Mühazirə 5

Mövzu 5: Pirazol törəmələri

**PİRAZOL TÖRƏMƏLƏRİ**

Pirazol, molekulunda iki azot atomu olan beşüzvlü heterotsikldir. Tibb təcrübəsində istifadə olunan bu qrupa aid preparatlar pirazolin və pirazolidin nüvələrinin oksidləşmə məhsulları olan pirazolon-5 və pirazolidindion-3,5 törəmələridir:

N

H

N

N

H

N

H

N

H

N

H

pirazol pirazolin pirazolidin



pirazolon-5 pirazolidindion-3,5 və ya

 pirazolidin-3,5-dion

Pirozolon-5 törəməsi olan preparatların ümumi formulunu aşağıdakı kimi göstərmək olar:



Pirazolon-5-törəməsi olan preparatlardan antipirin, analgin, propifenazon, pirazolidindion-3,5 törəmələrindən isə butadion və sulfinpirazon preparatları istifadə olunur (sxem...).

**PİRAZOL TÖRƏMƏLƏRİ**

**Pirazolon-5-törəmələri**

**Pirazolidindion-3,5 törəmələri**

Fenazon (phenazone)

Propifenazon (propyhenazone)

Metamizol (metamizole-sodium) natrium

Fenilbutazon (phenylbutazone)

Sulfinpirazon (sulfinpyrazone)

**Fenazon – Phenazone**

**(Antipyrinum)**

N

O

N

3

H

C

3

H

C

C

6

H

5

1-fenil-2,3-dimetilpirazolon-5

M.k. 183,23

**Alınması**

Fenazon ilk dəfə 1883-cü ildə sintez olunmuşdur. Hal-hazırda sənayedə aşağıdakı kimi sintez olunur: fenilhidrazinə (I) (asetonun piroliz məhsulu) olan, diketenlə (II) təsir edərək, 1-fenil-3-metil-pirazolon-5 alırlar (III), onu isə benzolsulfoturşunun metil esteri və ya metil-yodidlə metilləşdirirlər; qələvi mühitdə fenazon alınır:



 fenilhidrazin diketen 1-fenil-3-metil-

 pirazolon-5



Rəngsiz kristallar və ya ağ kristal poroşokdur, iysizdir və zəif acı dadlıdır. Suda çox asan, spirtdə asan, efirdə az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın 2 ml məhlulu (1:100) üzərinə 1 damcı FeCl3 məhlulu əlavə edirlər; tünd qırmızı rəng alınır:

3 C11H12ON2 + 2FeCl3→3 C11H12ON2 ∙ 2FeCl3

 *antipirin ferripirin (tünd-qırmızı)*

2) 1-ci reaksiyada göstərilən nisbətdə hazırlanmış məhlulun 2 ml-i üzərinə 1 damcı NaNO2 məhlulu və 10 damcı duru sulfat turşusu əlavə edirlər; zümrüdü-yaşıl rəngli nitrozoantipirin alınır. Bu reaksiya ilə fenazonu pirazolun digər törəmələrindən fərqləndirmək olur. Belə ki, metamizol-natrium bu şəraitdə tədricən itən tünd-göy rəng verir.

2NaNO2 + H2SO4→Na2SO4 + 2HNO2



 nitrozofenazon

 (zümrüdü-yaşıl)

Nitrozoantipirin $α$-naftolun keto- forması ilə indofenol boyası, α-naftilaminlə azoboya verir:

N

i

t

r

o

z

o

a

n

t

i

p

i

r

i

n

O

N

H

2

+

+

 α-naftolun keto- α-naftilamin

 forması

N

O

N

3

H

C

3

H

C

C

6

H

5

N

O

N

O

N

3

H

C

3

H

C

C

6

H

5

N

N

indofenol boyası pirozolon azoboyası

(qırmızı)

İndofenol boyasının rəngi pH-ı dan asılıdır. O, turş mühitdə qırmızı, qələvi mühitdə göy rənglidir.

3) Ərimə temperaturu 110-1130C olmalıdır.

4) UB-spektrofotometriya: fenazonun 0,1 M sulfat turşusunda olan məhlulu 230 nm d. u.-da maksimum udma verir.

5) K2Cr2O7-ın qatı sulfat turşusundakı məhlulu ilə fenazon və metamizol-natrium yaşıl, fenilbutazon isə qırmızı rəng verir.

6) Fenazona mis-2-sulfat məhlulu ilə təsir etdikdə yaşıl rəng alınır.

**Təmizliyinin təyini**

Natrium-benzolsulfonatın (C6H5SO2ONa) qatışığı olmamalıdır. Bunu təyin etmək üçün 1 qr preparatı 10 ml dixloretanda həll edirlər; məhlul rəngsiz və şəffaf olmalıdır.

**Miqdarı təyini**

Yodometriya üsulu ilə aparılır (əksinə titrləmə). Üsul antipirinin yod ilə birləşərək yodopirin (yodfenazon) əmələ gətirməsinə əsaslanır. Reaksiya turş mühitdə dönər olduğu üçün natrium-asetat əlavə olunur. Yodopirin çöküntüsü xloroformda həll olunur, sonra yodun artığını natrium-tiosulfatla titrləyirlər.

0,25 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 250 ml həcmi olan cilalanmış probkalı kolbada 25 ml suda həll edirlər. Məhlulu çalxalayırlar və 5 dəqiqə sonra 15 ml xloroform əlavə edirlər. Çöküntü tam həll olana kimi məhlulu qarışdırır və yodun artığını 0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrləyirlər (indikator – nişasta).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0.009411 qr/ml).

A

n

t

i

p

i

r

i

n

+

I

2

I

N

O

N

3

H C

H3 C

C

6

H

5

H

I

+

yodopirin

HI + CH3COONa $\rightarrow $ NaI + CH3COOH

I2 + 2Na2S2O3 → 2NaI + Na2S4O6

2) Yodxlormetriya üsulu ilə aparılır; titrant kimi 0,1M yodmonoxlorid məhlulu, indikator kimi nişasta istifadə olunur.

Ağrıkəsici, qızdırmasalıcı və iltihaba qarşı təsirli maddə kimi tabletlərdə 0,1; 0,5 qr və poroşokda buraxılır. 10-20%-li məhlulları xaricə qankəsici kimi tampon formasında işlənir. Bəzi kombinəolunmuş preparatların tərkibində verilir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Metamizol-natrium – Metamizole Sodium**

**(Analginum)**

C

6

H

5

N

3

H

C

N

3

H

C

N

O

C

H

3

C

H

2

S

O

3

N

a

1-fenil-2,3-dimetil-4-metilamin-pirazolon-

5-N-metansulfonat-natrium

M.k.351,36

**Alınması**

Metamizol-natrium sənaye miqyasında monometilaminfenazon və formaldehid-hidrosulfit-natrium əsasında aşağıdakı sxem üzrə sintez olunur:

C

6

H

5

N

3

H

C

N

3

H

C

N

O

H

C

H

3

+

C

H

2

S

O

3

N

a

O

H

(

C

H

2

O

+

N

a

H

S

O

3

)

m

e

t

a

m

i

z

o

l

-

n

a

t

r

i

u

m

monometilaminfenazon

Ağ və ya zəif sarıyaçalar ağ rəngli iysiz, azacıq acı dadlı kristal poroşokdur. 1,5 h suda həll olur, 160 h etanolda çətin həll olur, efir, xloroform və asetonda praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

Metamizol-natrium reduksiyaedici olduğu üçün oksidləşdiricilərlə rəngli reaksiyalar verir ki, bu xassədəndə preparatın eyniliyinin təyinində istifadə olunur.

1. 0,2 qr preparatı 2 ml duru xlorid turşusu ilə qızdırırlar; əvvəl kükürd qazının,

sonra isə formaldehidin kəskin iyi hiss olunur.



2) 0,1 qr preparatı 2 damcı su ilə isladıb 5 ml 95%-li spirt və 0,5 ml duru xlorid turşusu əlavə edirlər. Preparatı həll etdikdən sonra 5 ml 0,0167 M KIO3 məhlulu əlavə edirlər; məhlul moruğu rəngə boyanır, kalium yodatın əlavə olunmasını davam etdikdə rəng artır və qonur çöküntü (yod) əmələ gəlir. Bunun səbəbi kalium-yodatın metamizol-natriumun hidrolizi nəticəsində əmələ gələn kükürd 4-oksidlə qarşılıqlı təsiridir:

5SO2 + 2KIO3→4SO3 + K2SO4+I2

3) Preparatın kristalları rəngsiz alovu sarı rəngə boyayır (natrium ionuna aid reaksiya).

4) Metamizol-natriumun məhlulları oksidləşdiricilər (dəmir 3-xlorid, qatı nitrat turşusu, qatı sulfat turşusu ilə qatı nitrat turşusu qarışığı, *p*-dimetilbenzal-dehidin duru xlorid turşusunda 1%-li məhlulu və s.) təsirindən turş mühitdə asan oksidləşir və müxtəlif amillərin (temperatur, pH və s.) asılı olaraq dəyişən rəngli məhsullar verir. Məsələn, dəmir 3-xlorid məhlulu ilə göy rəng əmələ gətirir.

5) UB-spektrofotometriya: metamizol-natriumun suda məhlulu 237 və 270 nm, etanolda məhlulu isə 236,5 və 264,5 nm d. u.-da maksimum udma verir.

6) İQ-spektroskopiya: metamizol-natriumun İQ-spektri standart nümunənin İQ-spektri ilə eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Aminantipirin qatışığı olmamalıdır. Bunun təyininin kimyası aşağıdakı kimidir:

R – NH2 və ya

4

5

3

2

1

C

6

H

5

O

3

H

C

N

3

H

C

N

N

H

2

R

+

C

6

H

5

O

H

+

4

N

H

4

O

H

+

4

K

3

[

F

e

(

C

N

)

6

]

N

R

O

+

3

K

4

[

F

e

(

C

N

)

6

]

+

(

N

H

4

)

4

[

F

e

(

C

N

)

6

]

+

H

2

O

4

-

a

m

i

n

a

n

t

i

p

i

r

i

n

R

Məhlul açıq yaşıl rəngdə olmalı, narıncı və ya çəhrayı rəngə keçməməlidir.

**Miqdarı təyini**

Yodometriya üsulu ilə aparılır. 0,2 qr-a yaxın (d.k.) preparata 20 ml spirt,

5 ml 0,01 M xlorid turşusu əlavə edərək preparatı tam həll edir və 0,05 M yod məhlulu ilə sarı rəngə kimi titrləyirlər (T=0,01667 qr/ml):



4-metilaminantipirin hidroyodid

Analgin ağrıkəsici, qızdırmasalıcı və iltihaba qarşı təsir göstərən maddədir. 0,1; 0,5 qr-lıq tabletlərdə, 50%-li inyeksiya məhlulu 1 və 2 ml buraxılır.

Metamizol-natrium bəzi kombinəedilmiş preparatların: (**Andipal, Tempalgin, Pentalgin, Sedalgin, Baralgin (Maksiqan, Spazmalqon:** tərkibi: *analgin* 0,5 qr, *pitofenon-hidroxlorid*-xolinoblokator – 0,005 qr; *fenpiverinium*-*bromid*-qanlioblokator – 0,0001 qr)) tərkibində verilir.

Preparat narıncı rəngli şüşə qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır. Temperatur, işıq, oksigen, hidroliz prosesi və s. təsirlərdən metamizol-natrium (xüsusilə sulu məhlulları) saralır ki, bu da 4-oksiaminfenazon, 4-metil-aminfenazon kimi qatışıqların əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır.

**Propifenazon – Propyphenazone**



1-fenil-2,3-dimetil-4-izopropilpirazolon-5

M.k.230,3

Preparat antipirinin (fenazon) izopropil törəməsidir.

Preparat ağ, açıq-sarımtıl kristal poroşokdur. Suda az, dixloretanda və spirtdə asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın və standart propifenazonun İQ spektrləri eyni olmalıdır.

2) Preparatın su-spirt qarışığında olan məhlulu üzərinə dəmir 3-xlorid məhlulu əlavə etdikdə qonur-qırmızı rəng əmələ gəlir; bu rəng xlorid turşusu təsirindən saralır (dioksipropilfenazon):

C

6

H

5

C

H

3

C

N

3

H

C

N

O

C

H

3

C

H

3

C

C

O

O

H

dioksipropilfenazon

3) Preparatın ərimə temperaturu 102-1060C olmalıdır.

4) UB-spektrofotometriya: preparatın etanoldakı məhlulu 240 nm d.u.-da maksimum udma verir.

5) Gümüş-nitrat məhlulu təsirindən əvvəl bənövşəyi boyanma alınır, sonra qəhvəyi çöküntü-sərbəst gümüş əmələ gəlir.

**Miqdarı təyini**

Susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. dioksanda və ya asetat anhidridi ilə dixloretan qarışığında həll edib 0,1M HClO4 ilə titrləyirlər (indikator– bənövşəyi kristal; T=0,02303 qr/ml).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

Analgetik və qızdırmasalıcı təsir göstərir. Təsirinə görə antipirinə oxşardır, lakin ondan daha aktivdir. Propifenazon qeyri-narkotik analgetik - antipiretiklərin tərkib hissəsini təşkil edir. **Saridon** adlı preparatın əsas komponentlərindən biridir. Saridonun tərkibinə 0,25 qr parasetamol, 0,15 qr propifenazon və 0,05 qr kofein daxildir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Fenilbutazon – Phenylbutazone**

**(Butadionum)**

C

4

H

9

H

O

5

H

6

C

N

O

N

C

6

H

5

1,2-difenil-4-butilpirazolidindion-3,5

M.k.308,38

**Alınması**

Sintez üsulu ilə alınır. Ilkin xammal kimi nitrobenzol istifadə olunur. Əvvəlcə nitrobenzol hidridləşdirilərək defenilhidrazinə çevrilir ki, difenilhidrazinin də malon turşusunun xloranhidridi ilə kondensləşməsi nəticəsində fenilbutazon alınır:



 nitrobenzol difenilhidrazin

 (hidrazobenzol)

Ağ və ya zəif sarımtıl poroşokdur. Suda və duru mineral turşularda praktik həll olmur, spirtdə orta, xloroformda, efirdə, asetonda və natrium-hidroksid məhlulunda asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,1 qr preparatı 3 ml qatı sulfat turşusunda həll edirlər, 0,02 qr NaNO2 əlavə edib azacıq qızdırırlar; narıncı rəng alınır, sonra rəng albalı-qırmızıya keçir; eyni zamanda qaz qabarcıqları xaric olur:

O

H

C

4

H

9

O

N

C

6

H

5

N

5

H

6

C

N

a

N

O

2

H

2

S

O

4

,

t

C

0

C

C

O

O

H

C

O

O

H

H

9

H

4

C

+

N

H

N

H

C

6

H

5

C

6

H

5

[

O

]

N

N

C

6

H

5

C

6

H

5

b

u

t

i

l

m

a

l

o

n

t

u

r

ş

u

s

u

-

C

O

2

C

H

2

C

O

O

H

9

H

4

C

k

a

p

r

o

n

t

u

r

ş

u

s

u

N

N

H

C

6

H

5

C

6

H

5

+

H

S

O

4

h

i

d

r

a

z

o

b

e

n

z

o

l

a

z

o

b

e

n

z

o

l

a

z

o

b

e

n

z

o

l

u

n

h

i

d

r

o

s

u

l

f

a

t

ı

(

a

l

b

a

l

ı

-

q

ı

r

m

ı

z

ı

)

Fenilbutazonun oksidləşmə reaksiyası onun molekulunda olan hidrazobenzol qalığı ilə əlaqədardır. Hidrazobenzol oksidləşərək rənglu azobenzol törəmələri əmələ gətirir.

2) 0,05 qr preparatı 1,5 ml 0,1 M NaOH məhlulu ilə 2 dəqiqə müddətində çalxalayıb süzürlər və filtrata 0,5 ml mis 2-sulfat məhlulu əlavə edirlər; əvvəl bozumtul, sonra isə açıq-mavi çöküntü alınır:

2

B

u

t

a

d

i

o

n

2

N

a

O

H

-

2

H

2

O

C

4

H

9

N

C

6

H

5

N

5

H

6

C

O

a

N

2

C

u

S

O

4

-

N

a

2

S

O

4

O

C

4

H

9

N

C

6

H

5

N

5

H

6

C

O

O

C

u

2

3) Preparat bromu su təsirindən müəyyən ərimə temperaturuna malik bromlu törəmə əmələ gətirir:

P

r

e

p

a

r

a

t

+

B

r

2

-

H

B

r

C

4

H

9

B

r

O

5

H

6

C

N

O

N

C

6

H

5

4) Fenilbutazonun ərimə temperaturu 104-1070C olmalıdır.

5) UB-spektrofotometriya: fenilbutazonun 0,01 M NaOH-də məhlulu isə 263-265 nm, etanolda olan məhlulu isə 240 nm d.u.-da maksimum udma verir.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatda hidrazobenzol qatışığı olmamalıdır. Bunu təyin etmək məqsədilə 0,5 qr preparatı 7,5 ml qatı H2SO4-da həll edirlər və 3 damcı 10%-li FeCl3 məhlulu əlavə edirlər; albalı-qırmızı rəng alınmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

1. Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın asetonda olan

məhlulunu 0,1 M NaOH məhlulu ilə çəhrayı rəngə kimi titrləyirlər (aseton əvvəlcədən fenolftaleinə görə qələvi ilə neytrallaşdırılır (T=0,03084 qr/ml)):

P

r

e

p

a

r

a

t

+

N

a

O

H

C

6

H

5

C

4

H

9

O

a

N

N

5

H

6

C

N

O

+

H

2

O

1. 3-cü eynilik təyininə əsasən bromatometriya üsulu ilə aparılır (timola bax):

KBrO3 + 5KBr + 3H2SO4→3Br2 + 3K2SO4 + 3H2O

1. Yodxlorometriya üsulu ilə aparılır. Fenilbutazonu 0,1M natrium-hidroksid

məhlulunda qızdırmaqla həll edirlər, 0,1 M xlorid turşusu məhlulu ilə neytrallaşdırır və natrium-hidrokarbonat mühitində 0,1M yodmonoxlorid məhlulu ilə titrləyirlər (indikator-nişasta):



1. Serimetriya üsulu ilə aparıla bilər. Fenilbutazonun turş mühitdə hidrolizi

nəticəsində alınan hidrazobenzol serium-sulfat təsirindən azobenzola qədər oksidləşir. Titrantın artığı yodometriya ilə müəyyən olunur:





İltihab əleyhinə təsir göstərir. 0,05 və 0,15 qr-lıq tabletlərdə və məlhəmi buraxılır. “**Reopirin**” (Rheopyrin) adlı tablet və inyeksiyon mıhlulların tərkibində verilir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Sulfinpirazon – Sulfinpyrazone**

C

H

2

C

H

2

S

C

6

H

5

O

O

N

C

6

H

5

N

5

H

6

C

O

H

1

2

3

4

5

1

2

1,2-difenil-4-(2-fenilsulfiniletil)-pirazolidin-3,5-dion

M.k.404,5

Preparat ağ poroşokdur, suda, spirtdə, efirdə orta həll olur. Qələvilərin duru məhlullarında həll olur. Ə. t. 131-1350 C olmalıdır.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın və standart sulfinpirazonun İQ spektrləri eyni olmalıdır.

2) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,05 M NaOH-də olan məhlulu 230-350 nm sahədə 260 nm d. u.-da maksimum udma verməlidir.

3) Sulfinpirazonun asetondakı məhlulu üzərinə FeCl3 və su əlavə etdikdə qırmızı-bənövşəyi rəng əmələ gəlir.

**Miqdarı təyini**

Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. asetonda həll edib 0,1 M NaOH məhlulu ilə sarı rəngdən göy rəng kimi titrləyirlər (indikator – bromtimol abısı; T=0,04045 qr/ml).

Sulfinpirazon butadionun metabolitlərindən biridir. Kəskin olaraq analgetik və iltihab əleyhinə təsir göstərmir, lakin aktiv urikozurik maddədir. Odur ki, sidik turşusunun böyrəklər, həmçinin bağırsaq vasitəsilə xaric olmasını artırır.

Ümumiyyətlə, purin mübadiləsində iştirak edən fermentlərin fəallığını ləngidir.

Preparat podaqranın müalicəsində işlənir. Sulfinpirazon 0,1 qr-lıq tabletlərdə və 0,2 qr-lıq drajelərdə buraxılır.