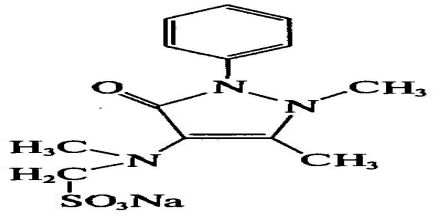
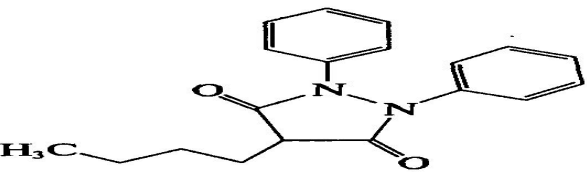


Производные пиразола

План лекции

- Общая характеристика лекарственных веществ, производных пиразола.
- Химические свойства и методы анализа.
- Частные реакции: антипирин, анальгин, методы количественного определения.
- Фенилбутазон.
- Определение подлинности и испытания на чистоту препаратов, производных пиразола.

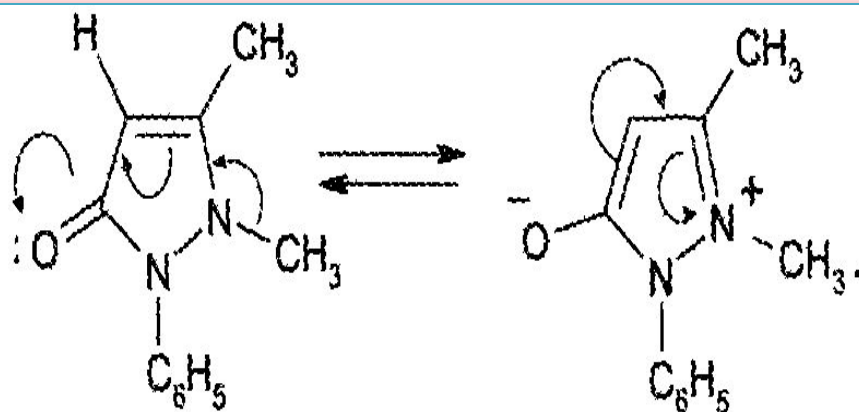
1. Общая характеристика лекарственных веществ, производных пиразола.

Наименование (русское, английское, латинское). Химическая формула. Молекулярная масса. Применение в разных странах	Фармакологическая группа. Лекарственная форма. Условия хранения	Физико-химические свойства
<p>Натриевая соль [(2,3-дигидро-1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-1Н-пиразол-4-ил) метиламино]метансульфоновой кислоты (и в виде моногидрата)</p>  <p>$C_{13}H_{16}N_3O_4NaS$ 333,36 ГФ, РЛС</p>	<p>Применяют при головной боли, невралгии, радикулите, миозите и т.д. Побочным действием является угнетение кроветворения, поэтому при длительном применении необходимо периодически проводить исследование крови.</p> <p>Порошки, таблетки по 0,5 г; 25 % и 50 % растворы в ампулах по 1 мл и 2 мл. Для применения в детской практике таблетки по 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г. В составе таблеток: «Андипал» (анальгин 0,25 г + дибазол + папаверина гидрохлорид + фенобарбитал), «Анапирин» (производство Болгарии) (анальгин по 0,25 г + амидопирин + кофеин бензоата натрия); «Бенальгин» (анальгин 0,5 г + кофеин + витамин В₁) и т.д.</p> <p>Хранение: по списку Б</p>	<p>В присутствии влаги быстро разлагается. Легко растворим в воде (1:1,5), трудно — в спирте. Водные растворы имеют значение pH 6,0—7,5</p>
<p>4. * Фенилбутазон — Phenylbutazone (Бутадион — Butadionum) 4-Бутил-1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион</p>  <p>$C_{19}H_{20}N_2O_2$ 308,38 ГФ, РЛС, ЕФ, БФ, USP</p>	<p>Ненаркотический анальгетик. Показан при невралгии, ишиасе, миозитах, ревматоидных артритях, подагрическом артрите и других заболеваниях, сопровождающихся воспалительными процессами.</p> <p>Таблетки по 0,15 г, 5 % мазь; в составе таблеток: бутадион 0,125 г + амидопирин (зарубежные аналоги: «Реопирин» (Венгрия), «Пирабутол» и т.д. В детской практике: таблетки по 0,03 г и 0,05 г, покрытые оболочкой.</p> <p>Хранение: по списку Б в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света</p>	<p>Белый или белый со слегка желтоватым оттенком порошок. $T_{пл} = 104—107^{\circ}C$. Практически нерастворим в воде, трудно в этаноле, легко растворим в хлороформе, эфире, ацетоне, растворах щелочей и практически не растворим в растворах кислот. Идентификацию препарата проводят по УФ- и ИК-спектрам. λ_{max} УФ-спектра зависит от растворителя: в кислой и нейтральной среде (pH 1—7) — 240 нм; в щелочной (pH > 7) — 264 нм</p>

Производные пиразола

- Антипирин и анальгин растворимы в воде, что связано с особенностями их химического строения. Анальгин является натриевой солью замещенной серной кислоты. Растворимость антипирина в воде обусловлена его способностью образовывать при растворении в воде внутреннюю соль (цвиттер-ион) или бетаиновую структуру, которая хорошо сольватруется водой:

Производные пиразола



Цвиттер-ион
(бетаин)

Производные пиразола

- Для производных пиразолона* характерно поглощение в ИК- и УФ-областях спектра. УФ-спектры имеют 2 максимума: в интервалах 243-245 нм и 265-275 нм. Данное свойство используется как для идентификации, так и для количественной оценки препаратов в лекарственных формах.

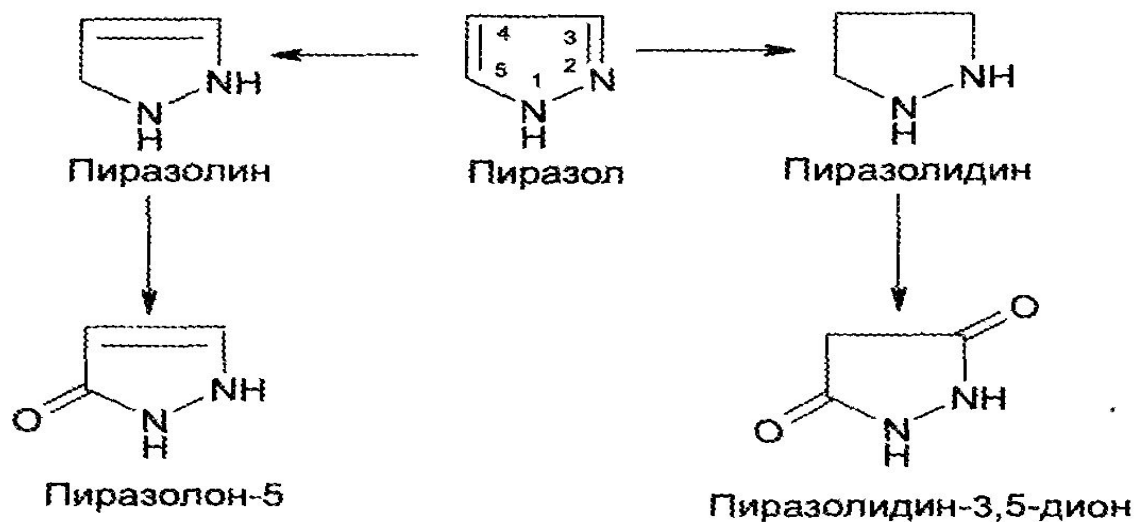
Химические свойства и методы анализа

- *Кислотно-основные свойства*
- Производные пиразолона 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 (pH 6,0—7,5).

Производные пиразола

- Анальгин — натриевая соль довольно сильной замещенной сульфокислоты, поэтому его водные растворы имеют нейтральную реакцию среды (рН 6,0-7,5).
- Как азотсодержащие органические основания лекарственные вещества группы пиразодона образуют с общеалкалоидными реактивами осадки комплексных солей. Следует отметить особенность проведения реакции с реактивом Люголя (раствор йода в калия йодиде). Антипирин с раствором йода сначала образует бесцветный йодопирин, поэтому при добавлении первых капель реактива наблюдается обесцвечивание йода, а затем (при

- * Пиразол – пятичленный гетероцикл ароматического характера с 2 гетероатомами азота в 1-м и 2-м положении. В медицине применяются производные пиразолина (частично гидрированной системы); окисленная его форма ~ пиразолон-5:

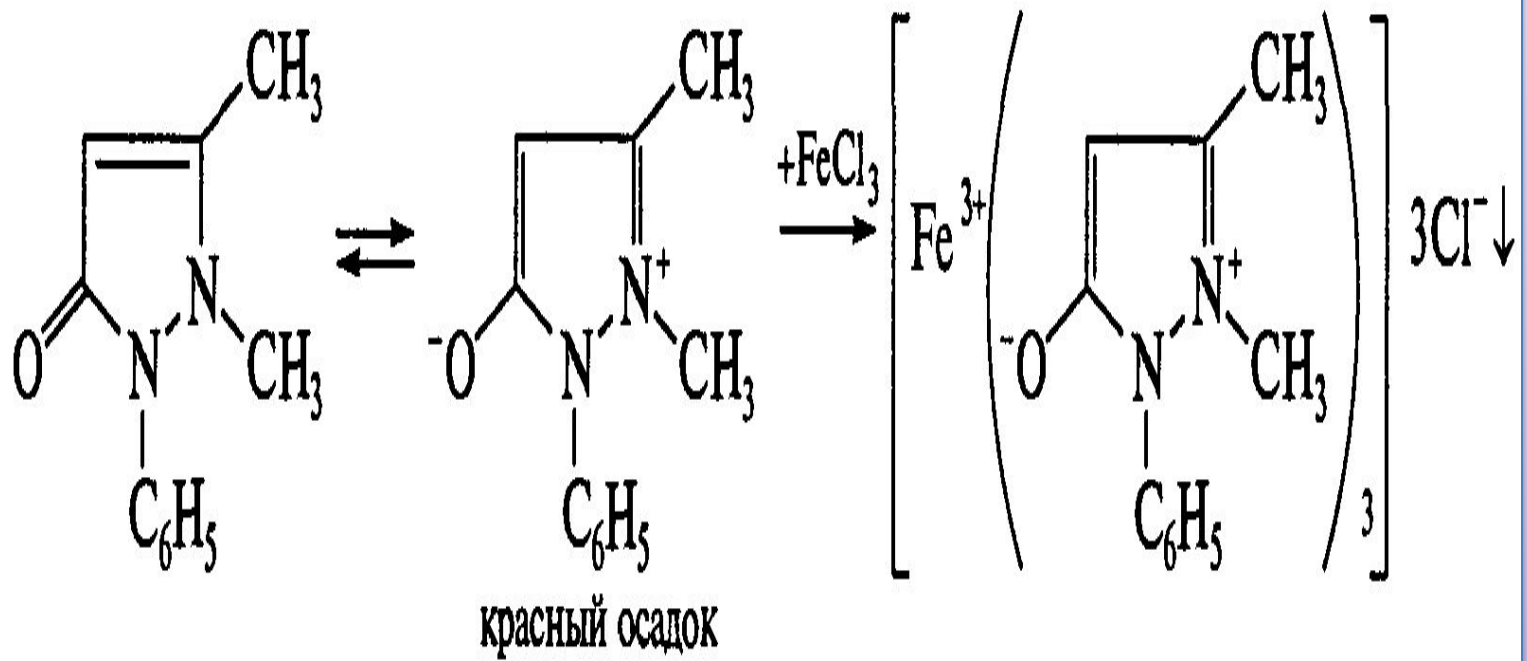


- избытке реактива) выпадает бурый осадок комплексной соли – перйодида. При действии на аналгин первых капель реактива идет окисление лекарственного вещества с образованием окрашенных продуктов, а при добавлении избытка реактива образуется осадок перйодида (или полийодида) аналгина.

Частные реакции Антипирин

- Реакция комплексообразования. За счет способности давать в водном растворе цвиттер-ион антипирин образует с железом (III) хлоридом комплексную соль красного цвета, обесцвечивающуюся при добавлении минеральных кислот

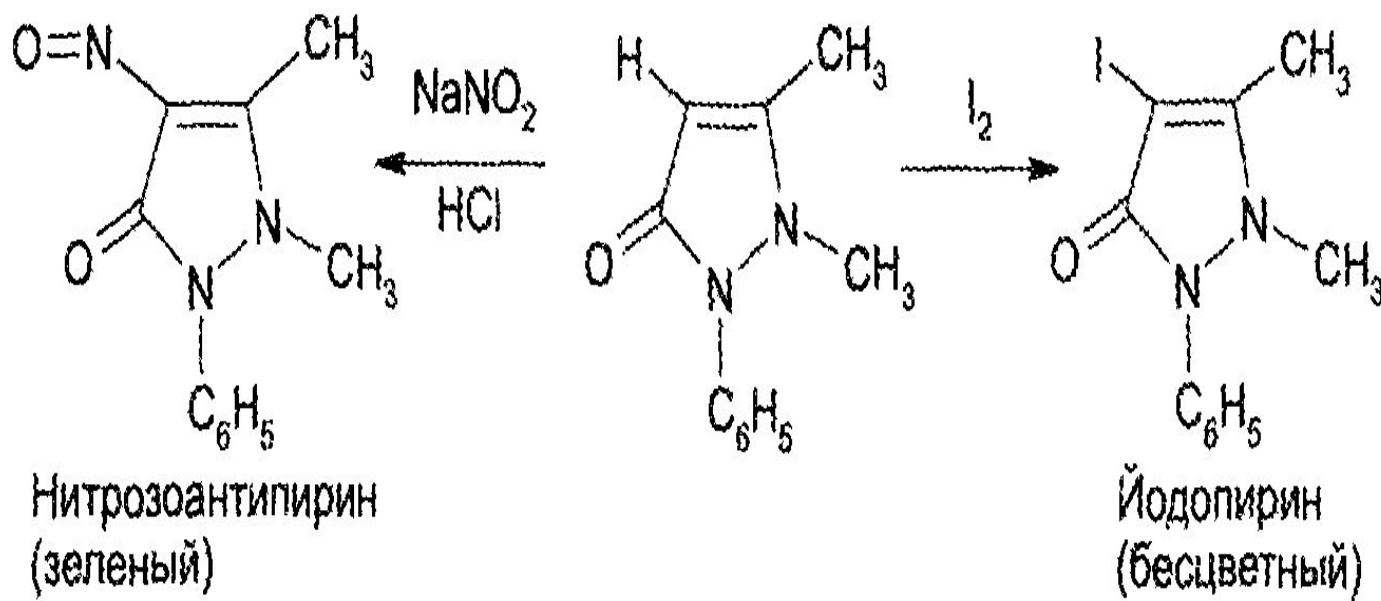
Антипирин



2. Реакции электрофильного замещения.

- Вследствие образования бетаиновой структуры и ее ароматического характера антипирин вступает в S_f -реакции по 4-му положению. Электрофилами являются нитрозо- и нитрогруппы, а также галогены. Поэтому в отличие от анальгина антипирин не окисляется растворами йода и натрия нитрита в кислой среде, а образует продукты замещения:

Антипирин



Антипирин

- Реакция образования нитрозоантипирина применяется для идентификации антипирина и для его количественного определения методом ФЭК. Эта реакция может быть использована также для открытия нитрит-иона.

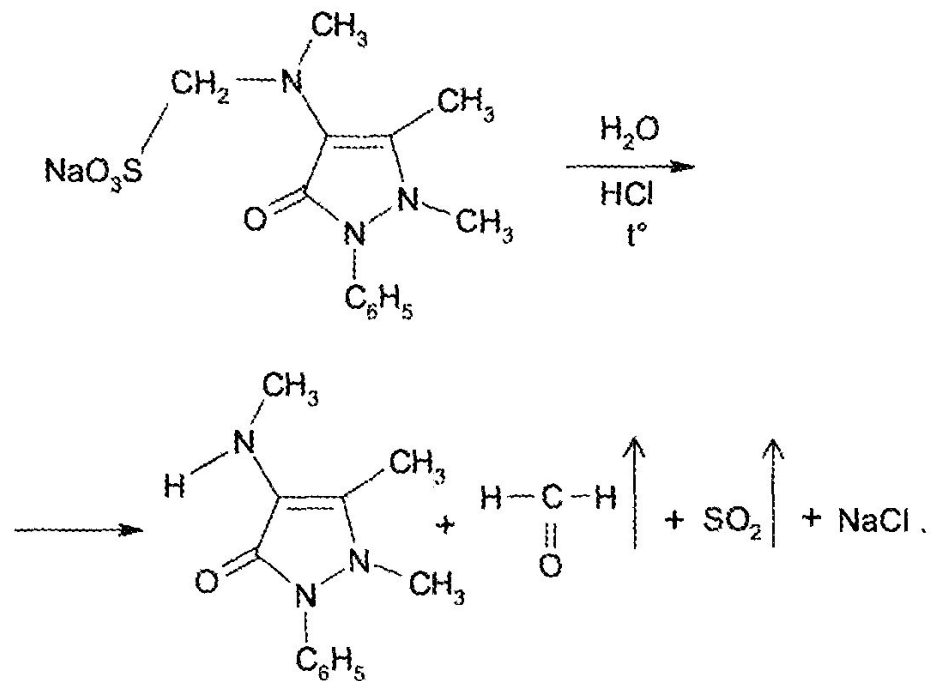
Анальгин

- 1) Реакции окисления. Анальгин проявляет выраженные восстановительные свойства, которые обусловлены наличием неустойчивой, частично гидрированной системы ириазолина и гидразин обой группировки. Кроме того, его реакционная способность усилена радикалом при C_4 . Способность к окислению определяет реакции идентификации, метод количественного анализа и особенности хранения.
- В качестве окислителей для идентификации анальгина используют: железа (III) хлорид, серебра нитрат, натрия нитрит, калия йодат и др.
- Анальгин с раствором серебра нитрата сначала дает белый осадок соли серебра, затем окрашенный продукт окисления с выделением осадка металлического серебра.
- При взаимодействии анальгина с калия йодатом в кислой среде сначала наблюдается малиновое окрашивание (продукты окисления анальгина), затем, вследствие восстановления йодата калия до йода — образование бурого осадка перйодида.

Антипирин

- 2) Реакции гидролитического расщепления. Анальгин подвергается гидролитическому расщеплению в кислой, нейтральной и щелочной среде, особенно при нагревании. Реакция кислотного гидролиза используется для идентификации анальгина: серы (IV) оксид и формальдегид обнаруживаются по запаху. Кроме того, наличие формальдегида можно подтвердить реакцией образования ауриновой краен-теля с кислотой хромотроповой или кислотой салициловой:

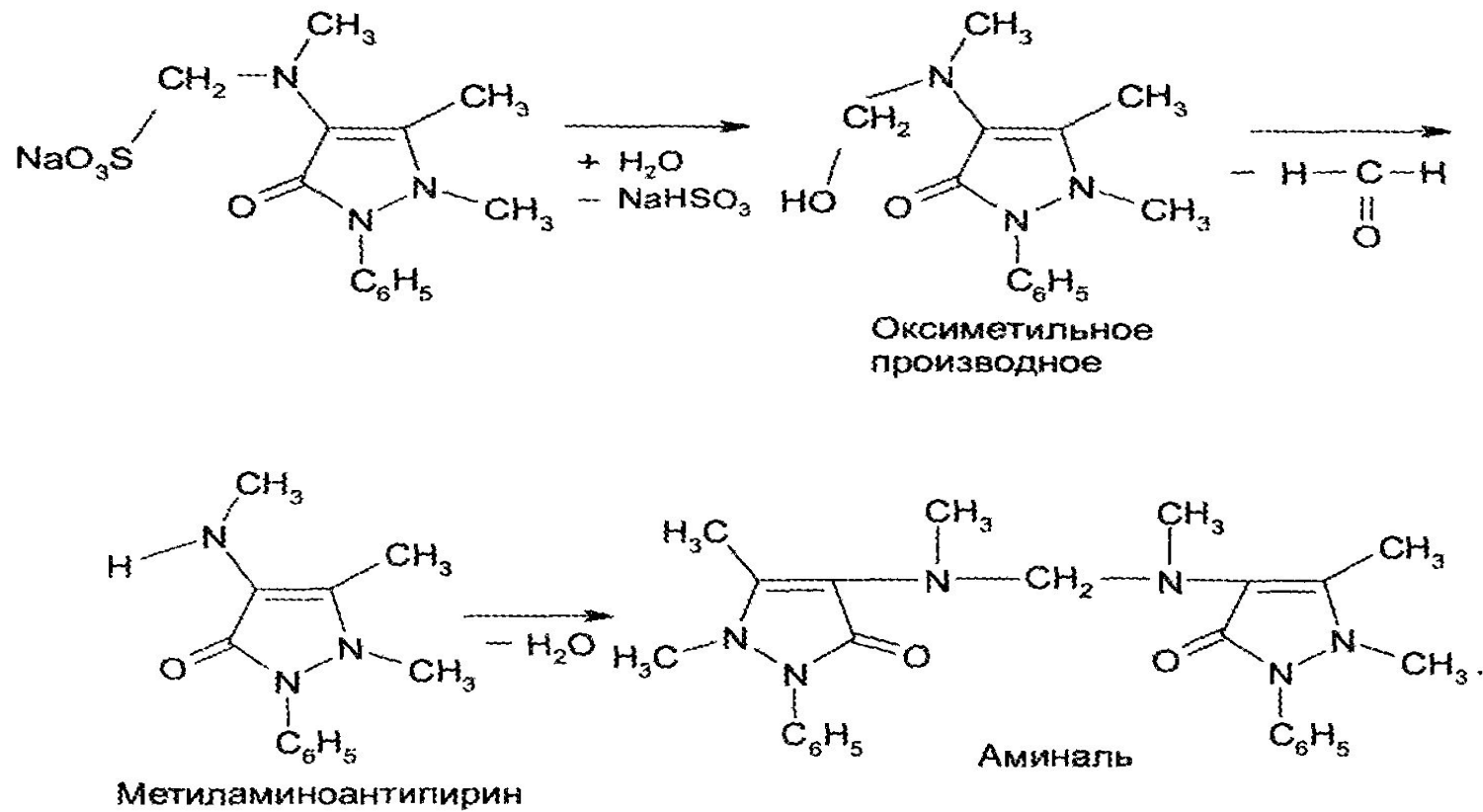
Анальгин



Анальгин

- 3) Стабильность анальгина связана с его способностью к гидролитическому разложению и окислению. В водном растворе анальгин образует равновесную систему, включающую непосредственно лекарственное вещество и продукты его разложения — оксиметильное производное, натрия гидросульфит, формальдегид, метиламиноантипирин и образующийся при взаимодействии 2 последних веществ аминаль:

Анальгин



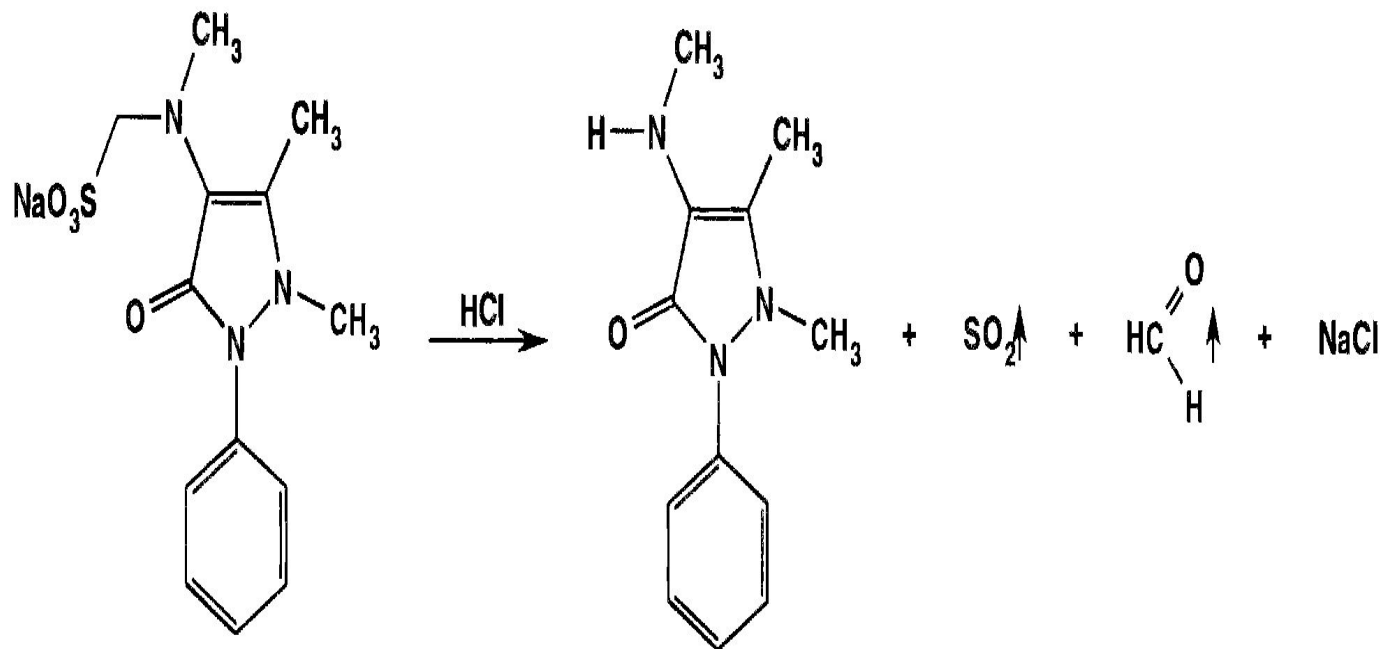
Анальгин

- Под действием света и кислорода воздуха может происходить окисление анальгина. Поэтому ГФ нормирует прозрачность, а вследствие возможного гидролиза - кислотность и щелочность.
- При испытании на чистоту определяется также потеря массы при высушивании, так как анальгин является кристаллогидратом.

Анальгин

- 4) Метамизол-натрий, в отличие от других производных пиразолона-5, дает положительную реакцию на ион натрия, а при нагревании на водяной бане с минеральными кислотами выделяет диоксид серы и формальдегид, которые обнаруживают по запаху:

Анальгин

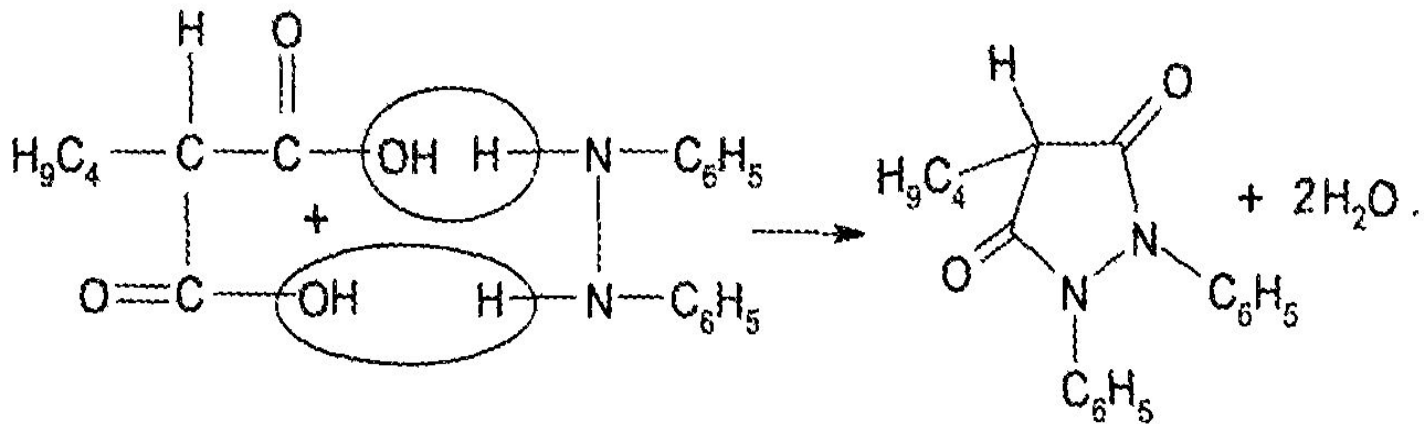


Анальгин

- Количественное определение. На способности анальгина к окислению основано его количественное определение йодометрическим методом. При этом идет окисление сульфитной серы до сульфатной. Во избежание преждевременного гидролиза лекарственного вещества навеску растворяют в спирте (колба сухая!), прибавляют 0,01 н. раствор кислоты хлороводородной для разложения анальгина и титруют 0,1 н. раствором йода до желтого окрашивания. Кислота необходима для гидролиза остатка натрия метилсульфоата и предотвращения окисления выделяющегося формальдегида (альдегиды окисляются в щелочной среде),

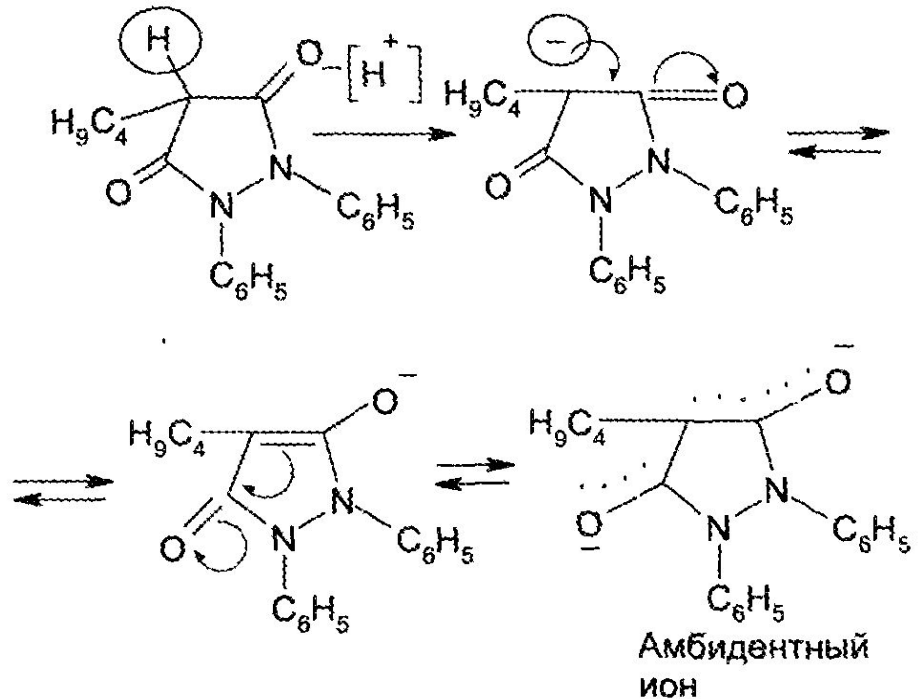
Фенилбутазон

- По химическому строению является циклическим гидразидом бутилмалоновой кислоты и 1,2-дифенилгидразина.



Фенилбутазон

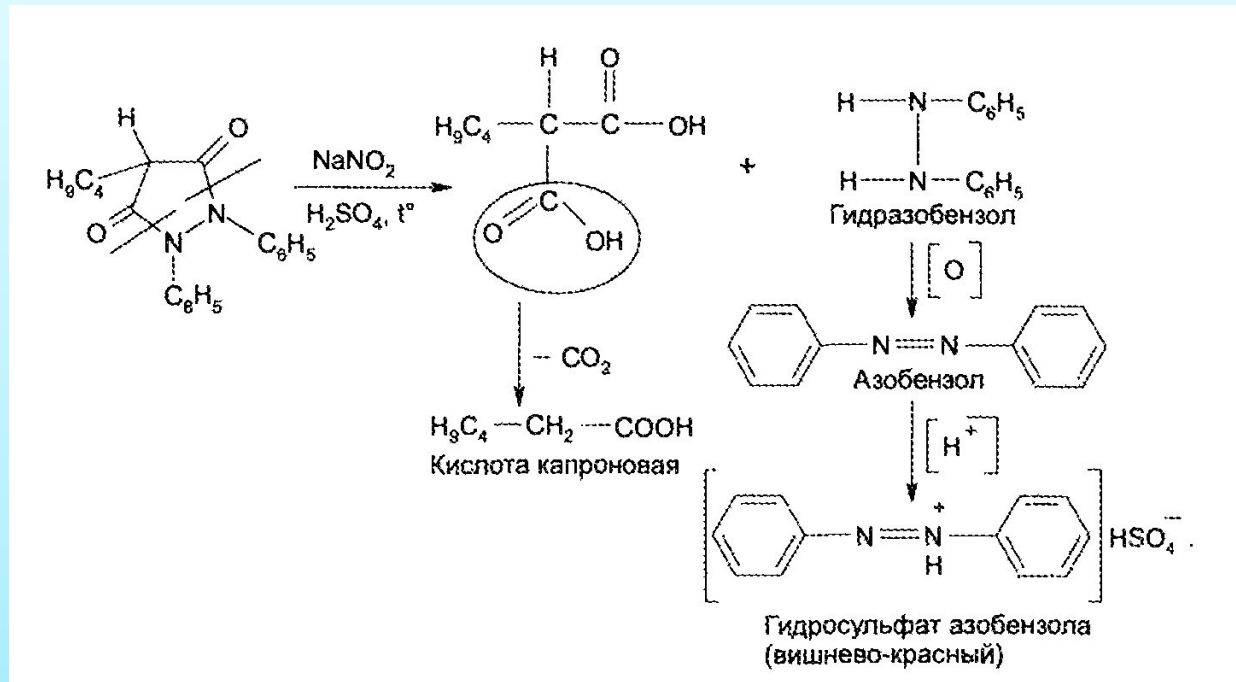
- Кислотно-основные свойства. Фенилбутазон (как СН-кислота) проявляет кислотные свойства за счет подвижного атома водорода у C_4 , стоящего рядом с электроотрицательными карбонильными группами и, как следствие, способности к кето-енольной таутомерии. В щелочной среде идут депротонирование СН-кислотного центра и образование мезомерно-стабилизированных ионов:



Фенилбутазон

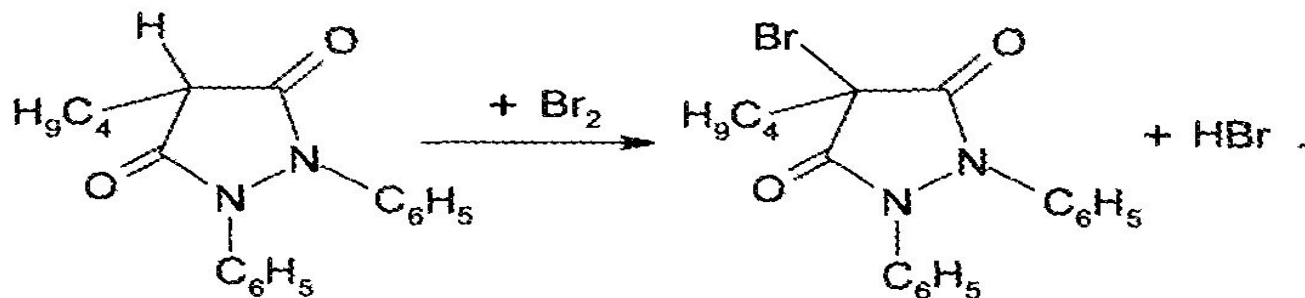
- Реакции окисления. Фенилбутазон как производное полностью гидрированной системы довольно устойчив к окислению. Поэтому он окисляется только в жестких условиях, например при действии кристаллического натрия нитрита в присутствии концентрированной H_2SO_4 при нагревании. В данной реакции фенилбутазон как циклический гидразид подвергается гидролитическому расщеплению с образованием кислоты бутилмалоновой и гидразобензола. Кислота бутилмалоновая декарбоксилируется (наблюдается выделение пузырьков CO_2), а гидразобензол окисляется до азобензола с вишнево-красным окрашиванием:

Фенилбутазон



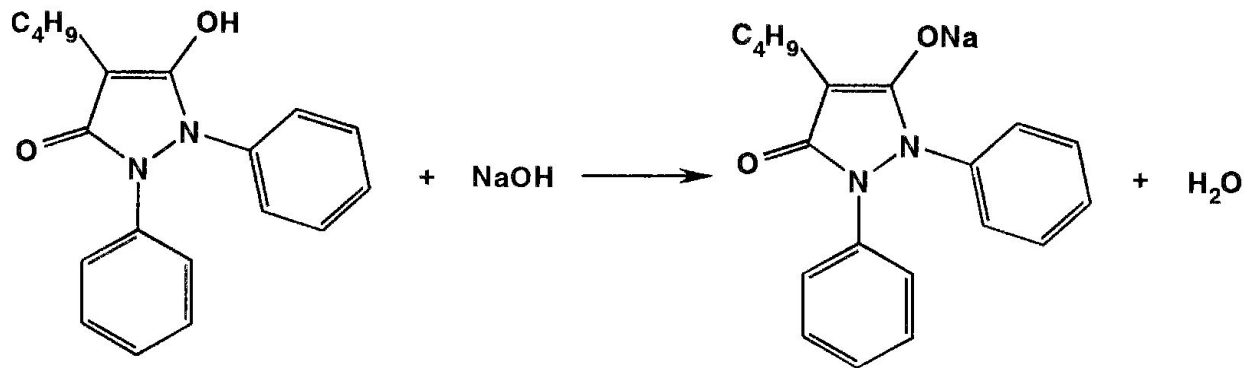
Фенилбутазон

- Реакции электрофильного замещения. Атом водорода при C_4 может замещаться на электрофилы (например, Br^+). При действии бромной воды образуется бромзамещенное вещество, имеющее определенную $T_{пл}$



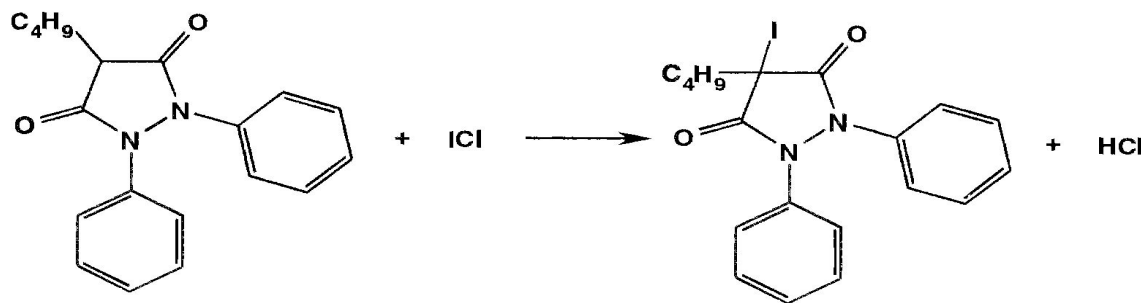
Фенилбутазон

- Количественное определение
- Количественное определение фенилбутазона по ФС основано на нейтрализации раствора навески в ацетоне 0,1 М раствором гидроксида натрия с применением индикатора фенолфталеина. В этом способе использованы кислотные свойства енольной формы фенилбутазона:



Фенилбутазон

- Можно использовать для определения фенилбутазона йодхлорометрическое определение, основанное на реакции замещения, который растворяют при нагревании в 0,1 М растворе гидроксида натрия, нейтрализуют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты и в среде натрия гидрокарбоната титруют 0,1 М раствором йодмоноклорида (индикатор крахмал):



Определение подлинности и испытание на чистоту препаратов производных пиразола

- Определение подлинности. Сравнивают ИК-спектр со спектром стандартного образца. Растворяют 50 г ЛВ в 1 мл концентрированного раствора H_2O_2 ; появляется голубое окрашивание, постепенно исчезающее и переходящее в интенсивно красное в течение нескольких минут. Поместить 0,1 г ЛВ в пробирку и добавить 1,5 мл воды, 1,5 мл разбавленной HCl . Над горлышком пробирки расположить фильтровальную бумагу пропитанную раствором KIO_3 (20 мг в 2 мл раствора крахмала), осторожно нагреть пробирку и наблюдать посинение индикаторной бумаги вследствие выделяющегося I_2 при взаимодействии паров SO_2 (см. реакцию выше) с KIO_3 . После нагревания раствора в течение 1 мин 1 каплю раствора хромотроновой кислоты H_2SO_4 внести в пробирку. В течение 10 мин появится сине-фиолетовое окрашивание.
- Раствор дает реакции на натрий.

Испытание на чистоту

- Определение pH раствора (2,0 г ЛВ в 40 мл H_2O) по фенолталейну: 0,1 мл индикатора не изменяют окраску раствора. Розовый цвет должен появиться при добавлении не более 0,1 мл 0,02М раствора NaOH.
- Родственные примеси определяют ЖХ.
- Содержание сульфатов не более 0,1 %, тяжелых металлов (< 20 мкг/г); потеря массы при высушивании 4,9 — 5,3 %.

Контрольные вопросы (обратная связь):

- Каково строение производных пиразола.
- Укажите препараты пиразола, их свойства, применение в медицине и методы анализа.
- Каковы их свойства, условия хранения и фармакологическое действие?