**Mühazirə 4**

**Mövzunun adı**: **PİRİMİDİN-2,4,6-TRİON (BARBİTUR TURŞUSU TÖRƏMƏLƏRİ. PİRİMİDİN-TİAZOL TÖRƏMƏLƏRİ. B1 QRUPU VİTAMİNLƏRİ VƏ ONLARIN KOFERMENT PREPARATLARI (kokarboksilaza, fosfotiamin, benfotiamin).**

Pirimidin-2,4,6-trion törəmələri (barbituratlar).

Barbitur turşusu törəmələri tsiklik (qapalı zəncirli) ureidlər (III) olub sidik cövhəri (1) ilə malon turşusu dietilesteri törəmələrinin (II) kondensləşməsi nəticəsində əmələ gəlir:

C

N

H

2

N

H

2

O

+

C

C

C

O

O

R

1

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

R

2

1

2

3

4

5

6

N

H

N

H

O

O

R

1

R

2

O

2C2H5OH

Kondensasiya nəticəsində iki azot atomu olan qapalı tsiklik sistem alındığından, barbituratlara pirimidin törəmələri kimi də baxmaq olar.

Barbitur turşusu törəmələri amid qruplarının hidrogenləri hesabına laktim (enol, asi) və laktam formasında ola bilər; laktim və ya asi- forma onlara turşuluq xassəsi verdiyindən qələvi mühitdə turşu kimi dissosiasiya ya uğrayaraq metallarla duz əmələ gətirirlər:

+H2O

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

H

+

N

a

O

H

-

H

2

O

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

N

a

+

Odur ki, tibb təcrübəsində tətbiq olunan barbitur turşusu törəmələri iki qrupa bölünür: barbituratlar (laktam forma) və barbituratların natrium duzları (laktim forma). Ümumi formulu aşağıdakı kimi göstərmək olar:

1

2

3

4

5

6

N

H

N

O

O

R

1

R

2

O

R

3

1

2

3

4

5

6

N

N

O

O

R

1

R

2

R

3

O

a

N

barbituratlar barbituratların natrium duzları

Barbituratlara-barbital, fenobarbital, benzobarbital (benzonal), benzobarbamil (benzobamil), metoheksital (brietal), tsiklobarbital (fanodorm); barbituratların natrium duzlarınabarbital-natrium, heksobarbital-natrium (heksenal), tiopental-natrium (burada 2-ci vəziyyətdə oksigen atomu əvəzinə kükürd atomu vardır) aiddir. Bütün bu dərman vasitələri bir-birindən radikalların (R1; R2; R3) təbiətinə görə fərqlənirlər (cədvəl...).

Barbitur tuşusu törəmələrinin kimyəvi quruluşu

Cədvəl

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Dərman maddəsi** | **Əvəzedicilər** | | |
| R1 | R2 | R3 |
| Barbital | C2H5 | C2H5 |  |
| Fenobarbital | C2H5 | C2H5 |  |
| Benzobarbital | C2H5 | C2H5 |  |
| Heksobarbital-natrium | CH3 |  | CH3 |
| Tiopental-natrium (tiobarbitur turşusunun törəməsi) | C2H5 |  |  |

Barbituratların laktam forması suda orta həll olur, onların natrium duzları isə daha asan həll olur.

Barbituratlar tibb təcrübəsində yuxugətirici və sakitləşdirici (barbital, fenobarbital, tsiklobarbital), narkotik (heksenal, tiopental-natrium, metoheksital) və epilepsiya əleyhinə (benzobamil, banzobarbital, fenobarbital) vasitə kimi tətbiq olunurlar.

Onların yuxugətirici təsiri 5-ci vəziyyətdə olan karbon zəncirinin uzunluğundan (C1–C5 olduqda bu təsir artır), epilepsiya əleyhinə təsir 1-ci vəziyyətə benzoil qalığının daxil edilməsindən, narkotik təsir isə həmin vasitələrin natrium duzları formasında olmasından müəyyən qədər asılıdır.

Benzobarbital prodərman hesab olunur, çünki bu preparat orqanizmdə metabolizmə uğrayaraq fenobarbitala çevrilir.

**Barbital – Barbitalum**

O

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

M.k.184,2

5,5-dietilbarbitur turşusu

**Alınması**

Barbital aşağıdakı sxem üzrə sintez olunur. Malon efirini natrium-etilat və etilbromidlə işləməklə dietilmalon turşusunun dietilesterini alırlar ki, o da sidik cövhəri ilə kondensləşdikdə barbitala çevrilir:



Ağ kristal poroşokdur, iysiz və zəif acı dadlıdır. Suda az, qaynar suda və 95%-li spirtdə həll olur. Qələvi məhlullarında asan, efir və xloroformda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,5 qr preparatı 2 ml 95%-li spirtdə həll edirlər (barbiturat-duzlarda həlledici kimi su götürülür), 1 damcı kalsium-xlorid, 2 damcı kobalt-nitrat və 2 damcı NaOH məhlulları əlavə edirlər; göy-bənövşəyi rəng alınır. Burada NaOH-ın axırda əlavə edilməsinə səbəb-kobalt-hidroksidin əmələgəlməsinin qarşısını almaqdır.

2) 0,1 qr preparatı 1 ml 1%-li NaOH məhlulu ilə 1-2 dəqiqə çalxalayırlar (barbiturat duzlarda həlledici olaraq su götürülür). 0,2 ml kalium-hidrokarbonat və kalium-karbonat, 0,1 ml mis 2-sulfat məhlulları əlavə edirlər; göy rəng əmələ gəlir, sonra qırmızımtıl-yasəməni çöküntü alınır. Mis-2-sulfat məhlulu ilə rəngli reaksiya vasitəsilə barbitur turşusu törəmələrini alınan rəngə görə bir-birindən fərqləndirmək olur.

Barbituratların Co2+ və ya Cu2+ ionları ilə əmələ gətirdikləri kompleks birləşmə ümumi formada aşağıdakı kimi göstərilir:

N

R

2

R

1

O

O

N

O

R

3

2

C

o

v

ə

y

a

C

u

3) Barbituratlar piridin mühitində Cu2+ ionları ilə bənövşəyi rəngli bir və ya iki-əvəzli kompleks əmələ gətirirlər.

4) Barbituratları və onların natrium duzlarını vanilinin qatı sulfat turşusundakı məhlulu ilə qaynatdıqda göy-bənövşəyiyə keçən albalı boyanma verirlər. Reaksiyanı digər aldehidlərlə (formaldehid, p-dimetilaminbenzaldehid və b.) apardıqda alınan rənglər müxtəlif olur:

O

R

2

C

H

2

O

O

N

H

N

H

C

H

3

+

O

H

O

C

H

3

C

H

O

vanilin

O

R

2

C

O

O

N

H

N

H

O

C

H

3

C

H

O

H

C

H

3

Göstərilən reaksiyanı başqa formada da göstərmək olar (A.P. Arzamastsev):

N

H

O

O

1

R

2

R

O

N

H

+

C

H

H

O

+

N

H

O

O

H

N

O

R

1

R

2

H

2

S

O

4

-

H

2

N

H

O

O

1

R

2

R

O

N

O

N

H

R

2

R

1

O

N

O

C

H

2

5) Barbituratları və onların natrium duzlarını qələvilərlə əritdikdə NH3 ayrılır. Reaksiya məhsullarını turşulaşdırdıqda müvafiq yağ turşularının iyi hiss olunur.

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

H

+

5

N

a

O

H

C

H

1

R

2

R

C

O

O

N

a

+

2

N

H

3

+

2

N

a

2

C

O

3

Na2CO3 + 2HCl → 2NaCl + CO2↑ + H2O

C

O

O

N

a

+

H

C

l

2

R

1

R

C

H

N

a

C

l

+

C

H

1

R

2

R

C

O

O

H

6) Barbituratlar Ag+ ionları ilə birəvəzli (suda həll olur) və ikiəvəzli (suda həll olmur) duzlar əmələ gətirirlər. Na2CO3 iştiarkı olduqda barbituratların əvvəl natrium duzu, sonra isə birəvəzli gümüş duzu alınır:



O

R

2

R

1

N

N

O

A

g

O

N

a

Birəvəzli gümüş duzu gümüş-nitratın artığı olduqda suda həll olmayan ikiəvəzli gümüş duzuna çevrilir:



Banzobarbital, benzobamil və primidon yalnız birəvəzli gümüş duzu verirlər.

7) Barbituratlar pirimidin törəməsi olduğundan onların oksidləşməsi ilə nəticələnən bir çox rəngli reaksiyaları verirlər.

a) Qatı sulfat turşusu və ammonium vanadatla su hamamında qızdırdıqda mavi rəngə keçən otvari-yaşıl boyanma;

b) Qatı sulfat turşusu və kalium-bixromat təsirindən sabit-yaşıl rəng;

c) Rezorsin və qatı H2SO4 ilə əritdikdən sonra NaOH məhlulu ilə qələviləşdirdikdə yaşıl fluoressensiya.

8) Barbitalın ərimə temperaturu 189-1920C arasında olmalıdır.

9) UB- spektrofotometriya: barbital pH-ı 10 olan borat bufer məhlulunda 240 nm dalğa uzunluğunda ()maksimum udma verir.

**Təmizliyinin təyini**

Etilbarbitur turşusu yoxlanılır. 0,5 qr preparatı 1 dəqiqə müddətində 25 ml su ilə qaynadıb süzürlər. 10 ml filtrata 1 damcı metil qırmızısı məhlulu əlavə edirlər; qırmızımtıl-narıncı rəng alınmalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) Dimetilformamid mühitində susuz titrləmə üsulu ilə aparılır. 0,15 qr-a yaxın (dəqiq kütlə) preparatı timol abısının dimetformamid də olan məhluluna görə neytrallaşdırılmış 10 ml dimetilformamid və benzoldan (1:3) ibarət qarışıqda həll edirlər; həmin indikatorun iştirakı olmaqla 0,1 M NaOH-in metil spirti və benzolda olan məhlulu ilə göy rəngə kimi titrləyirlər. (T=0,01842 qr/ml).

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

H

+

H

C

O

N

(

C

H

3

)

2

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

+

H

C

O

N

H

(

C

H

3

)

2

+

H

C

O

N

H

(

C

H

3

)

2

+

N

a

O

H

H

C

O

N

(

C

H

3

)

2

+

H

2

O

+

N

a

+

+

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

+

N

a

+

N

C

2

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

O

a

N

2) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu.

100 ml həcmə malik iki kolbadan hər birinə timolftaleinə görə 0,1 M NaOH məhlulu ilə neytrallaşdırılmış 10 ml spirt əlavə edirlər. Kolbalardan birinə 0,5 qr-a yaxın (d.k.) preparat, digərinə isə 20 ml təzə qaynadılmış və soyudulmuş su əlavə edirlər. Preparatın məhlulunu 0,1 M NaOH məhlulu ilə kontrol təcrübədəki rəngə kimi titrləyirlər (T=0,01842 qr/ml).

3) Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır (eyniliyinin təyininə aid 9-cu reaksiyaya bax).

Yuxugətirici və sakitləşdirici kimi 0,25-0,5 qr miqdarında daxilə qəbul edilir.

Preparat möhkəm bağlı qablarda işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Fenobarbital – Phenobarbital**

**(Luminalum)**

O

C

6

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

M.k.232,24

5-etil 5-fenilbarbitur turşusu

Ağ kristal poroşokdur, iysiz və zəif acı dadlıdır.

**Alınması**

Sintez üsulu ilə alınır. Ilkin xammal kimi benzilxlorid istifadə olunur. əvvəlcə benzilxloriddən feniletilmalon turşusunun dietil efiri sintez olunur, sonra onu sidik cövhəri ilə kondensləşdirməklə fenobarbital alınır:



fenilmalon turşusunun

dietil efiri

oksalilfenilsirkə turşusunun dietil efiri

fenilsirkə turşusunun

etil efiri

feniletilmalon turşusunun

dietil efiri

Soyuq suda çox az, isti suda və xloroformda orta, 95%-li spirtdə və qələvi məhlullarında asan, efirdə həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Barbitalın eyniliyinin təyinində olan birinci reaksiyanı verir.

2) Barbitalın eyniliyinin təyinində olan ikinci reaksiyanı verir. Burada solğun yasəməni rəngli çöküntü əmələ gəlir.

3) Barbitalda olan 3-6-cı reaksiyaları verir.

4) Fenobarbitala qatı nitrat (və ya natrium-nitrat) və sulfat turşuları ilə təsir etdikdə fenil radikalında *m*-vəziyyətdə nitrolaşma baş verir və sarı boyanma əmələ gəlir. Nitroqrupu aminqrupuna kimi reduksiya edib diazolaşdırdıqdan sonra β-naftolun qələvidəki məhlulu ilə təsir edirlər; albalı-qırmızı rəngli azoboya alınır. Bu reaksiyanı benzobarbital və primidon da verir.

O

C

6

H

5

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

H

N

O

3

v

ə

y

a

N

a

N

O

3

H

2

S

O

4

O

C

6

H

4

N

O

2

C

2

H

5

O

O

N

H

N

H

[

H

]

O

N

H

C

2

H

5

O

O

N

H

N

N

+

O

a

N

C

l

O

N

H

C

2

H

5

O

O

N

H

N

N

O

a

N

Azoboya (albalı-qırmızı)

5) Fenobarbitala NaNO2 və qatı sulfat turşusu ilə təsir edib su hamamında qızdırdıqda tədricən narıncı-sarı rəng alınır.

6) Preparatın ərimə temperaturu 175-1790C olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Fenilbarbitur turşusunun qarışığı olmamalıdır. Bunu təyin etmək üçün 0,1 qr preparatı 5 ml su ilə 1 dəqiqə qaynadıb süzürlər. Filtrata 1 damcı metil qırmızısı əlavə etdikdə qırmızımtıl-narıncı rəng əmələ gəlir.

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu (barbitala bax; T=0,02322 qr/ml).

2) Neytrallaşma üsulu (barbitala bax)

3) Kompleksonometriya üsulu. 0,1 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 50 ml həcmi olan kolbada 10 ml spirtdə həll edirlər, 5 ml 10%-li natrium-asetat məhlulu, 10 ml civə 2-nitrat məhlulu (0,05 M) əlavə edib məhlulun həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar. Kolbada qarışığı möhkəm çalxalayırlar və 10 dəqiqə sonra quru külsüz filtrdən quru kolbaya süzürlər. Filtratın ilk 10-15 ml-ni atırlar.

25 ml filtrata 25-30 ml su, 10 ml 20%-li heksametilentetraamin, 5 damcı merkurion (piridoksin azoboyası) və ya ksilenol narıncısı məhlulları əlavə edirlər və 0,05 M trilon B məhlulu ilə qırmızı-bənövşəyi rəngdən sarı rəngə kimi titrləyirlər. Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur. Qeyd etmək lazımdır ki, fenobarbital və heksamidin Hg2+ ionları ilə 1:1, fenobarbital isə 2:1 nisbətində birləşir.

1 ml 0,05 M trilon B məhlulu 0,01161 qr fenobarbitala, 0,0336 qr benzonala və 0,01091 qr heksamidinə müvafiqdir.

O

R

2

R

1

O

O

N

H

N

H

+

H

g

(

N

O

3

)

2

O

R

2

R

1

O

O

N

N

H

g

+

2

H

N

O

3

+

N

C

H

2

C

H

2

N

C

H

2

C

O

O

N

a

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

C

O

O

N

a

+

+

H

g

(

N

O

3

)

2

N

C

H

2

C

H

2

N

C

H

2

C

O

O

N

a

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

N

a

H

g

+

2

H

N

O

3

Trilon B Trilon B-nin civə

kompleksi (rəngsiz)

C

H

2

O

O

C

H

3

2

H

C

O

H

N

N

N

R

H

g

+

T

r

i

l

o

n

B

p

,

H

6

,

0

-

7

,

0

Merkurionun civə kompleksi

(qırmızı-bənövşəyi)

C

H

2

O

H

O

H

C

H

3

2

H

C

O

H

N

N

N

R

+

T

r

i

l

o

n

B

-

n

i

n

c

i

v

ə

k

o

m

p

l

e

k

s

i

Sərbəst merkurion

(sarı)

C

S

O

3

H

O

H

3

H

C

C

H

2

N

C

H

2

C

O

O

C

H

2

C

O

O

H

C

H

2

O

C

H

3

2

H

C

C

O

O

2

H

C

C

O

O

H

N

H

g

+

T

r

i

l

o

n

B

Ksilenol-narıncısının civə kompleksi

(qırmızı-bənövşəyi)

p

,

H

6

,

0

-

7

,

0

T

r

i

l

o

n

B

-

n

i

n

c

i

v

ə

k

o

m

p

l

e

k

s

i

(

r

e

n

g

s

i

z

)

+

C

S

O

3

H

O

H

3

H

C

C

H

2

N

(

C

H

2

C

O

O

H

)

2

C

H

3

N

)

C

2

H

C

O

O

H

(

2

C

H

2

O

+

Sərbəst ksilenol narıncısı

(sarı)

Yuxugətirici, sakitləşdirici və epilepsiya əleyhinə işlənir. Poroşokda, 0,05 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə və 0,2%-li məhlulu 100 ml miqdarında daxilə qəbul etmək üçün buraxılır. Fenobarbital bir sıra preparatların tərkibində verilir: Serenski qarışığı (tərkibi: fenobarbital 0,05 qr, bromizoval 0,2 (0,3 qr), kofein natrium-benzoat 0,015 (0,02 qr), papaverin hidroxlorid 0,03 (0,04 qr), kalsium-qlükonat 0,5 (1,0). **Paqlüferal** tabletləri, **Barbeksaklon, Pulsnorma, Korvalol, Valokordin, Didepil, Belloid, Bellataminal, Bellerqamin, Barboval**.

Preparat tünd rəngli şüşə qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Benzobarbital (Benzonalum)**

O

C

6

H

5

C

2

H

5

O

O

N

N

H

C

C

6

H

5

O

M.k. 336,34

1-Benzoil-5-etil-5-fenil barbitur turşusu

Alınması

Preparatı sintez etmək üçün fenobarbitala benzoil-xloridlə piridinin iştirakı ilə təsir edirlər:



Ağ kristal poroşokdur, acı dadlıdır. Suda çox az, xloroformda asan, 95%-li spirtdə orta həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Barbitalın eyniliyinin təyinində olan birinci reaksiyanı verir.

2) Barbitalın eyniliyinin təyinində olan ikinci reaksiyanı verir. Burada boz-mavi rəng əmələ gəlir.

3) Barbitalda olan 4-cü və 5-ci, fenobarbitalda olan 4-cü reaksiyanı verir.

4) Amid qrupuna görə hidroksam reaksiyasını verir:

O

C

6

H

5

C

2

H

5

O

O

N

N

H

C

C

6

H

5

O

N

H

2

O

H

H

C

l

N

a

O

H

,

p

H

1

0

.

C

O

N

H

O

H

5

H

6

C

h

i

d

r

o

k

s

a

m

t

u

r

ş

u

s

u

F

e

C

l

3

H

,

p

H

1

,

5

-

2

,

0

+

C

O

N

H

O

5

H

6

C

3

F

e

Dəmir-hidroksamat (qırmızı-bənövşəyi)

5) Ərimə temperaturu 134-1370C arasında olmalıdır.

6) 0,1 qr preparatı 2 ml 0,1 M NaOH məhlulu ilə bir neçə dəqiqə çalxalayıb süzürlər. Filtratda FeCl3-lə benzoatlara aid reaksiya aparırlar (bu reaksiyanı benzobamil də verir).

6C6H5COONa + 2FeCl3 + 10H2O →

→3C6H5COOH + NaCl + (C6H5COO)3Fe ∙ Fe(OH)3 ∙ 7H2O↓

çəhrayı-sarı

7) Formaldehid və qatı sulfat turşusu (Marki reaktivi) ilə reaksiya.

0,03 qr preparatı 1-2 ml formalinlə su hamamında həll olana kimi qızdırırlar. Məhlulu soyutduqdan sonra sınaq şüşəsinin divarı ilə 1-2 ml qatı H2SO4 əlavə edərək ehtiyatla qızdırırlar. İki məhlulun sərhəddində çəhrayı rəng alınır. Bu reaksiyanı benzonal, benzobamil, fenobarbital və heksenal verir (heksenalda yaşıl fluoressensiyalı tünd qırmızı rəng alınır).

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqlar yoxlanılır. “Silufol” lövkələrdə, xlorformaseton həlledicilər sistemində xromatoqrafiya olunur.

**Miqdarı təyini**

Susuz mühitdə titrləmə üsulu ilə aparılır. 0,2 qr-a yaxın (d.k) preparatı əvvəlcədən timol abısının dimetilformamiddə olan məhlulu ilə neytrallaşdırılmış 10 ml dimetilformamiddə həll edirlər və həmin indikatorun iştirakı ilə 0,1 M NaOH-ın metil spirti və benzolda olan məhlulu ilə mavi rəngə kimi titrləyirlər (T=0,03363 qr/ml).

2) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu (barbitala bax).

3) Kompleksonometriya üsulu (fenobarbitala bax).

Preparat epilepsiya əleyhinə aktivliyə malikdir. 0,05 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat tündrəngli şüşə qablarda, işığın təsirindən qorunmaqla saxlanır.

**Benzobamil (Benzobamilum)**

O

C

H

2

C

2

H

5

O

O

N

N

H

C

C

6

H

5

O

C

H

2

C

H

C

H

3

C

H

3

1-Benzoil-5-etil-5-izoamil barbitur turşusu

Ağ kristal poroşokdur. Praktik olaraq suda həll olmur, spirtdə asan həll olur.

Preparatın eyniliyinin və miqdarının təyinləri əvvəlki preparatlarda olduğu kimidir.

Benzobamilin qıcolma əleyhinə, sedativ və yuxugətirici təsirləri vardır. 0,1 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

**Tsiklobarbital – Cyclobarbital**

**(Phanodorm)**

O

N

H

C

2

H

5

O

O

N

H

M.k.236,27

5-Etil-5-(tsikloheksen-1-il)-barbitur turşusu

Ağ kristal poroşokdur, zəif acı dadlıdır. Suda praktik olaraq həll olmur. Spirtdə və efirdə asan həll olur.

Preparat bromlu suyu rəngsizləşdirir. Bu reaksiyanı heksobarbital da verir. Preparatın eyniliyinin və miqdarının təyinləri əvvəlki preparatlarda olduğu kimidir.

Yuxugətirici və sakitləşdirici təsir göstərir. **Reladorm** adlı kombinə edilmiş preparatın tərkibinə 0,1 qr fanodorm və 0,01 qr diazepam daxildir.

**Metoheksital – Methohexital**

**(Brietal)**

O

O

O

N

H

N

C

H

3

C

H

C

2

H

C

3

H

C

C

2

C

5

H

H

C

2

H

C

5-Allil-1-metil-5-(1-metil-2-pentinil)-barbitur turşusu

Preparat natrium duzu formasında buraxılır. Ağ kristal poroşokdur. Suda həll olur.

Preparat qısa müddətli (5-7 dəqiqə) venadaxili narkozda işlənir.

Flakonda 0,5 qr miqdarında buraxılır və inyeksiya üçün suda həll edilir.

**Heksobarbital – Hexobarbital Sodium**

**(Hexenalum)**

N

N

C

H

3

O

O

O

a

N

C

H

3

M.k.258,25

1,5-Dimetil-5-(tsikloheksen-1'-il)-barbiturat-natrium

Ağ yüngül, hiqroskopik poroşokdur, havada CO2 təsirindən parçalanır. Onu ampullarda buraxırlar və məhlullarını aseptik şəraitdə *ex tempore* hazırlayırlar. Suda məhlulları asanlıqla hidroliz olduğundan onları 1 saatdan artıq saxlamaq olmaz.

**Eyniliyinin təyini**

1) Barbitalın eyniliyinin təyinində olan birinci reaksiyanı verir.

2) Barbitalın eyniliyinin təyinində olan ikinci reaksiyanı verir. Burada mavi boyanma alınır, sonra göy rəngə keçir.

3) Preparat rəngsiz alovu sarı rəngə boyayır (natrium).

4) Preparatın məhlulunu turşulaşdırdıqda heksobarbital çökür. Onu ayırıb qurudur və ərimə temperaturunu təyin edirlər (143-1470C).

5) UB-spektrofotometriya: heksenal pH-ı 10 olan fosfat bufer məhlulunda 224 nm d.u.-da (E=340) maksimum udma verir.

**Təmizliyinin təyini**

Sərbəst NaOH-ın miqdarı təyin olunur. Onun miqdarı 0,05%-dən az və 0,25%-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

Neytrallaşma (asidimetriya) üsulu ilə aparılır. Preparatın n.k. təzə qaynadılmış və soyudulmuş suda həll edib 0,1 M xlorid turşusu ilə çəhrayı rəngə kimi titirləyirlər (indikator-metiloranj; T=0,02582 qr/ml).

Təyinat nəticəsində heksenalın tapılmış faizindən natrium-hidroksidin 6,46-ya vurulmuş faizini çıxırlar.

Heksenal narkoz və yuxugətirici maddə kimi 0,5-1,0 dozalarda venaya, əzələyə və düz bağırsağa yeridilir. Heksenal təsirindən narkoz qısa müddətlidir (15-20 dəqiqə). Onun işlənməsi zamanı fəsadlar olduqda (tənəffüsün ləngiməsi, ürək fəaliyyətinin pozulması və b.) bemeqrid (Bemegride) işlənir və venaya 10 ml 10%-li kalsium-xlorid vurulur.

O

O

H

2

C

C

C

N

H

C

H

2

C

H

3

C

2

H

5

Bemeqrid

2-Metil-2-etilqlutarimid və ya 2,6-diokso-4-

-metil-4-etilpiperidin

Bemeqrid barbituratların antaqonisti olub, analeptik təsir göstərir. 0,5%-li məhlulu inyeksiya üçün 10 ml miqdarında buraxılır.

**Tiopental-natrium – Thiopental Sodium**

N

H

N

C

2

H

5

O

O

S

a

N

C

H

C

H

3

C

H

2

C

H

2

C

H

3

+

N

a

2

C

O

3

M.k.264,32 + 105,99

(5-etil-5-(2'-amil)-2-tiobarbiturat-natriumla

susuz natrium-karbonatın qarışığı

**Alınması**

Preparatı almaq üçün etil-(1-metilbutil)-malon esterini tiosidik cövhəri ilə natrium-etilatın iştirakı ilə kondensləşdirib, alınan maddəni müəyyən miqdarda susuz natrium-karbonatla qarışdırırlar:



Sarımtıl və ya sarımtıl-yaşıl rəngli, yüngül, quru, özünəməxsus iyli, hiqroskopik kütlədir. Suda asan həll olur və məhlulları qələvi reaksiyalıdır. Benzolda, efir də praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın suda məhlulu barbitalın eyniliyinin təyinində olan ikinci reaksiyanı verir. Burada sarı-yaşıl rəng və asılqanlı çöküntü alınır.

2) Preparatın qələvidəki məhluluna qurğuşun-asetat məhlulu əlavə edir və qaynadırlar; qara çöküntü (PbS) alınır. Qarışığı soyudub turşulaşdırdıqda H2S iyi hiss olunur:





3) Preparatın suda məhlulunu turşulaşdırdıqda 5-(1-metilbutil)-5-etiltiobarbitur turşusu çökür. Onu ayırıb, qurudub ərimə temperaturunu təyin edirlər (156-1610C).

4) Preparat rəngsiz alovu sarı rəngə boyayır (natrium).

5) UB-spektrofotometriya: tiopental-natrium pH-ı 10 olan borat bufer məhlulunda 255 nm d.u.-da (E=363) maksimum udma verir.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatda NaOH miqdarı 0,3%-dən, metil spirtinin miqdarı isə 0,5%-dən çox olmamalıdır.

**Miqdarı təyini**

1) 5-(1-metilbutil-5-etiltiobarbitur turşusunun təyini. Onun miqdarı 84-87% arasında olmalıdır). Təyinatı aparmaq üçün preparatın n.k. suda həll edib məhlulu turşulaşdıraraq xloroformla çıxarış aparırlar. Xloroformu qovub qalığı 700-də daimi çəkiyə kimi qurudub çəkirlər və hesablama aparırlar.

2) Natriumun təyini. Preparatın nümunə kütləsini suda həll edib 0,05 M H2SO4 ilə titrləyirlər (indikator-metilqırmızısı; T=0,0023 qr/ml). Natriumun miqdarı 10-11% olmalıdır.

Preparat yuxugətirici və venaya yeridilməklə qısamüddətli (20-25 dəqiqə) narkoz törədən vasitə olaraq işlənir, lakin heksobarbitala nisbətən təsiri daha tez və güclüdür. Narkoz üçün aseptik şəraitdə ex tempore hazırlanmış 2,5%-li məhlulları işlənir. Flakonda 1 qr miqdarında buraxılır.

Preparat quru və sərin yerdə, işığın təsirindən qorunmaqla saxlanır.

**Heksahidropirimidindion (pirimidin-4,6-dion) törəmələri**

Heksahidropirimidindion barbitur turşusundan molekulunda 2-ci vəziyyətdə oksigen atomunun olmamasına görə fərqlənir:



heksahidro-

pirimidindion

Pirimidin 4,6-dion və ya heksahidropirimidindion törəməsi olan preparat primidon (heksamidin) adlanır.

Primidon kimyəvi quruluşuna görə fenobarbitalın oxşarıdır.

**Primidon – Primidone**

**(Hexamidin)**

N

H

N

H

C

2

H

5

O

O

C

6

H

5

1

2

3

4

5

6

M.k.218,16

5-etil-5-fenil-heksahidro-pirimidindion-4,6

**Alınması**

Primidon sintez üsulu ilə feniletilmalon turşusunun diamidinin formiat turşusu ilə qarşılıqlı təsiri nəticəsində alınır:



feniltilmalon primidon

turşusunun diamidi

Ağ kristal poroşokdur, iysizdir. Praktik olaraq suda, efirdə, benzolda həll olmur, 95%-li spirtdə və asetonda az həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) 0,1 qr preparatı sınaq şüşəsinə yerləşdirib 0,2 qr kristal NaOH əlavə edirlər. Sınaq şüşəsini pambıq tamponla bağlayırlar, üzərinə su ilə isladılmış qırmızı lakmus kağızı qoyub qızdırırlar; lakmus kağızı göy rəngə boyanır:

H

e

k

s

a

m

i

d

i

n

3

N

a

O

H

2

N

H

3

+

N

a

2

C

O

3

+

C

H

2

O

+

C

H

5

H

2

C

5

H

6

C

C

O

O

N

a

2) 0,05 qr preparata 5 ml təzə hazırlanmış xromotrop turşusunun dinatrium duzunun 2%-li məhlulunu və 5 ml qatı sulfat turşusu əlavə edib tor üzərində 2-3 dəqiqə qızdırırlar; yasəməni rəng əmələ gəlir. Buna səbəb reaksiya nəticəsində əmələgələn formaldehidin xromotrop turşusu ilə kondensləşərək aurin boyası verməsidir:

H

e

k

s

a

m

i

d

i

n

[

O

]

+

C

H

2

O

C

5

H

2

C

5

H

6

C

C

O

N

H

2

C

O

N

H

2

feniletilmalon

turşusunun diamidi

S

O

3

H

S

O

3

H

C

O

H

H

+

O

H

O

H

H

2

S

O

4

-

H

2

O

2

O

H

O

H

O

H

O

H

S

3

O

H

S

3

O

H

S

O

3

H

S

O

3

H

C

H

2

[

O

]

O

O

H

O

H

O

H

S

3

O

H

S

3

O

H

S

O

3

H

S

O

3

H

C

H

3) İQ-spektroskopiya ilə təyin olunur. Preparatın və standart nümunənin İQ-spektrləri eyni olmalıdır.

4) UB-spektrofotometriya: primidonun etanolda olan məhlulu 252, 258 və 264 nm d.u.-da maksimum, 250, 255 və 262 nm d.u.-da isə minimum udma verir.

**Təmizliyinin təyini**

NTX ilə kənar qatışıqlar (2%-dən çox olmamalıdır), QMX üsulu ilə qalıq həlledicilər (izopropil spirti) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır.

1) Üzvi birləşmələrdə azotun Keldal üsulu ilə təyini

P

r

i

m

i

d

o

n

K

2

S

O

4

;

C

u

S

O

4

;

H

2

S

O

4

[

O

]

2

N

H

3

+

1

2

C

O

2

+

4

H

2

O

2NH3 + H2SO4 → (NH4)2SO4

(NH4)2SO4 + 2NaOH → 2NH3+Na2SO4 + 2H2O

NH3 + H3BO3 → NH4BO2 + H2O

NH4BO2 + HCl NH4Cl + HBO2

0,1 qr-a yaxın (d.k.) preparatı 200 ml həcmi olan Keldal kolbasına yerləşdirib 1 qr yandırma üçün qarışıq (10h K2SO4 və 1h CuSO4), 10 ml qatı H2SO4 əlavə edirlər və işin ardını metionində (təcrübi rəhbərlik səh,121 bax) olduğu kimi aparılır. 1 ml 0,1 M xlorid turşusu 0,01091 qr heksamidinə müvafiqdir; preparatda onun miqdarı 99%-dən az olmamalıdır.

2) UB-spektrofotometriya ilə aparılır (eynioliyinin təyinində 4-cü reaksiya).

3) Kompleksonometriya üsulu (T=0,01091 qr/ml; fenobarbitala bax).

Primidon prodərmandır, orqanizmdə metabolizmə uğrayaraq fenobarbitala çevrilir. Heksamidin epilepsiyada tətbiq olunur. 0,125 və 0,25 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, quru yerdə, otaq temperaturu şəraitində saxlanır.

**PİRİMİDİN-TİAZOL TÖRƏMƏLƏRİ. B1 QRUPU VİTAMİNLƏRİ VƏ ONLARIN KOFERMENT PREPARATLARI**

Tiaminin kimyəvi quruluşunun əsasını pirimidin və tiazol heterotsiklləri təşkil edir:

N

N

N

S

pirimidin tiazol

Tiamin molekulunda pirimidin və tiazol nüvələri bir biri iləı metil qrupu vasitəsilə birləşmişdir. Buna görə də tiamin pirimidintiazol və ya pirimidilmetiltiazol vitaminlərinə aid olunur.

B1 vitamini hipovitaminozunda beri-beri adlı xəstəlik baş verir. Həmin xəstəliyə tutulanlar ayaqlarında qeyri-adi ağırlıq hiss edirlər, elə təsəvvür yaranır ki, sanki ayaqların əvəzində protezdir. İlkin mərhələdə xəstə barmaqları üstündə yeriməyə çalışır, çünki dabanları yerə basdıqda baldır əzələlərində kəskin ağrı hiss edir. Sonra ayaqlar və əllər iflic olur, xəstə o qədər üzülür ki, üzərinə dəri çəkilmiş skeletə bənzəyir. Xəstəlik ağır keçdikdə çox zaman ölümlə nəticələnir.

XIX əsrin sonlarında və XX əsrin əvvəllərində bir çox alimlər tərəfindən aparılan müşahidə və təcrübələr göstərdi ki, düyü kəpəyində və paxlalılar fəsiləsinə aid bəzi bitkilərdə bu xəstəliyi müalicə edən amil vardır. Hətta düyü kəpəyindən konsentrat tipli fəal preparat da alınmışdı. İlk dəfə kristal halda B1 vitamini 1931-ci ildə alman kimyaçısı *Vindaus Adolf* tərəfindən mayalardan çıxarılmışdır. Həmin maddənin molekulunda kükürd və amin qrupu olduğundan ona *tiamin* adı verilmişdir.

Tiamin və ya B1 vitamini fosfat turşulu efir (kokarboksilaza, tiamin difosfat) halında şəkər mübadiləsində iştirak edən tiamin fermentlərinin koferment hissəsini təşkil edir. Tiamin fermentləri piroüzum turşusunun (CH3COCOOH) və digər α-ketoturşuların dekarboksilləşmə reaksiyalarında iştirak edir. Orqanizmdə tiamin çatışmazlığı hüceyrələrdə piroüzum turşusunun yığılmasına səbəb olur. Piroüzüm turşusu sinir hüceyrələrinə və ürək əzələsinə toksik təsir göstərdiyi üçün polinevrit xəstəliyi baş verir. Beri-beri xəstəliyi isə periferik polinevritin ağır forması olub hərəkət və hissiyat neyronlarının zədələnməsi ilə əlaqədardır.

Tiamin bitki və mikroorqanizm mənşəli məhsullarda vardır. Bitkilərdə (buğda, çovdar, noxud, düyü və b.) tiamin əsasən sərbəst halda, mikroorqanizmlərdə (pivə mayası) isə fosfatlaşmış formadadır. Dənli bitkilərdə tiamin əsasən dənin pərdə hissəsindədir. Odur ki, kəpəyin uzaqlaşdırılması ərzaq məhsullarında vitaminin azalmasına səbəb olur.

Tiamin molekulunda oksietil (R-CH2-CH2OH) qrupu olduğundan o sadə və mürəkkəb efirlər əmələ gətirir. Hazırda tiamin fəallığına malik bir çox törəmələr məlumdur. Bunlardan bir qrupu tiamintiol əsasında yaradılmışdır. Tibb təcrübəsində tiamin-bromid və tiamin-xlorid istifadə olunur. Tiamin-tiol sulfihidril qrupu (R-SH) əsasında asanlıqla tiamin-disulfidə (R-S-S-R) çevrilə bilər. Tiamin-disulfid bioloji fəallığına görə tiaminə bərabər olmaqla yanaşı az toksikdir.

Beləliklə, tiaminlə yanaşı B1 vitamini fəallığına onun bir çox törəmələri də malikdir. Odur ki, bu maddələr B1 qrupu vitaminlərini təşkil edir və orqanizmdə tiaminə çevrilmə xassəsinə nalikdir.

Tiamin molekulunun quruluşu ilə bioloji fəallığı arasında çox sıx əlaqə vardır. Belə ki, tiamin molekulundakı pirimidin və tiazol qalıqlarında müəyyən dəyişikliklər edildikdə vitaminlik xassəsi itir və hətta antivitamin təsirli maddələr əmələ gəlir. Məsələn, pirimidin nüvəsində 4'-vəziyyətdə olan NH2 qrupunu OH qrupu ilə əvəz etdikdə alınan oksitiamin maddəsi nəinki vitamin fəallığına malik deyil, hətta B1 vitamininin güclü antivitaminidir. Tiamin molekulunda olan tiazol hissəsini dihidro- və tetrahidrotiazol qalıqları ilə əvəz erdikdə vitaminlik xassəsi itir. Tiazol hissəsini, funksionla qruplar saxlanılmaqla piridin törəməsi ilə əvəz etdikdə alınan piritamin maddəsi vitaminlik xassəsinə malik deyil, hətta B1 vitamininin antivitaminidir.

Tiamin preparatlarını sintez etmək məqsədilə əvvəl pirimidin və tiazol fraqmentləri sintez olunur, sonra isə onlar kondensləşdirilir.

1. Pirimidini sintez etmək üçün asetamidi və -asetoksimetilen-

etoksipropionitrilin sis-forması kondensiləşdirilir:



asetamidin -asetoksimetilen- 2-metil-4-amin-5- 2-metil-4-amin-5-brom-

*β*-etoksipropionitri etoksimetilpirimidn metilpirimidinhidro-

bromid

1. Tiazol həlqəsinin tioformamid və bromasetopropilasetat əsasında sintez

edirlər:



tioformamid bromasetopropil- 4-metil-5- 4-metil-

asetat asetoksietiltiazol asetoksietiltiazol

1. Əvvəlki mərhələlərdə alınmış pirimidin və tiazol hissələr 100-120

temperatur şəraitində əritməklə və yaxud üzvi həlledicidə qızdırmaqla bir molekulda birləşdirilir:

2

1

3

4

5

6

N

3

H

C

N

N

H

2

H

B

r

(

H

C

l

)

C

H

2

B

r

(

C

l

)

+

.

C

H

3

C

H

2

C

H

2

O

H

S

N

2

1

3

4

5

2-metil-4-amin-5-brom(xlor)- 4-metil-5β-oksietil-tiazol

-metilpirimidin-hidrobromid

(hidroxlorid)

2

1

3

4

5

6

N

3

H

C

N

N

H

2

C

H

2

+

0

C

H

3

C

H

2

C

H

2

S

N

2

1

3

4

5

1

0

0

-

1

2

0

C

O

H

B

r

H

B

r

v

ə

y

a

C

l

H

C

l

.

.

.

.

Tiamin-bromid - Thiamine Bromide

Tiamin-xlorid - Thiamine Chloride

2

1

3

4

5

6

N

3

H

C

N

N

H

2

C

H

2

+

0

C

H

3

C

H

2

C

H

2

S

N

2

1

3

4

5

1

0

0

-

1

2

0

C

O

H

B

r

H

B

r

v

ə

y

a

C

l

H

C

l

.

.

.

.

4-Metil-5-β-oksietil-N-(2-metil-4-amin-5-metilpirimidil)-tiazolium xlorid (bromid)-hidroxlorid (hidrobromid)

**Alınması**

Qeyd etmək lazımdır ki, tiamin dənli dənli bitkikərdə həmçinin də qoz, araxis və s. təbii xammalarda vardır və bu mənbələr tiaminin alınması üçün istifadə oluna bilər. Lakin bu mənbələrdən tiaminin alınması mürəkkəb prosesdir və çıxım çox az miqdarda olur. Məsələn, 1 ton mayadan cəmi 0,25 qr tiamin almaq olur. Buna görə də hal-hazırda tiamin preparatları sintez üsulu ilə alınır.

Hər iki preparat (Tiamin-bromid və Tiamin-xlorid) ağ kristal poroşokdur. Tiamin bromid zəif sarı rənglidir. Səciyyəvi iyə (mayanın iyinə) malikdirlər. Suda asan, spirtdə orta həll olurlar, efirdə, asetonda, benzolda və xloroformda praktik həll olmurlar. Tiamin iki turşulu əsasdır (əsaslıq xassəsi verən pirimidin nüvəsində olan amin qrupu və tiazol nüvəsindəki azot atomudur). Odur ki, iki sıra duzlar - xlorid və hidroxlorid (bromid və hidrobromid) əmələ gətirirlər.

**Eyniliyinin təyini**

1) Bu preparatlar üçün səciyyəvi olan tioxrom reaksiyası aparılır. 0,05 qr preparatı 25 ml suda həll edirlər. 5 ml məhlula 1 ml kalium-heksasianoferrat (III), 1 ml NaOH məhlulları, 5 ml butil spirti və ya izoamil spirti əlavə edib çalxalayırlar və sakit buraxırlar. Yuxarı təbəqədə UB şüalar altında göy flüoressensiya müşahidə olunur; məhlulu turşulaşdırdıqda fluoressensiya itir, qələviləşdirdikdə yenidən əmələ gəlir. Belə güman olunur ki, tioxrom reaksiyası bir neçə mərhələdə gedir. Birinci mərhələdə 1 mol qələvi təsirindən HCl və ya HBr neytrallaşır. 2-ci mərhələdə 2 mol qələvi təsirindən tiamin-hidroksid (tiazol nüvəsinin azotu hesabına) əmələ gəlir. 3-cü mərhələdə 3 mol qələvi təsirindən tiamin-tiol forma alınır:

T

i

a

m

i

n

N

a

O

H

N

N

3

H

C

N

H

2

N

C

O

H

S

H

C

C

H

2

C

C

H

3

C

H

2

O

H

C

H

2

t

i

a

m

i

n

-

t

i

o

l

I

I

I

m

ə

r

h

ə

l

ə

R3Fe(CN)6

C

H

3

C

H

2

C

H

2

O

H

S

N

N

N

N

3

H

C

-

2

H

2

O

t

i

o

x

r

o

m

2) 1-ci təyinatda hazırlanmış məhlulun 5 ml-i üzərinə 1 ml xlorid turşusu, 1 ml xloramin məhlulu, 1ml xloroform əlavə edib çalxalayırlar; xloroform təbəqəsində sarı rəng alınmamalıdır. Bu reaksiya bromid ionuna aid olub onunla tiamin-xloridi tiamin-bromiddən fərqləndirirlər:

S

O

2

N

C

l

N

a

+

2

H

C

l

S

O

2

N

H

2

C

l

2

+

N

a

C

l

+

2HBr + Cl2→ Br2 + 2HCl

3) 1-ci təyinatda hazirlanmiş məhlulun 5 ml-də xloridlərə məxsus reaksiya aparırlar.

4) Preparatın suda məhlulu HgCl2-in doymuş məhlulu ilə ağ, 0,1 M yod məhlulu ilə qırmızı-qəhvəyi, pikrin turşusunun doymuş məhlulu ilə sarı çöküntü (ərimə temperaturu 206-2080C) verir.

5) Preparatın suda 1%-li məhlulu 15%-li qələvi məhlulu ilə sarı boyanma verir.

6) Tiamin məhluluna 6-amintimolun qələvidə məhlulu ilə təsir etdikdə tünd sarı rəng əmələ gəlir.

Qələvi mühitdə tiamin tiamin tiola, 6-amintimol isə timoxinoniminə çevrilir. Sonra tiamintiol (R-SH) timoxinoniminlə sarı rəngli indofenol tipli törəmə verir.

2

1

3

4

5

6

N

a

O

H

C

H

3

C

3

H

C

H

C

H

3

C

H

O

H

C

H

3

N

2

H

C

3

H

C

H

3

O

N

H

6-amintimol timoxinonimin

C

H

3

C

3

H

C

H

C

H

3

O

N

S

R

tiamin-tiol ilə timoxinoniminin

əmələ gətirdiyi aurin boyası

7) Tiamin, ammonium-reynekat duzu ilə pH-ı 4-5-də 1:1 çəhrayı rəngli, asetonda həll olan çöküntü verir:

(C12H17N4OS)Cl-· HCl + NH4[Cr(NH3)2(SCN)4] → NH4Cl + HCl +

+ [C12H17N4Os]· [Cr(NH3)2(SCN) 4]

Bu təyinatdan istifadə edərək tiaminin miqdarını fotokolorimetriya üsulu ilə təyin etmək olar.

8) Digər üçlü aminlər kimi, tiamin sirkə anhidridi və limon turşusu kristalları ilə su hamamında qızdırdıqda qırmızı rəng alınır. Tiaminin pirolizi nəticəsində onun molekulunda olan birli aminqrupa görə kondensasiya baş verir:

2R NH2 R NH R + NH3

Buna görə də tiamini dimetiloksalatla, tiobarbitur turşusu iştirakı ilə qızdırdıqda qırmızı rəngli maddə əməl gəlir.

9) UB-spektrofotometriya: tiamin-bromidin 0,1 M xlorid turşusunda olan 0,0015%-li məhlulu 246 nm dalğa uzunluğunda, tiamin-xloridin isə suda 0,0025%-li məhlulu 237 və 262 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

10) İQ-spektroskopiya: tiamin-bromid və tiamin-xloridin 4000-700 sm-1 sahələrdə çəkilmiş spektri standart nümunənin spektri ilə eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Tiotiamin (tiaminin aslınmasında ara məhsuldur) yoxlanılır. 0,2 qr preparatı 5 ml suda həll edir, 1 ml duru HCl məhlulu əlavə edirlər; sarı rəng alınmamalı və məhlulda bulanıq əmələ gəlməməlidir.

C

H

2

N

S

C

H

2

O

H

C

H

2

C

H

3

N

3

H

C

N

H

2

N

S

Tiotiamin

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır.

1. Susuz titrləmə üsulu

0,1 qr-a yaxın (d.k.) tiamin-xloridi (və ya bromidi) 20 ml susuz asetat turşusunda zəif qızdırmaqla həll edirlər. Məhlulu soyutduqdan sonra 5 ml civə 2-asetat məhlulu əlavə edib, 0,1 M perxlorat turşusu ilə zümrüdü-yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator-bənövşəyi kristal).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,01688 qr/ml tiamin-xlorid və T=0,02176 qr/ml tiamin-bromid üçün)

Tiamin-xlorid + Hg(CH3COO)2 + 2HClO4→

(və ya (C12H17N4OS)+Cl-  HCl)

H

g

C

l

2

+

2

C

H

3

C

O

O

H

+

C

H

2

N

S

H

C

H

2

C

H

3

N

3

H

C

N

H

2

N

C

H

2

O

H

2

C

l

O

4

.

+

+

+

2) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu

0,05-0,1 qr-a yaxın (d.k.) tiamin-xloridi (və ya bromidi)10-15 ml suda həll edib 0,1 M NaOH məhlulu ilə mavi rəngə kimi (indikator bromtimol abısı və ya qırmızı rəngə kimi (indikator-fenolftalein)) titrləyirlər (T=0,03373 qr/ml tiamin-xlorid və T=0,04352 qr/ml tiamin-bromid üçün).

T

i

a

m

i

n

-

x

l

o

r

i

d

+

N

a

O

H

N

a

C

l

+

H

2

O

+

C

H

2

N

S

+

C

H

2

C

H

3

N

3

H

C

N

H

2

N

C

H

2

C

l

.

O

H

+

3) Argentometriya (Fayans) üsulu

(C12H17N4OS)+Cl- · HCl + 2AgNO3→

→2AgCl↓ + (C12H17N4OS)+NO3- · HNO3

0,05 qr-a yaxın (d.k.) tiamin-xloridi (və ya tiamin bromidi) 10 ml suda həll edib 2-3 damcı bromfenol abısı və yaşılımtıl-sarı rəng alınana kimi damcı-damcı asetat turşusu əlavə edirlər. Alınmış məhlulu 0,02 M AgNO3 məhlulu ilə bənövşəyi rəngə kimi titrləyirlər. Titr 2-ci təyinatda olduğu kimidir.

4) Flüorometriya üsulu (tioxrom reaksiyasına əsaslanır).

5) Tiamin-bromidin miqdarı təyini qravimetriya üsulu ilə də aparılır. Təyinat tiaminin silisium volframat turşusu ilə (SiO2 ·12WO3) çökdürülməsinə əsaslanır. Alınan çöküntünü şüşə filtrdən süzməklə ayırıb 100-1050C-də qurudub çəkirlər. Çöküntünün tərkibi: SiO2 · 12WO3 · 2C12H17BrN4OS. Çöküntünün miqdarını 0,25-ə vurmaqla götürülən n.k. preparatın faizlə miqdarını hesablayırlar:

çöküntünün qr-la miqdarı 0,25 100

X% =

0,05%

Preparatın miqdarı 98%-dən az olmamalıdır.

B1 vitamini preparatları B1 hipo-və avitaminozunun profilaktika və müalicəsində işlənirlər. Bundan əlavə B1 vitaminləri bir çox xəstəliklərin (nevrit, radikulit, nevralgiya, periferik iflic, mədə və onikibarmaq bağırsaq xoraları, bağırsaqların atoniyası, qaraciyər xəstəlikləri, miokardın distrofiyası, periferik damarların spazmı, müxtəlif etilogiyalı qaşınma, piodermiya, ekzema, psoriaz, furunkulyoz və b.) müalicəsində geniş tətbiq olunur.

B1 vitaminini eyni vaxtda piridoksin (B6 vitamini) və sianokobalamin (B12 vitamini) ilə inyeksiya etmək məsləhət deyil. Çünki sianokobalamin tiaminin allergiya törədici təsirini artırır, piridoksin isə tiaminin bioloji fəal formaya – tiamin-difosfata çevrilməsini çətinləşdirir.

Tiamin-xloridin 0,002; 0,005 və 0,01 qr-lıq tabletləri; 2,5 və 5%-li inyeksiya məhlulları 1 ml miqdarında ampulda buraxılır.

Tiamin-bromidin 0,00258; 0,00645 və 0,0129 qr-lıq tabletləri; 3%-li və 6%-li inyeksiya məhlulları 1 ml miqdarında buraxılır. Tiamin-bromidin bir qədər yüksək dozalarda buraxılması onun molekul kütləsinin (M.k=435,2) tiamin-xloridin molekul kütləsinə (M.k.337,27) nisbətən yüksək olması ilə əlaqədardır. Odur ki, 0,00129 qr (1,29 mq) tiamin bromid öz fəallığına görə 0,001 qr (1 mq) tiamin-xloridə müvafiq gəlir.

B1 vitamini (0,014 qr/l), B2 vitamini (0,003 qr/l) ilə birlikdə təmizlənmiş quru pivə mayasında zülalla birlikdə vardır (Faex medicinalis).

**Tiodin** məhlulunun (Solutio “**Tiodinum**”) 1 ml-də 12,5 mq tiamin-bromid və 10 mq natrium-yodid vardır (radikulit, MSS xəstəliklərində işlənir).

B1 vitamini bir çox polivitaminli preparatların (**Pentovit**, **Heptavit**, **Dekamevit**, **Aerovit**, **Heksavit**, **Undevit** və b. tərkibinə daxildir).

Bir şprisdə B1 vitaminini penisillin və ya streptomisinlə (antibiotiklər parçalanır), o cümlədən nikotin turşusu ilə (B1 vitamini parçalanır) qarışdırmaq olmaz.

Tiamin preparatları möhkəm bağlı qablarda və işıqdan qorunmaqla saxlanır.

**Kokarboksilaza-hidroxlorid**

**Cocarboxylase Hydrochloride**

C

H

2

N

S

+

H

C

l

C

H

3

N

3

H

C

N

H

2

N

.

C

H

2

C

H

2

O

P

O

P

O

H

O

H

O

O

O

3-[(4-amin-2-metil-5-pirimidinil) -metil]-5-(2-hidroksietil)-4-

metiltiazolio-*0*-disfosfonat hidroxlorid

və ya Tiamin-difosfat

Tiaminin koferment preparatıdır. Karbohidrat mübadiləsində iştirak edir.

Ağ kristal poroşokdur, zəif səciyyəvi iylidir. Suda asan həll olur, spirtdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Tioxrom reaksiyası aparılır.

2) Fosfatlara aid reaksiya aparılır.

P

r

e

p

a

r

a

t

H

N

O

3

;

t

C

3

H

2

O

0

2

H

3

P

O

4

+

t

i

a

m

i

n

-

n

i

t

r

a

t

H3PO4 + 12(NH4)2MoO4 + 21HNO3→

→ 12H2O + 21NH4NO3 + (NH4)3PO4 ·12MoO3↓

(sarı kristal)

3) Xloridlər təyin olunur.

4) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,002%-li suda məhlulu 246 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

5) İQ-spektroskopiya: kokarboksilaza, tiamin, fosfotiamin və benfotiamin bir-birindən fərqləndirmək üçün ən obyektiv üsuldur. Bu maddələrin, o cümlədən kokarboksilazanın İQ-spektrində 3500-2500 sm-1 sahələrdə yeddi əsas zona müşahidə olunur. Maddənin və standart nümunənin İQ-spektrləri eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatda fosfotiamin qatışığı (3%-dən çox olmamalıdır) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1. Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə aparılır.

0,25 qr preparatı 250 ml həcmi olan kolbada 100 ml suda həll edirlər, 8

damcı timolftalein məhlulu əlavə edib 0,1 M NaOH məhlulu ilə zəif mavi rəngə kimi titrləyirlər.

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur (T=0,01536 qr/ml).

N

a

C

l

+

H

2

O

+

.

H

C

l

+

3

N

a

O

H

ə

s

a

s

K

o

k

a

r

b

o

k

s

i

l

a

z

a

O

O

O

O

N

a

O

N

a

P

O

P

O

C

H

2

C

H

2

C

H

2

N

S

+

N

C

H

3

N

3

H

C

N

H

2

+

1. UB-spektrofotometriya üsulu ilə aparılır (4-cü eynilik təyininə əsaslanır).

Ürək-damar sistemi funksiyasının və koronar qandövranın pozuntusunda 0,05-0,1 qr əzələyə və ya venaya vurulur.

Preparat işıqdan qorunmaqla,+5-dən artıq olmayan temperatur şəraitində saxlanılr. Maksimal saxlanma müddəti 1 ildir.

**Fosfotiamin – Monophosphothiamine**

**(Phosphothiaminum)**

N

H

2

N

O

C

H

3

O

H

3

H

C

O

H

3

P

O

4

P

O

C

H

2

C

H

2

C

H

2

N

S

+

N

.

4-metil-5β-oksietil-N-(2/-metil-4-amin-5/-metilpirimidil)-tiazolium fosfatın monofosfat efiri

Tiaminin koferment preparatıdır, suda asan həll olur, spirtdə praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Fosfatlara aid reaksiya aparılır.

2) Tioxrom reaksiyasını verir.

3) UB-spektrofotometriya: preparatın fosfat buferində olan (pH=6,95-7,05) məhlulu 268 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

4) İQ-spektroskopiya: fosfotiamin və standart nümunənin İQ-spektrləri eyni olnalıdır.

**Miqdarı təyini**

3-cü eynilik təyininə əsaslanır və spektrofotometriya üsulu ilə aparılır.

Kokarboksilaza kimi metabolizmin mühüm proseslərində iştirak edir. Tiaminin oxşarı kimi istifadə olunur, lakin tiaminazanın təsirinə qarşı daha davamlıdır. Preparat 0,01; 0,03 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat işıqdan qorunmaqla, otaq temperaturu şəraitində saxlanılır.

**Benfotiamin – Benfhothiamine**

N

H

2

N

O

C

H

3

O

H

3

H

C

O

H

P

O

C

H

2

C

H

2

C

H

2

N

S

O

N

C

O

H

C

C

6

H

5

N-[(4-amin-2-metil-5-pirimidinil)-metil]-N(2-hidroksi-2-merkapto-

-1-metil-1-butenil) formamid-*S*-benzoat-*0*-fosfat

Ağ kristal poroşokdur, zəif səciyyəvi iylidir. Suda və etanolda praktik həll olmur. 1%-li NaOH məhlulunda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: benfotiaminin pH-ı 4,9-5,1 olan fosfat buferindəki məhlulu 244 nm dalğa uzunluğunda maksimum və 225 nm dalğa uzunluğunda minimum udma verir.

2) Benfotiamin tioxrom reaksiyasını vermir. Lakin 0,025 qr preparatı, 0,05 qr sistein-hidroxloridin 10 ml suda olan məhlulu ilə birlikdə qaynar su hamamında 20 dəqiqə qızdırdıqdan sonra, süzülmüş məhlulun 5 ml-də tioxrom reaksiyasını aparırlar:

C

H

N

H

2

C

O

O

H

C

H

2

S

H

B

e

n

f

o

t

i

a

m

i

n

+

S

C

C

H

2

C

H

C

6

H

5

N

H

2

C

O

O

H

+

t

i

a

m

i

n

-

t

i

o

l

-

f

o

s

f

a

t

O

3) Kokarboksilaza-hidroxloriddə olan 2-ci reaksiyanı verir.

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə aparılır. pH-ı 4,9-5,1 olan fosfat buferindəki məhlulunun optik sıxlığı 244 nm dalğa uzunluğunda təyin olunur. Kontrol məhlul kimi fosfat buffer məhlulu götürülür.

Tiaminin analoqu kimi işlənir. 0,005 və 0,025 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

Preparat otaq temperaturu şəraitində, işığın təsirindən qorunmaqla saxlanır.