**Mövzu 1. Хинолин вя хинуклидин тюрямяляри олан дярман препаратларынын анализи: хинин-сулфат Xinozol, xinolon, xinqamin, xloroxin-fosfat дярман формалары.**

Xinolin ilk dəfə 1834-cü ildə daş kömür qətranından alınmış, sonradan isə A.M. Butlerov və A.N.Vişneqradski tərəfindən xinin molekulunda olduğu təsdiq edilmişdir. Bu da xinolin törəmələri sırasından malyariya əleyhinə dərman maddələrinin yaradılm

ası istiqamətində tədqiqatların aparılmasına təkan vermişdir. Belə ki, xinolin törəməli alkaloidlərin kimyəvi quruluşu və farmakoloji fəallığı arasında əlaqənin öyrənilməsi nəticəsində bir çox preparatlar sintez olundu. Bunlardan antipotozoy və immundepressiv vasitələr olan 4-aminxinolin törəmələrini, həmçinin də effektiv antibakterial dərman maddələri olan 8-oksixinolin törəmələrini göstərmək olar:



Son 20 ilin mühüm nailiyyətlərindən biri xinolon-4 törəmələri və ya flüor xinolonlar adlanan yeni effektiv sintetik antibakterial dərman maddələrinin yaradılmasıdır. Bu birləşmələrin kimyəvi quruluşunun səciyyəvi xüsusiyyəti ondan ibarətdir ki, xinolin nüvəsində 4-cü vəziyyətində okso qrup, 6-cı vəziyyətdə isə flüor atomu vardır:



 xinolon-4 flüroxinolonlar

Flüorxinolonların molekulunda 3-cü vəziyyətdə karboksil qrupu, 7-ci vəziyyətdə isə (R1) piperazin nüvəsi olur.

**Xinin-sulfat – Chinine (Quinine) Sulfate**



(C20H24N2O2)2 ∙ H2SO4 ∙ 2H2O

*6'-metoksixinolil-(4')-[5-vinilxinuklidil-(2)]-*

*karbinol sulfat*

M.k.783

Rəngsiz iynəvari kristallar və ya ağ kristal poroşokdur, iysiz və acı dadlıdır. İşığın təsirindən saralır. Suda az, spirtdə orta, xloroformda çox az, mineral turşularda, turşulaşdırılmış suda həll olur.

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparat xinin-hidroxloriddə olan 1-3 və 7-ci reaksiyaları verir.

2) Preparatın 0,1 M xlorid turşusunda olan 3%-li məhlulunun xüsusi fırlatması quru maddəyə görə $-$2400 olmalıdır.

3) Preparat sulfatlara məxsus reaksiyanı verir.

**Miqdarı təyini**

Bir neçə üsulla aparılır.

1) Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu (işin gedişi xinin-hidroxloriddə olduğu kimidir (T=0,03915 qr/ml).

(Xinin-əsas)2 ∙ H2SO4 ∙ 2H2O + 2NaOH ⟶ Na2SO4 + 4H2O + 2(Xinin-əsas)

2) Çəki üsulu. Xinin-sulfat duru qələvi ilə işləməklə xinin əsasa çevrilir, o isə xloroformla ekstraksiya olunur; xloroform qovulur, qalıq daimi çəkiyə kimi qurudulub çəkilir. Qalığın çəkisini müvafiq faktora vurmaqla xinin duzunun miqdarı müəyyən olunur.

Faktor, susuz xinin duzunun molekul kütləsini xinin-əsasın molekul kütləsinə (324,43) bölməklə müəyyən olunur.

Xinin-hidroxlorid 360,92 : 324,43=1,112

Xinin-dihidroxlorid 397,35 : 324,43=1,225

Xinin-sulfat 747,0 : (324,43x2)=1,151

3) Susuz mühitdə titrləmə üsulu: sirkə mühitində barium-perxlorat ilə sulfat-ionu çökdürülür, sonra xinin-əsası (dioksan-asetat turşusu (2:1) sistemində) perxlorat turşusunun susuz sirkə turşusunda olan məhlulu ilə titrlənir (indikator: kristal bənövşəyi).

Malyariya əleyhinə vasitə kimi işlənir 0,25 və 0,5 qr dozalarda tabletləri təyin olunur. *Tibb təcrübəsində xininin optik izomeri olan xinidin də sulfat duzu formasında istifadə olunur.*

**Xinozol – Chinosolum**

N

.

H

2

S

O

4

O

H

2

 8-oksixinolin-sulfat

 (xinozol)

 M.k. 388,39

**Alınması**

Sintez üsulu ilə alınır. Sintez məqsədilə ilkin xammal kimi fenoldan istifadə olunur. Fenoldan, əvvəlcə *o*-nitrofenol, sonra isə *o*-aminfenol alınır. Bundan sonra *o*-aminfenol skraup üsulu ilə akroleinlə birləşərək 8 - oksihidroxinolin əmələ gətirir ki, o da nitrobenzolla oksdiləşərək 8-oksixinolinə çevrilir. 8-oksixinolinə duru sulfat turşusu ilə təsir edərək xinozol alınır:

O

H

H

N

O

3

O

H

N

O

2

[

H

]

O

H

N

H

2

fenol ortonitrofenol *o*-aminfenol

C

C

H

C

H

2

O

H

O

H

N

H

N

O

2

a

k

r

o

l

e

i

n

8-oksihidroxinolin

O

H

N

H

2

S

O

4

X

i

n

o

z

o

l

8-oksixinolin

Xinozol limonu sarı rəngli, özünəməxsus iyli poroşokdur. Suda asan, spirtdə az həll olur, efirdə və xloroformda həll olmur. Ərimə temperaturu 175-1770C-dir.

**Eyniliyinin təyini**

8-oksixinolin törəmələrinin eyniliyinin təyinində istifadə olunan kimyəvi reaksiyalar molekulda fenol hidroksili, nitroqrup, üçlü azot atomu eləcə də sulfat turşusunun varlığına əsaslanır.

1) Xinozolun suda məhlulu (1:10) FeCl3 məhlulu ilə göy-yaşıl rəng$-$dəmir 8-oksixinolyat verir (fenol hidroksilinə aid reaksiya):

N

3

F

e

O

2) 1-ci təyinatda hazırlanmış məhlulun 1 ml-i üzərinə natrium-karbonat məhlulu əlavə edirlər; reaktivin artığında həll olan çöküntü alınır:

X

i

n

o

z

o

l

+

2

N

a

2

C

O

3

N

O

H

2

+

2

N

a

H

C

O

3

+

N

a

2

S

O

4

8-oksixinolin

+

C

O

2

+

H

2

O

N

O

H

2

+

N

a

2

C

O

3

N

O

N

a

2

8-oksixinolinat-natrium

3) 1-ci təyinatda hazırlanmış məhlulun 1 ml-də sulfatlara məxsus reaksiya aparılır.

4) UB-spektrofotometriya: xonozolun 0,1 M xlorid turşusunda olan məhlulu 252; 308; 320 və 360 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

5) Xinozol diazonium duzları ilə azoboya verir.

6) Preparatı limon turşusunun asetat anhidridində olan məhlulu ilə qızdırdıqda qırmızı rəng əmələ gəlir (üçlü azot atomuna aid reaksiya).

7) Xinozol bir çox metallarla (Mg, Cd, Cu (II), Zn, Al və başqa rəngli daxili kompleks birləşmələr verir (bu reaksiyanı nitroksolin də verir). Xinozol və digər 8-oksixinolin törəmələri duru xlorid turşusu və sink tozu iştirakı ilə dihidrotörəmələr əmələ gətirir. Filtrata bir neçə damcı perhidrol və ya bromlu su əlavə etdikdə xinoid quruluşun əmələ gəlməsi nəticəsində tədricən qırmızı- bənövşəyi rəng alınır:



Reaksiya qarışığına 1 damcı mis-sulfat məhlulunun əlavə olunması reaksiyanı sürətləndirir. Bununla da 8-oksixinolin törəmələrini 8-aminxinolin törəmələrindən fərqləndirmək olar, çünki8-aminxinolin törəmələri bu rekasiya nəticəsində rəngli məhsullar əmələ gətirmir.

8) Xinozol molekulunda olan güclü azot atomuna görə bir çox çökdürücü reaktivlərlə (Dragendorf, Mayer, pikrin turşusu, Vaqner və başqa) və K2Cr2O7 məhlulu ilə çöküntü verir.

9) İQ-spektroskopiya: xinozolun 4000-400 sm-1 sahələrdə çəkilmiş İQ-spektri standart nümunənin spektri ilə eyni olmalıdır.

**Təmizliyinin təyini**

Turşuluq, sulfat külü, ağır metallar və arsen DF üzrə yoxlanılır.

**Miqdarı təyini**

1. Neytrallaşma (alkalimetriya) üsulu ilə təyin olunur. Titrləmə 0,1 M

NaOH məhlulu ilə aparılır (indikator - fenolftalein; T=0,01942 qr/ml).

X

i

n

o

z

o

l

+

2

N

a

O

H

N

O

H

2

+

N

a

2

S

O

4

+

2

H

2

O

Xinozol əsası həll etmək üçün 20 ml xloroform əlavə olunur.

1. Əksinə bromatometriya üsulu ilə aparılır. Üsul reaksiya nəticəsində 7-

brom törəmələrin əmələ gəlməsinə əsaslanır. 0,1 M kalium-bromat məhlulunun artığı kalium bromid iştirakı ilə yodometriya ilə təyin olunur:

KBrO3 + H2SO4 + 3H2SO4 $\rightarrow $ 3Br2 + 3K2SO4 + 3H2O



Br2 + 2Na2S2O3 $\rightarrow $ I2 + 2 KBr

I2 + 2Na2S2O3 $\rightarrow $ 2NaI + Na2S4O6

Antiseptik (1:1000 və 1:2000) olaraq məhlulları əlləri, yaraları yumaq üçün, 5-10%-li məlhəmləri, 1-2%-li səpmələr formasında işlənir. Xinozol metallarla həll olmayan birləşmələr verdiyi üçün, tibb alətlərini onun məhlulları ilə dezinfeksiya etmək olmaz. 10 qr miqdarında qablaşdırılır.

**Xloroxin-fosfat (Xinqamin) – Chloroquine Phosphate (Chingaminum)**

**(Delagil, Resochin)**



Ağ, iysiz, acı dadlı kristal poroşokdur. İşığın təsirindən rəngini dəyişir. Suda asan, spirtdə, xloroformda, efirdə çox az həll olur. Sulu məhlulları turş reaksiyalıdır (pH=3,5-4,5).

**Eyniliyinin təyini**

1) Preparatın suda məhluluna pikrin turşusunun 1%-li məhlulunu əlavə

edirlər. Alınmış sarı çöküntünü ayırırlar, su, spirt və efirlə yuyurlar, qurudurlar,

ərimə temperaturunu təyin edirlər. Xloroxin-pikratın ərimə temperaturu 204-207 0Cdir.

Preparatın özünün ərimə temperaturu isə 214,5-2180C-dir.

2) Xloroxin-fosfatın 0,01 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulu 257,

329 və 343 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Fosfatlara aid reaksiyanı verir:

H3PO4 + 12(NH4)2MoO4 + 21HNO3→

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

sarı

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu. Preparatın n.k. susuz asetat turşusunda həll edib, 0,1 M HClO4 ilə yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator - bənövşəyi kristal; T=0,02580 qr/ml).

2) Preparatın həm eyniliyinin, həm də miqdarının təyinləri YEMX üsulu ilə aparılır. Tədqiq edilən məhlul və standart nümunənin əsas zirvəsinin saxlanma

müddəti eyni olmalıdır.

Paralel təyinat preparatın standart nümunəsi ilə aparılır.

3) Spektrofotometriya üsulu. Belə təyinat preparatın tabletləri üçün

verilmişdir. Preparatın və standart nümunə məhlullarının optik sıxlıqları 343 nm

dalğa uzunluğu ilə ölçülür. Xinqamin malyariya əleyhinə çox effektli preparatdır. 0,25 qr-lıq tabletlərdə və 5%-li məhlulu 5 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır. Öz təsirinə görə xinqaminə yaxın olan preparat Hidroksixloroxin-sulfatdır.

**Xloroxin-fosfat (Xinqamin) – Chloroquine Phosphate (Chingaminum)**

**(Delagil, Resochin)**



Ağ, iysiz, acı dadlı kristal poroşokdur. İşığın təsirindən rəngini dəyişir. Suda asan, spirtdə, xloroformda, efirdə çox az həll olur. Sulu məhlulları turş reaksiyalıdır (pH=3,5-4,5).

**Eyniliyinin təyini**

 1) Preparatın suda məhluluna pikrin turşusunun 1%-li məhlulunu əlavə

edirlər. Alınmış sarı çöküntünü ayırırlar, su, spirt və efirlə yuyurlar, qurudurlar,

ərimə temperaturunu təyin edirlər. Xloroxin-pikratın ərimə temperaturu 204-207 0Cdir.

Preparatın özünün ərimə temperaturu isə 214,5-2180C-dir.

2) Xloroxin-fosfatın 0,01 M xlorid turşusunda olan 0,001%-li məhlulu 257,

329 və 343 nm dalğa uzunluğunda maksimum udma verir.

3) Fosfatlara aid reaksiyanı verir:

H3PO4 + 12(NH4)2MoO4 + 21HNO3→

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

sarı

**Miqdarı təyini**

1) Susuz titrləmə üsulu. Preparatın n.k. susuz asetat turşusunda həll edib, 0,1 M HClO4 ilə yaşıl rəngə kimi titrləyirlər (indikator - bənövşəyi kristal; T=0,02580 qr/ml).

2) Preparatın həm eyniliyinin, həm də miqdarının təyinləri YEMX üsulu ilə aparılır. Tədqiq edilən məhlul və standart nümunənin əsas zirvəsinin saxlanma

müddəti eyni olmalıdır.

Paralel təyinat preparatın standart nümunəsi ilə aparılır.

3) Spektrofotometriya üsulu. Belə təyinat preparatın tabletləri üçün

verilmişdir. Preparatın və standart nümunə məhlullarının optik sıxlıqları 343 nm

dalğa uzunluğu ilə ölçülür.

Xinqamin malyariya əleyhinə çox effektli preparatdır. 0,25 qr-lıq tabletlərdə və 5%-li məhlulu 5 ml miqdarında inyeksiya üçün buraxılır.

Öz təsirinə görə xinqaminə yaxın olan preparat Hidroksixloroxin-sulfatdır.