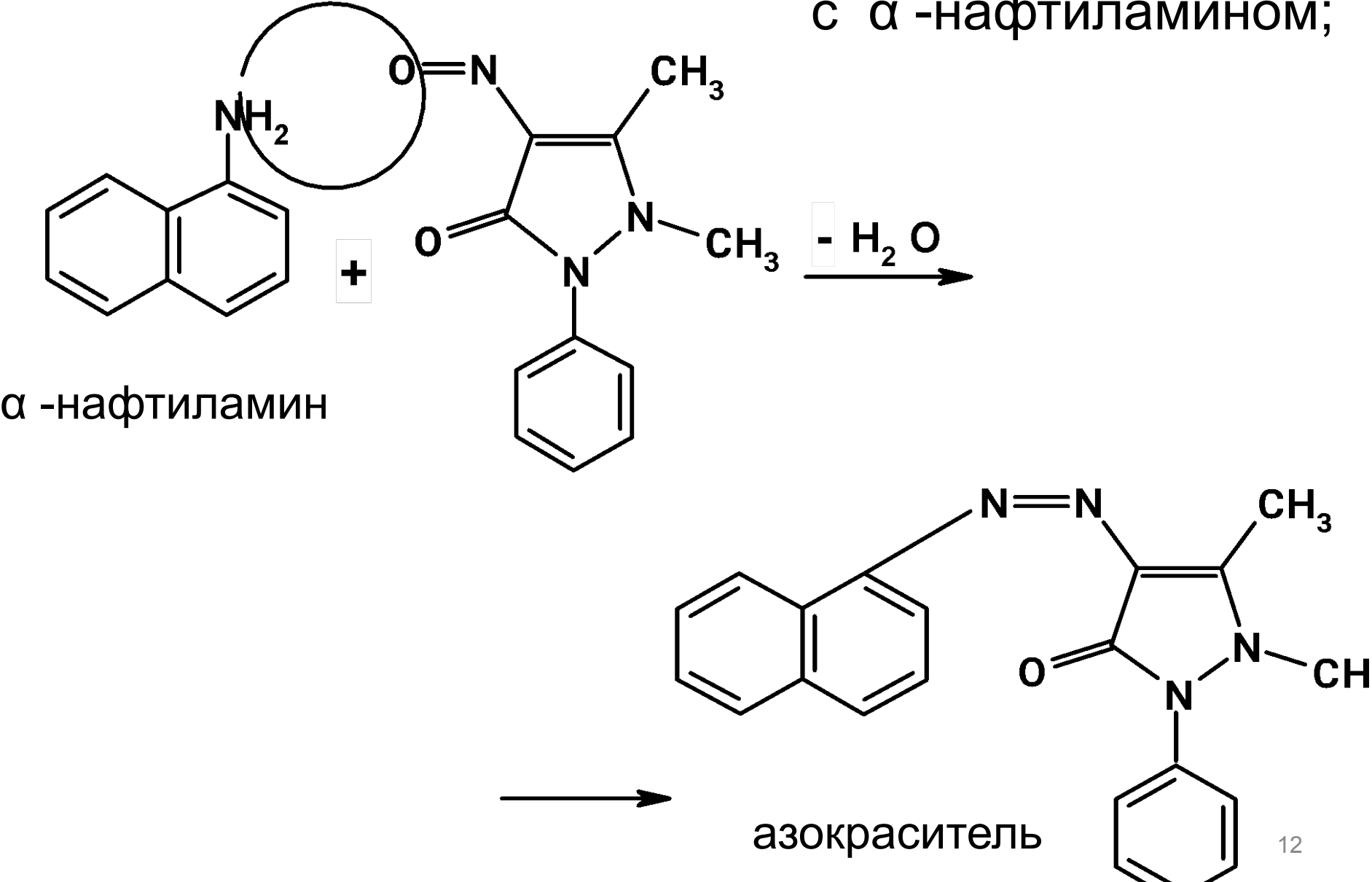
A. с р-ром натрия нитрита (NaNO_2)

специфическая реакция

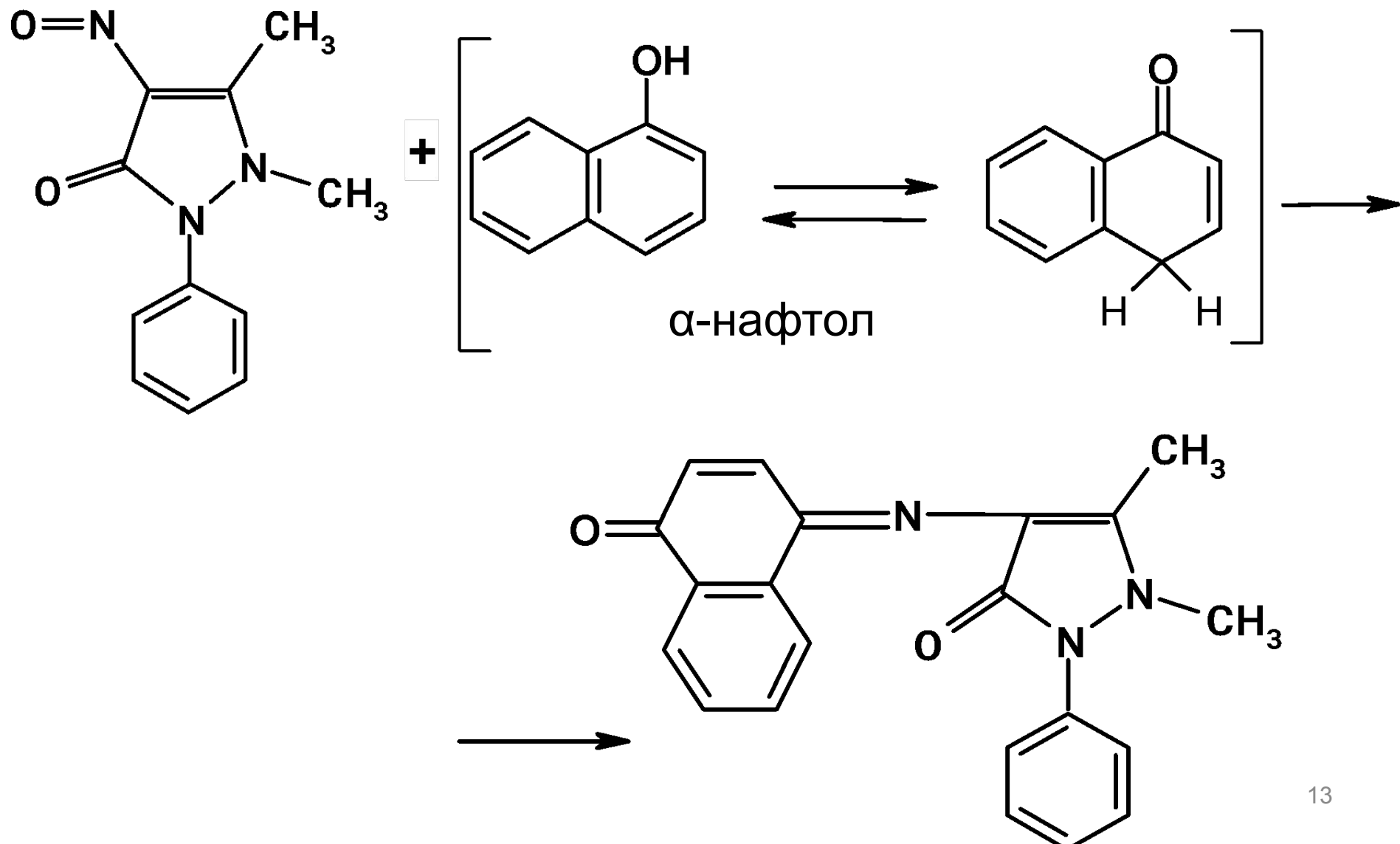


í èòđî çî àí òèï èðèí
(èçóî ðóäí î -çäë.)

На основе нитрозоантипирина можно получить азокраситель, например, при взаимодействии с α -нафтиламином;



Индофеноловый краситель образуется при сочетании нитрозоантипирина с α -нафтолом (в кето-форме):



Количественный анализ феназона

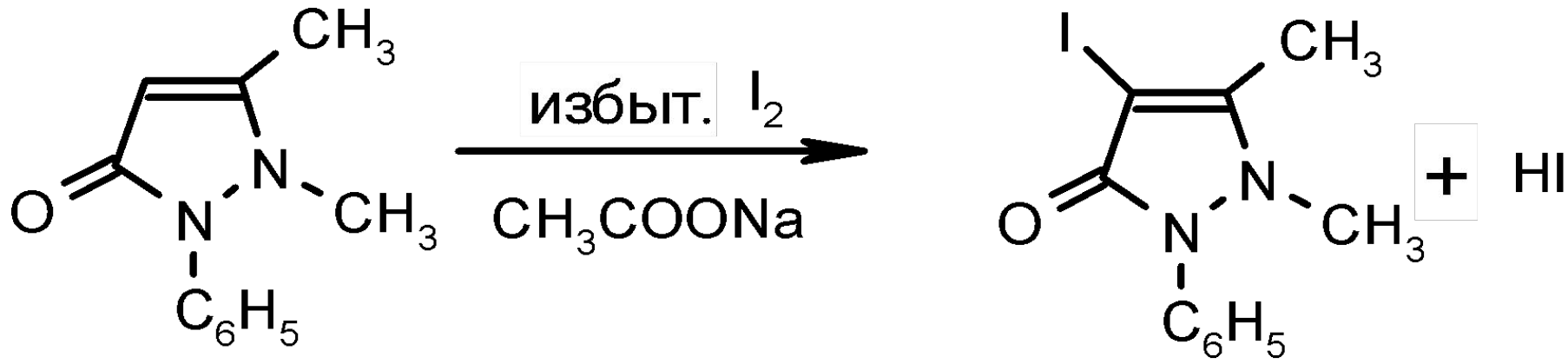
1.Йодометрия (обратная) в среде ацетата натрия, для связывания выделяющейся кислоты йодоводородной, для предотвращения обратной реакции.

Так как йодопирин может *адсорбировать* йод, для его извлечения добавляют хлороформ.

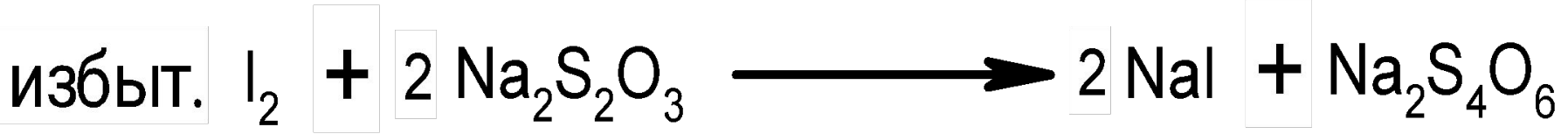
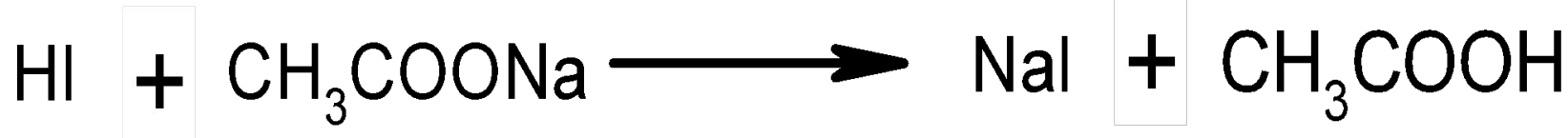
Избыток йода титруют натрия тиосульфатом - до обесцвечивания хлороформного слоя.

Параллельно проводят контрольный опыт.

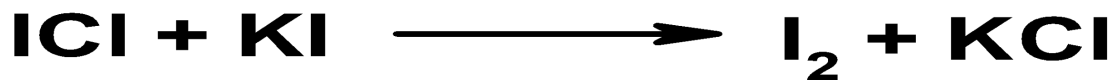
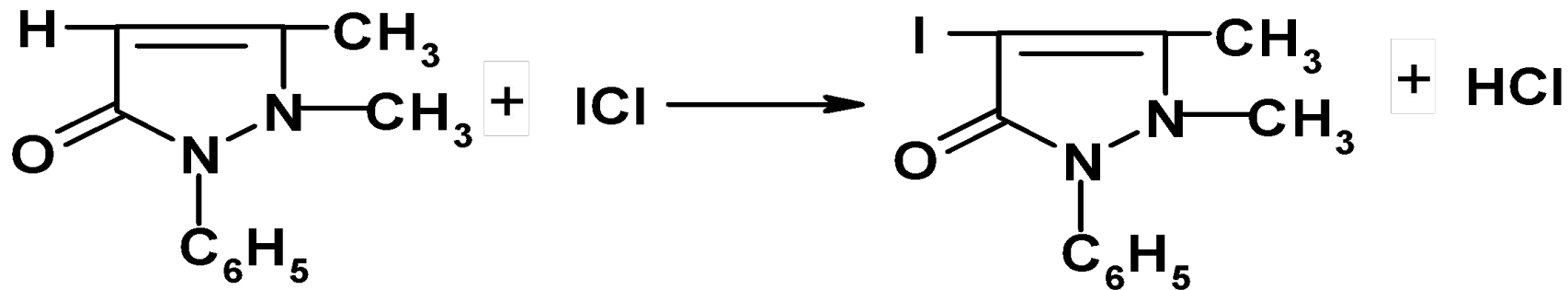
Йодометрия (обратная) в среде ацетата натрия



йодопирон



Йодхлорметрия (ICl) (прямая, в присутствии калия йодида)



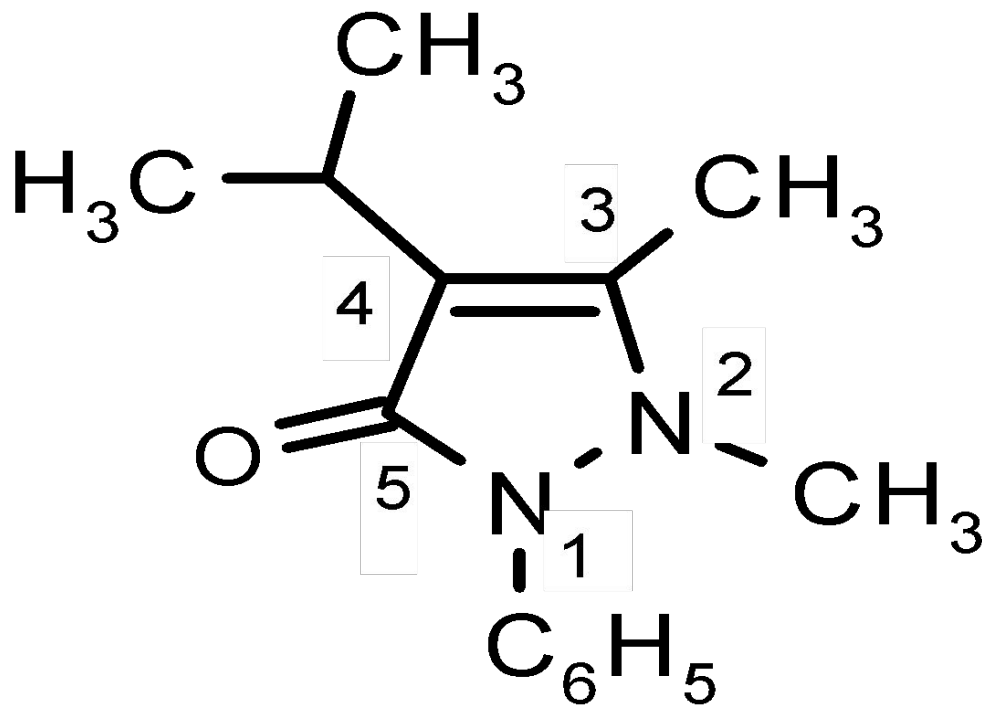
инд.-крахмал

• УФ-спектрофотометрия; фотометрия; ВЭЖХ (в ЛФ)

Применение

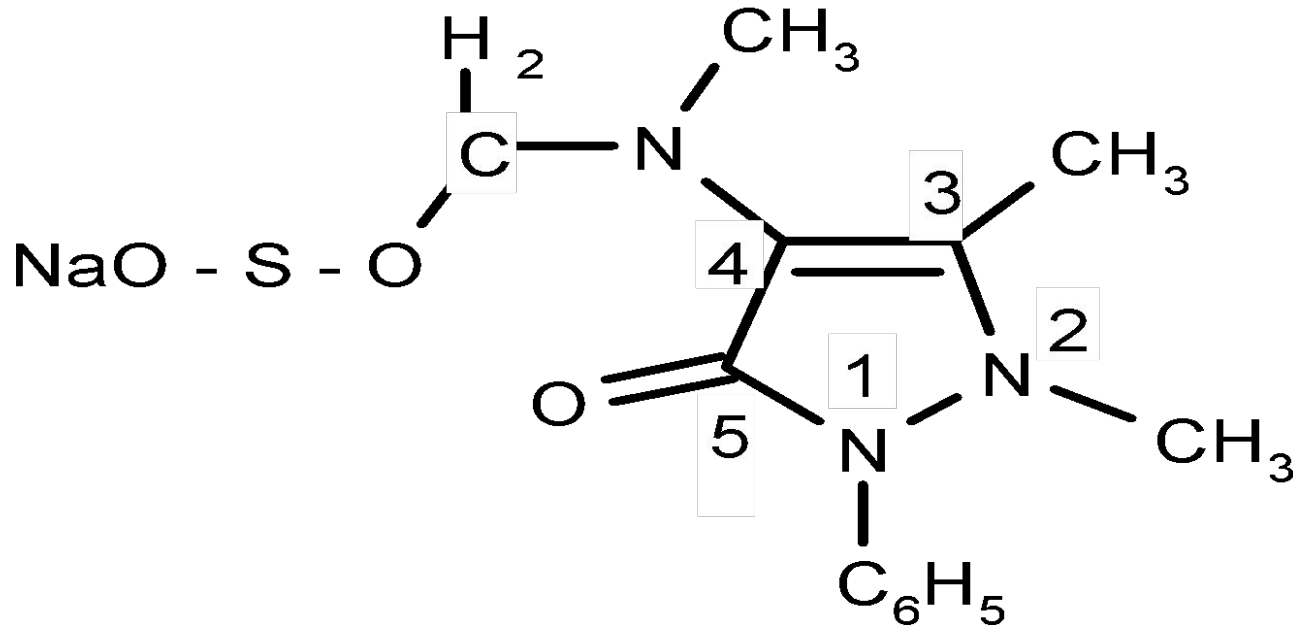
Жаропонижающее, менее выражен болеутол. и противовоспалит. эффекты. табл. 0,25 г, растворы 10-20% как кровоостанавливающее ср-во.

Пропифеназон (МНН)



**1-фенил-2,3-диметил,4-
изопропилпиразолон-5**

Метамизол-натрий(МНН), Анальгин



**1-фенил-2,3-диметил, 4- метиламинопиразолон-
-5-N-метансульфонат натрия**

Физико-химические характеристики

Анальгин растворим в воде т.к. является натриевой солью замещенной серной кислоты

Подлинность анальгина и пропифеназона: 1. $t_{пл}$ 2. ТСХ
3. ИК, УФ-спектры (европ. Фарм.)
4. ВЭЖХ (сравнивают время удерж. со станд. образцом)

Химические с-ва

Р-и окисления: с хлоридом железа

анальгин даёт - синее окрашивание,

пропифеназон – красно-коричневое, переход. в желтое при
добав. HCl развед.

В качестве окислителей можно использовать:

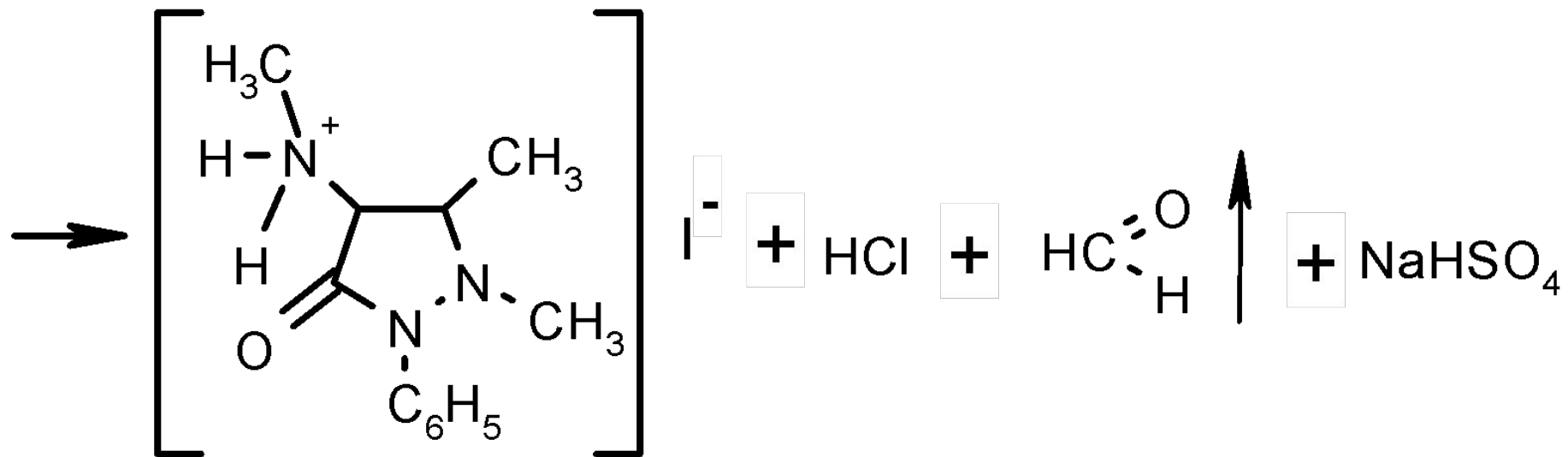
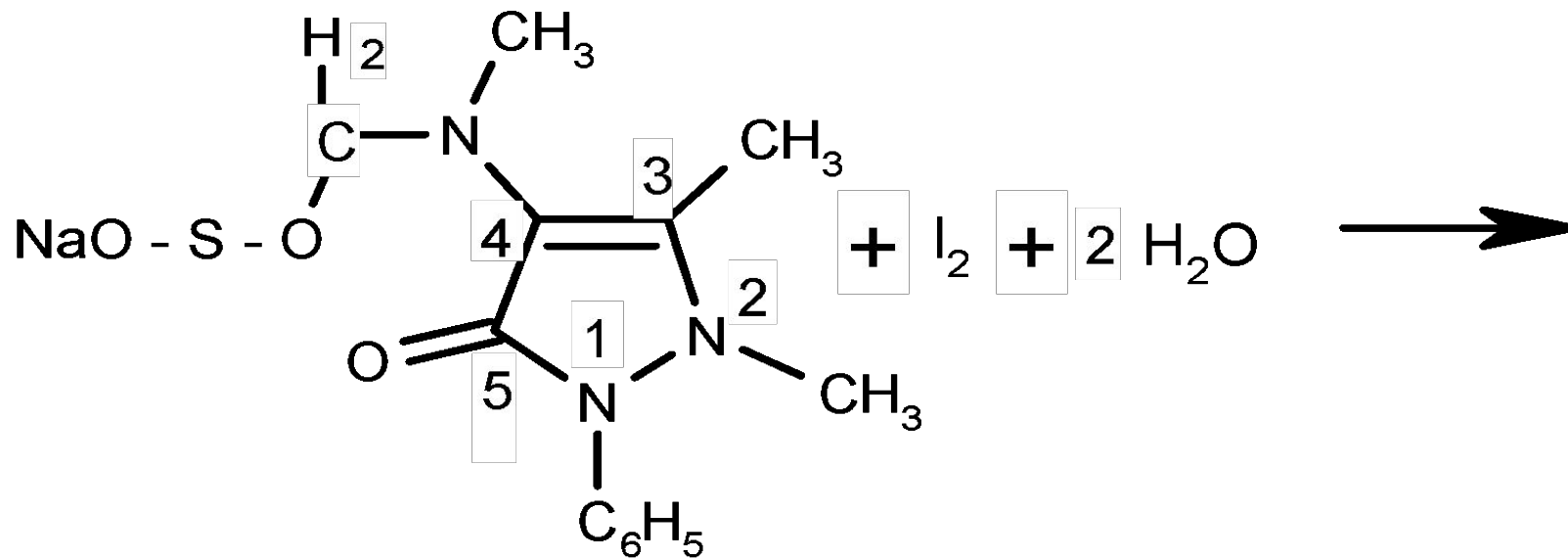
хлорная известь, $FeCl_3$, $NaNO_2$, I_2 , $AgNO_3$

2. основные свойства доказывают реакциями:

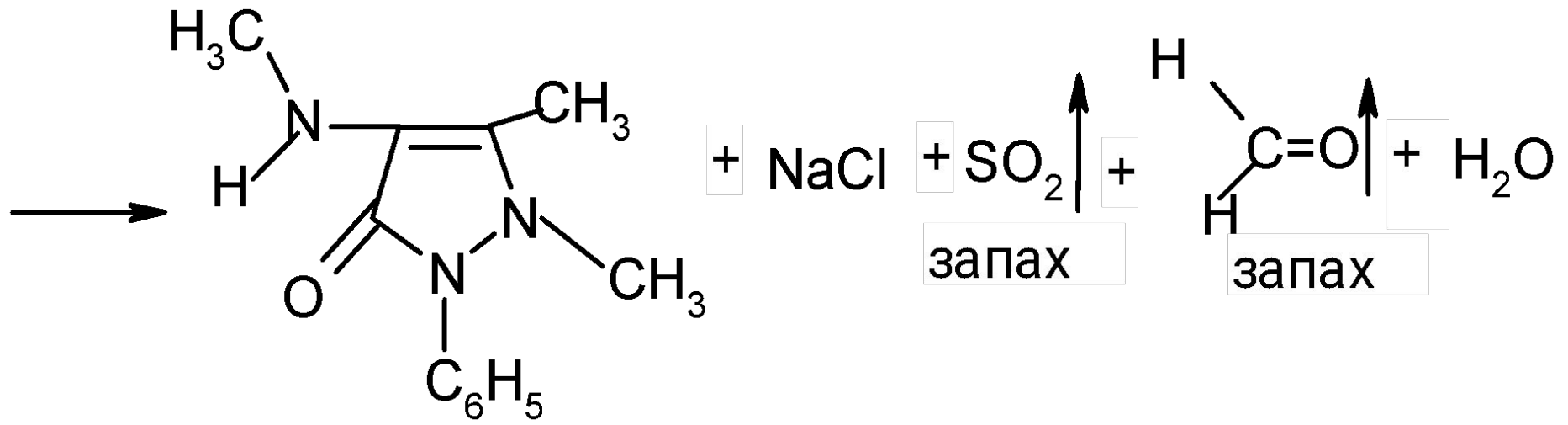
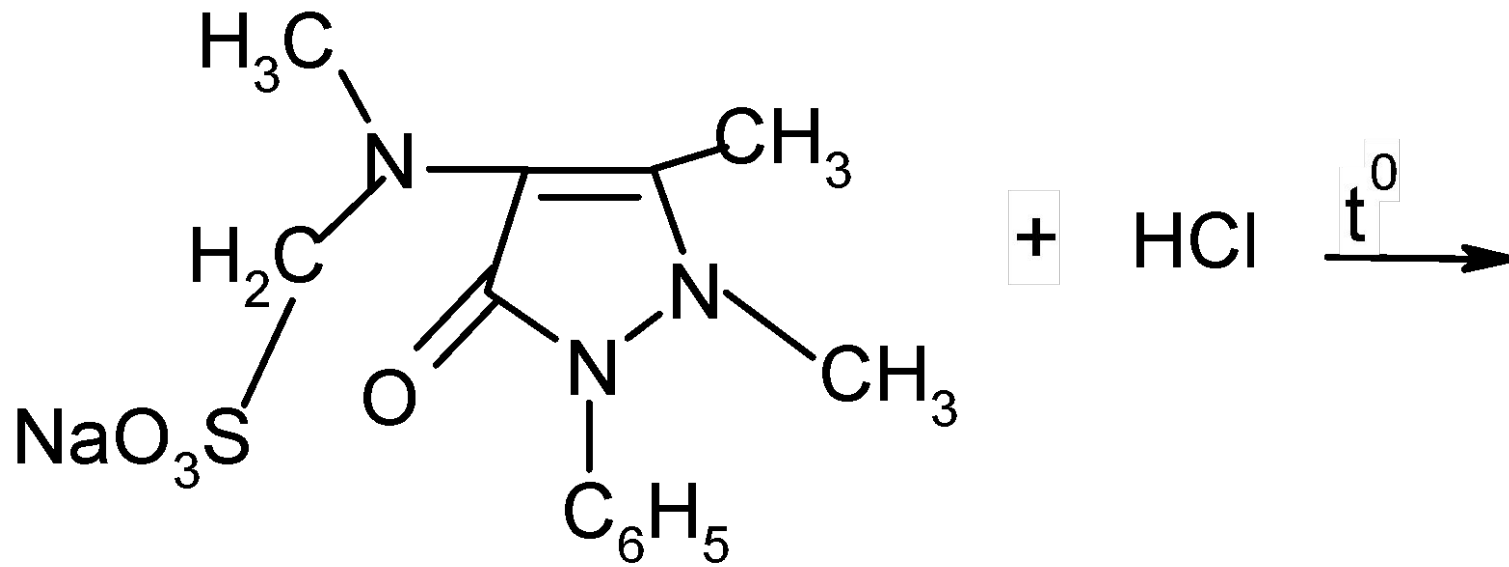
A. С осадительными реактивами – окрашенные осадки

Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразолона образуют осадки комплексных солей с общеалкалоидными реактивами (с реактивом Драгендорфа – оранжевый).

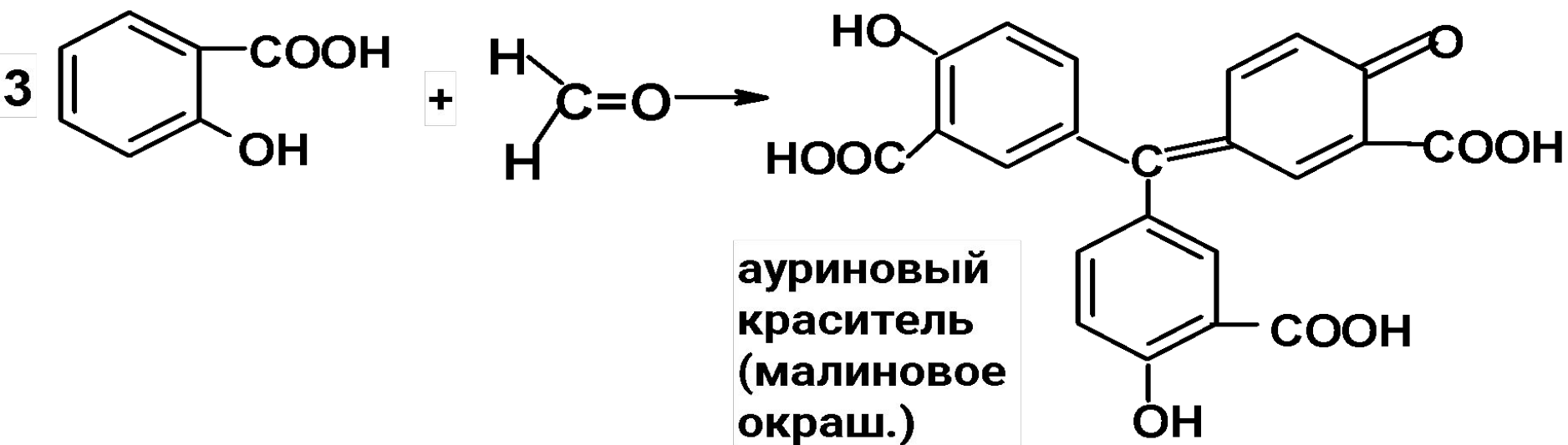
С реактивом Люголя **анальгин** окисляется при действии первых капель, с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реактива образуется осадок перйодида (или полийодида) аналгина.



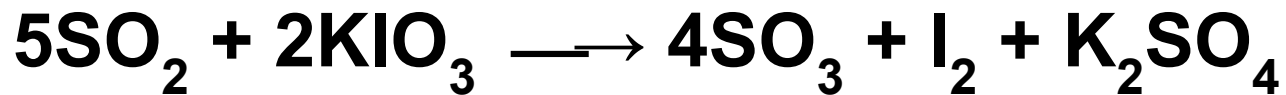
3. гидролиз метамизол-натрия в кислой среде



Формальдегид с кислотой салициловой образует ауриновый краситель



При окислении метамизола-натрия раствором калия йодата в присутствии хлористоводородной кислоты - раствор приобретает малиновое окрашивание, затем выделяется бурый осадок йода. Происходит это за счет взаимодействия калия йодата с образующимся при гидролизе метамизола-натрия диоксидом серы:



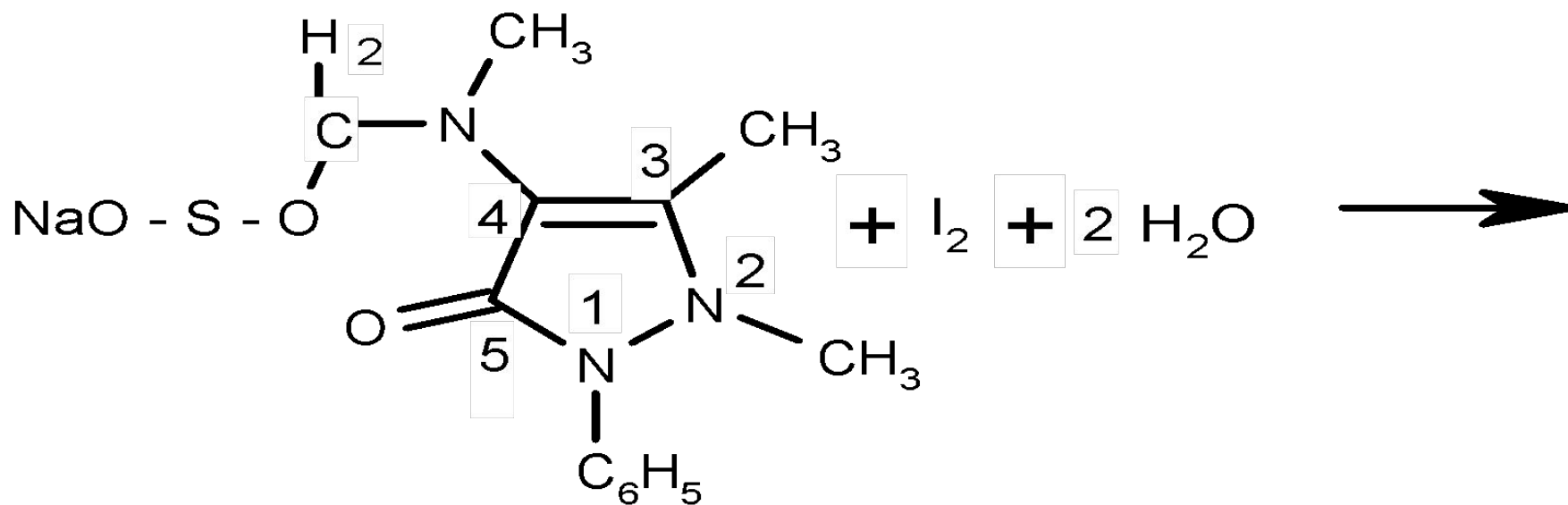
Серу в метамизоле-натрия обнаруживают путем прокаливания в смеси карбонатов натрия и калия в течение 10 мин. Плав охлаждают, растворяют в азотной кислоте и фильтруют. Образовавшиеся сульфат-ионы обнаруживают с помощью раствора бария хлорида.

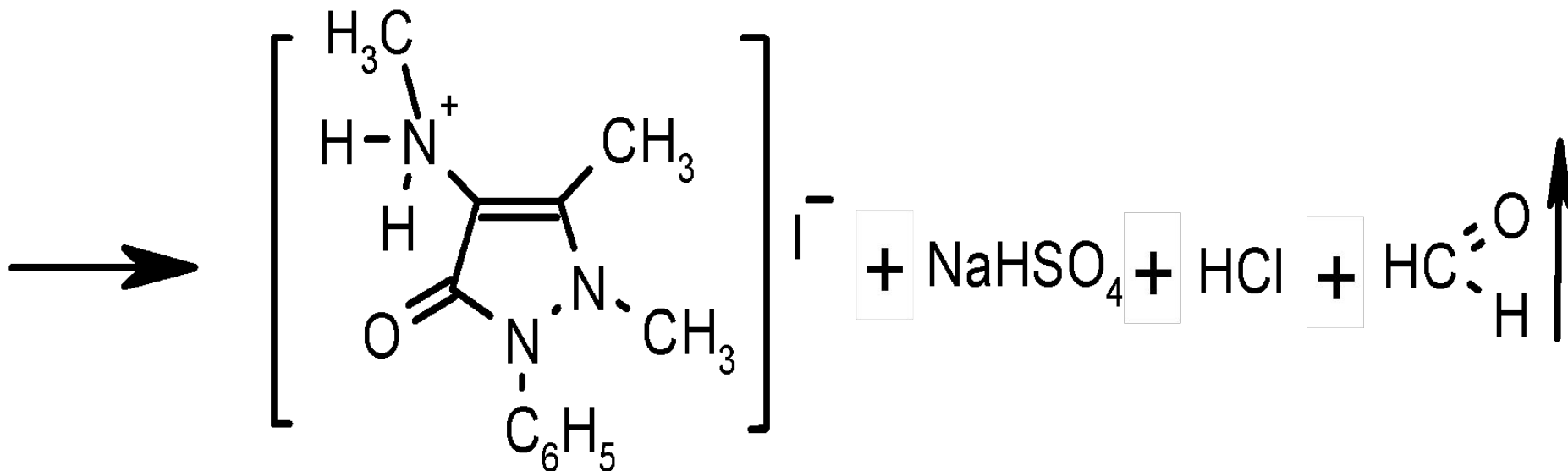
Количественный анализ

неводное титрование (пропифеназон)

в диоксане, титрант - HClO_4 , индик. - кристал. фиол.

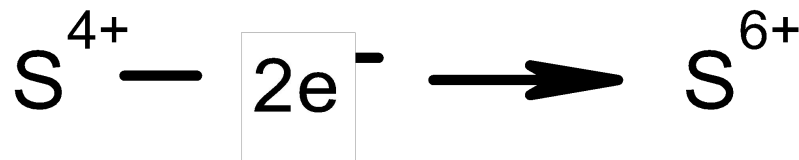
2. Йодиметрия (анальгин) - 0,05 М р-ром йода до желтого окрашивания от избыточной капли йода.





Во избежание преждевременного гидролиза ЛВ навеску растворяют в спирте (колба сухая!), прибавляют 0,01 н. р-р HCl для разложения анальгина, гидролиза остатка натрия метилсульфоната и предотвращения окисления выделяющегося формальдегида.

При этом идет окисление сульфитной серы до сульфатной.



3. УФ-спектрофотометрия для лекарственных форм

4. ВЭЖХ - лекарственные формы пропифеназона

Хранение. Т.к. легко окисляются - в хорошо укупорен. склянках, в прохладном, защищен. от света месте.

Применяют – болеутоляющ., противовоспалит., жаропониж.

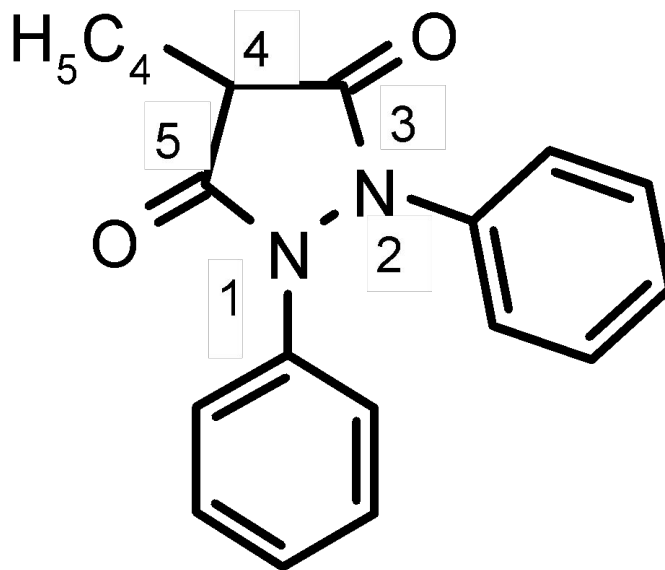
пропифеназон табл. (саридон, содержит пропифеназон, парацетамол, и кофеин)

анальгин табл. 0,5 г; 50% р-р для инъекций

входит в состав различных болеутоляющих средств: баралгин, пентальгин, андипал, темпалгин и др.

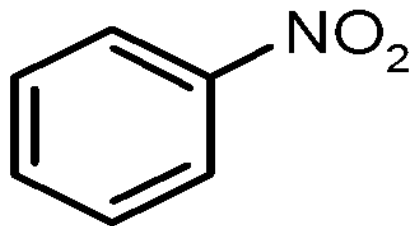
Производные пиразолидина

Фенилбутазон (МНН) (Бутадион)

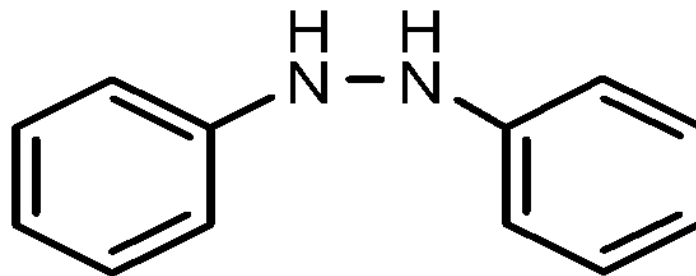


**1,2-дифенил,4-бутил-
пиразолидиндион-3,5**

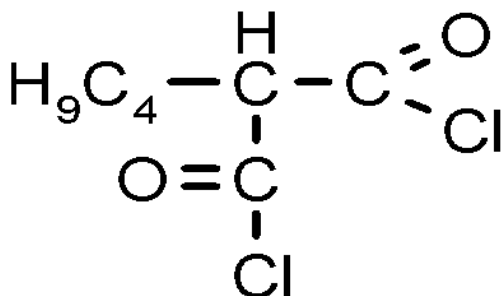
Получение



нитробензол



гидразобензол



хлорангидрид
бутилмалоновой
кислоты



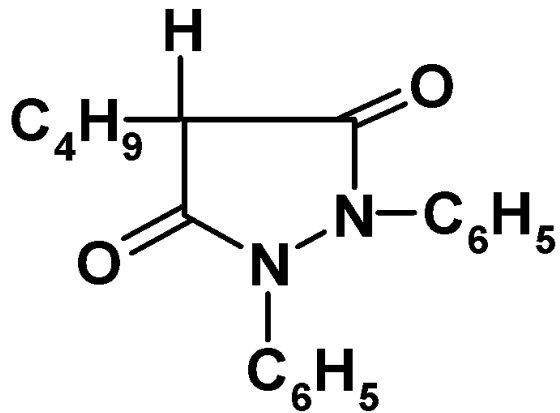
Физические св-ва: бел . или со слегка желтоватым оттен. пор., не р-рим в воде, р-рим в щелочах, хлороформе.

Физ. –хим. характеристики: tпл; ИК-, УФ-спектры

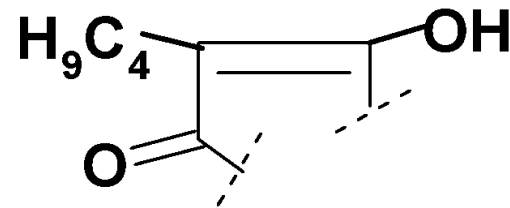
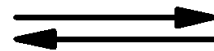
Химические свойства **А. Кислотно-основные свойства ЛС**

В среде концентрированных минеральных кислот он ведет себя как азотистое основание.

В ацетоновых растворах **фенилбутазон** обладает кислотными свойствами вследствие наличия подвижного атома водорода в положении 4 и способности к кето-енольной таутомерии.



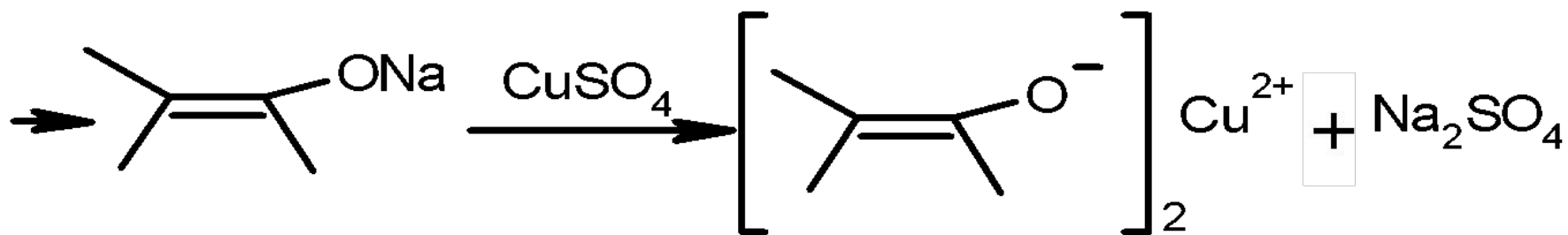
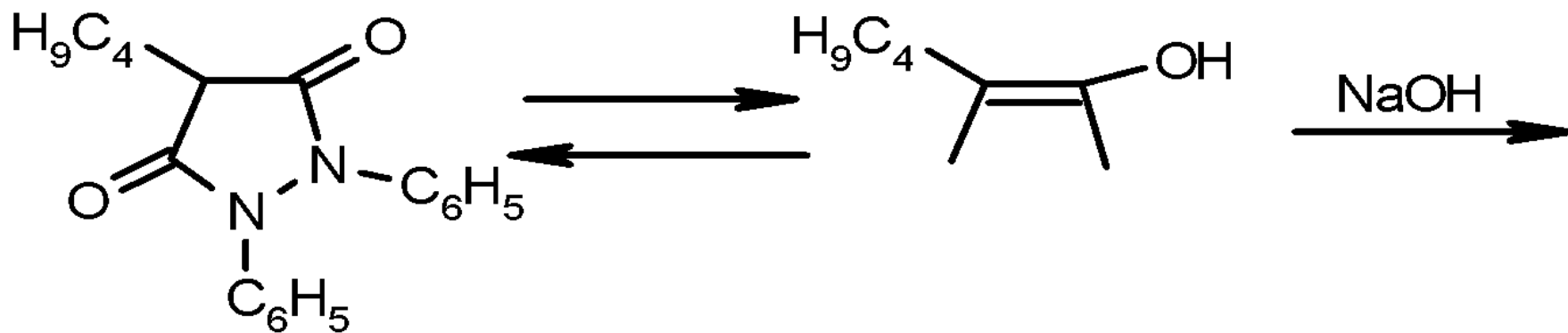
дикетоформа



кето-енольная форма

Это позволяет получать соли фенилбутазона с гидроксидом натрия и с солями тяжелых металлов.

Р-и замещения с растворами окрашен. солей металлов

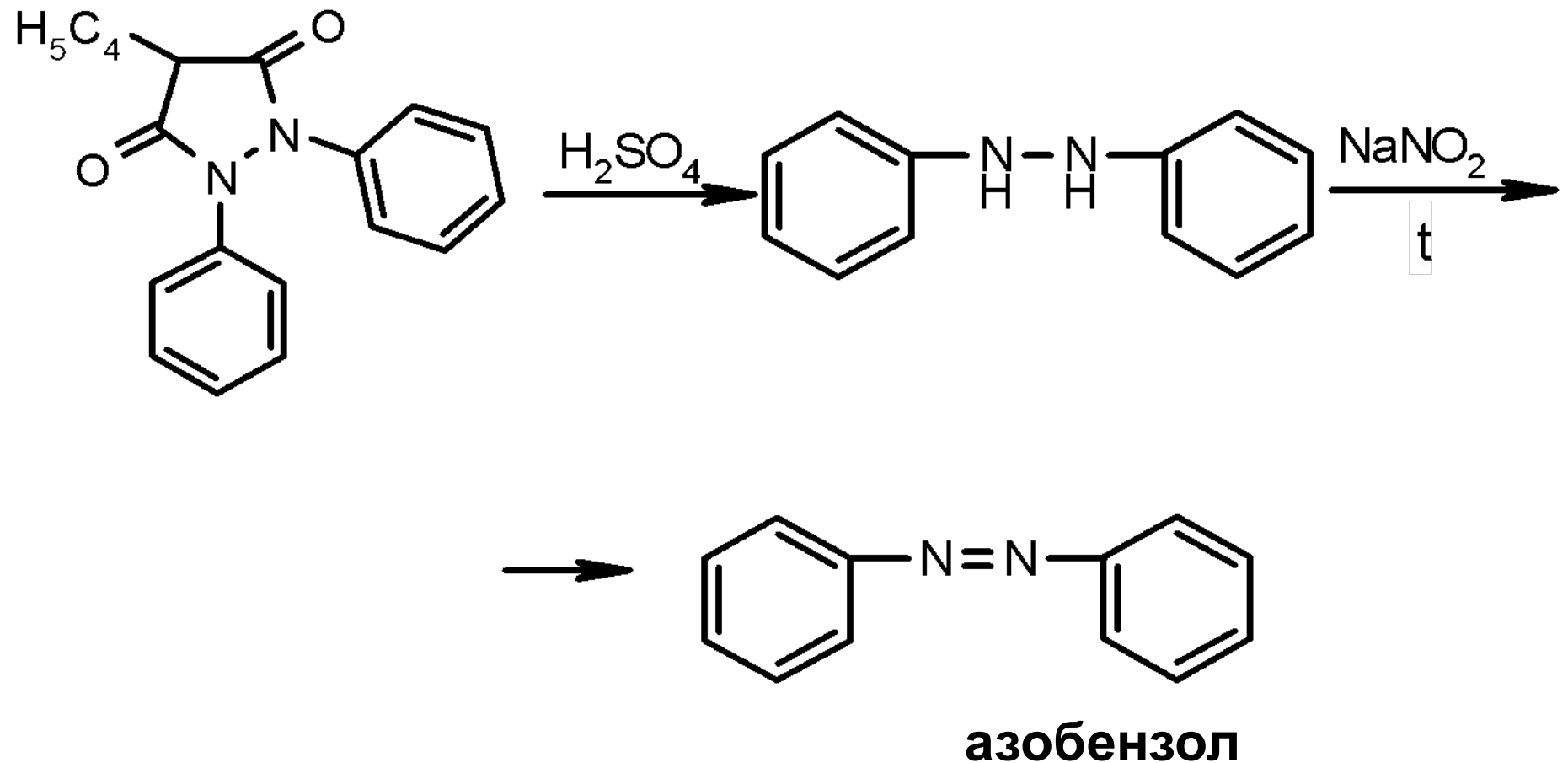


с $FeCl_3 \rightarrow$ бурый осадок

с $AgNO_3 \rightarrow$ белый осадок

• Реакции окисления: Фенилбутазон может быть окислен только в жестких условиях (действием концентрированной серной кислотой в присутствии нитрита натрия). При нагревании появляется оранжевое окрашивание, переходящее в более стойкое вишневое окрашивание и выделяются пузырьки газа.

Реакции окисления фенилбутазона обусловлены наличием в его молекуле остатка гидразобензола, который окисляется до окрашенных производных азобензола:

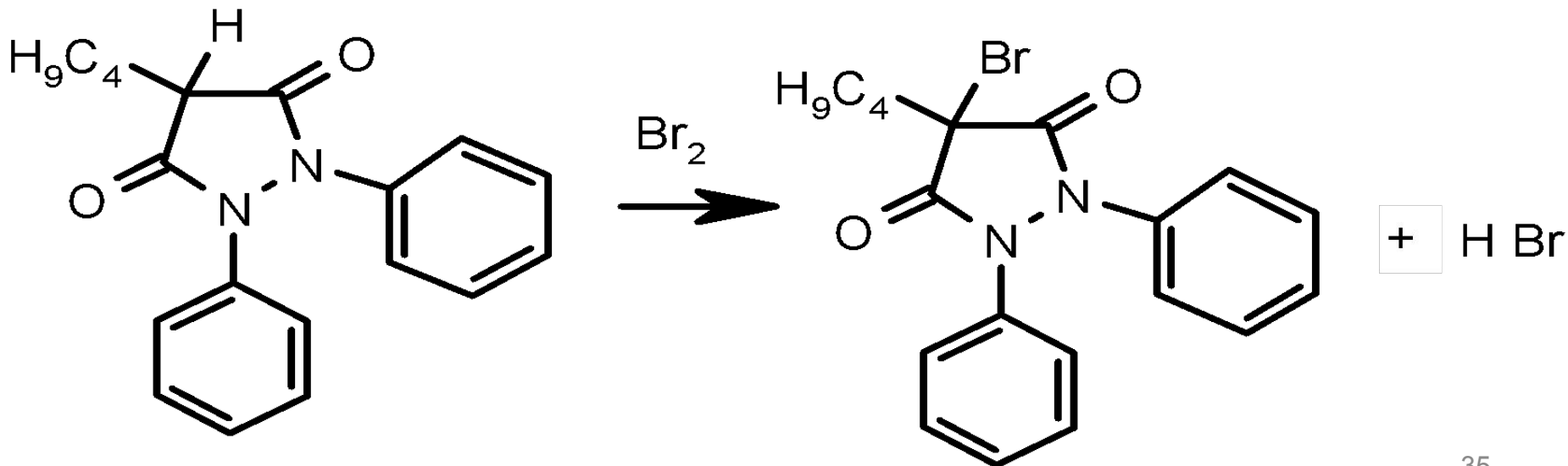


Реакции электрофильного замещения.

Атом водорода при C_4 может замещаться на электрофилы (например, Br^-).

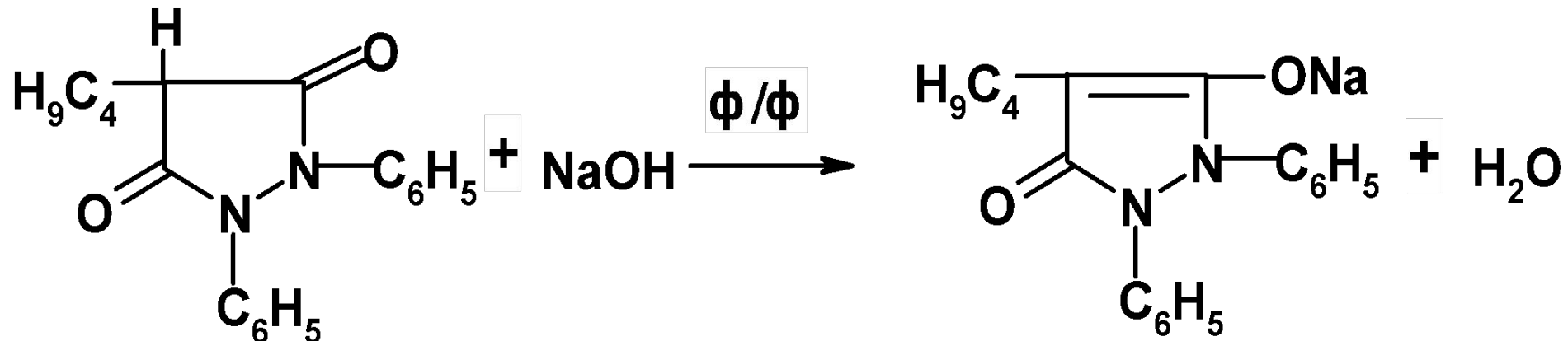
При действии бромной воды образуется бромзамещенное производное, имеющее определенную $t_{пл}$.

Реакция м.б. использована для количественного определения фенилбутазона броматометрическим методом (титрант — 0,0167 М раствор калия бромата в присутствии калия бромида в сернокислой среде).



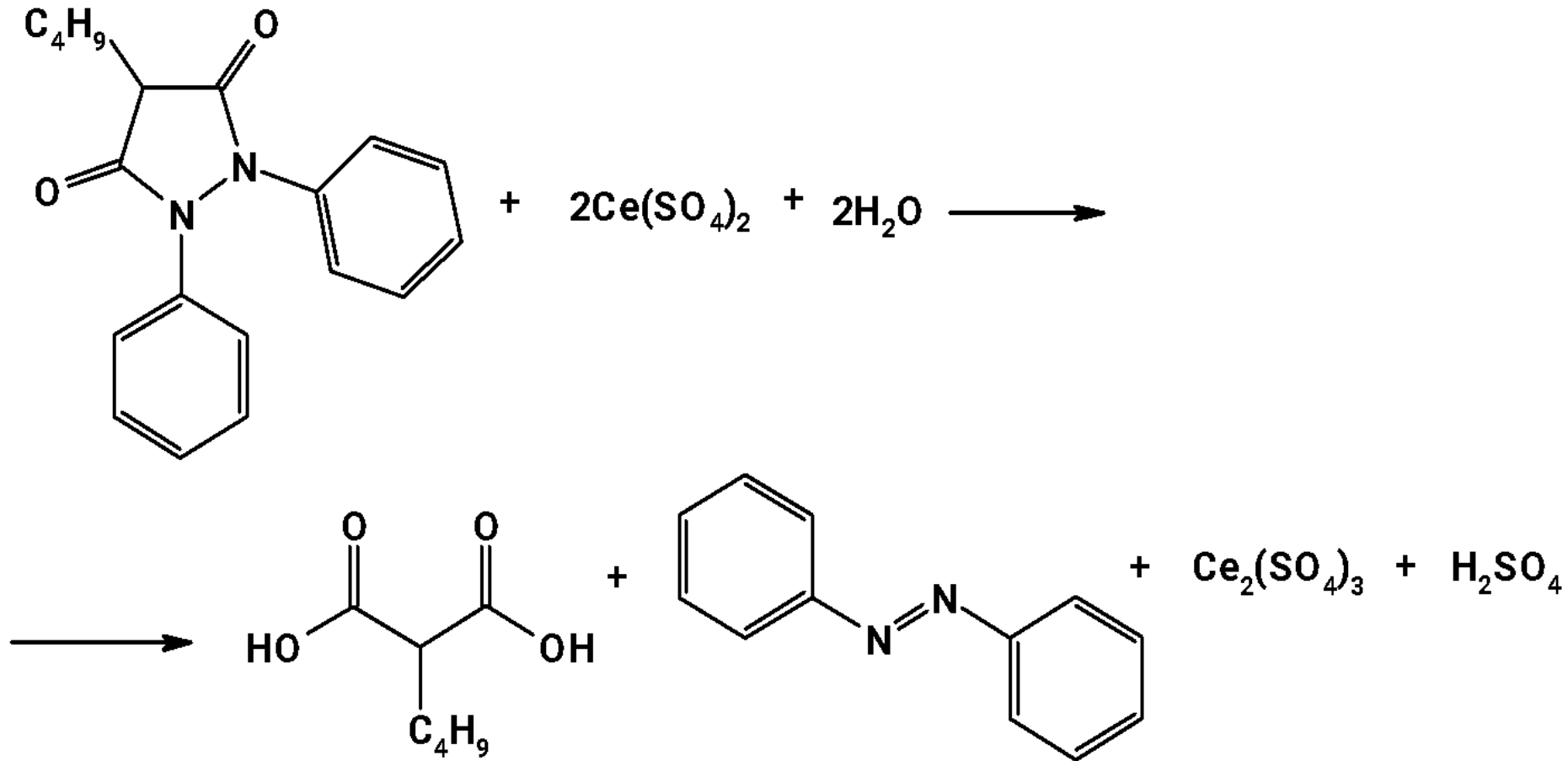
Количественный анализ

- **Нейтрализация в среде ацетона, который растворяет ЛВ и препятствует гидролизу образующейся натриевой соли, (индикатор Ф/Ф)**

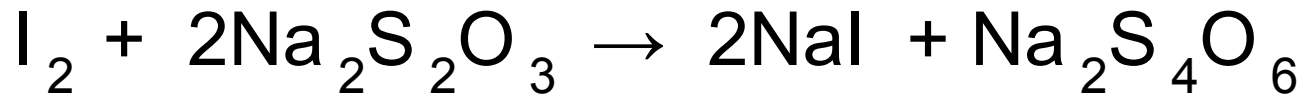
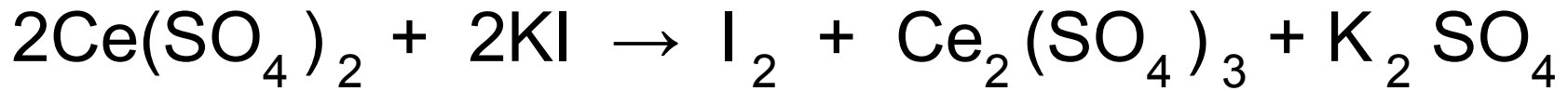


- **УФ-спектрофотометрия**
- **ВЭЖХ**
- **Описано цериметрическое определение фенилбутазона в водно-спиртовой среде и присутствии кислоты (H₂SO₄).**

При титровании происходит гидролиз фенолбутазона с образованием гидразобензола, который окисляется сульфатом церия до азобензола.



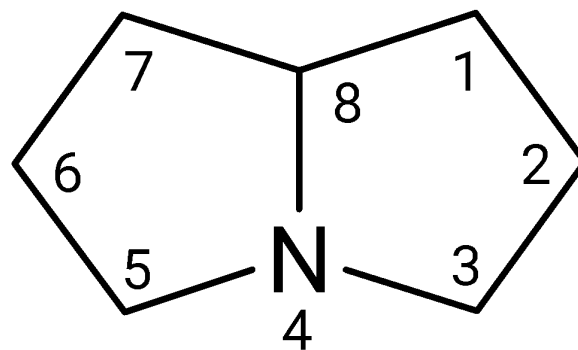
Избыток титранта устанавливают йодометрическим методом.



- **Примен. болеутоляющ., противовоспалит.**
- **При неинфекционных артритах, заболеваниях позвоночника (например, Реопирин – таб., р-р д/ин. Аминофеназон и фенилбутазон).**

Производные пирролизидина:

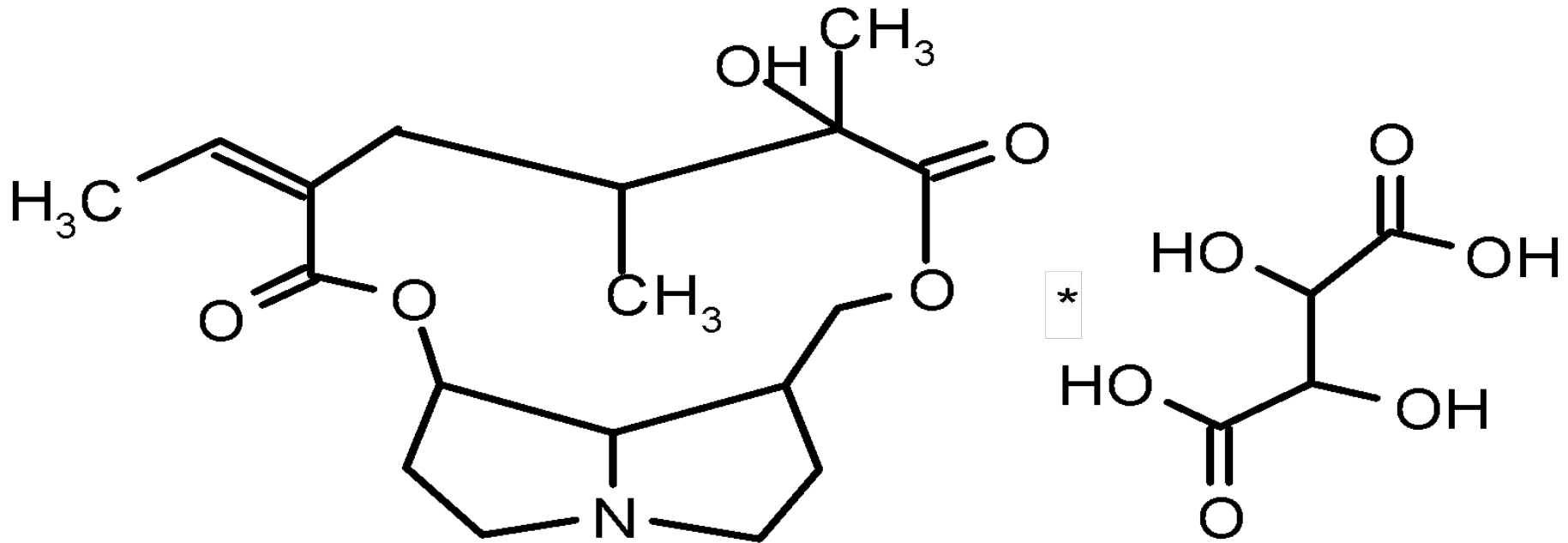
Пирролизидин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, включающую два пирролидиновых цикла



пирролизидин

В медицинской практике применяют ЛС

Платифиллина гидротартрат
Platyphyllini hydrotartras



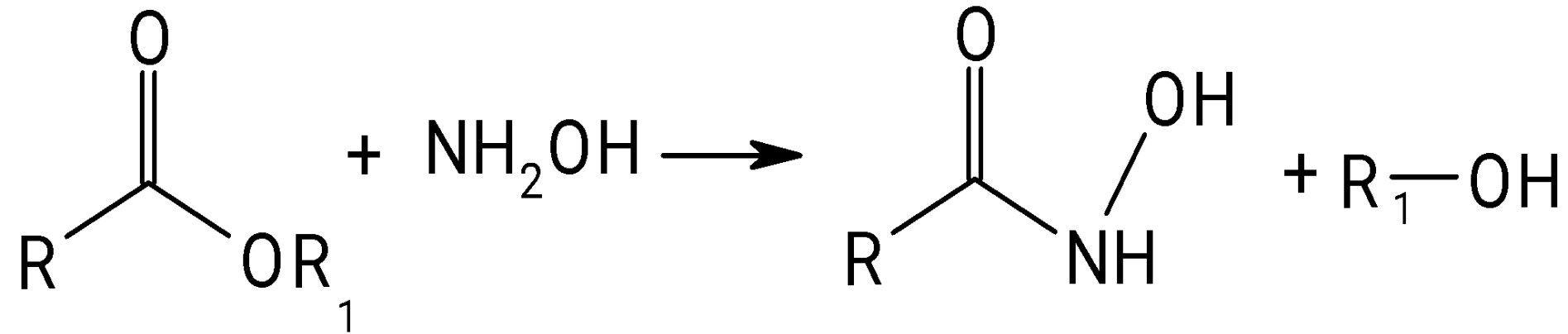
Платифиллина гидротартрат легко р-рим в воде, очень мало растворим в этаноле. Практически нерастворим в хлороформе и эфире.

Подлинность устанавливают:

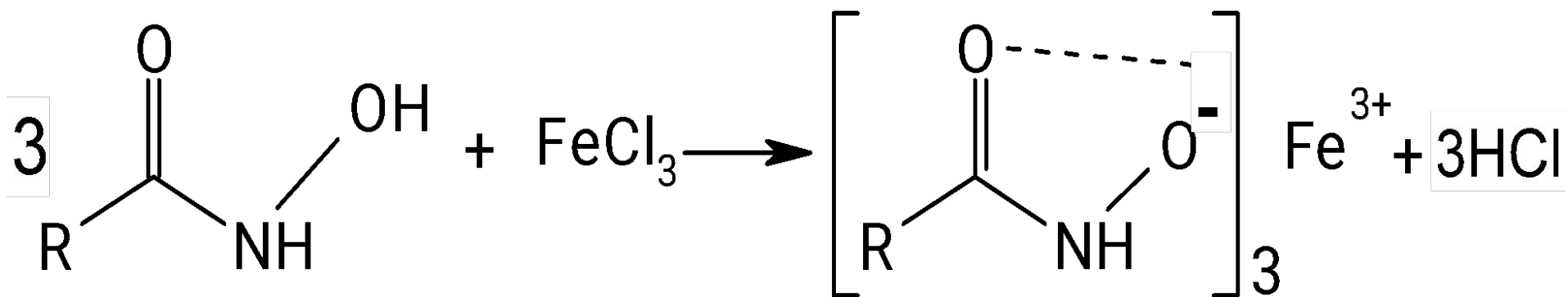
1) по ИК-, и УФ-спектрам ($A_{1cm}^{1\%}$ равен 520).

2) Как сложный эфир, платифиллин дает гидроксамовую реакцию.

С раствором гидроксилamina образуется гидроксамовая кислота, которая с солями железа (III) даёт окрашенную в красно-фиолетовый цвет внутрикомплексную соль — гидроксамат железа (III):



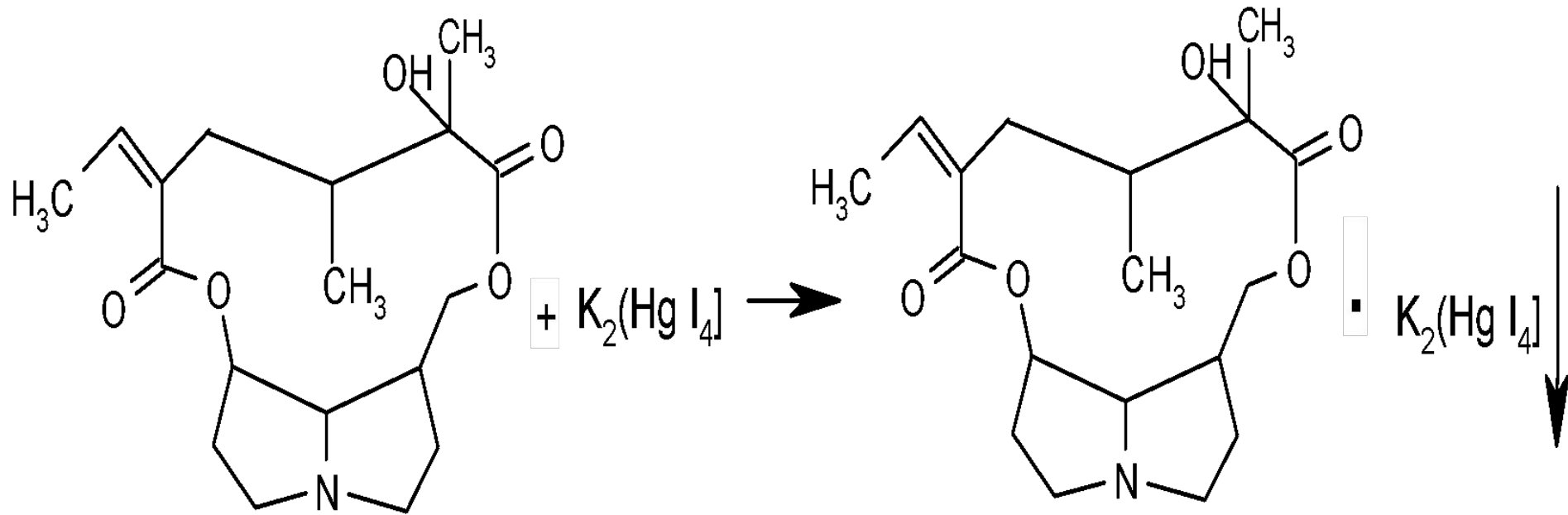
гидроксамоновая кислота



гидроксамат железа

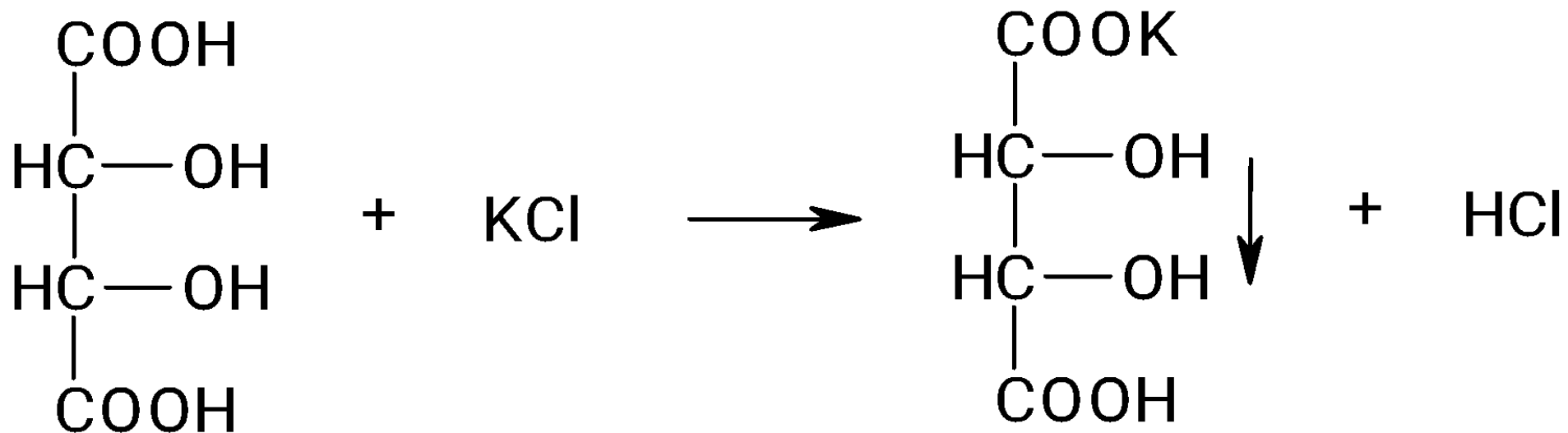
Как азотсодержащее ЛВ платифиллин с осадительными (общеалкалоидными) реактивами образует осадки:

с раствором йодида ртути в растворе йодида калия (реактив Майера) – белый осадок



Наличие винной кислоты устанавливают:

1) с ионом калия (белый осад. гидротартрата калия):



Количественно платифиллина гидротартрат
определяют:

- 1) методом титрования 0,1М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты (индикатор кристаллический фиолетовый)
- 2) методом нейтрализации водного раствора в присутствии хлороформа (индикатор фенолфталеин).
- 3) Обратным йодометрическим методом (образование полийодида платифиллина в насыщенном растворе натрия хлорида)