**Mühazirə 6**

**Mövzunun adı:** Pteridin və izoalloksazin törəmələri. Fol turşusu və onun analoqları. Fenotiazin törəmələri. Fenotiazinin alkilaminli və asil törəmələri.

**PTERİN TÖRƏMƏLƏRİ**

Pterin törəmələri iki qrupa bölünür: a) Pterin törəmələri olan vitaminlər: b) fol turşusu törmələri.

**Pterin törəmələri olan vitaminlər**

**Fol turşusu – Acidum folicum**

**(Folic Acid, Vitaminum B Pteroilqlutamin turşusu)**

Fol turşusu (*folium* – yarpaq mənasını verir və bu vitaminin əsasən toplandığı yeri göstərir) tərəvəz bitkilərində, insan və heyvanların böyrək və qaraciyərində vardır.Bağırsaqların mikroflorası tərəfindən hasil edilir.Tibdə işlənən fol turşusu sintez üsulu ilə alınır.

Fol turşusunun kimyəvi quruluşu 1946-cı ildə müəyyən olunmuşdur. Fol turşusu molekulunun əsasını pteridin heterotsiklik sistemi təşkil edir. Pteridin nüvəsi kondensləşmiş system olub, pirimidin və pirazin heterotsikllərindən ibarətdir:



Pteridin törəməsi olan pterin (2-amin 4-oksipteridin) də pterin turşusu molekulunun əsasını təşkil edir:



pterin pterin turşusu

Pterin, fol turşusu molekulunun tərkib hissəsidir. Odur ki, bu qrup vitaminlər pterinlər adlanır.Fol turşusu molekulunun tərkibinə pteridindən başqa *p*-aminbenzoy turşusu və bir və ya bir neçə molekul qlütamin turşusu qalığı da daxildir. Pterin, metilen qrupu vasitəsilə *p*-aminbenzoy turşusu ilə birləşərək pteroin turşusunu əmələ gətirir:



pteroin turşusu

Beləliklə, fol (pteroilqlütamin) turşusunun kimyəvi quruluşu aşağıdakı kimidir:

*p-aminbenzoilqlutamin turşusu qalığı*

C

O

O

H

6

5

C

H

2

8

9

7

1

0

1

2

3

4

C

H

2

N

2

H

N

O

H

N

N

N

/

1

2

3

4

5

/

/

/

/

6

C

O

O

H

/

C

H

2

N

H

C

O

N

H

C

H

*Pteroil qalığı*

N[4/-[(2-Amin-4-oksi-6-pteridil)-metil]-amin]-benzoil-

-L(+)-qlütamin turşusu

M.k. 441,4

Göründüyü kimi fol turşusunun molekulu 3 hissədən əmələ gəlmişdir: pteridin törəməsi, p-aminbenzoy turşusu və l-qlütamin turşusu. Odur ki, fol turşusu pteroil-*l* (+) qlütamin turşusu da adlanır. Fol turşusu fəallığına malik olan digər maddələr tərkibində 3-dən 7-yə qədər qlütamin turşusu qalıqları saxlayan fol turşusu polipeptidləridir.

Orqanizmdə hüceyrələrdə fol turşusu folatreduktaza fermenti təsirindən kofermentə çevrilir. Bu kofermentlərin əhəmiyyətli nümayəndələrindən 7,8-dihidrofol turşusunu, 5,6,7,8-tetrahidrofol turşusunu, folin turşusunu və digərlərini göstərmək olar.

**Alınması**

Preparatı sintez etmək üçün 2,5,6-triamin-4-oksi-pirimidin, 2,3-dibrompropion aldehidi və p-aminbenzoil –*L* (+) qlütamin turşusu ilə kondensləşdirilərək 5,6-didihidrofol turşusuna çevrilir; axırıncı maddəni dehidrogenləşdirməklə fol turşusu alınır:



2,5,6-triamin- α,β-dibrompropion

4-oksipirimidin aldehidi

C

N

H

C

H

C

O

O

H

C

H

2

C

H

2

C

O

O

H

N

2

H

O

+

p-aminbenzoil L-(+) qlütamin turşusu

C

O

O

H

C

O

O

H

O

H

C

H

2

C

H

2

N

H

N

N

N

H

C

O

N

H

C

H

C

H

2

N

2

H

N

5,6-dihidrofol turşusu

[

O

]

F

o

l

t

u

r

ş

u

s

u

Fol turşusu sarı və ya sarı-narıncı kristal poroşokdur, iysiz və dadsızdır. İşığın təsirindən parçalanır və hiqroskopikdir. Suda, 95%-li spirtdə, asetonda, benzolda, efirdə və xloroformda praktik həll olmur. Duru xlorid turşusunda az, duru sulfat turşusunda orta, qələvi məhlullarında isə asan həll olur.

Turşu və qələvi məhlullarında həll olması fol turşusunun amfoter xassəyə malik olması (amin və karboksil qrupları hesabına) ilə əlaqədardır.

**Eyniliyinin təyini**

Preparatın eyniliyinin təyini üçün oksidləşmə, kompleks əmələ gətirmə, eləcə də fol turşusu məhlullarının amfoter xassələrinə əsaslanan reaksiyalardan istifadə olunur.

1) 0,1 qr preparatı 5 ml 0,1 M NaOH məhlulunda həll edir, üzərinə 5 ml 0,1 M xlorid turşusu və 1 ml kalium-permanqanat məhlulu əlavə edirlər. Məhlulu 3 dəqiqə müddətində temperaturu 80-850C olan su hamamına yerləşdirirlər. Kalium- permanqanatın artıq miqdarını zərərsizləşdirmək məqsədilə, soyudulmuş məhlula damcı-damcı 0,2 ml hidrogen-peroksid məhlulu əlavə edib süzürlər. Filtrat ultrabənövşəyi işıqda mavi fluoressensiya verir. Buna səbəb, fol turşusunun oksidləşmə məhsulu olan p-aminbenzoilqlütamin və pterin turşularının əmələ gəlməsidir:

F

o

l

t

u

r

ş

u

s

u

K

M

n

O

4

O

H

N

2

H

N

N

N

N

C

O

O

H

+

pterin turşusu



2) UB-spektrofotometriya: *p*-aminbenzoilqlütamin turşusu preparatın 0,1 M NaOH-də olan 0,001%-li məhlulu 256, 283 və 365 nm dalğa uzunluğunda 3 səciyyəvi maksimum, 235, 265 və 332 nm d.u.-da isə 3 səciyyəvi minimum udma verir. 1-ci və 3-cü d.u.-da optik sıxlıqların (D) nisbəti, yəni = 2,8-3,0

3) 0,02 preparatı 2-3 ml 0,1 M NaOH məhlulu ilə 2-3 dəqiqə çalxalayıb süzürlər. Alınmış filtratdan hər dəfə 2-3 damcı saat şüşəsinə yerləşdirib üzərinə 1-2 damcı ağır metal duzu əlavə edirlər. Bu zaman qurğuşun-asetatla limonu, kobalt-nitratla tünd sarı, gümüş-nitratla sarı-narıncı, mis 2-sulfatla yaşıl, dəmir 3-xloridlə qırmızımtıl-sarı rəng alınır. Qələvi əlavə etdikdə metal hidroksidlərinin əmələ gəlməsinin qarşısını almaq üçün qarışığı filtrləyir və sınaqlar saat şüşəsi üzərində damcı üsulundan istifadə olunmaqa yerinə yetirilir. Suda həll olmayan rəngli daxili kompleks duzların ümumi formulu belədir:



Kompleks birləşmələr molekulun pterin qalığında olan hidroksil qrupunun mütəhərrik hidrogen atomu və 5-ci vəziyyətdə olan üçlü azot atomunun varlığı hesabına əmələ gəlir.

4) 0.01 qr preparatı 1 ml 0.1 M natrium-hidroksid məhlulunda həll edib üzərinə 0,02-0,03 qr sink tozu əlavə edirlər, qarışığı 2-3 dəqiqə çalxalayıb süzürlər və sonra məhlulu xlorid turşusu ilə turşulaşdırıb, bir neçə damcı natrium-nitrit məhlulu əlavə edirlər. Alınmış məhlulu β-naftolun (a) qələvidəki məhlulu üzərinə əlavə etdikdə qırmızı rəngli azoboya əmələ gəlir. Azoboya almaq üçün N-(1-naftil) -etilendiamin-dihidro-xlorid (b), N-fenil-α-naftilamin (C) və N-fenil β-naftilamin (Ç) məhlullarından da istifadə etmək olar.

***Qeyd.*** Nitrit turşusunun artığını yox etmək üçün ammonim-sulfamin turşusu və ya karbamid məhlulu götürülür ).

C

O

N

H

2

+

2

H

C

l

2

H

N

+

2

O

N

a

N

2

2

N

2

+

C

O

2

+

2

N

a

C

l

+

3

H

2

O

F

o

l

t

u

r

ş

u

s

u

K

M

n

O

4

+

C

O

O

H

N

H

2

+

q

l

ü

t

a

m

i

n

t

u

r

ş

u

s

u

R

p

-

a

m

i

n

b

e

n

z

o

y

t

u

r

ş

u

s

u

N

2

H

C

O

N

H

p

-

a

m

i

n

b

e

n

z

o

i

l

q

l

ü

t

a

m

i

n

C

H

C

O

O

H

C

H

2

C

H

2

C

O

O

H

t

u

r

ş

u

s

u

+

K

2

H

P

O

4

H

C

l

+

Z

n

R

+ *0*-metilpterin

*0*-metilpterin

N

a

N

O

2

+

2

H

C

l

-

(

N

a

C

l

+

2

H

2

O

)

R

N

N

R

+

C

l

N

N

R

+

C

l

O

a

N

+

N

a

O

H

-

(

N

a

C

l

+

H

2

O

)

a)

-naftol

O

a

N

N

N

R

azoboya (qırmızı)

N

N

R

+

C

l

+

N

H

C

H

2

C

H

2

N

H

2

2

H

C

l

.

-

H

C

l

b)

N-(1-naftil)-etilendiamin-

dihidroxlorid

N

H

C

H

2

C

H

2

N

H

2

N

N

R

azoboya (bənövşəyi)

N

N

R

+

C

l

+

N

H

C

6

H

5

-

H

C

l

c)

N-fenil- -naftilamin

N

N

R

N

H

C

6

H

5

azoboya (bənövşəyi)

N

N

R

+

C

l

+

N

H

C

6

H

5

-

H

C

l

ç)

N-fenil--naftilamin

N

H

N

R

N

C

6

H

5

Azoboya (qırmızı-bənövşəyi)

Qeyd etmək lazımdır ki, bu reaksiyanın birinci mərhələsi-preparatın hidrolizi mərhələsinin sink tozu ilə duru xlorid turşusu mühitində aparılması beynəlxalq Farmakopeya tərəfindən tövsiyyə olunur.

5) NTX ilə təyin olunur. Tədqiq olunan və standart nümunənin məhlulları etanol-propanol-ammonyak məhlulu (60:20:20) həllediciləri sistemində xromatoqrafiya edilir. Ləkələrin ölçüsü və yerləşmə vəziyyəti eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Preparatda sərbəst aminlərin qatışıqları 91%-dən çox olmamalıdır) yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparıla bilər:

2) Polyaroqrafiya üsulu. Burada təyinat ona əsaslanır ki, Na2CO3 iştirakı olduqda fol turşusu asanlıqla 7,8 dihidrofol turşusuna reduksiya olunur. Prosesin əksi hətta havanın oksigeni təsirindən baş verir:



fol turşusu 7,8-dihidrofol turşusu

3) Neytrallaşma üsulu. 0,15 qr-a yaxın preparatı artıq miqdarda (20 ml) 0,1 M NaOH məhlulunda həll edir və 0,1 M xlorid turşusu ilə titrləyirlər. İndikator olaraq 4 damcı fenolftalein və 2 damcı metilen göyü qarışığı götürülür. Titrləmə göy-bənövşəyi rəngdən yaşıl rəngə kimi aparılır. İndikator olaraq 5-6 damcı timolftaleindən də istifadə etmək olar. Bu zaman titrləmə göyümtül-qırmızı rəngdən sarı-yaşıl rəngə kimi aparılır.

Paralel olaraq sərbəst para-aminbenzoilqlütamin turşusu təyin olunur. Bu məqsədlə 0,15 qr fol turşusunun (d.k.) 5 ml fenolftaleinə görə neytrallaşdırılmış spirtlə 2 dəfə 5 dəqiqə müddətində çalxalayırlar. Spirtlə çıxarışları birləşdirib süzürlər və 0,01 M NaOH məhlulu ilə titrləyirlər (indikator-fenolftalein). 0,01 M-a dan 0,1 M keçmək üçün bu titrləməyə sərf olunan NaOH məhlulunun həcmi 10 dəfə fol turşusunun titrlənməsinə sərf olunan 0,1 M NaOH-a müvafiqdir.

Preparatla birləşən hər 1 ml 0,1 M NaOH məhlulu 0,01471 qr fol turşusuna müvafiqdir (E=M.k/3).

4) Azoboyanın alınmasına əsaslanan fotokolorimetriya üsulu. Təyinatın mahiyyəti ondan ibarətdir ki, fol turşusu zəif qələvi mühitdə KMnO4 təsirindən p-aminbenzoilqlütamin turşusuna çevrilir, o isə diazolaşdırılır və azoboyanın alınma reaksiyası aparılır. Alınan rəngin intensivliyi fotokolorimetrdə ölçülür (4-cü eynilik təyini reaksiyasına bax).

İstehsal olunan fol turşusunun tərkibində az miqdarda sərbəst p-aminbenzoilqlütamin turşusu olduği üçün təyinat zamanı preparatın məhlulunun bir hissəsini KMnO4 –la işləmədən diazolaşdırır və azoboya alırlar. İşin tam gedişi “laboratoriya məşğələlərinə rəhbərlik”də göstərilmişdir.

1) Spektrofotometriya üsulu. Təyinat preparatın 0,1 M NaOH-da olan məhlulunun 365 nm dalğa uzunluğunda və ya 5 ml sulfat turşusunda olan məhlulunun 320 nm dalğa uzunluğunda optik sıxlıqlarının ölçülməsinə əsaslanır.

Fol turşusu B12 vitamini ilə birlikdə eritropoezi (eritrositlərin əmələ gəlmə prosesi) sürətləndirir, aminturşuların, nuklein turşularının, purin və pirimidin törəmələrinin sintezində və xolin mübadiləsində iştirak edir. Fol turşusu 0,001 qr-lıq tabletlərdə daxilə qanyaradıcı orqanların fəaliyyətini artırıcı kimi, anemiyalarda və xroniki mədə-bağırsaq xəstəliklərində tətbiq edilir. Fol turşusu (0,0008 qr), askorbin turşusu (0,1 qr) ilə birlikdə tabletlərdə və polivitaminli preparatlarda da buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, quru, qaranlıq yerdə, işıq şüası təsirindən qorunmaqla saxlanılır. Saxlanma şəraitinə əməl edilmədikdə, preparat işıq təsirindən, xüsusilə də turş mühitdə UB-şüalar təsirindən 365 nm d.u.-da sürətlə parçalanır. Parçalanma nəticəsində *p*-aminbenzoilqlütamin turşusu və 6-formilpterin əmələ gəlir ki, sonuncu da havanın oksigeni təsirindən pterin turşusuna qədər oksidləşir:



6-formilpterin pterin turşusu

Bu proses nəticəsində fol turşusu fəallığını itirir.

**Fol turşusu törəmələri**

Fol turşusunun kimyəvi quruluşu anemiya əleyhinə bioloji fəallıq üçün səciyyəvidir. Maddənin molekul quruluşunda baş verən cuzi dəyişikliklər onun vitamin fəallığının itməsinə, hətta vitamin əleyhinə təsirin yaranmasına səbəb olur.

Fol tuşusu metabolitlərindən biri olan metotrksat şiş əleyhinə vasitə kimi istifadə olunur. Quruluşca fol turşusunun oxşarı, təsircə onun antaqonisti olan metotreksatın yaradılmasında təbii metabolitlərə bənzər şiş əleyhinə maddələrin axtarılması prinsipiindən istifadə edilmişdir.

**Metotreksat – Methotrexate**

**(Trixylem)**

C

H

3

6

5

C

H

2

8

9

7

1

0

1

2

3

4

C

H

2

N

2

H

N

N

H

2

N

N

N

O

C

H

2

C

C

O

O

H

C

H

N

H

N

6'

5'

1'

3'

4'

2'

4-amin-4-dezoksi-10-metilpteroil L-qlütamin turşusu və ya 4-dezoksi-

-4-amin-N10-metilfol turşusu.

Metotreksat, 4-dezoksi-4-amin-N-10-metilfol turşusu ilə digər pterin birləşmələrinin qarışığından ibarətdir.

**Alınması**

Metotreksatın əsas tərkib hissəsinin sintezi fol tuşusunun sintezinə oxşardır. Sintez məqsədilə tetraaminpirimidin, trixloraseton və N-[4-(N-metilaminbenzoil)] barium-qlütamat kondensləşdirilir:

 tetraaminpirimidin N-[4-(Nmetilaminbenzoil)]- trixloraseton

barium-qlütamat



4-dezoksi-4-amin-N-10-metilfol turşusu

Sarı və ya narıncı-sarı narın kristal poroşokdur. Praktik olaraq suda, dixloretanda və spirtdə həll olmur. Qələvilərdə və karbonatlarının duru məhlullarında asan həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) UB-spektrofotometriya: preparatın 0,1 M NaOH-də olan 0,001%-li məhlulu 258±1 nm, 303±1 nm və 370±2 nm dalğa uzunluğunda üç maksimum udma verir. 303 nm və 370 nm d.u.-da müəyyən olunan optik sıxlıqların nisbəti 2,8-3,3 olmalıdır.

2) Kağız üzərində xromatoqrafiya aparılır. Preparatın 0,05 M Na2CO3-da olan 1%-li məhlulu ləkəsi xromatoqrafiya üçün kağızda start xəttinə yerləşdirilir və qalxan üsulla xromatoqrafiya aparılır. Həlledici kimi pH-ı 5,8 olan fosfat buferi götürülür. Xromatoqrammada Rf-i 0,63-0,75 olan metotreksatın ləkəsi və flüoressensiya verən daha 3 ləkə (pterinlər) olmalıdır.

3) İQ-spektroskopiya: metotreaksatın İQ-spektri NS-də verilən spektrlərlə eyni olmalıdır.

4) Kalium-permanqanat ilə oksidləşərək UB-işıqda mavi flüoressensiya verir (fol turşusunda 1-ci eynilik reaksiyasına bax). Oksidləşdirici kimi kalium – xlorat da istifadə oluna bilər.

**Miqdarı təyini**

1. Spektrofotometriya üsulu ilə apaılır. Bunun üçün əvvəl fol turşusunun və

metotreksatın kağız üzərində xromatoqrafiyası aparılır (2-ci eynilik təyininə bax); onlara məxsus ləkələr 0,1 M NaOH məhlulu ilə yuyulur və optik sıxlıqları ölçülür. Optik sıxlığın nəticəsinə əsasən metotreksatın miqdarı hesablanır.

1. Beynəlxalq Farmakopeyaya əsasən YEMX üsulu ilə aparılır. Hərəkətli

faza kimi asetonitril-fosfat-sitrat buferi (8:92) sistemindən istifadə olunur. Hesablamalar standart və tədqiq olunan məhlulların zirvə sahəsinə görə aparılır.

Fol turşusunun analoqu olan antimetabolitlərdəndir.

Bədxassəli şişlərin inkişafını dayandırır, leykemiya (ağ qanlıq) xəstəliyinin müalicəsində tətbiq olunur. Preparat 0,0025; 0,05; 0,01 qr-lıq tabletlərdə, natrium duzu isə 0,02; 0,05; 0,1 qr miqdarında flakonlarda infuziya üçün 1; 2; 4; 8; 10; 20; 40; 200 ml buraxılır.

Preparat möhkəm bağlı qablarda, quru yerdə, işıqdan qorunmaqla +5-yə qədər temperatur şəraitində saxlanılır.

**İZOALLOKSAZİN TÖRƏMƏLƏRİ**

İzoalloksazin heterotsiklik sistemi kimyəvi quruluşca pteridinə oxşar olaraq iki heterotsikldən: pirazin və pirimidindən, eləcə də əlavə olaraq benzol nüvəsindən ibarət olub, başqa sözlə benzpteridinin qismən hidrogenləşmiş törəməsidir. Izoalloksazin molekulunda olan pirimidin nüvəsi laktam xarakterlidir:



Izoalloksazin Benzpteridin

Izoalloksazin törəmələri olan dərman maddələrinə B2 vitamini (riboflavin) fəallığına malik təbii birləşmələr aiddir. B2 vitaminləri flavin (“*flavum*”-“sarı”) vitaminləri də adlanır. Süddən alınan *laktoflavin*, yumurtanın ağından alınan *ovoflavin*, limondan alınan *sitroflavin* maddələri kimyəvi quruluşca eyni olub, izoalloksazin heterotsiklindən və riboza qalıqlarından ibarət olan *riboflavin*dir.

**Riboflavin**

**(Vitaminum B2)**

3

H

C

3

H

C

N

N

O

O

N

H

N

C

H

2

(

C

H

O

H

)

3

C

H

2

O

H

4

6

5

3

8

9

7

2

1

6,7-Dimetil-9-(D-1-ribitil-izoalloksazin)

M.k.376,37

B2 vitamini bitki və heyvan aləmində geniş yayılmışdır. İnsan bu vitamini süd və ət məhsulları ilə qəbul edir. Bəzi ərzaq məhsulları riboflavinlə rəngindir, məsələn süd məhsulları, yumurta sarısı, qaraciyər, böyrəklər, dənli bitkilərin (arpa, buğda) rüşeymi və qabığı, noxud, tərəvəz (ispanaq, tomat) və b.

Riboflavin orqanizmdə flavin fermentlərinin tərkibində olub, dehidrogenləşmə reaksiyalarının yerinə yetirilməsini təmin edir. Orqanizmdə riboflavin azlığı (hipovitaminoz) və çatışmazlığı (avitaminoz) ariboflavinoza səbəb olur ki, bu zaman ağız ətrafındakı dəri, ağır hallarda gözlər də zədələnir. Bundan əlavə bədənin çəkisi azalır, iştahsızlıq baş verir, görmə prosesi pozulur. Riboflavin gözə düşən UB və göy şuaları gözün daha həssas olduğu zaman uzun dalğalı şüalara çevirir. Beləliklə, o görmədə batoxrom effekt yaradaraq sensibilizator (işığa həssaslığı artırır) rolu ifadə edir. Bəzi heyvanların (balıq, meymun) gözünün tor qişasında riboflavin vardır. Orqanizmə daxil olan riboflavin ATF təsirindən fosfatlaşır (ribitil qalığındakı birli spirt –CH2OH qrupu hesabına) və iki koferment forma-flavinmononukleotid (FMN) və flavinadenindinukleotid (FAD) əmələ gəlir. Riboflavinin vitaminlik aktivliyi onun molekulunda labil azadein qruplaşmasının və ribitil radikalının olması ilə əlaqədardır. Azadein qruplaşması ona oksidləşmə-reduksiya xassəsi verir. Məhz bu xüsusiyyətlərinə görə flavinlər şəkərlər, lipidlər və zülalların metabolizm reaksiyalarında iştirak edərək, orqanizmdə rəngarəng bioloji funksiyaları yerinə yetirirlər. Riboflavin reduksiya olunaraq öz sarı rəngini itirir və rəngsiz leykoriboflavinə çevrilir:



riboflavin (sarı) leykoriboflavin (rəngsiz)

və ya

C

C

N

N

C

C

N

H

H

N

oksidləşmə forma reduksiyaolunmuş

forma

İzoalloksazin törəmələrinin rəngli olmasına səbəb xromoforazometin (=C=N–) qruplaşmasıdır. Riboflavinin səciyyəvi xassələrindən biri, onun işığa qarşı həsas olmasıdır. Işığın təsiri ilə riboflavinin kimyəvi quruluşu dəyişilir və bu dəyişiklik mühitin pH-ı, eləcə də işığın intensivliyindən asılıdır. İşıq təsirindən neytral və ya zəif turş mühitdə riboza qalığı ayrılır, nəticədə sarı rəngli flüoressensiya verməyən *lümixrom* alınır. Qələvi mühitdə riboflavini şüalandırdıqda *lümiflavin* alınır. *Lumiflavin* məhlulları sarı rənglidir və sarı-yaşıl flüoressensiya verir:

3

H

C

3

H

C

N

N

H

O

O

N

H

N

R

i

b

o

f

l

a

v

i

n

N

N

O

C

H

3

N

H

N

l

ü

m

i

x

r

o

m

(

6

,

7

-

d

i

m

e

t

i

l

a

l

l

o

k

s

a

z

i

n

)

l

ü

m

i

f

l

a

v

i

n

(

6

,

7

,

9

-

t

r

i

m

e

t

i

l

i

z

o

a

l

l

o

k

s

a

z

i

n

)

p

H

<

6

p

H

>

9

H3C

H3C

Lümixrom və lümiflavin vitamin fəallığı göstərmir.

Riboflavindən fərqli olaraq lümiflavin xloroformda həll olur. Onun bu xassəsindən istifadə edərək riboflavində və riboflavin mononukleotiddə qarışıq kimi lümiflavinin olmasını təyin edirlər:

**Alınması**

Riboflavini bitki və yaxud heyvan mənşəli xammallardan almaq olar. Lakin bu proses ağır zəhmət tələb edir və alınan məhsulun çıxımı çox azdır. Belə ki, 1 qr riboflavin almaq üçün 5,4 ton süd zərdabını emal etmək lazımdır.

Sənaye miqyasında riboflovin sintez üsulu ilə alınır. Riboflavini sintez etmək üçün 3,4-dimetilanilin *D*-riboza ilə kondensləşdirilir, nəticədə alınan imin hidridləşdirilir və azobirləşmə reaksiyası (azoqrupun reduksiyası) nəticəsində əmələ gələn arilribamin, alloksanla kondensləşdirilərək riboflavinə çevrilir:





Hal-hazırda riboflavinin alınmasında ən əlverişli üsul *mikrobioloji sintez*dir. Burada mikroorqanizmlərin fiziologiyası və gen mühəndisliyi əsas götürülür ki, nəticədə riboflavinin çıxımı 4-5 min dəfə artır.

Riboflavin sar-narıncı kristal poroşokdur, zəif səciyyəvi iyli və acı dadlıdır. İşığın təsirinə davamsızdır. Suda az, qələvilərdə həll olur, 95%-li spirtdə, efirdə, asetonda, benzolda və xloroformda praktik həll olmur.

**Eyniliyinin təyini**

İzoalloksazin törəmələri, o cümlədən də riboflavinin eyniliyinin təyini məqsədilə ikiqat rabitələrə əsaslanan oksidləşmə-reduksiyaya, molekulun ribitil hissəsinin oksidləşməsi və efirləşməsinə, kompleks əmələgətirmə və hidrolizə, molekulda yerləşən üçlü azot atomu, natrium ionu və fosfat qalığının varlığına əsaslanan kimyəvi reaksiyalardan istifadə olunur.

1) *Flüoressensiya:* 0,01 qr preparatı 100 ml suda həll edirlər, məhlul açıq yaşılımtıl-sarı rəngdə olur. UB şualar altında baxdıqda yaşıl fluoressensiya müşahidə olunur. Xlorid turşusu və qələvi məhlulu əlavə etdikdə fluoressensiya itir, natrium-hiposulfit əlavə etdikdə həm flüoressensiya, həm də rəng itir. Buna səbəb riboflavinin leykoriboflavinə çevrilməsidir (səh. 22-yə bax).

2) 0,001 qr preparatın üzərinə 2-3 damcı qatı sulfat turşusu əlavə etdikdə qırmızı rəng əmələ gəlir; bir neçə damcı su əlavə etdikdə rəng sarıya keçir.

3) Preparatın üzərinə 3-4 damcı AgNO3 məhlulu əlavə etdikdə narıncı-qırmızı-qırmızı rəngli kompleks birləşmə əmələ gəlir (riboflavin gümüş ionları ilə 1:1 nisbətində birləşir; birləşmə 3-cü vəziyyətdə imid qrupunda gedir).

4) Riboflavin məhluluna Denije reaktivi (0,5 qr sarı civə oksidi+2 ml qatı H2SO4 + 10 ml su) ilə təsir etdikdə narıncı rəng alınır:

N

O

N

A

g

O

4

v

ə

N

O

N

3

O

N

O

O

N

H

g

3

5) 0,001 qr preparatı suda həll dirlər, alınmış məhlulun üzərinə 1-2 damcı 0,1 M NaOH məhlulu və 3-4 damcı 0,25%-li ninhidrin məhlulu əlavə edib qaynayana kimi qızdırırlar; yaşıl rəng əmələ gəlir.

6) Riboflavin, tərkibində azot olan üzvi birləşmə kimi Dragendorf reaktivi və digər çökdürücü ümumialkaloid reaktivlərlə reaksiya verir.

7) Preparatın xüsusi fırlatması -1100-dən-1300-yə qədər olmalıdır. 0,125 qr preparatı (d.k.) 25 ml həcmi olan ölçülü kolbada kalium-hidroksidin spirtdə olan 0,1 M məhlulunun 5 ml-də həll edirlər. Məhlulun həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar və fırlatma bucağını təyin edirlər. Sonra düsturuna əsasən xüsusi fırlatmasını hesablayırlar.

8) İQ-spektroskopiya: riboflavinin İQ-spektri NS-də verilən spektrlərlə eyni olmalıdır.

9) UB-spektrofotometriya: riboflavinin suda məhlulu 223, 267, 370 və 445 nm d.u.-da 4 maksimum udma verməlidir.

**Təmizliyinin təyini**

Lumiflavin qatışığı olmamalıdır. Bunu təyin etmək üçün 0,025 qr preparatı 5 dəqiqə müddətində 10 ml təmiz xloroformla çalxalayıb süzürlər. Filtratın rəngi kalium-bixromatın etanol məhlulunun rəngindən tünd olmamalıdır. Etalon məhlulu hazırlamaq üçün 3 ml 0,0167 M kalium-bixromat məhlulunu 1l-ə qədər su ilə durulaşdırırlar.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır.

1) UB-spektrofotometriya üsulu. 0,06 qr (d.k.) preparatı 1000 ml-lik ölçülü kolbada su hamamı üzərində qızıdırmaqla 2 ml buzlu asetat turşusu və 500 ml su qarışığında həll edirlər. Məhlulu soyudur və həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar. Həmin məhluldan 10 ml götürüb, 100 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirir və üzərinə 3,5 ml 0,1 M natrium-asetat məhlulu əlavə edib həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar. Alınmış məhlulun optik sıxlığını spektrofotometrdə 267 nm dalğa uzunluğunda qatının qalınlığı 1 sm olan küvetdə ölçürlər. Riboflavinin faizlə miqdarı (x) aşağıdakı düstura əsasən hesablanır:

Burada,

D – yoxlanan məhlulun optik sıxlığı;

a – qr-la n.k.;

850 – təmiz riboflavinin 267 nm d.u. xüsusi udma göstəricisidir.

Preparatda quru maddəyə görə hesablandıqda 98,0-102% riboflavin olmalıdır.

2) Gümüş-nitratla reaksiya əsasında əmələgələn HNO3-nun neytrallaşmasına (alkalimetriya) əsaslanan üsul.

Preparatın 10 ml (d.h.) 0,02%-li məhlulu üzərinə 5-10 damcı 0,02 M AgNO3 məhlulu, 3-4 damcı bromtimol abısı əlavə edib 0,01 M NaOH məhlulu ilə kərpici-qırmızı rəngə kimi titrləyirlər (T=0,0037637 qr/ml).

Paralel olaraq kontrol təcrübə qoyulur.

3) Flüorimetriya üsulu ilə aparılır.

4) Ribitil qalığına görə təyinat.

Riboflavini otaq temperaturunda, neytral mühitdə 0,02 M kalium peryodat məhlulu ilə oksidləşdirirlər (Malaprad reaksiyası); nəticədə qarışqa turşusu alınır ki, onu da alkalimetriya ilə təyin edirlər:



6,7-dimetil-9-izoalloksazin-

asetaldehid

+

2

H

C

O

O

H

+

C

H

O

H

+

3

K

I

O

3

2HCOOH + 2NaOH → 2HCOONa + 2H2O

Riboflavinin ribitil qalığının miqdarı təyinini qatı sulfat turşusu ilə efirləşmə reaksiyasına əsasən də aparmaq olar. Sulfat turşusunun artığı kalium-hidroksidlə titrlənir.

Riboflavin şəkər, zülal və yağların mübadiləsində, hemoqlabinin sintezində iştirak edişr. Müalicəvi məqsədlər üçün riboflavin hipo-və ariboflavinozlarda, göz xəstəliklərində (0,01%-li məhlulu) işlənir. Daxilə poroşok, tablet (0,002; 0,005 və 0,01 qr-lıq) formasında təyin olunur. Bəzi polivitaminli preparatların tərkibinə daxildir.

Riboflavin preparatları möhkəm bağlı qablarda, işıqdan qorunmaqla saxlanılır.

**Riboflavin-mononukleotid – Riboflavin mononucleotide**

**(Riboflavinfosfat)**



Riboflavin-5'-monofosfat-natrium

Sarı-narıncı kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. Suda orta həll olur, spirtdə praktik həll olmur. İşıq təsirindən parçalanır. Suda məhlulları UB şuaları təsirindən fluoressensiya verir.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın 0,02:20 nisbətində hazırlanmış məhlulunun 10 ml-inə UB şüalar altında baxdıqda sarı yaşıl fluoressensiya müşahidə olunur. Qələvi və turşu təsirindən fluoressensiya itir (riboflavin).

2) Şüşə çubuğu preparatın məhluluna batırıb rəngsiz alova tutduqda onu sarı rəngə boyayır (natrium).

3) Fosfat ionuna aid reaksiya: 1-ci təyinatdakı məhlulun 5 ml-i üzərinə 3 ml qatı HNO3 əlavə edib 5 dəqiqə müddətində qaynadırlar, soyudurlar, 10 ml su, 0,5 qr ammonium-nitrat və 2 ml ammonium-molibdat məhlulu əlavə edib qızdırırlar; məhlul sarı rəngə boyanır, sonra isə sarı kristal çöküntü əmələ gəlir:

H3PO4 + 12(NH4)2MoO4 + 21HNO3 → 21NH4NO3 + 12H2O +

+ (NH4)3PO4 · 12MoO3↓

4) UB-spektrofotometriya: preparatın miqdarı təyini üçün hazırlanmış məhlulunun 266, 373 və 445 nm dalğa uzunluğunda, qatının qalınlığı 1 sm olan küvetdə optik sıxlıqları təyin olunur. Optik sıxlıqların (D) nisbəti aşağıda göstərilən hüdudda olmalıdır:

**Təmizlyinin təyini**

Lumiflavin qatışığı olmamalıdır (riboflavinə bax).

**Miqdarı təyini**

Spektrofotometriya üsulu ilə 445 nm dalğa uzunluğu ilə aparılır. (Preparatın 1%-li inyeksiya məhlulu üçün verilmişdir). 1 ml (d.h.) preparatı 250 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirib 0,5 ml buzlu asetat turşusu əlavə edirlər və həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar. Bu məhluldan 10 ml götürüb 25 ml həcmi olan ölçülü kolbaya yerləşdirirlər. 9 ml 0,1 M natrium-asetat məhlulu ə.e. edib həcmini su ilə ölçüyə çatdırırlar. Alınmış məhlulun optik sıxlığını spektrofotometrdə 445 nm dalğa uzunluğuenda küvetin qatının qalınlığı 1 sm olmaqla ölçürlər. Riboflavin-mononukleotidin 1 ml preparatda olan miqdarı aşağıdakı düstura əsasən hesablanır:

Burada,

D – yoxlanan məhlulun optik sıxlığı;

323;

1,2709 – riboflavin-mononukleotidə keçmək üçün əmsaldır.

Riboflavin mononukleotidin miqdarı 0,0095-0,0105 qr olmalıdır.

Riboflavin-mononukleotid koferment preparatdır, orqanizmdə riboflavindən əmələ gəlir. Zülalla birləşmiş halda oksidləşmə-reduksiya proseslərində iştirak edən fermentlərin tərkibinə daxildir. Riboflavinlə birlikdə hipo-və avitaminozlarda, dermatozlarda, xroniki ekzemada, neyrodermitdə, keratitdə və b. Hallarda işlənir. Preparat dərialtına və əzələyə vurulur. 1%-li məhlulu 1 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. Polivitamin preparatı olan “**Komplivit**”in tərkibinə daxildir.

Preparat işıqdan qorunmaqla, quru yerdə saxlanılır.

**Flavinat – Flavinatum**

3

H

C

3

H

C

N

N

C

H

2

O

O

N

H

N

C

H

2

(

C

H

O

H

)

3

O

P

O

O

N

a

P

O

N

a

O

O

O

C

H

2

N

H

2

N

N

N

N

H

O

H

H

O

H

O

H

H

Flavinadenin dinukleotidin (FAD) dinatrium duzu

Sarı-narıncı kristal poroşokdur, acı dadlı və hiqroskopikdir. Suda asan həll olur, spirtdə praktik həll olmur.

Preparat koferment olub orqanizmdə riboflavindən əmələ gəlir.

Flavinat riboflavinlə əlaqədar hipo- və avitaminozlarda, torlu qişanın distrofik dəyişikliklərində, qlaukomada, qaraciyərin xroniki xəstəliklərində, mədəaltı vəzin, bağırsaqların və bir çox dəri xəstəliklərinin müalicəsində işlənir, əzələyə vurulur. 0,002 qr miqdarında i/ü 3 ml həcmi olan ampulda buraxılır və i/ü suda həll edilir.

**FENOTİAZİN TÖRƏMƏLƏRİ**

Bu qrupa daxil olan dərman maddələrinin kimyəvi quruluşunun əsasını azot və kükürd heteroatomlarına malik olan fenotiazin heterotsiklik sistemi təşkil edir. Fenotiazin isə tiazin heterotsikli və iki benzol nüvəsindən ibarət olan, kondensə-olunmuş heterotsiklik sistemdən ibarətdir:



Fenatiazin törəmələri müasir əczaçılıq və farmakologiyanın mühim əhəmiyyət kəsb edən və perspektiv hesab edilən dərman maddələri qrupundadır. XX əsrin 30-cu illərindən başlayaraq fenotiazin törəmələri olan antihistamin maddələrin axtarışı zamanı antipsixotik təsirə malik ilk maddəxlorpromazin kəşf olmunmuşdur. Tədqiqatlar zamanı müəyyən olunmuşdur ki, fenotiazinin alkil törəmələri olan maddələr neyroleptik və psixoz əleyhinə təsirə, asil törəmələri isə aritmiya əleyhinə təsirə malikdirlər. Fenotiazin törəmələri olan dərman maddələrinin ümumi formulu aşağıdakı kimidir:

****

Fenotiazin törəmələri kimyəvi quruluşuna və farmakoloji təsirinə görə əsasən 2 qrupa bölünür: 10 alkil törəmələr və 10 asil törəmələr:

S

N

C

H

2

R

1

R

2

5

6

7

8

1

2

3

4

9

1

0

S

N

C

R

2

R

1

O

10-alkiltörəmə 10-asiltörəmə

**Neyroleptik və ya psixoz əleyhinə** təsir göstərən fenotiazin törəmələri olan 40-dan artıq dərman maddəsi 50 ildən artıq müddətdir ki, tibb təcrübəsində şizofreniya və psixozlarla müşayət olunan xəstəliklərin müalicəsində istifadə olunur. Fenotiazin törəmələrinin farmakoloji təsiri dofamin reseptorlarının blokadası ilə əlaqədardır.

Fenotiazin molekulunda 10-cu vəziyyətdə yerləşən alkil əvəzedicinin (R1) təbiətindən asılı olaraq neyroleptik maddələr aşağıdakı qruplara bölünür:

1) dialkilaminalkil törəmələr: xlorpromazin (aminazin), promazin (propazin), prometazin (diprazin).

2) alkilpiperazin törəmələr: triflüoperazin (triftazin), flüfenazin (ftrofenazin), perfenazin (etaperazin).

3) alkilpiperidin törəmələr: perisiazin (neuleptil), tioridazin (sonapaks).

10-asiltörəmələr: etasizin, morasizin (etmozin), flüasizin (ftorasizin).

Tibbdə tətbiq olunan fenotiazin törəmələri bir-birindən 10-cu və 2-ci vəziyyətdə əvəzedicilərin təbiətinə görə fərqlənirlər. 2-ci vəziyyətə halogenin daxil edilməsi törəmənin MSS-nə səciyyəvi sakitləşdirici təsirini gücləndirir.

Aritmiya əleyhinə təsir göstərən fenotiazin törəmələri olan dərman maddələri (etimozin, etasizin, nonaxlazin) asil törəmələridir.

Fenotiazin törəmələri olan dərman maddələri psixotrop və aritmiya əleyhinə təsirlə yanaşı, antihistamin, xolinolitik və s. təsir xüsusiyyətlərinə də malik olur. Bu maddələrin farmakoloji təsirləri əsasən molekulda 10-cu vəziyyətdə yerləşən əvəzedicinin quruluşundan asılıdır. Belə ki, neyroleptiklərin (aminazin, propazin, triftazin və s.) əvəzedici alifatik zəncirində 3 karbon atomu, antihistamin təsirə malik diprazində isə 2 karbon atomu vardır. Aritmiya əleyhinə dərman maddələrinin (etmozin, etasizin, nonaxlazin) molekulunda 10-cu vəziyyətdə karbamid qrupu (uretan zəncirində) olur (cədvəl ).

**Fenotiazin törəmələrində “quruluş-fəallıq” əlaqələri**

**Cədvəl**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Dərman  maddəsi | Əvəzedicilər | | Əsas farmakoloji təsiri |
| R1 | R2 |
| **1.** | Promazin  (Propazin) |  |  | neyroleptik |
| **2.** | Prometazin  (Diprazin) |  |  | antihistamin (allergiya əleyhinə) |
| **3.** | Xlorpromazin  (Aminazin) |  | Cl | neyroleptik |
| **4.** | Levopromazin |  | OCH3 | neyroleptik |
| **5.** | Triflüoperazin  (Triftazin) |  | CF3 | neyroleptik |
| **6.** | Morasizin  (Etmozin) |  |  | aritmiya əleyhinə |
| **7.** | Etasizin |  |  | aritmiya əleyhinə |
| **8.** | Nonaxlazin |  |  | aritmiya əleyhinə |

Fenotiazin törəmələrinin **alınması** 3 mərhələdən ibarətdir:

1) fenotiazin nüvəsinin alınması;

2) Alkil və ya asil radikalın sintezi;

3) Radikalın fenotiazin nüvəsinə birləşdirilməsi və üzvi əsasın hidro-xloridinin alınması.

Fenotiazin törəmələrinin sintezini xlorpromazin misalında aşağıdakı kimi göstərmək olar: xlorpromazini sintez etmək üçün ilkin mərhələdə 2,4-dixlortoluoldan 2-xlorfenotiazin alınır:

3

H

C

l

C

C

l

H

N

O

3

C

O

O

H

l

C

C

l

2,4-dixlortoluol 2,4-dixlorbenzoy turşusu

N

H

2

a

n

i

l

i

n

C

H

O

O

C

l

N

H

6

3

CO2

3-xlordifenilamin-

6-karbon turşusu

N

H

C

l

S

2

5

0

C

0

3-xlordifenilamin

N

H

C

l

S

2-xlorfenotiazin

2-ci mərhələdə sadə üzvi maddələrdən dialkilaminalkil birləşmələr alınır. Məsələn, 3-dimetilaminpropilxlorid-hidroxlorid aşağıdakı sxem əsasında alınır:



3-dimetilaminpropilxlorid-hidroxlorid

3-cü mərhələdə fenotiazin nüvəsinə 10-cu vəziyyətdəki hidrogen atomunun əvəz edilməsi yolu ilə dialkilamin alkilxloridin birləşdirilməsi həyata keçirilir. Məsələn, xlorpromazin-hidroxloridin sintezinin 3-cü mərhələsində 2-xlor fenotiazinə 3-dimetilaminpropilxloridlə təsir olunur:



 xlorpromazin xlorpromazin-hidroxlorid

əsas (Aminazin)

Fenotiazinin 10-asil törəmələri də oxşar sxemlə sintez olunur, lakin 3-cü mərhələdə fenotiazin törəməsinə -xlorpropion turşusunun xloranhidridi ilə təsir olunur:



Xlor atomunu müvafiq radikallarla əvəz etməklə asil törəmələr alınır. Belə ki, bu üsulla morasizim, etasizin və digər törəmələr sintez olunur.

Alkilamin törəmələr neyroleptik, hipotenziv, depressiya, qusma və histamin əleyhinə təsir göstərirlər, asiltörəmələr isə ürək-damar xəstəliklərində tətbiq olunurlar. Neyroleptik təsir göstərən 10-alkil törəmələr eyni zamanda narkotiklərin, yuxugətiricilərin, analgetiklərin, qıcolma əleyhinə işlənən preparatların təsirini gücləndirirlər.

Tibb təcrübəsində fenotiazin törəmələrinin aşağıdakı nümayəndələri geniş istifadə olunur:

**1. Xlorpromazin-hidroxlorid – Chlorpromazine Hydrochloride**

**(Aminazin)**



Fenotiazin törəmələrinin ümumi quruluşu

2-xlor-10-(3/-dimetilaminpropil)

fenotiazin-hidroxlorid

M.k.355,33

Ağ və ya qəhvəyiyə çalar ağ rəngli kristal poroşokdur. Hiqroskopikdir, işıqda qaralır. Suda çox asan, spirtdə və xloroformda asan həll olur, efir və benzolda praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 195-1980C-dir.

Neyroleptik və sedativ vasitədir. Xlorpromazin-hidroxlorid 0,025; 0,05; 0,1 qr-lıq drajelərdə (üzəri örtülmüş tabletlərdə) və 2,5%-li məhlulu inyeksiya üçün 1; 2 və 5 ml miqdarında buraxılır.

**2. Promazin–hidroxlorid – Promazine Hydrochloride**



10-(3/-dimetilaminpropil)fenotiazin-

hidroxlorid

M.k.320,89

Ağ və ya zəif sarıyaçalar ağ rəngli, iysiz poroşokdur. Hiqroskopikdir, işıq şüası altınta saxlandıqda göy-yaşıl rəngə çevrilir. Ərimə temperaturu 177-1810C-dir.

Preparat 0,025 və 0,05 qr-lıq üzəri örtülmüş tabletlərdə, 2,5%-li inyeksiya üçün məhlulu 2 ml buraxılır. Neyroleptik və sedativ vasitə kimi psixi xəstəliklər zamanı işlənir.

**3. Prometazin-hidroxlorid – Prometazine Hydrochloride**

**(Diprazin, Pipolphen)**



10-(2/-Dimetilaminpropil)

fenotiazin-hidroxlorid

M.k.320,89

Ağ rəngli kristal poroşokdur. Suda çox asan, spirt və xloroformda asan həll olur, efirdə praktik həll olmur. Ərimə temperaturu 221-2250C-dir.

Preparat 0,025 və 0,05 qr-lıq üzəri örtülmüş tabletlərdə, 2,5%-li inyeksiya üçün məhlulu 2 ml buraxılır. Yüksək antikistamin fəallığa malik olduğu üçün allergik xəstəliklər zamanı təyin olunur.

**4. Triflüoperazin-hydroxlorid – Trifluoperazine Hydrochloride**

**(Triftazin)**

S

N

C

H

2

)

3

C

F

3

(

N

N

C

H

3

.

H

C

l

2-Triflüormetil-10[3/-(1//-metilpiperazinil-4//)propil]

fenotiazin-hidroxlorid

Ağ və ya zəif yaşılımtıl-sarı rəngli, iysiz kristal poroşokdur. Suda asan, spirtdə həll olur, efir və benzolda praktik həll olmur. Işıqda qaldıqda qaralır.

0,005 və 0,01 qr-lıq tabletlərdə, 0,2 və 0,5%-li inyeksiya üçün məhlulları 1 ml buraxılır. Psixi xəstəliklər zamanı neyroleptik və sedativ vasitə kimi istifadə olunur.

**5. Flüfenazin-hidroxlorid – Fluphenazine Hydrochloride**

**(Ftorfenazinum, Mirenil, Moditen)**

H

C

l

.

C

H

2

)

3

C

H

2

(

N

N

=

1

R

C

H

2

O

H

2

R

C

F

3

2-Triflüormetil-10-{3-(β-oksietil)-piperazinil-4]-propil}

fenotiazin-droxlorid

1; 2, 5 və 5 mq-lıq tabletlərdə, inyeksiya üçün 0,25%-li məhlulu 1 ml buraxılır.

**6. Flüfenazin-dekanoat – Fluphenazine Decanoate**

C

F

3

2

R

C

H

2

)

3

C

H

2

(

N

N

=

1

R

C

H

2

O

C

O

(

C

H

2

)

8

C

H

3

0,25%-li yağda məhlulu 1 ml inyeksiya üçün buraxılır və uzun müddətli (1-2 həftə) təsir göstərir. Preparatın uzun müddətli təsir göstərməsi, onun molekulunda olan kaprin turşusunun spirt qrupunun efirləşməsi ilə əlaqədardır. Belə ki, efirləşmə hesabına nisbi molekul kütləsi artır və yüksək lipofillik yaranır.

**7. Perfenazin – Perphenazine**

**(Aethaperazinum, Etaperazin)**

2

H

C

l

.

C

H

2

)

3

C

H

2

(

N

N

=

1

R

C

H

2

O

H

2

R

C

l

2-Xlor-10{3-[β-oksietilpipera-zinil-4] propil}fenotiazin-dihidroxlorid

M.k. 477,0

Ərimə temperaturu 216-2220C-dir.

Preparat 0,004 və 0,01 qr-lıq tabletlərdə buraxılır.

**8. Perisiazin – Periciazine**

**(Neuleptil)**

C

N

2

R

C

H

2

)

3

O

H

(

N

=

1

R

2-sian-10-[3-(4-oksipiperidin)propil] fenotiazin

Preparat 0,01 qr miqdarında kapsullarda və 4%-li məhlulu flakonda 10 ml buraxılır.

**9. Tioridazin – Thioridazin**

**(Sonapaks)**

H

C

l

.

2

H

C

R

1

=

C

H

2

N

C

H

3

S

C

H

3

2

R

2-metiltio-10-[2-(1-metil-2-piperidil)etil]-fenotiazin-hidroxlorid

Üzəri örtülmüş 0,01; 0,025 və 0,1 qr-lıq tabletlərdə, 0,2%-li suspenziya formasında buraxılır.

**10. Etasizin - Aethacizinum**

S

N

C

O

C

N

H

.

N

C

2

H

5

C

2

H

5

H

C

l

2

H

C

C

H

2

O

C

2

H

5

O

2. karbetoksiamin-10-(3-dietilamin-propionil)

fenotiazin-hidroxlorid.

Ağ rəngli kristal poroşokdur. Suda tədricən, spirtdə həll olur.

0,05 qr-lıq tabletlərdə və 2,5%-li məhlulu 2 ml buraxılır. Ürək ritminin pozğunluqlarında istifadə olunur.

**11. Morasizin – Moracizine**

**(Aetmozinum, Etmozin)**

H

C

l

.

2

H

C

R

1

=

C

H

2

2

R

N

O

C

O

N

H

C

O

C

2

H

5

O

10-(3-Morfonilpropionil)-2-(etoksikarbonilamin)

fenotiazin-hidroxlorid

M.k. 464,0

Ağ və ya qəhvəyiyəçalar ağ rəngli kristal poroşokdur. Suda həll olur, spirtdə çətin həll olur. Işıqda qaldıqda qaralır.

0,1 qr-lıq üzəri örtülmüş tabletlərdə, 2,5%-li məhlulu 2 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. Ürək ritminin pozğunluqları zamanı təyin olunur.

**12. Flüasizin – Fluacizine**

**(Phthoracizinum)**

O

C

2

H

5

C

C

H

2

2

H

C

1

R

C

2

H

5

N

2

R

C

F

3

2-triflüormetil-10-(3-dietil-aminpropionil)

fenotiazin-hidroxlorid

M.k. 430,9

Ərimə temperaturu 163-1680C-dir.

0,01; 0,025 qr-lıq tabletlərdə və 1,25%-li məhlulu 1 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

**Fenotiazin törəmələrinin analizi**

**Eyniliyinin təyini**

Fenotiazin törəmələrinin analizində əsasən onların turşu-əsası xassələrindən, reduksiyaedici xüsusiyyətindən və digər reaksiyalardan istifadə olunur.

Fenotiazin törəmləri olan dərman maddələrinin əksəriyyəti güclü mineral turşuların və üzvi azotlu əsasların duzlarıdır. Preparatların məhlullarına qələvilər, karbonatlar və ammonyak məhlulları ilə təsir etməklə üzvi əsaslar ayrılır.

Azot əsaslı duzlar kimi fenotiazin törəmələri ümumalkaloid çökdürücü reaktivlərlə (Mayer, Dragendorf, Vaqner-Buşard-pikrin turşusu və s.) qarşılıqlı təsirdə olurlar. Fenotiazin törəmələri olan dərman maddələrinin əsasları kristal deyil, amorf və ya yağabənzər maddələr olduğu üçün ümumalakloid reaktivlərlə əmələ gətirdikləri komplekslərin ərimə temperaturunun təyini bu maddələrin analzində mühüm əhəmiyyət kəsb edir.

Fenotiazin qrupuna aid dərman maddələrinin Dragendorf reaktivi ilə bəzi komplekslərinin kristalları səciyyəvi formaya malik olduqları üçün bu xüsusiyyətdən toksikoloji kimyada istifadə olunur.

Fenotiazin törəmələrinin eyniliyinin təyinində həmçinin oksidləşmə, duz və kompleksəmələgətirmə reaksiyalarından, eləcə də azot, kükürd və xloridlərin təyininə aid reaksiyalardan istifadə olunur. Fenotiazin törəmələrinin asanlıqla oksidləşərək rəngli məhsullar əmələgətirməsi reaksiyalarından geniş istifadə olunur.

Fenotiazin törəmələrinin analizində fiziki – kimyəvi üsullar, o cümlədən UB-spektrofotometriya, İQ-spektroskopiya və YEMX üsulları istifadə olunur.

1) Fenotiazin törəmələri asanlıqla oksidləşərək rəngli məhsullar verirlər. Oksidləşdirici kimi bromlu su, xloramin məhlulu, HNO3, dəmir 3-xlorid, H2O2, qatı H2SO4 (bəzən metilen göyü ilə birlikdə), turş mühitdə KIO3, KBrO3, Ce(SO4)2 və b. maddələrin məhlulları götürülür.

Rəngli məhsulların alınması kation (paramaqnitli) və dikation (diamaqnitli) radikalların əmələ gəlməsi ilə əlaqədardır.



Fenotiazin törəmələrinin molekulunda olan kükürd atomu oksidləşərək müxtəlif rəngli məhsullar əmələ gətirir. Paramaqnitli kation oksidləşərək diamaqnitli dikationa çevrilir ki, o da suda sulfoksidlər və sulfonlar kimi məhsullar əmələ gətirir:



sulfoksidlər

Rəng C2 vəziyyətdə radikalın xarakterindən asılı olub oksidləşdiricinin təbiətindən asılı deyil. Beləliklə, oksidləşmənin son məhsulları 9-S-oksid, 9,9-dioksid (sulfon), 3-oksi, 3,7-dioksi-3-on-, 3-oksi-7-on, tioridazində 2,9-S-tio oksid, 2, 2, 9, 9 - tetraoksid ola bilər:

S

N

R

1

9

R

2

5

6

7

8

1

2

3

4

O

S

N

R

1

R

2

O

O

9-S-oksid 9,9-S-dioksid

Fenotiazin nüvəsi üçün oksidləşdirici reaktivlərdən bromlu su daha səciyyəvidir. Belə ki, fenotiazin törəmələrini bir-birindən fərqləndirmək üçün bromlu su ilə reaksiyadan istifadə olunur (cədvəl ...). Fenotiazin bromlu su ilə oksidləşərək qırmızı rəngli perbromfenotiazonium əmələ gətirir:



perbromfenotiazonium

Bromlu su, nitrat turşusu, 0,15%-li metilen göyü qatı sulfat turşusu ilə birlikdə fenotiazin törəmələri üçün qrup reaktivləri hesab olunur. Bromlu suyun əvəzinə 1%-li kalium-bromat 0,15 ml xlorid turşusu ilə birlikdə istifadə oluna bilər.

Fenotiazin törəmələrinin bromlu su və qatı nitrat turşusu ilə rəngli reak-siyaları

Cədvəl

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Preparatın adı** | **Bromlu su** | **Qatı nitrat turşusu** |
| Aminazin | açıq-moruğu | qırmızı rəng və ağ bulanıq, yenidən reaktiv əlavə etdikdə rəng itir |
| Propazin | bulanıqlı tünd-qırmızı | tünd –çəhrayı |
| Diprazin | narıncı, moruğu rəngə keçir və çöküntü alınır | qızdırdıqda qırmızı |
| Triftazin | qəhvəyi, çəhrayı rəngə keçən | qırmızı |
| Etmozin və  Etasizin | əvvəlcə açıq yasəməni, sonra parlaq-bənövşəyi |  |

2) Fenotiazin törəmələri alkaloidlərə məxsus çökdürücü reaktivlərlə (yodun kalium-yodiddə məhlulu, pikrin turşusu, Mayer, Marme, Dragendorf) çöküntü verirlər.

3) Fenotiazin törəmələrinin duzlarının suda məhlulunu NaOH ilə qələviləşdirirlər; ağ çöküntü əmələ gəlir. 5 dəqiqə sonra məhlulu süzür və filtratda xloridlərə məxsus reaksiya aparırlar:

Aminazin-əsas · HCl + NaOH → NaCl + H2O + aminazin-əsas↓

4) UB-spektrofotometriya: Fenotiazinin 10-alkiltörəmələri UB sahədə (290-330 nm) iki maksimum udma verir. 10 asil törəmələrində isə hər iki maksimumda gipsoxrom yerdəyişmə müşahidə edilir. Xlorpromazinin 0,01 M xlorid turşusunda olan 0,00055%-li məhlulu 255 () və 307 nm dalğa uzunluğunda, promazin-hidroxloridin həmin qatılıqda suda məhlulu 251 nm dalğa uzunluğunda, flüasizinin 0,1 M xlorid turşusunda 0,002%-li məhlulu isə 258 nm dalğa uzunluğunda () maksimum udma verir.

5) 1-2 mq preparatı 3-5 damcı suda həll edib 10 damcı qatı HNO3 əlavə edərək qaynar su hamamında 1 dəqiqə qızdırırlar. Məhlulu soyutduqdan sonra sınaq şüşəsinin divarı ilə ehtiyatla 15-20 damcı 25%-li NH3 məhlulu əlavə edir və UB şüalar altında baxırlar. Flüfenazində və triflüoperazində bənövşəyi, flüasizində yaşıl fluoressensiya müşahidə olunur (xlorpromazində, promazində, prometazində, diprazində, perfenazində fluoressensiya müşahidə olunmur).

6) Fenotiazin törəmələri Fe3+, Hg2+, Co2+ və Pt2+ ionları ilə rəngli kompleks birləşmələr əmələ gətirirlər.

7) Fenotiazin nüvəsində olan kükürdü təyin etmək üçün preparatı Na2CO3 və NaNO3 ilə közərdirlər. Qalığı suda həll edib süzürlər və sulfatlara məxsus reaksiya aparırlar.

8) Molekulunda piperazin nüvəsi olan fenotiazin törəmələrinə aid təyinat.

Preparatdan bir qədər sınaq şüşəsinə yerləşdirib üzərinə p-dimetilaminbenzaldehidin spirtdə olan 10%-li məhlulu ilə isladıb filtr kağızı qoyulur; 1-2 dəqiqə odluq üzərində preparat tündləşənə qədər qızdırırlar; pirrolun buxarları təsirindən filtr kağızında qırmızı-bənövşəyi rəng alınır (piper nüvəsi). Bu reaksiyanı triflüoperazin (triftazin), flüfenazin (ftorfenazin) və perfenazin (etaperazin) verir.

9) Flüora aid təyinat. 0,025 qr preparatı natrium metalı ilə əridib soyudurlar və su ilə durulaşdırıb süzürlər. Filtrata 0,5 ml buzlu asetat turşusu əlavə edirlər. Alınmış məhlulun 0,1 ml-i üzərinə təzə hazırlanmış alizarin qırmızı C və sirkonium-nitratın xlorid turşusunda olan 0,1%-li məhlulundan ibarət 0,2 ml qarışıqla təsir edirlər; məhlulun qırmızı rəngi açıq-sarı rəngə keçir. Bu reaksiyanı triflüoperazin (triftazin), flüfenazin (ftorfenazin) və flüasizin (ftorasizin) verir.

10) Morasizində (morfin qalığında) CH2 CH2 N qruplaşmasının varlığı ilə əlaqədar olaraq, morfolin törəmələri duru turşularla qızdırıldıqda pirrol əmələ gəlir.

Preparatı duru xlorid turşusunda qızdırmaqla həll edirlər və 1 dəqiqə qaynadırlar. Məhlulu tündləşir və açıq yasəməni rəng alınır. Qarışığı soyutduqdan sonra iki yerə ayırırlar. Onun bir hissəsinə su və bromlu su əlavə edirlər; açıq yasəməni rəng bənövşəyiyə keçir (fenotiazin törəməsi). Məhlulun 2-ci hissəsini süzürlər, filtrata bir neçə damcı natrium-nitrit məhlulu əlavə edirlər; sarıya keçən yaşıl rəng alınır (morfolin).

11) Etasizində və morasizində 2-ci vəziyyətdə olan karbetoksi qrupun (COOC2H5) hidrolizi nəticəsində etil spirti əmələ gəlir ki, o da yod məhlulu ilə qələvi mühitdə yodoform sınağı verir:

C

O

O

C

2

H

5

+

2

N

a

O

H

N

H

R

N

a

2

C

O

3

+

C

2

H

5

O

H

+

R

-

N

H

2

C2H5OH + 4I2 + 6NaOH → HCOONa + 5NaI + CHI3 + 5H2O

0,03 qr preparatı 1 ml NaOH məhlulunda həll edirlər; üzərinə bir neçə damcı 0,05 M yod məhlulu əlavə edərək qaynayana kimi qızdırırlar; yodoformun iyi hiss olunur.

12) Fenotiazin törəmələrində azotu təyin etmək üçün Vaqner-Buşard reaktivindən (yodun kalium-yodiddə olan məhlulu) istifadə olunur.

14) NTX üsulu ilə fenotiazin törəmələrini fərqləndirmək olur. “Silufol” lövhələrdən, həlledici kimi etilasetat – etanol – dietilamin (17:2:0,5) sistemindən istifadə olunur. Xromatoqramı yod buxarları ilə işlədikdən sonra 2-ci vəziyyətdə olan əvəzedicinin təbiətindən asılı olaraq adsorbsiya sahələri göy-yaşıl (promazin, prometazin, xlorpromazin hidroxloridlər) və ya çəhrayı-narıncı (triflüoperazin – hidroxlorid, flüorfenazin) rəngə boyanır.

**Təmizliyinin təyini**

NTX üsulu ilə kənar qatışıqlar yoxlanılır. Silufol lövhələrdən və heksan – aseton – dietilamin (50:30:2) həlledicilər sistemindən istifadə olunur.

Fenotiazin törəmələrinin **miqdarı təyini** üsulları:

1) Spektrofotometriya üsulu. Xlorpromazin, promazin və flüasizinin miqdarı təyinləri bu üsulla aparıla bilər. Paralel olaraq standart nümunə ilə təcrübə aparılır (5-ci eynilik təyininə bax).

2) Yodometriya üsulu. Təyinat xlorpromazin peryodidin (xlorpromazin · 3I2) əmələ gəlməsinə əsaslanır. Yodun artığı 0,1 M natrium-tiosulfat məhlulu ilə titrlənir (E=M.k./6; T=0,005922 qr/ml).

*Promazin və xlorpromazinin miqdarı təyini bromatometriya və yodxlormetriya üsulları ilə də aparılır.*

3) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu. Bu üsulla əksər fenotiazin törəmələri təyin olunur.

Titrləmə xlorpromazində 0,05 M NaOH məhlulu, promazində isə 0,1 M NaOH məhlulu ilə aparılır (indikator-fenolftalein; xlorpromazində T=0,01775 qr/ml, promazində T=0,03209 qr/ml). Reaksiya nəticəsində alınan üzvi əsası xloroformla çıxarış olunur.



4) Susuz titrləmə üsulu.

Perfenazinin n.k. asetat turşusu və asetat anhidridi qarışığında (30:20) həll edib (morasizində əlavə olaraq 20 ml benzol, furasizində isə həlledici kimi asetat turşusu götürülür) civə 2-asetat məhlulunun (bəzi hallarda onu qarışqa turşusu ilə əvəz edirlər) iştirak olmaqla 0,1 m perxlorat turşusu ilə tirləyirlər (indikator bənövşəyi kristal). Perfenazində titrləmə göy-yaşıl (T=0,02385), digər preparatlarda isə sarı rəngə kimi aparılır (morasizində T=0,0464 qr/ml və flüasizində isə t=0,04309 qr/ml).

Qeyd etmək lazımdır ki, fenotiazin törəmələrinin miqdarı təyini zamanı susuz titrləmə üsulu müxtəlif variantlarda istifadə olunur. Lakin bütün variantlarda titrant kimi perxlorat turşusu işlənir. Promazin, prometazin və xlorpromazin hidroxloridlərin analizində həlledici kimi aseton, indikator kimi metil narıncısı (asetonda) istifadə olunur.

Fenotiazinin 10-alkil törəmələrinin hidroxloridləri üçün susuz mühitdə titrləmə prosesi aşağıdakı kimi gedir: 

5) Fenotiazin törəmələrinin eyniliyinin, təmizliyinin və miqdarının təyinlərində UB- və İQ- spektroskopiya, YEMX, nazik təbəqədə və kağız üzərində xromatoqrafiya (həlledici: n-butanolsirkə turşususu (50:1:50), xromatoqramma Dragendorf reaktivi ilə aydınlaşdırılır və bu zaman yalnız bir ləkə görünməlidir) üsulları istifadə olunur.

Nazik təbəqə üzərində xromatoqrafiyada əsasən “Silufol” lövhələri götürülür. Burada həlledici olaraq etilasetatetanoldietilamin (17:2:0,5); heksan-aseton-dietilamin (50:30:2), xloroform-dietilamin (9:1) və b. Istifadə olunur. Ləkələr yod buxarları, Dragendorf reaktivi ilə aydınlaşdırılır.

Fenotiazin törəmələri asan oksidləşdiyindən onları tünd şüşə qablarda saxlayırlar. Bu preparatlar orqanizmə tənəffüs yolları, dəri və selikli qişalar vasitəsilə daxil olaraq qaşınma, depressiya vəziyyəti, arterial təzyiqin aşağı düşməsi kimi hallar törədirlər.

Odur ki, həmin preparatlarla işlədikdə sorucu şkafdan, əlcəklərdən istifadə edilməlidir. İşi qurtardıqdan sonra əlləri soyuq su ilə sabunsuz yumaq lazımdır (sabun istifadə etdikdə fenotiazin törəmələri əsası formaya keçə bilər, nəticədə onlar su ilə yuyulmur).