**Pirimidin-2,4-trion (barbitur turşusu) törəmələri olan preparatların analizi:barbital,fenobarbital,barbamil,hrksamidin və barbital-natriumun dərman formaları.**

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 duzlarına$-$barbital-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 ($E\_{1sm }^{1\%}550$)$ $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.

**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

$$\uparrow $$

+

1

2

C

O

2

+

4

H

2

O

2NH3 + H2SO4 → (NH4)2SO4

(NH4)2SO4 + 2NaOH → 2NH3$\uparrow $+Na2SO4 + 2H2O

NH3 + H3BO3 → NH4BO2 + H2O

NH4BO2 + HCl $\rightarrow $ 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.