

19.02.2013

# ЛЕКЦИЯ 2

## Производные хинолина

# 1. Классификация производных хинолина

1.1. Производные *цинхонана* (*хинина гидрохлорид*, *хинина дигидрохлорид*, *хинина сульфат*).

1.2. Производные *8-гидроксихинолина* (*хинозол*, *хлорхинальдол*, *нитроксолин – 5-НОК*, *энтеросептол*).

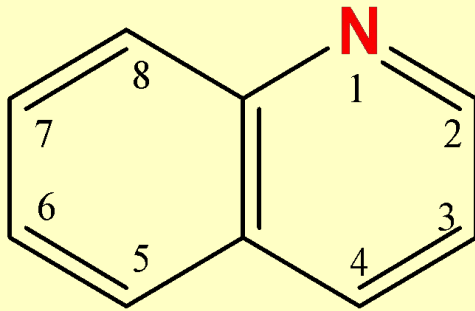
1.3. Производные *4-аминохинолина* (*хлорохин-«Хингамин»*, *гидроксихлорохин – «Плаквенил»*, *трихомонацид*).

1.4. Производные *4-хинолона* (*кислота налидиксовая*, *кислота оксолиниевая*, *фторхинолоны - «Офлоксацин»*, *«Ципрофлоксацин»*, *«Ломефлоксацин»*).

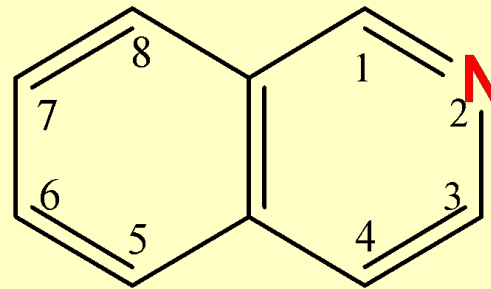
## 2. Строение хинолина

**Хинолин (бензпиридин)** - конденсированная система, образованная бензольным и пиридиновым ядрами.

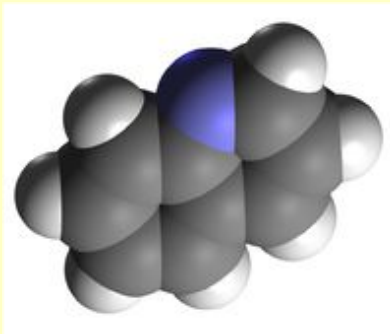
**Структурный изомер хинолина – изохинолин:**



**Хинолин**



**Изохинолин**



**Хинолин и изохинолин –  
ароматичные структуры?**

- **Плоский циклический  $\sigma$ -скелет**
- **10  $\pi$ -электронов в едином сопряжении**

## Основные и нуклеофильные свойства хинолина –

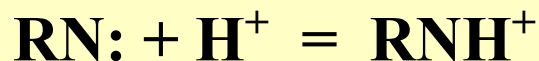
- обусловлены неподеленной парой электронов атома N, не участвующей в сопряжении.
- из двух ароматических колец хинолина гетероциклическое -  $\pi$ -недостаточное, следовательно, р-ции  $S_E$  – для бензольного кольца по C5- и C8-положения.

### Сравнение основности органических оснований

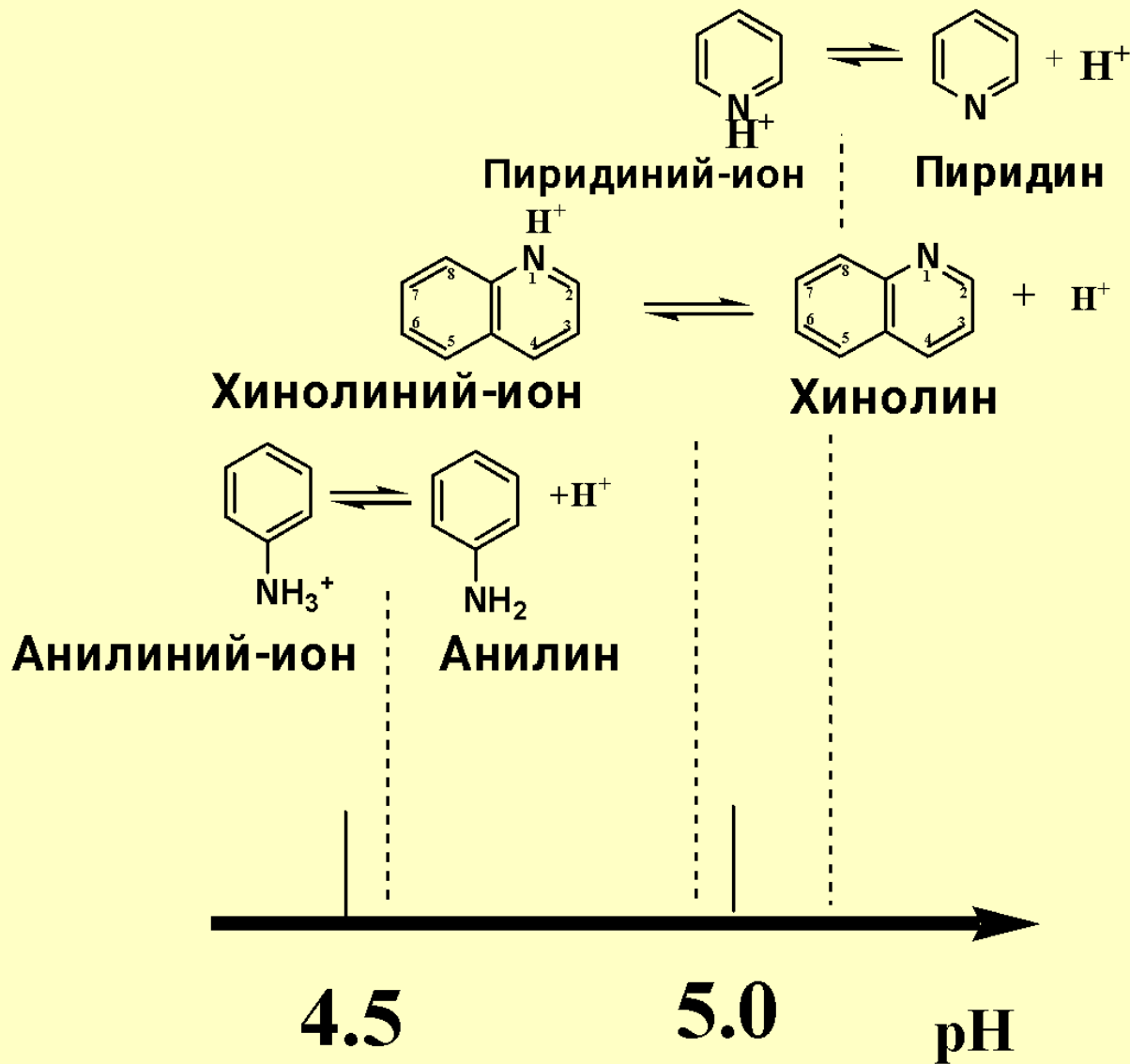
Хинолин - более сильное основание, чем анилин ( $pK_{BH^+} = 4.9$ ) и более слабое, чем пиридин ( $pK_{BH^+} = 5.2$ )

	Пиридин	Хинолин	Анилин
$pK_{BH^+}$	5.2	4.90	4.60

Легко протонируется по атому азота, образуя с минеральными кислотами ограниченно растворимые устойчивые соли:



# рН-Диаграммы для хинолина, пиридина и анилина



### 3. Из истории алкалоидов группы хинолина

- Всего известно около 300 – выделены из растений 14 семейств – рутовых, мареновых, астровых и др.
- наибольшее число алкалоидов выделено из хинной корки – коры южноафриканского растения рода цинхона (*Cinchona officinalis* L , сем. *Rubiaceae*)
- **Хинин** – важнейший алкалоид группы – б/ц кристаллы очень горького вкуса – старейшее ЛС
- История применения ~ с 1636 г.; Изготовив из волшебной коры красного цвета противомаларийный порошок, иезуиты не замедлили провозгласить его "священным". В 1639 г «**иезуитский порошок**» стали применять в католических странах.
- Лидер Английской буржуазии **Оливер Кромвель** (протестанец!) умер от малярии, т.к. не хотел применять лекарство с названием «**иезуитский порошок**»!
- Хинин и его соли применяются в качестве **пищевой горечи** в освежающих напитках, их концентратах и пищевых продуктах
- Соли хинина дают в водном р-ре **синюю флуоресценцию**, которая заметна даже в разбавленных р-ах и в прохладительных напитках!



Кора вида *Cinchona officinalis*

**«Хинное дерево» →**

**«Хинная корка» →**

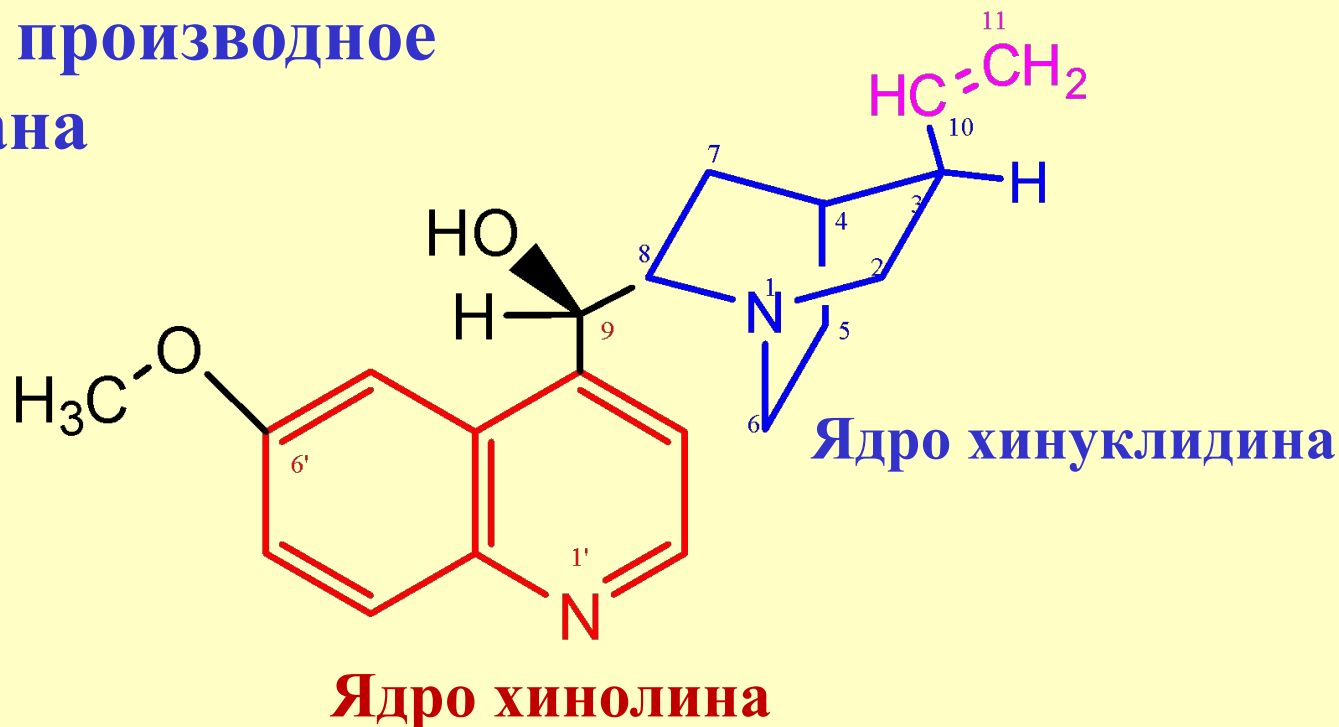
**«Хина» (сумма алкалоидов) →**

**«Хинин» (основной алкалоид)**

## 4. Алкалоиды группы хинолина

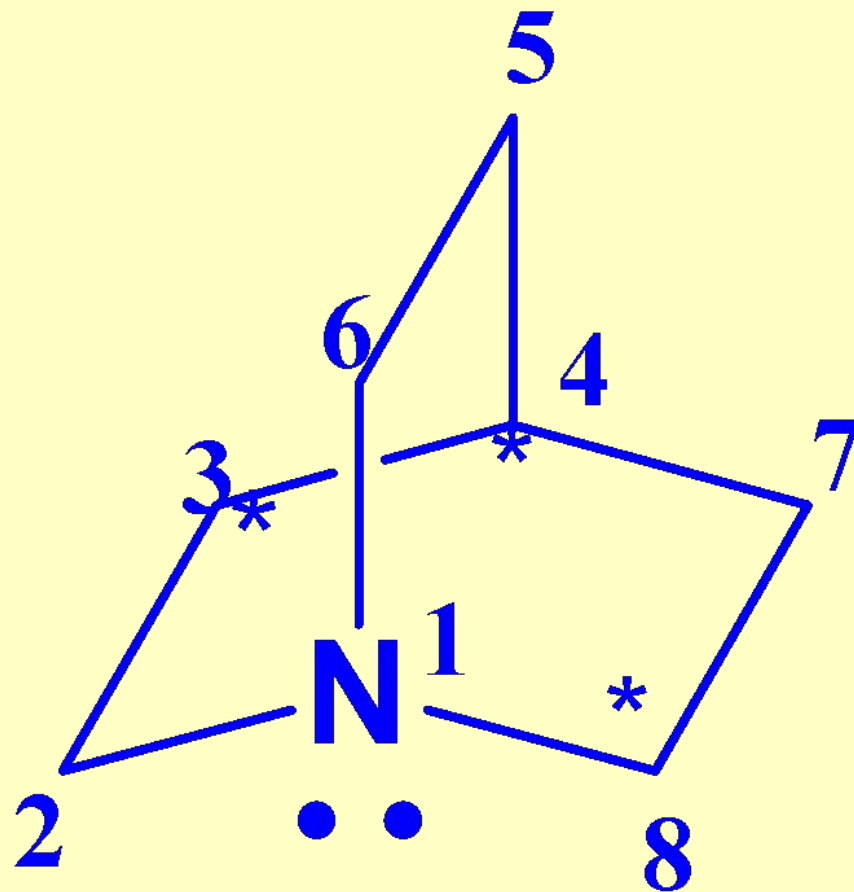
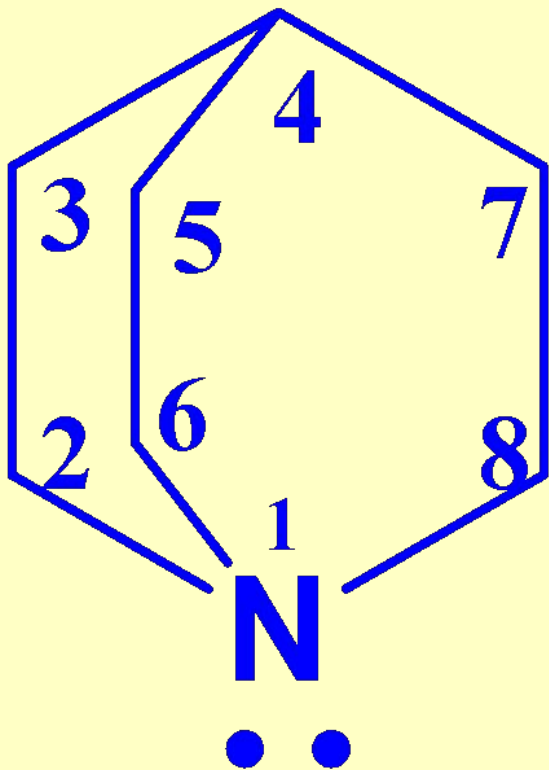
- Препарат «хина» - это  $\Sigma$ неочищенных алкалоидов коры хинного дерева.
- Основное действующее вещество хинной корки и хины – **ХИНИН** – было выделено впервые **только в 1816 г.** профессором Харьковского университета **Гизе Ф.И.** - химик (1781 - 1821), родом из Пруссии; В 1803 г. приглашен в Россию и назначен профессором химии в Харьковском университете, затем переведен в Дерпт (Тарту).

### Хинин - производное цинхонана





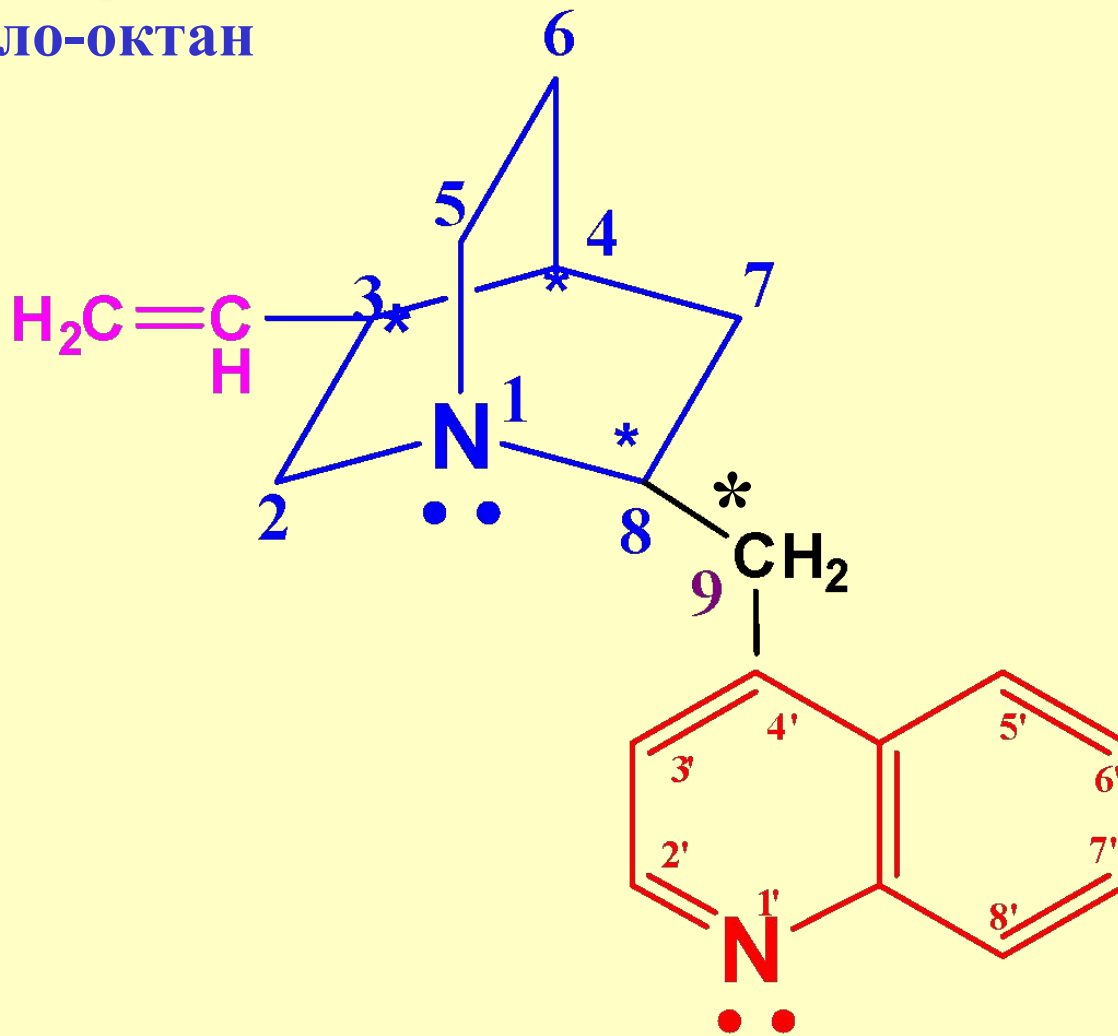
**Хинуклидин** - конденсированная система,  
состоящая из двух пиперидиновых циклов

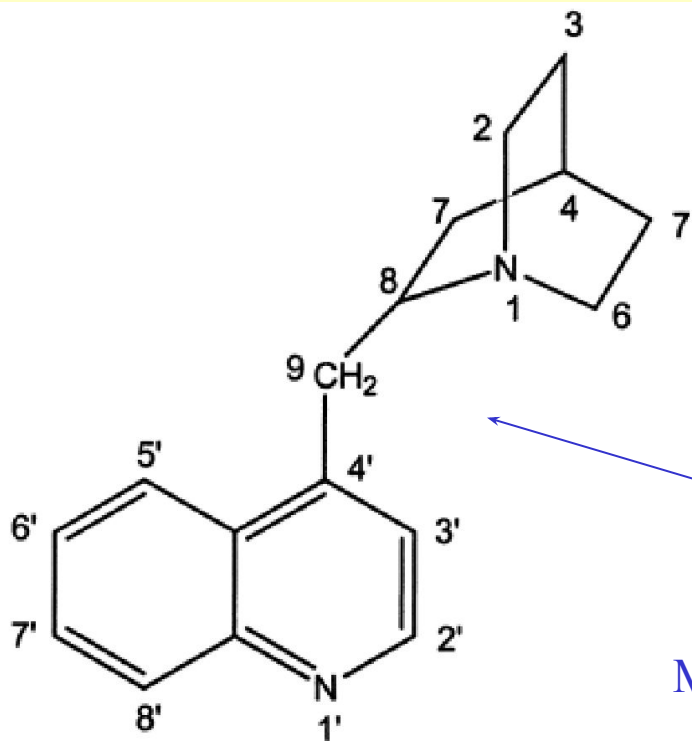


# Цинхонан :



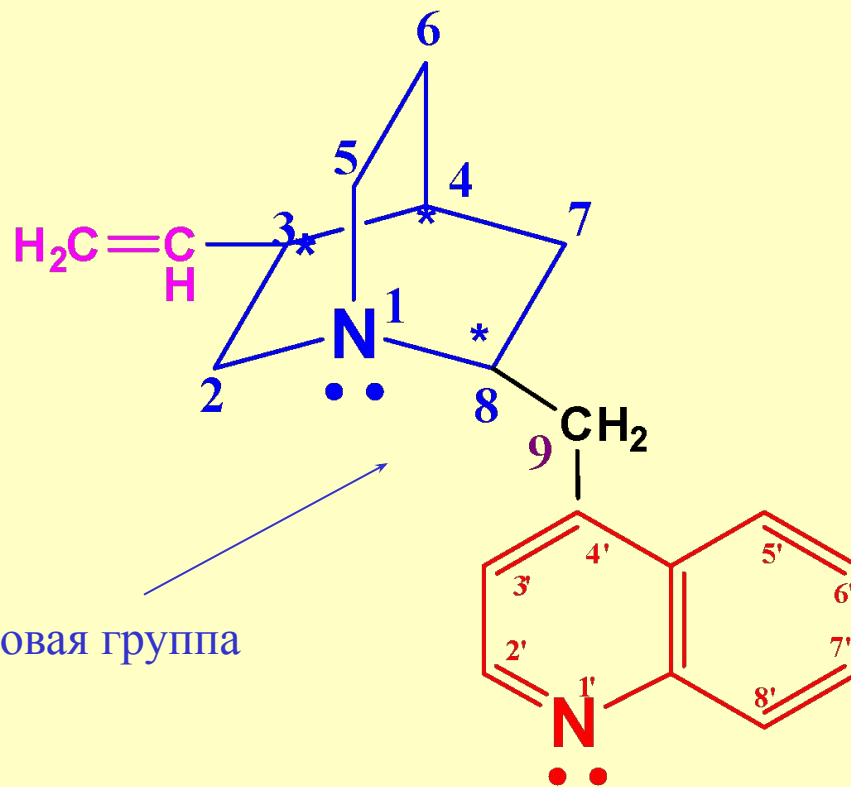
1-азобицикло-октан





Rubane

## Rubane



Метиленовая группа

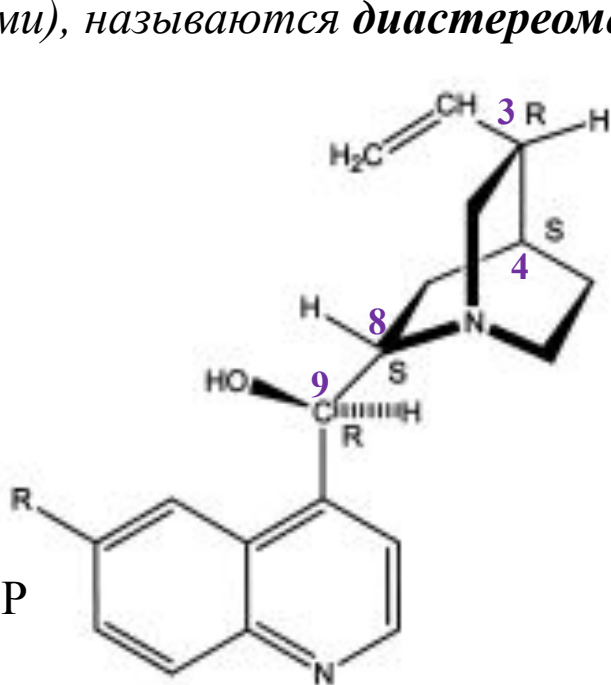
## Цинхонан

ORGANIC MEDICINALAND  
PHARMACEUTICAL

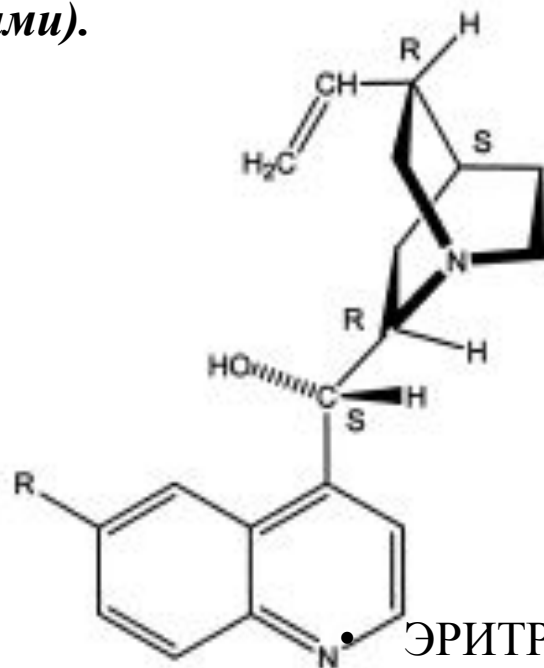
CHEMISTRY - John M. Beale, Jr. и John H. Block

# Стереоизомерия

- в молекуле хинина 4 С\*
- установлено, что пространственная конфигурация у атомов **С3** и **С4** не существенна для проявления биологической активности
- расположение заместителей у **С8** и **С9** во многом определяет **фармакологическую активность** энантиомеров хинина
- диастереомер хинина – хинидин – является более мощным противомаларийным средством, однако и более токсичным и применяется как **антиаритмическое средство** (*Стереоизомеры, которые не являются энантиомерами (зеркальными отражениями), называются диастереомерами*).

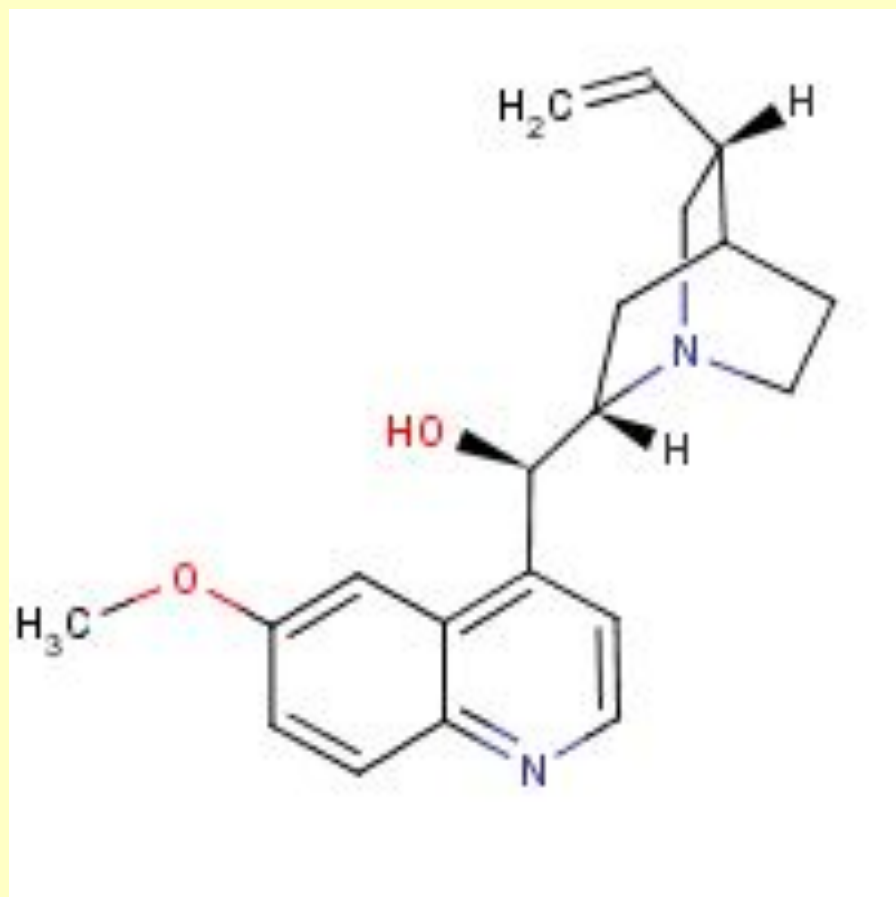


Quinine R = OCH<sub>3</sub>  
Cinchonidine R = H

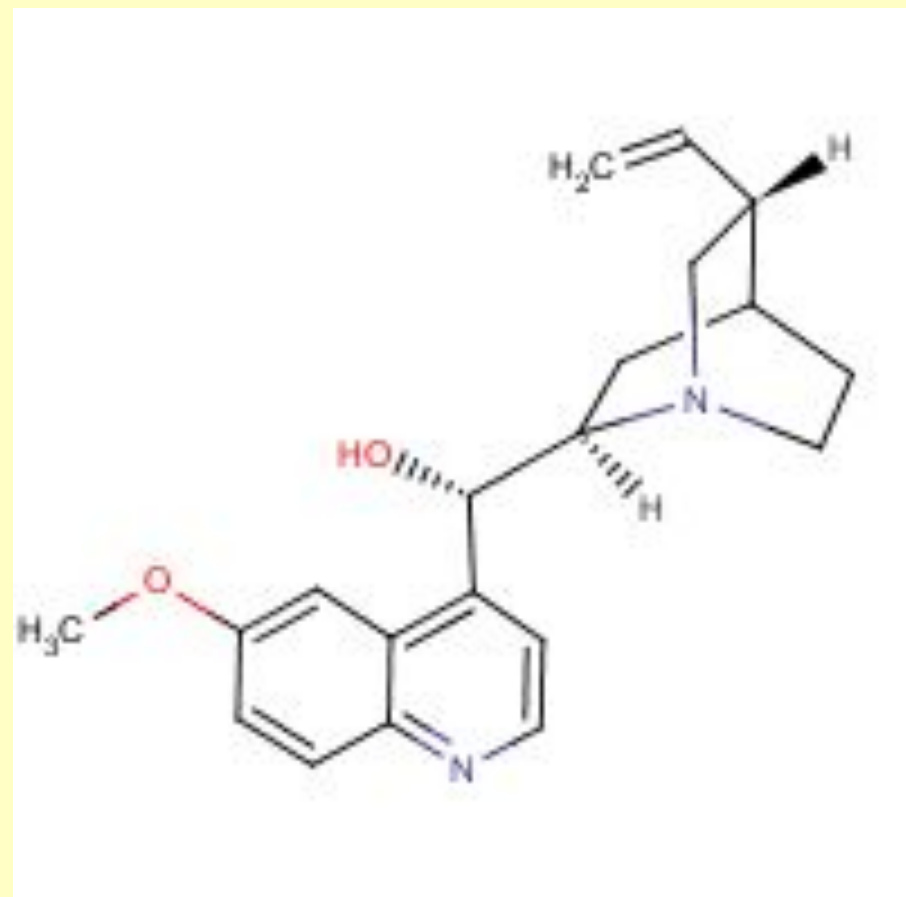


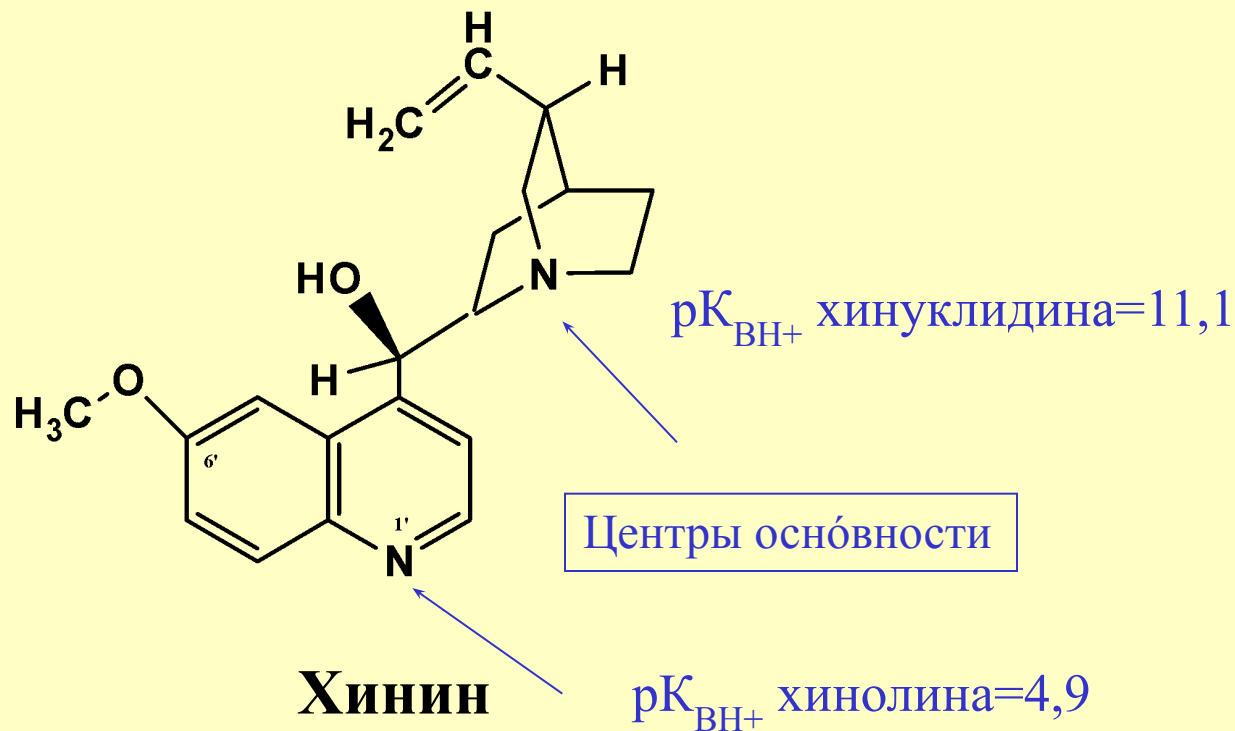
Quinidine R = OCH<sub>3</sub>  
Cinchonine R = H

# ХИНИН




# ХИНИДИН

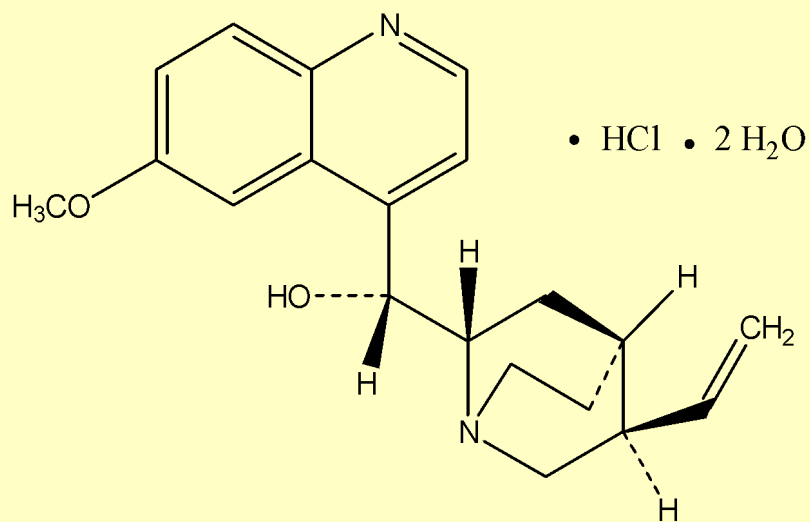




Азот хинуклидинового ядра –  
более мощный основный центр

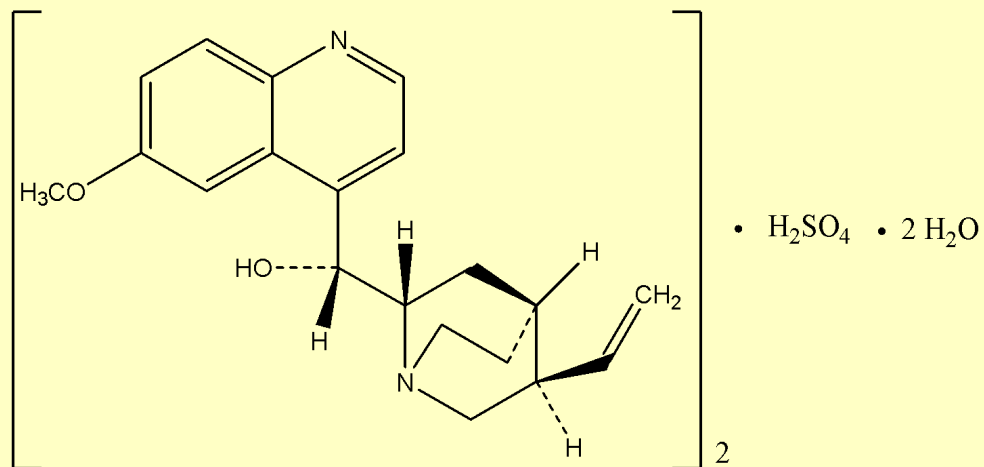
**Хинин** - двухкислотное основание,  образует два типа солей.

**Хинина гидрохлорид**  
*Chinini hydrochloridum*



*(R)-[(2S,4S,5R)-5-этинил-1-азобицикло[2.2.2]окт-2-ил] (6-метоксихинолин-4-ил) метанол гидрохлорид*

**Хинина сульфат**  
*Chinini sulfas*



*бис[(R)-[(2S,4S,5R)-5-этинил-1-азобицикло[2.2.2]окт-2-ил] (6-метоксихинолин-4-ил) метанол] сульфат*

Белые или почти белые, или бесцветные мелкие шелковистые иголочки, растворимы в воде, растворим в горячей воде, легко растворимы в спирте. **Противомалярийное средство.**

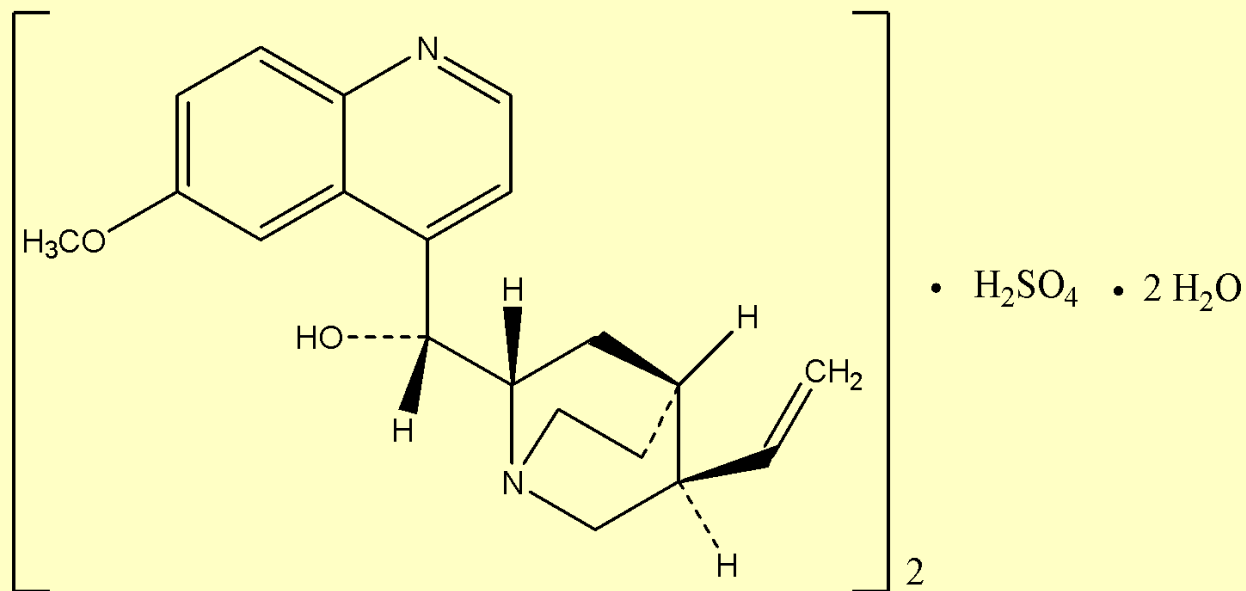
Белый или почти белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде и этаноле (96%).

**Противомалярийное средство.**

# Хинина сульфат

*Chinini sulfas*

**Противомалярийное средство**

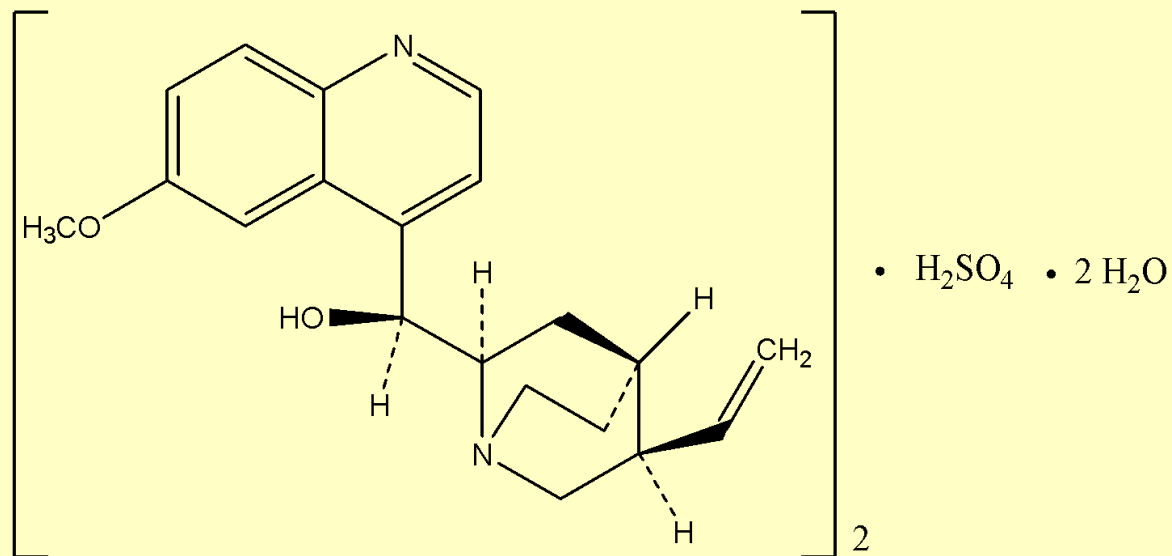


# Хинидина сульфат

*Chinidini sulfas*

Белый или почти белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, растворим в кипящей воде и этаноле (96%), практически не растворим в ацетоне.

**Антиаритмическое средство.**



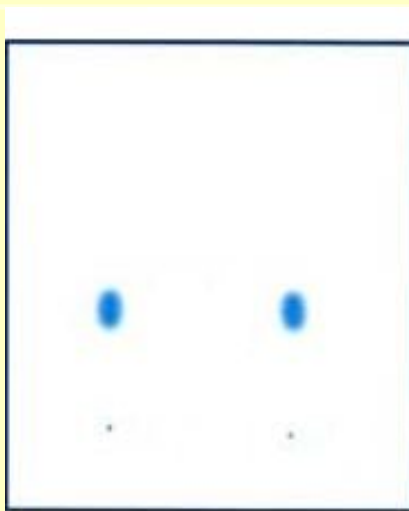
**бис[(S)-[(2R,4S,5R)-5-этинил-1-азобицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанол] сульфат**



# Европейская фармакопея *Ph.Eur*

## Идентификация:

- **A: Хроматография в тонком слое (ТСХ)**
- в качестве неподвижной фазы используют силикагель;
- роль подвижной фазы играет смесь из раствора диэтиламина, эфира и толуола (10:24:40);
- тестируемый раствор и раствор сравнения готовят растворением 0,10 г вещества в метилового спирта;
- хроматограмму облучают УФ-светом при длине волны 254 нм:  
*пятно на хроматограмме, соответствующее определяемому веществу должно быть идентично по положению и размеру пятну стандартного вещества (Ph.Eur).*



$$R_f = a/b$$

**a- расстояние, пройденное  
веществом от точки нанесения  
пробы до центра пятна;**

**b- расстояние, пройденное элюентом  
от точки нанесения пробы до фронта  
элюента**

# Идентификация:

**В:** Таллеохинная проба

**С:** Синяя флуоресценция сернокислого р-ра соли хинина при облучении УФ-светом при 366 нм, которая исчезает при добавлении 1 мл р-ра HCl.

**Д:** Реакция на ионы  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{SO}_4^{2-}$

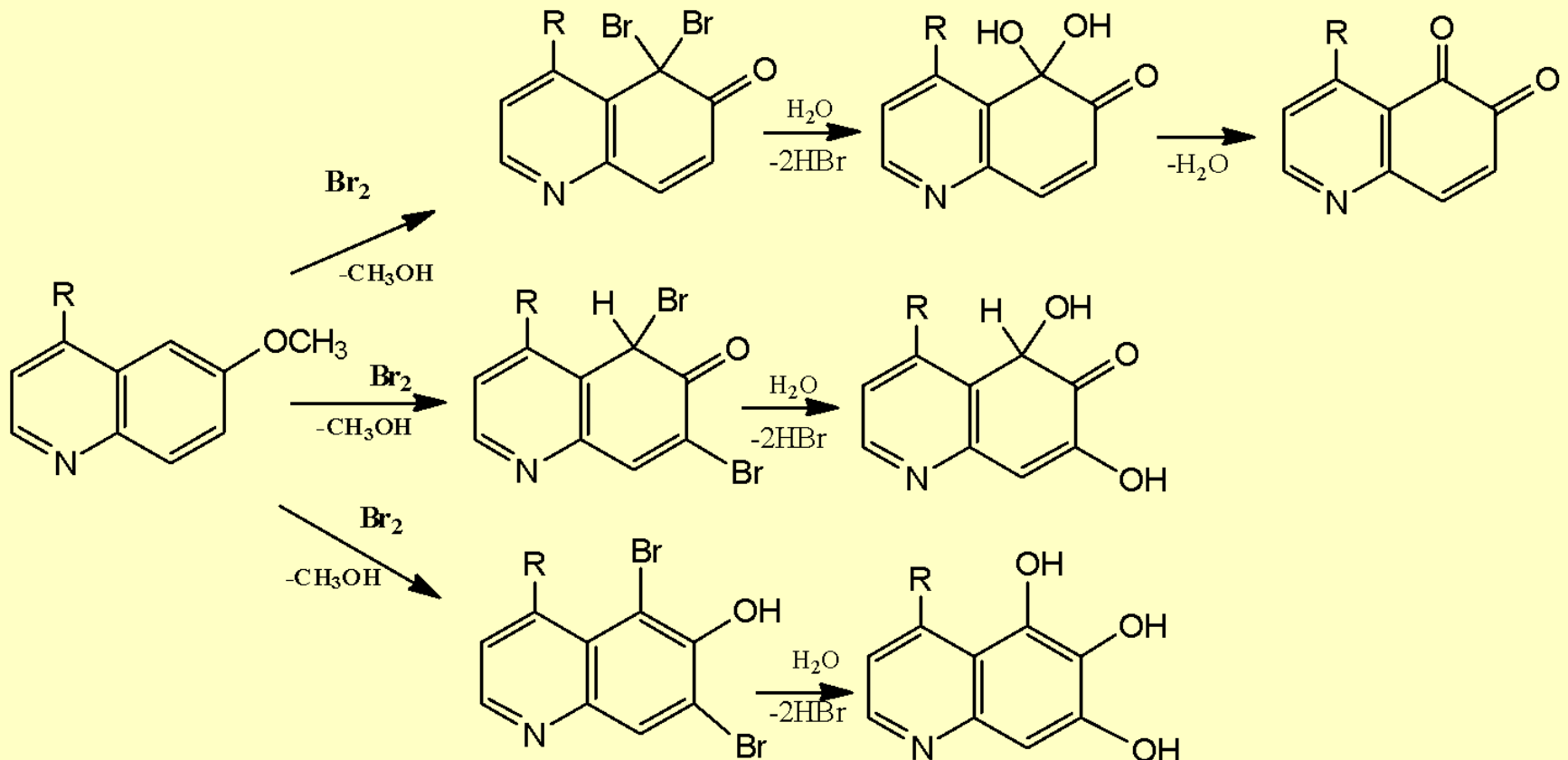
**С:** взаимодействие с раствором KI в  $\text{I}_2$  (общеалкалоидный реактив) – в кислой среде выделяется осадок *коричневого цвета*. При нейтрализации раствором NaOH осадок растворяется.

**Д:** рН водных р-ов солей: Хинидина сульфат и Хинина хлорид (6,0-6,8); Хинина сульфат рН 5,7-6,6

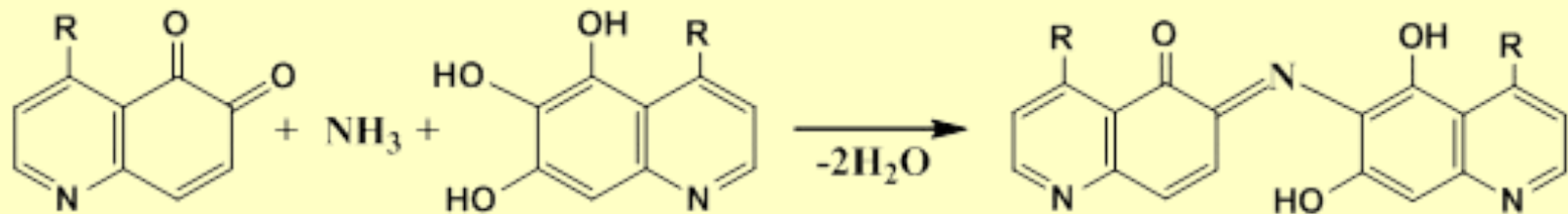
# Талейохинная проба

- Алкалоиды, не имеющие заместителей в 6'-положении хинолинового цикла, в эту реакцию не вступают.
- Методика: 10 мг субстанции растворяют в 10 мл воды. К 5мл полученного раствора добавляют 0,2мл бромной воды и 1мл раствора аммиака. **Появляется зеленое окрашивание.**
- В основе талейохинной пробы лежат реакции: окисления, галогенирования, гидратации, изомеризации и конденсации с аммиаком

## • Стадии 1-4 – Окисление – бромирование – гидратация - изомеризация

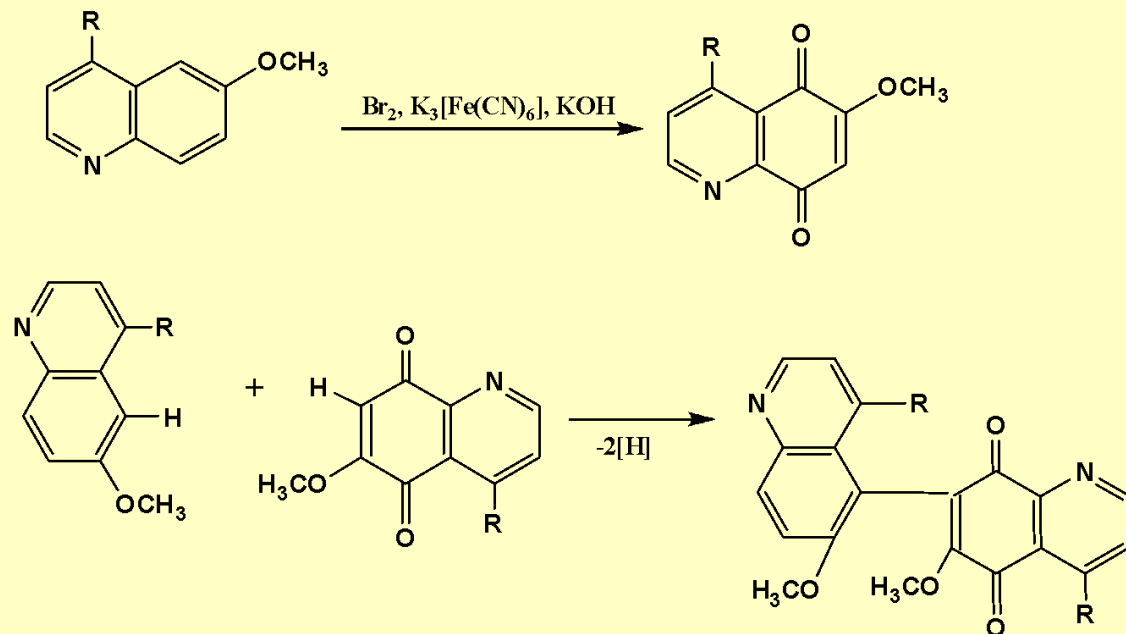


- Стадия 5 – конденсация с аммиаком



## Эритрохинная проба (неофициальная р-я!):

Реакция протекает под действием **ОКИСЛИТЕЛЕЙ** (бромная вода + калия гексацианоферрата(III) в щелочной среде) на раствор хинина:



**красное окрашивание**

# Методы количественного анализа

- 1) **Гравиметрия.** Проводят по основанию, выделяемому из раствора соли при добавлении раствора натрия гидроксида.
- 2) **Алкалиметрия** в водно-спиртовой среде
- 3) **Метод неводного титрования:** навеску **высушенной до постоянной массы** субстанции растворить в хлороформе и добавить уксусный ангидрид. Титровать 0,1 моль/л р-ом  $\text{HClO}_4$ , определяя конец титрования потенциометрически:

## II. Производные 8-гидроксихинолина -

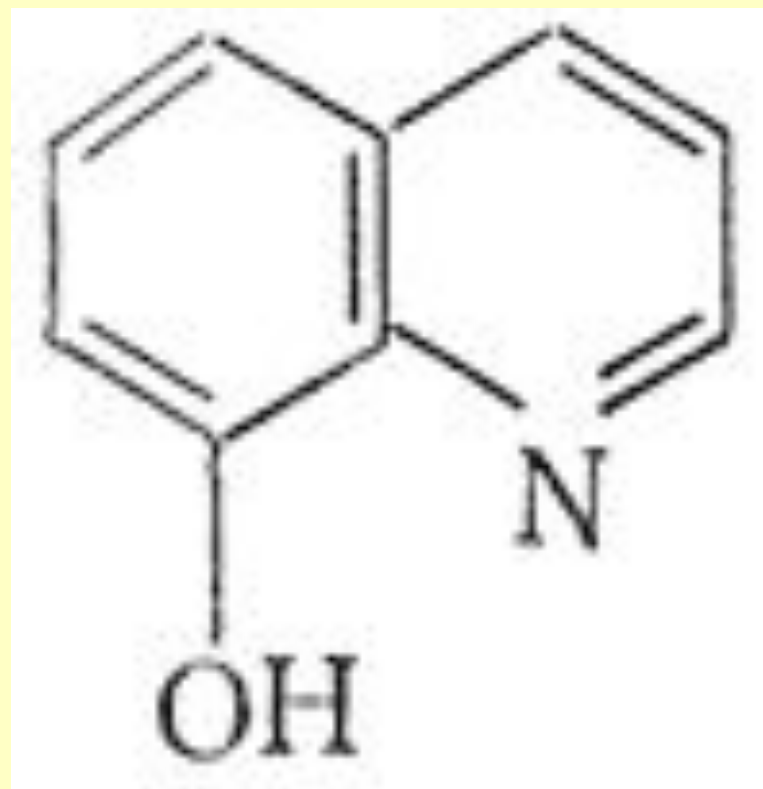
- многочисленная группа ЛС, обладающих антибактериальной, противопаразитарной и противогрибковой активностью:

• **Хинозол**

• **Хлорхинальдол**

• **Нитроксолин (5-НОК)**

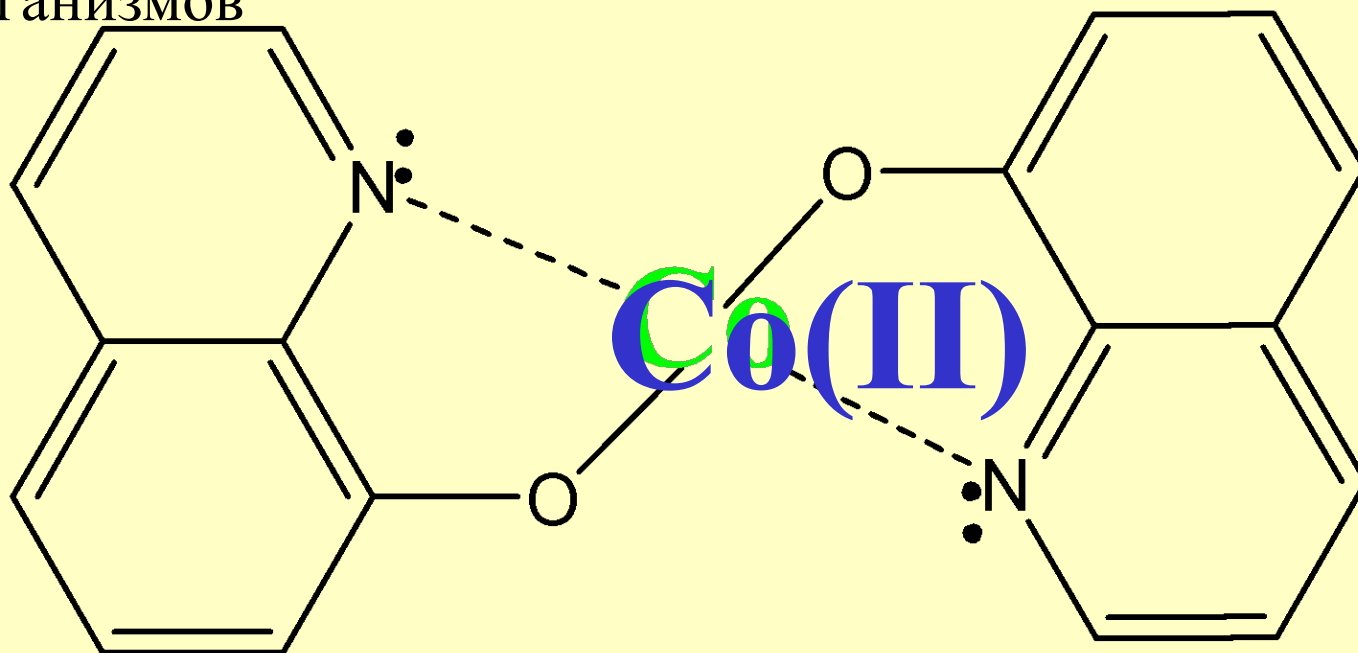
• **Энтеросептол**



**8-гидроксихинолин (оксин)**


# Механизмы биологической активности хинолина и его производных

В основе биологической активности – связывание в виде хелатных комплексов катионов биогенных элементов  $M^{z+}$ , необходимых для жизнедеятельности патогенных микроорганизмов

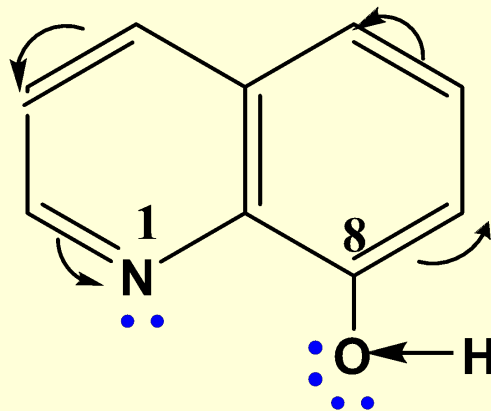


комплекс гидроксихинолина с ионом  $Co^{2+}$

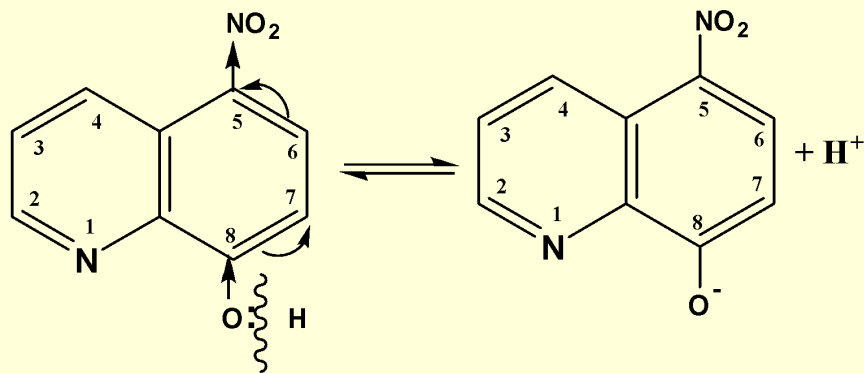
## Химические свойства гидросихинолинов:

- ОН- кислота
- слабое основание , обусловленное присутствием хинолинового атома N 

### АМФОЛИТЫ



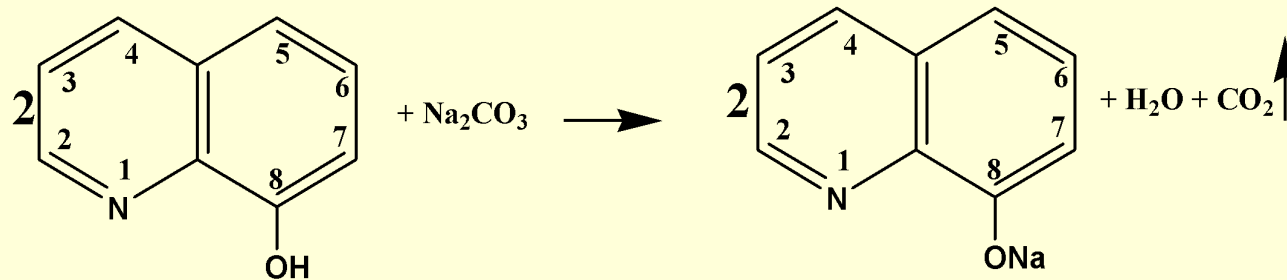
Однако, -ОН-кислотные свойства выражены сильнее, чем у простых фенолов, т.к. это обусловлено влиянием электроноакцепторного заместителя – NO<sub>2</sub>



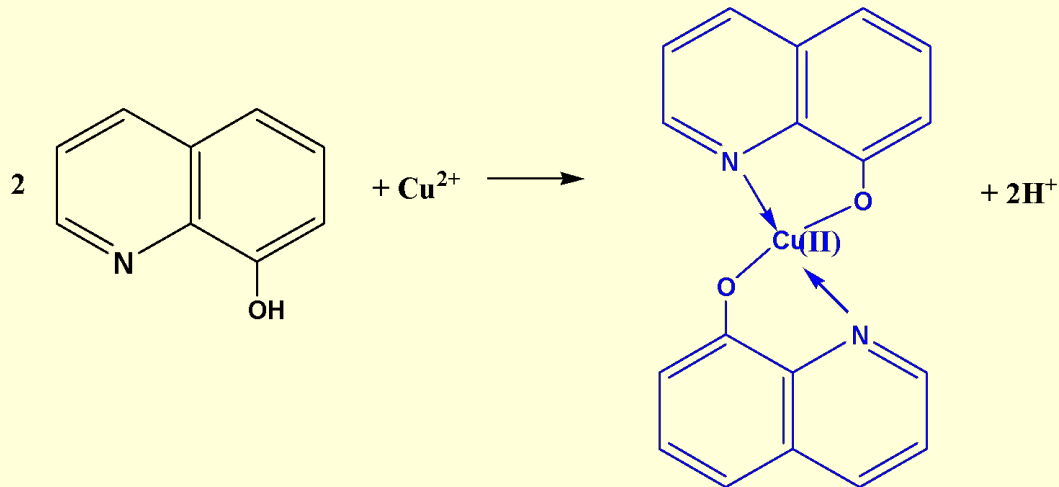
**Влияние электроноакцепторных атомов в молекулах 8-гидросихинолинов:**



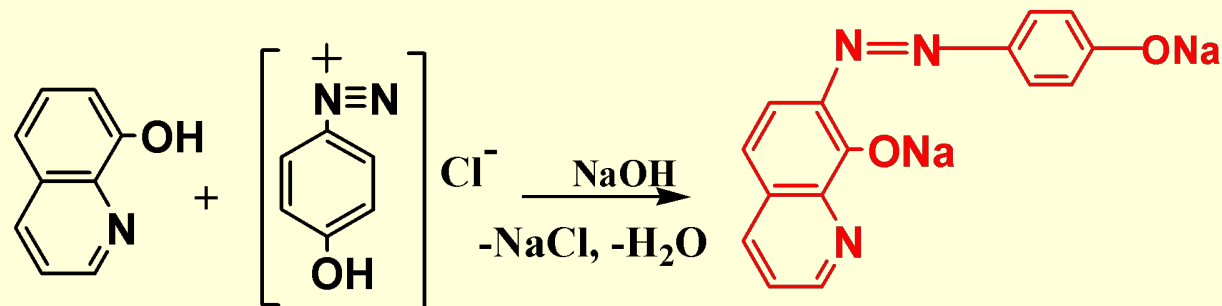
**8-гидроксихинолин растворяется не только в щелочах, но и в карбонатах щелочных металлов:**



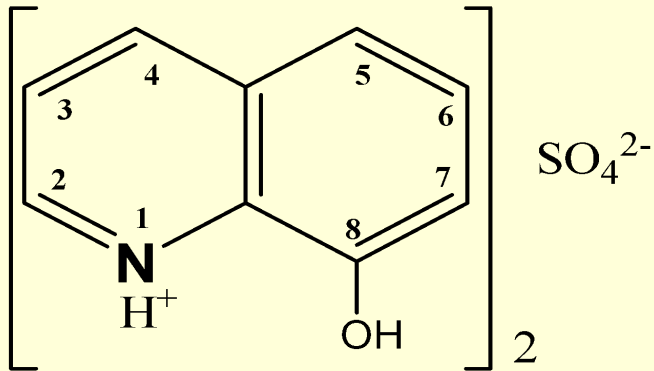
**Комплексообразование → хелатные комплексы с Me(II)**



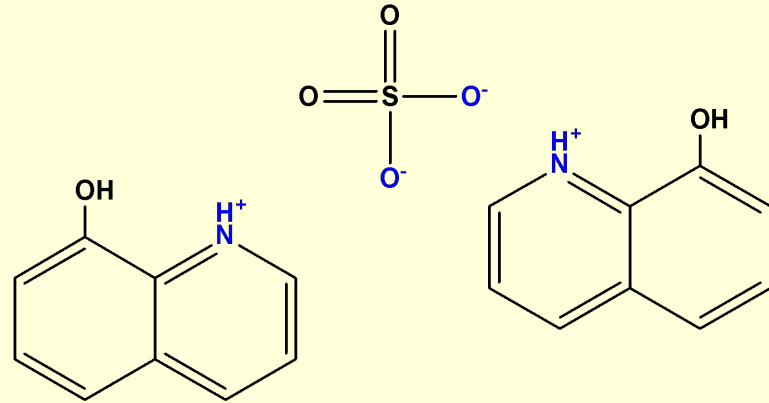
**Азосочетание с образованием азокрасителя:**



# Хинозол/*Chinosolum*

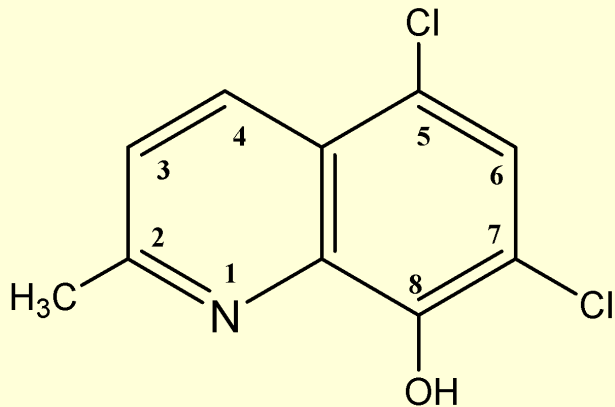


**8-Гидроксихинолиний сульфат**



**Описание:** мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета. Легко растворим в воде.  
**Антисептическое, кровоостанавливающее ЛС.** Хинозол малотоксичен, не раздражает ткани и не инактивируется в присутствии белков. **Показания к применению.** Инфицированные раны, язвы, пиодермии, вагинит.

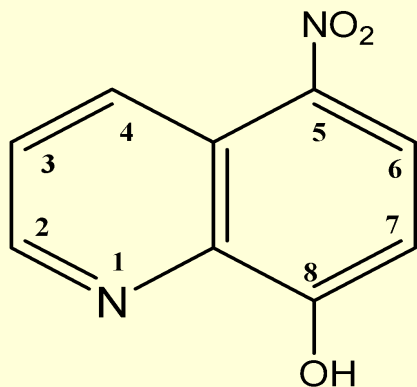
# Хлорхинальдол/*Chlorquinaldol*



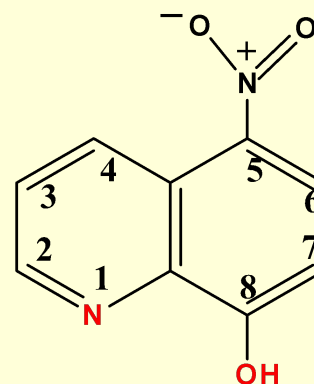
**8-Гидрокси-5,7-дихлор-2-метил-хинолин**

**Описание:** Кремовый порошок со своеобразным запахом.  
Противомикробное, противопротозойное.  
**Применение:** дизентерия, пищевая токсикоинфекция, сальмонеллез и др.

# Нитроксолин/*Nitroxolinum*

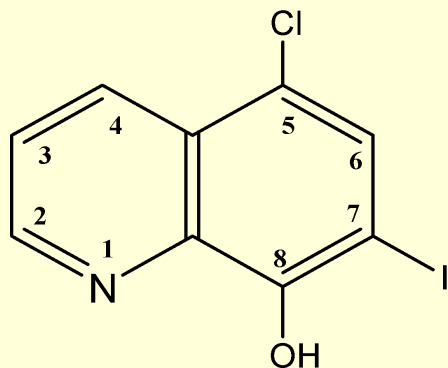


## *8-Гидрокси-5-нитрохинолин / 5-НОК*



**Описание:** мелкокристаллический порошок желто-зеленого цвета. Практически не растворим в воде. **Противомикробное ЛС.** **Показания:** Инфекции мочевыводящих путей: пиелонефрит, цистит, уретрит и др. *Нитроксолин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и выводится через почки. Особые указания: моча на фоне лечения окрашивается в желто-красный цвет.*

# Энтеросептол / *Enteroseptolum*

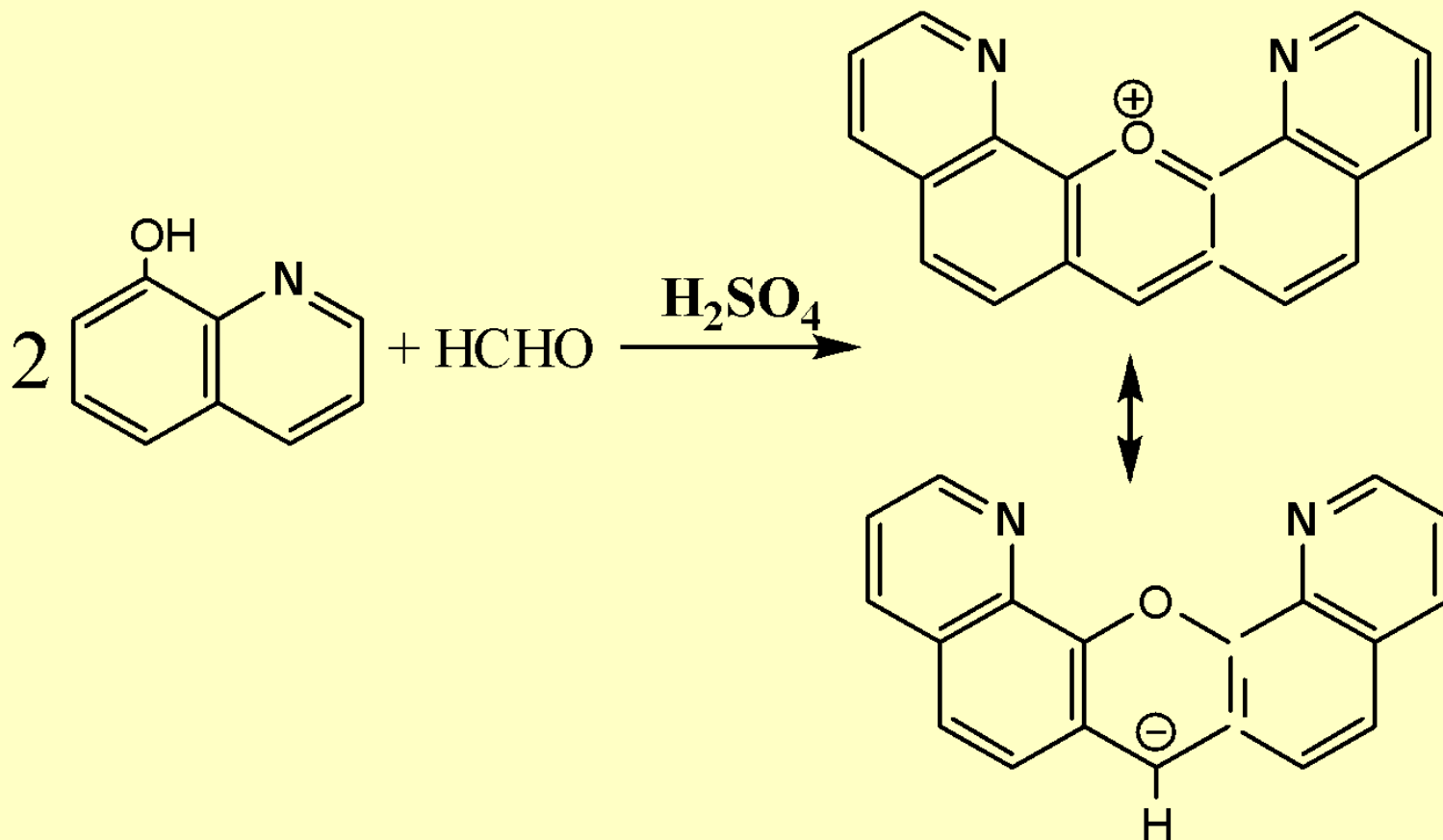


## *8-Гидрокси-7-йод-5-хлорхинолин*

**Описание:** желтоватые кристаллы; практически нерастворим в воде, растворим в ДМФА. **Антибактериальное и антипротозойное действие.** Применяют внутрь при различных формах дизентерии и колитов.

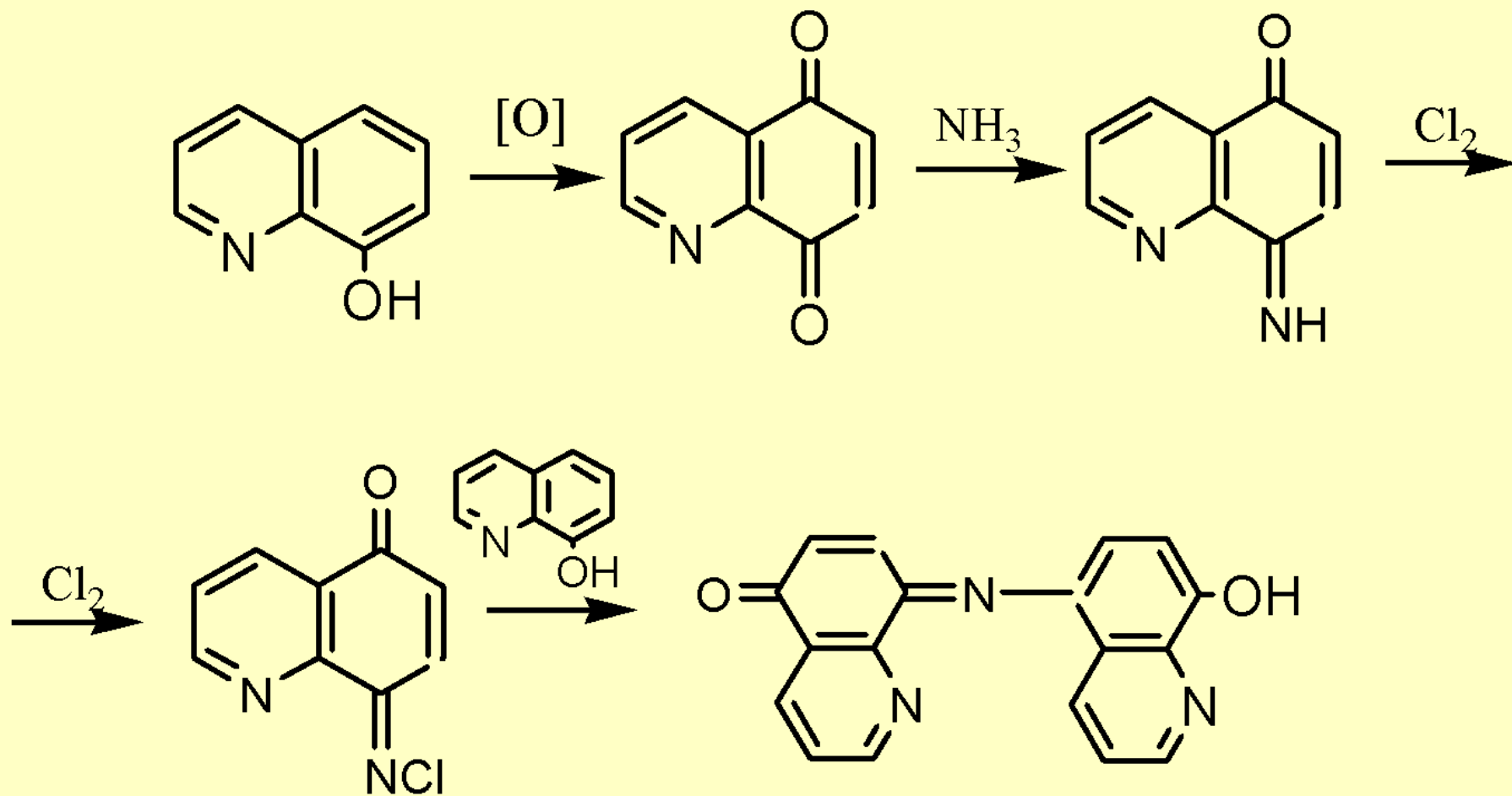
### 3. Образование ауринового красителя:

ионные мезомерные формы, содержащие хромогенные цепи  
(фиолетовая окраска)

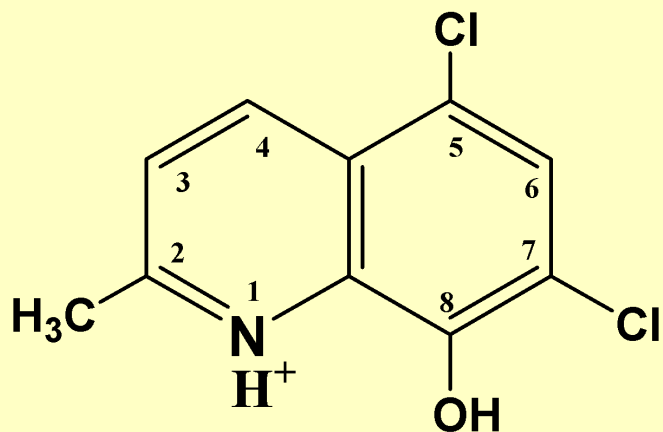


**В.Н. Аутерhoff Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie .-  
Stuttgart 1994.-893.**

# Индофеноловая реакция (окраска индофенола зависит от pH раствора)



**Амфотерные свойства → специфика спектров поглощения в УФ-области в растворах кислот и щелочей:**



Хлорхинальдол –

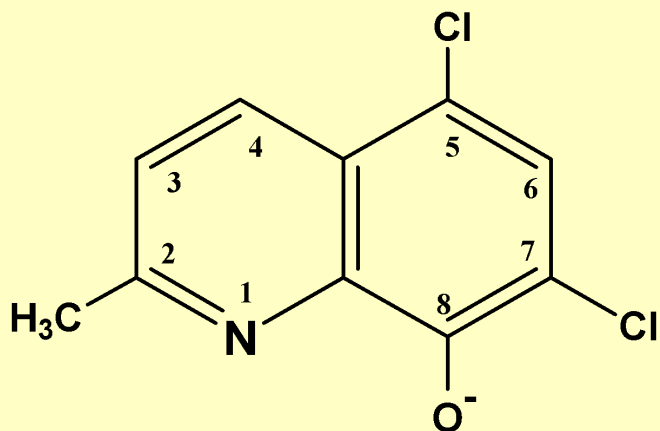
УФ-спектры поглощения

- в 0,5 моль/л р-ре HCl

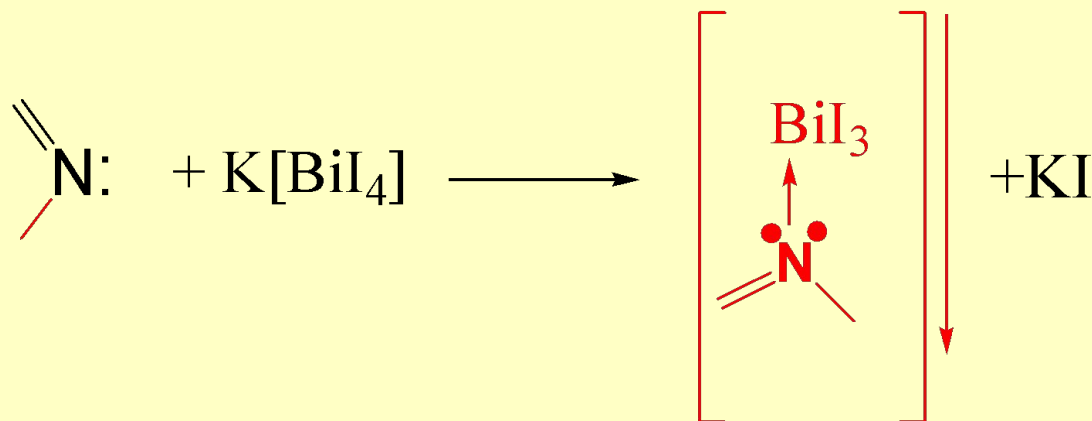
$\lambda_{\max} = 330$  и  $357$  нм

- в 0,5 моль/л р-ре NaOH

$\lambda_{\max} = 263$  нм.



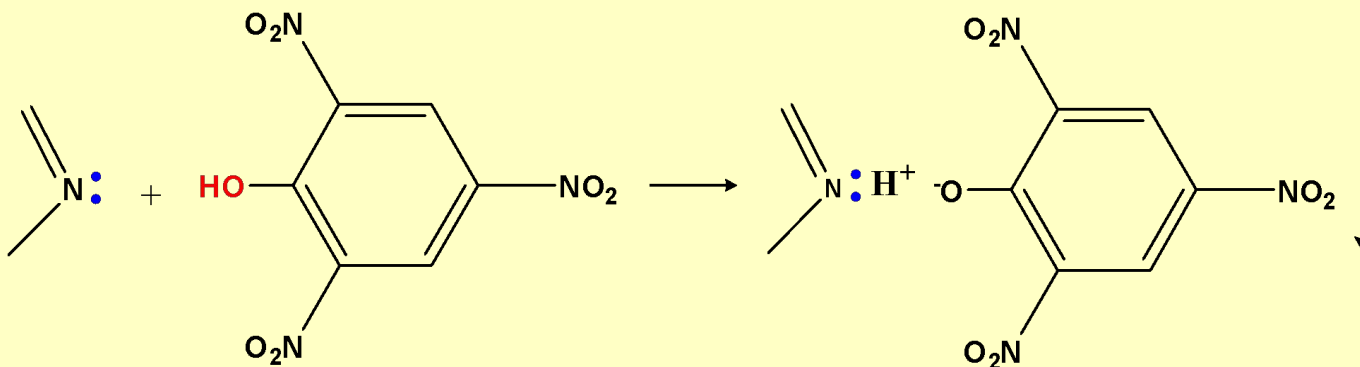
## Реакции с осадительными (общееалкалоидными) реактивами



Реактив Драгендорфа-

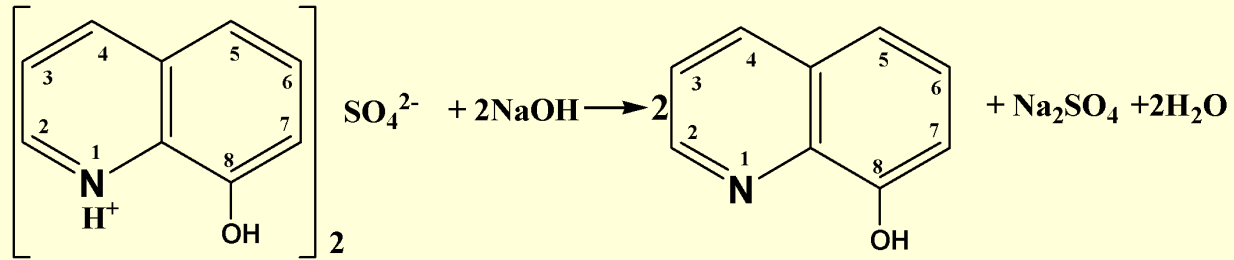
и др.

С раствором *пикриновой кислоты* ( $pK_a=0,38$ )  
образование желтого кристаллического осадка

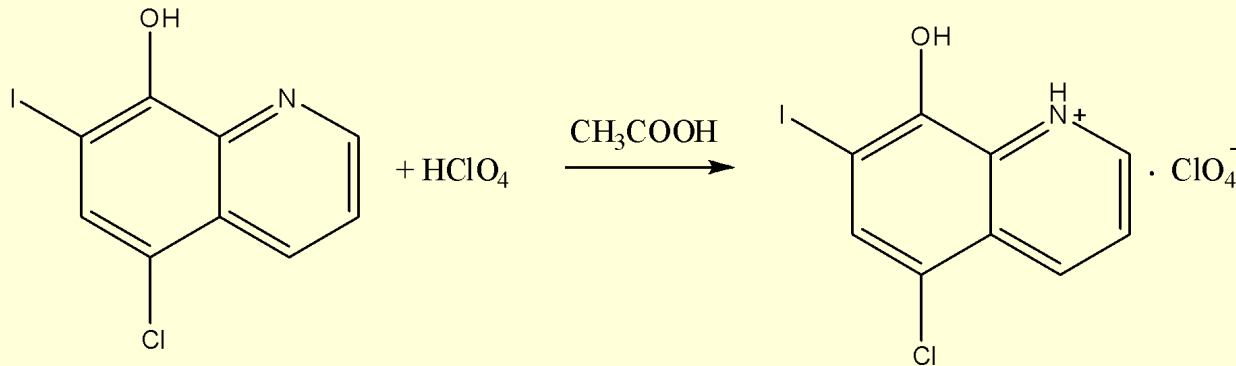


# Количественное определение гидроксихинолинов

- Алкалиметрия (напр., **Хинозол**) по серной кислоте (титрант - 0,1 моль/л раствор NaOH):



- Кисотно-основное титрование** в уксусно-кислой среде в присутствии уксусного ангидрида (титрант — 0,1 моль/л раствор HClO<sub>4</sub>)

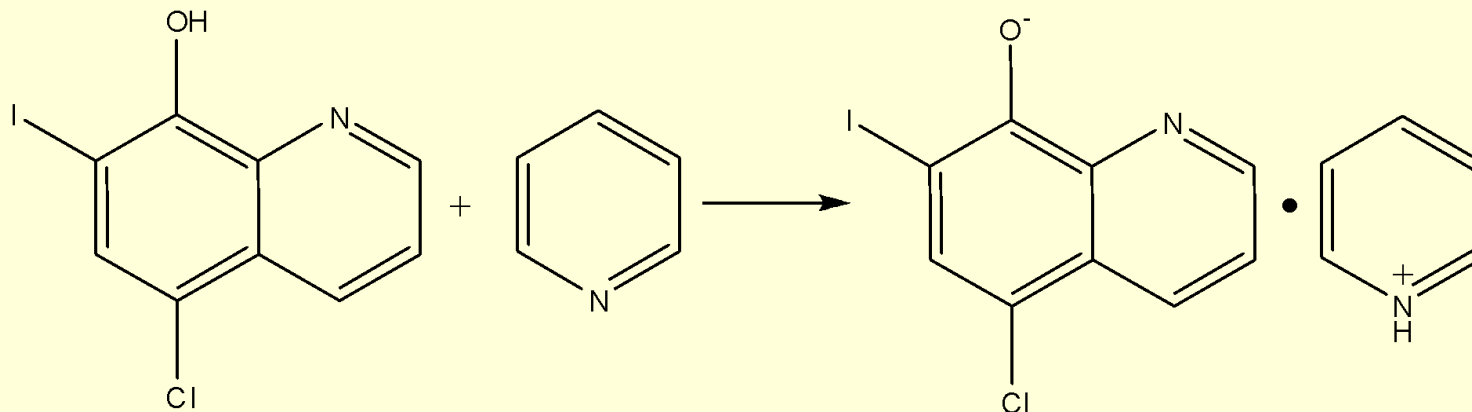


**перхлорат хинозола**



# Алкалиметрия в среде ПРОТОФИЛЬНОГО Р-ЛЯ (пиридин, ДМФА и др.) на примере энтеросептола:

В колбе для титрования:



энтеросептол – к-та 1

пиридин – осн.1

соль пиридиния

При титровании:



соль пиридиния

тетра бутиламмония  
гидроксид

соль

р-ль пиридин

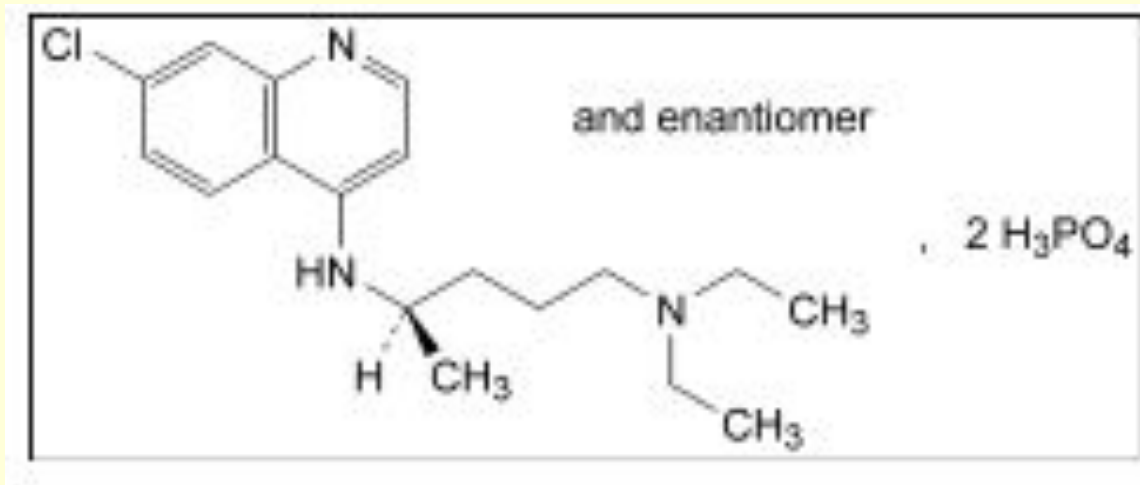
### III. Производные 4-аминохинолина

Хлорохин, Гидроксихлорохин, Трихономацид

Фарм. Группа «Другие синтетические антибактериальные средства. Иммунодепрессанты»

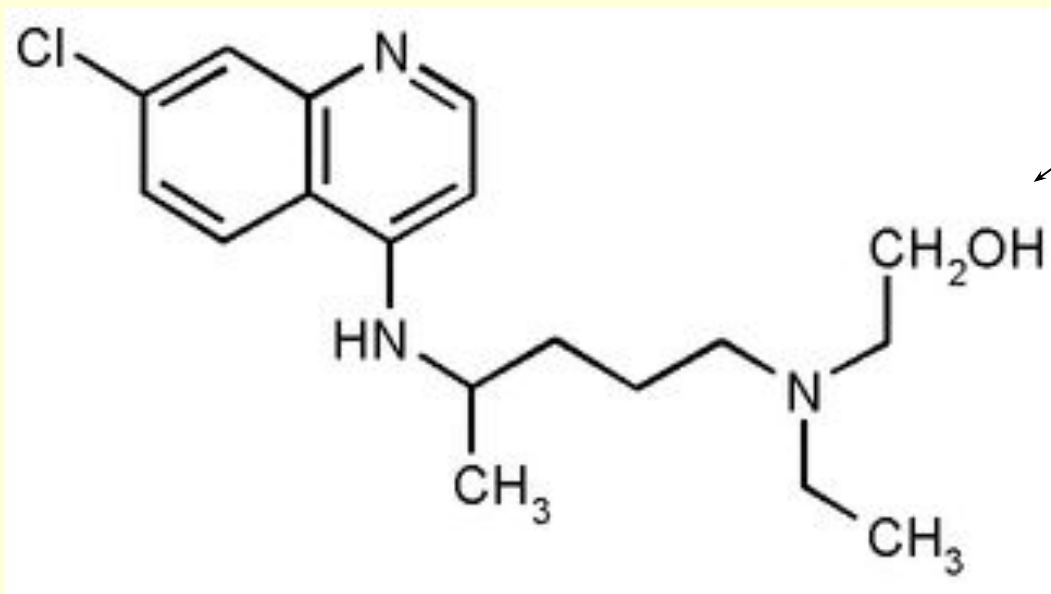
Применение: противопротозойное, противомаларийное, иммунодепрессивное, противовоспалительное.

## Хлорохина фосфат/*Chloroquini phosphas*



*N*<sup>4</sup>-(7-хлорохинолин-4-ил)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-диэтилпентан-1,4-диамин бис(дифосфат)

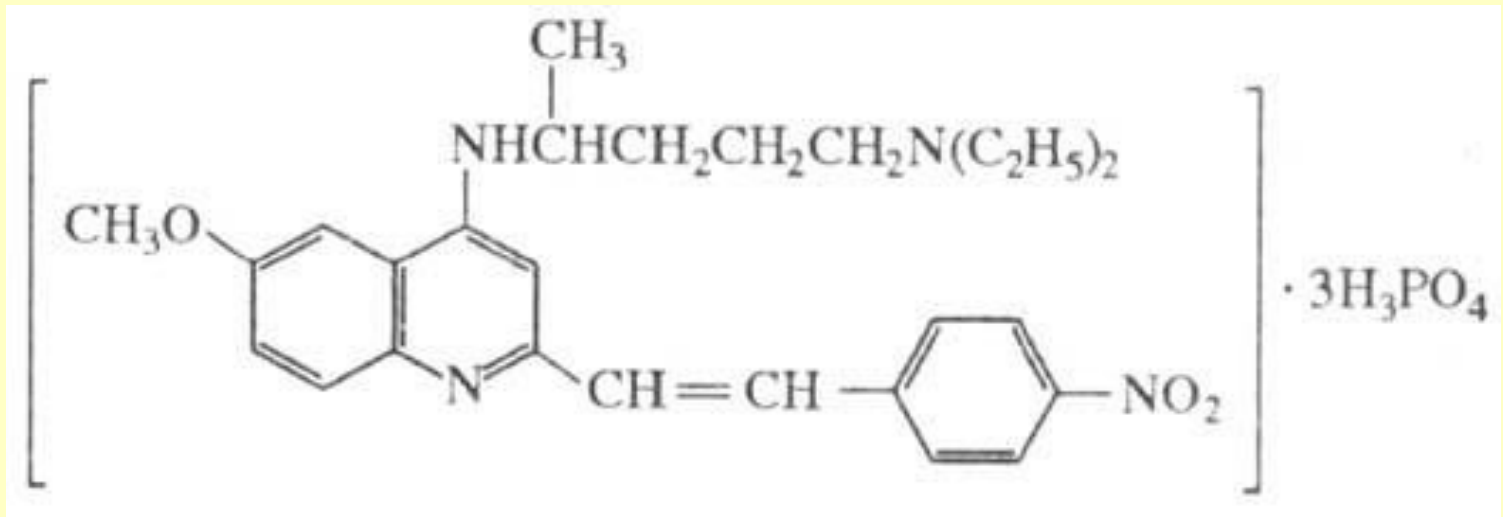
# Гидрохлорохин



Вторичная спиртовая группа в отличие от хлорохина

*2-((4-((7-хлоро-4-хинодинил)амино)пентил)этиламино)-этанол (в виде сульфата)*

# Трихомонацид/*Trichomonacidum*



*N1,N1-диэтил-N4-(6-метокси-2-(2-(4-нитрофенил)этиленил)-4-хинолинил)-1,4-пентандиамина трифосфат*

*Механизм действия* обусловлен взаимодействием с молекулой ДНК простейших, что приводит к нарушению ее репликации и транскрипции.

## Особенности анализа качества:

- Существует в 2-х кристаллических формах:  $T_{пл} = 198^{\circ}\text{C}$  и  $T_{пл} = 215^{\circ}\text{C}$ .

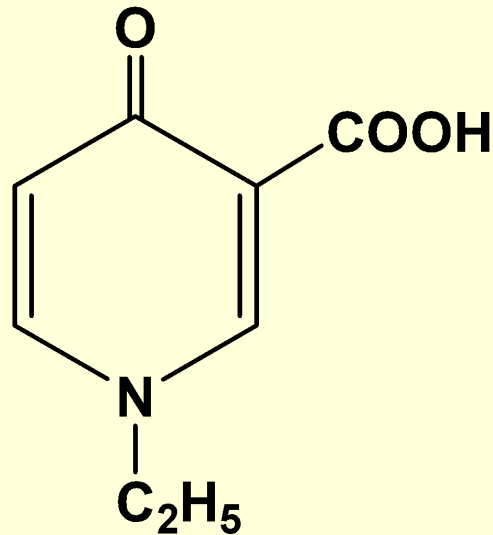
**ИК-спектр** раствора в хлороформе.

- Нейтрализовать фосфорную кислоту раствором щелочи; экстрагировать основание хлороформом; раствор подкислить азотной кислотой и провести **реакцию на фосфаты**.
- Несколько специфических полос поглощения в **УФ-области спектра**:  $\lambda_{\text{max}} = 257, 329$  и  $343$  нм
- **Осадок с пикриновой кислотой**, промытый водой, спиртом и эфиром, имеет  $T_{пл} = 206-209^{\circ}\text{C}$ .

## IV. Производные 4-хинолона -

- синтетические ЛС с широким антибактериальным спектром действия; применяются для лечения инфекционных заболеваний различной этиологии

Базовая структура – фармакофорная группа



*1-Этил-4-оксо-дигидропиридин-3-карбоновая кислота*

# Хинолоны / фторхинолоны

(классификация хинолонов по Quintilliani R. и соавт., 1999)

I поколение  
нефторированные

II поколение  
«грамотрица-  
тельные»

III поколение  
«респираторные»

IV поколение  
«респираторные»  
+  
«антианаэробные»

**Налидиксовая к-та**  
(Невиграмон,  
Неграм)

**Оксолиниевая к-та**  
(Грамурин)

**Пипемидиевая к-та**  
(Палин)

•**Ципрофлоксацин**  
(Цифран, Ципробай)  
•**Норфлоксацин**  
(Номицин)

•**Эноксацин**  
(Эноксор)

•**Офлоксацин**  
(Таривид)

•**Пефлоксацин**  
(Абактал)

•**Ломефлоксацин**  
(Максаквин)

•**Флероксацин**  
(Хиюдис)

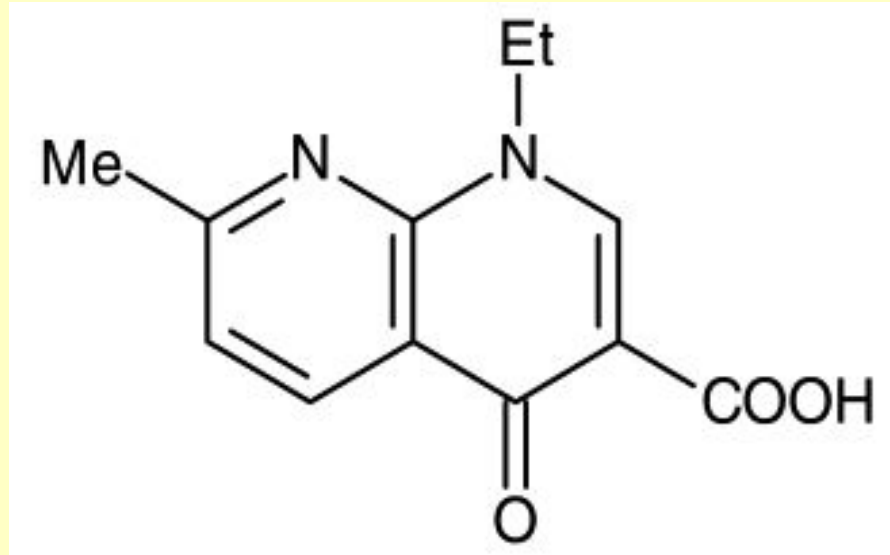
•**Левифлоксацин**  
(Таваник)

•**Спарфлоксацин**

•**Моксифлоксацин**

•**Тровафлоксацин**

# Кислота налидиксовая/ *Nalidixic acid*



*1-Этил-7-метил-4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридина-3-карбоновая кислота*

**Описание:** белый или бледно-желтый кристаллический порошок, практически не растворим в воде, мало растворим в ацетоне и спирте. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.  $T_{пл} = 230^{\circ}\text{C}$ .

**Фармакологическая группа:** хинолоны.

**Применение:** цистит, пиелонефрит, уретрит; простатит; кишечные инфекции; профилактика инфекций при операциях на почках, мочеточниках, мочевом пузыре.



# Определение подлинности

- ИК-спектрометрия (Сравнить спектр с ИК-спектром CRS (Chemical Reference Substance) Налидиксовой кислоты).
- Хроматография в тонком слое (ТСХ)

Основное пятно по положению и размеру должно быть идентично

пятну для раствора сравнения.

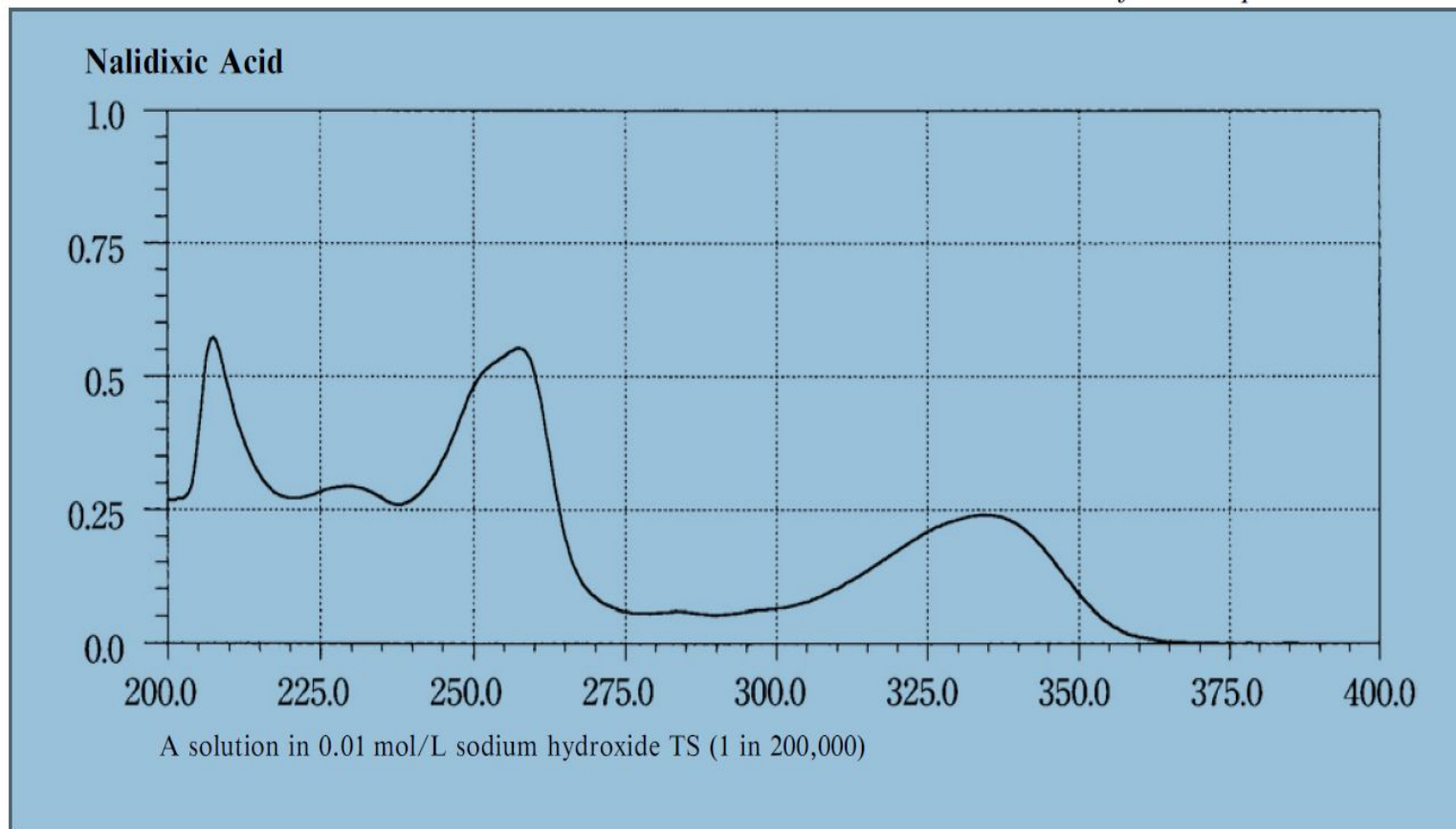
- Растворить 0,1 г субстанции в 2 мл HCl. Добавить 0,5 мл 10%

раствора  $\beta$ -нафтола в спирте. ***Появляется оранжево-красная окраска.***

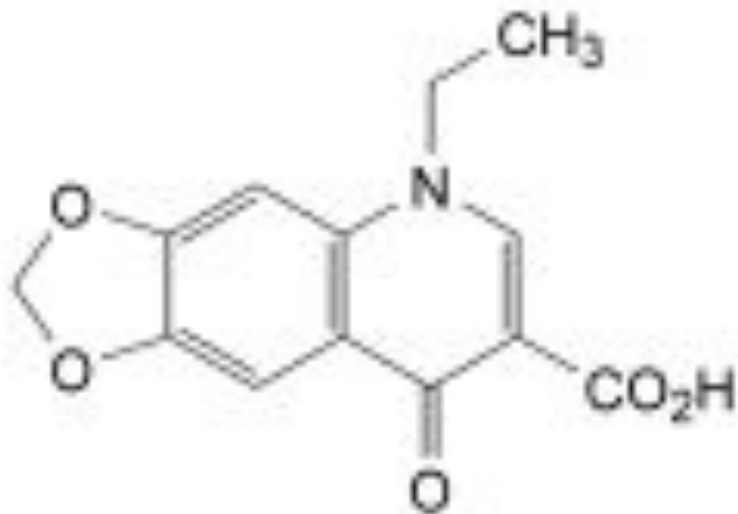
**УФ-спектрометрия: щелочной раствор Налидиксовой кислоты  
поглощает при 215 нм и 258 нм и 333 нм  
Отношение абсорбции при этих длинах волн  
 $A(258)/A(334) = 2.2-2.4$ .**

JP XV

Ultraviolet-visible Reference Spectra 1613



# Кислота оксолиниевая/*Acidum oxolinicum*



**(НЕ ПУТАТЬ С ОКСОЛИНОВОЙ  
КИСЛОТОЙ – ПРОИЗВОДНЫМ  
АМАНТАДИНА!)**

*5-этил-8-оксо-5,8-дигидро-1,3-диоксо[4,5-g]-хинолин-7-карбоновая  
кислота*

**Описание:** белый или желтоватый кристаллический порошок, практически нерастворим в воде и спирте. Растворим в разб. растворах щелочей.

**Подлинность:** ИК-, УФ-СФ; ТСХ

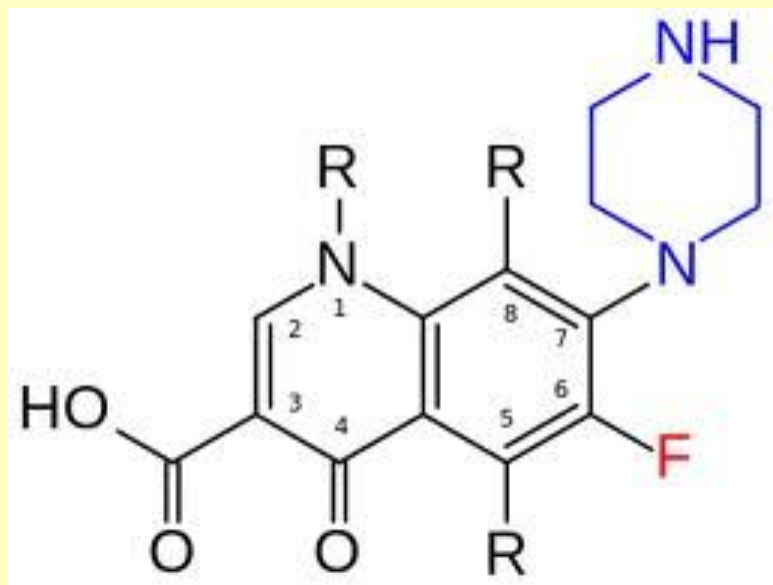
**Количественное определение:** алкалометрия в среде ДМФА  
0,1 моль/л раствором  $N(C_4H_9)_4OH$ .

**Применение:** По антибактериальному спектру действия кислота оксолиниевая существенно не отличается от налидиксовой кислоты.



## Фторхинолоны

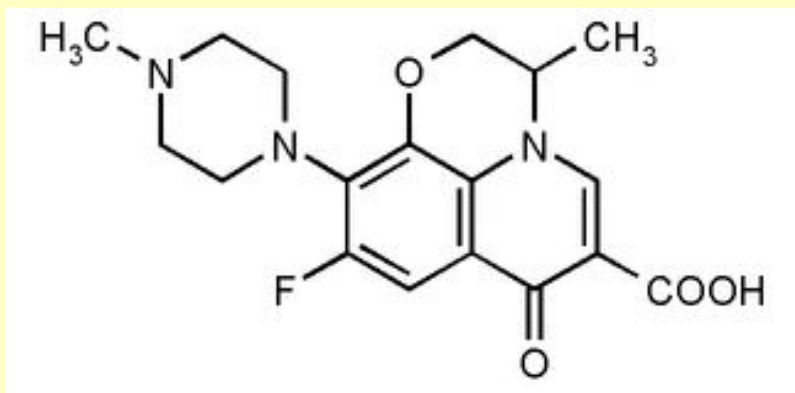
- – производные 4-хинолона, содержащие в положении С7 хинолинового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении С6 – атом F
- ЛС этой группы (Офлоксацин, Ципрофлоксацин, Ломефлоксацин, Норфлоксацин и др.) - бактерицидные средства, активные в отношении аэробных грамотрицательных бактерий



# Фторхинолоны

- Оказывают бактерицидный эффект, ингибируя жизненно важный фермент микробной клетки – ДНК–гиразу и нарушая биосинтез ДНК.
- Последние 20 лет занимают особое место среди препаратов для лечения инфекции мочевыводящих путей (ИМП).

# Офлоксацин/*Ofloxacinum*



*и энантиомер*

*(R,S) 9-Фтор-2,3-дигидро-3-метил-10-(4'-метл-1'-пиперазинил)-7-оксо-7Н-пиридо [1,2,3-de]-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота*

Офлоксацин является *рацемической смесью L- и R- энантиомеров;*

Однако антибактериальная активность обуславливается *L-энантиомером* - левофлоксацином;

Таким образом *антибактериальная активность офлоксацина вдвое меньше,* чем у левофлоксацина

**Описание:** белый с желтым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Мало растворим в воде, метаноле; легко в ледяной уксусной кислоте. Обладает амфотерными свойствами.

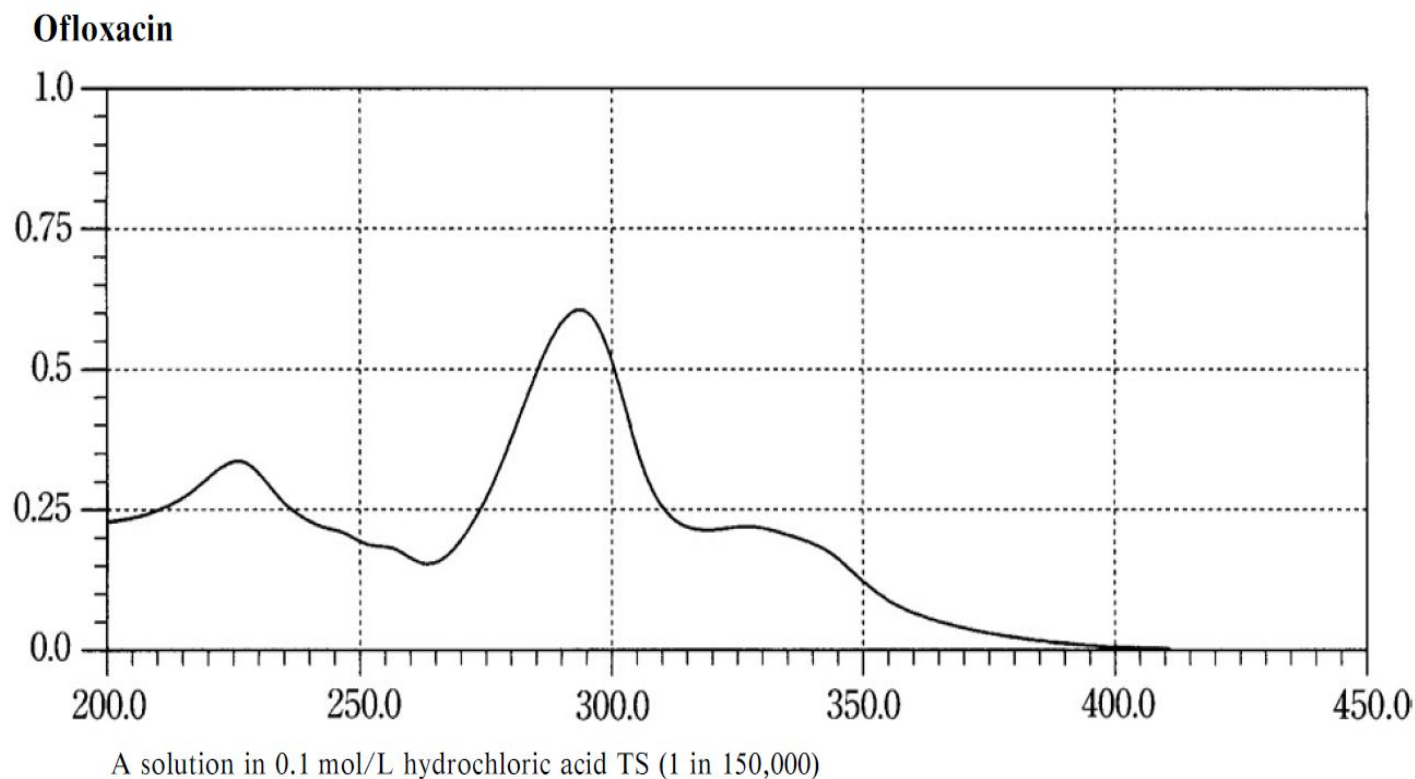
**Подлинность:** ИК-СФ (*Eu. Phr. 6,0*) , УФ-СФ (*JP IV*)

**Чистота:**  $\alpha$ :  $-0,10^0$  до  $+0,10^0$

**Количественное определение:** титрование в среде  $\text{CH}_3\text{COOH}$  б/в 0,1 моль/л р-ом  $\text{HClO}_4$

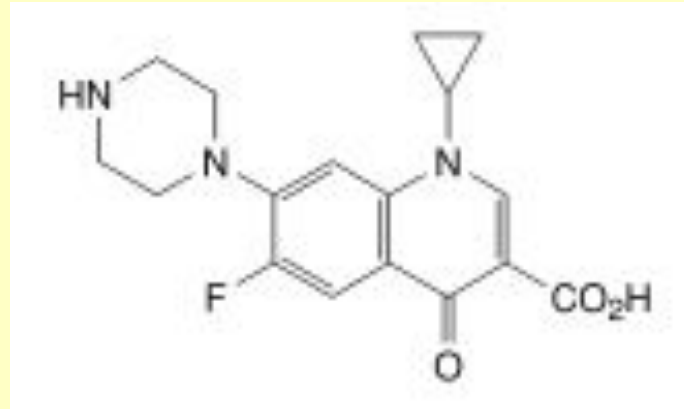
# УФ-спектрометрия:

солянокислый раствор офлоксацина поглощает при 225 нм и 295 нм и плечо при 330 нм





# Ципрофлоксацин/*Ciprofloxacinum*



*1-Циклопропил-6-фторо-1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазинил)-3-хинолинкарбоновая кислота* (в виде гидрохлорида или лактата)

**Антибактериальное (бактерицидное) средство.**

**Описание:** белый или желтоватый кристаллический порошок, гигроскопичен. Практически нерастворим в воде, очень мало растворим в этаноле.

**Подлинность:** ИК-СФ (*Eu. Phr. 6,0*) Определение ионов Cl (в виде соли)

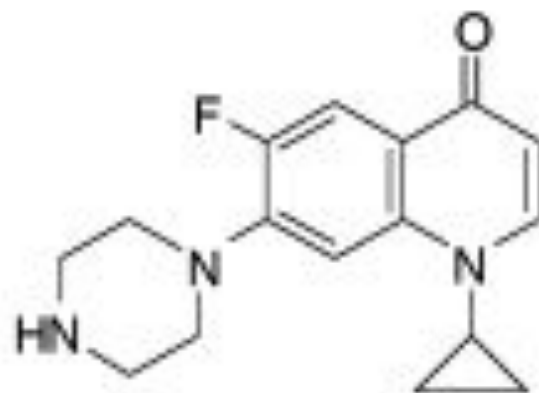
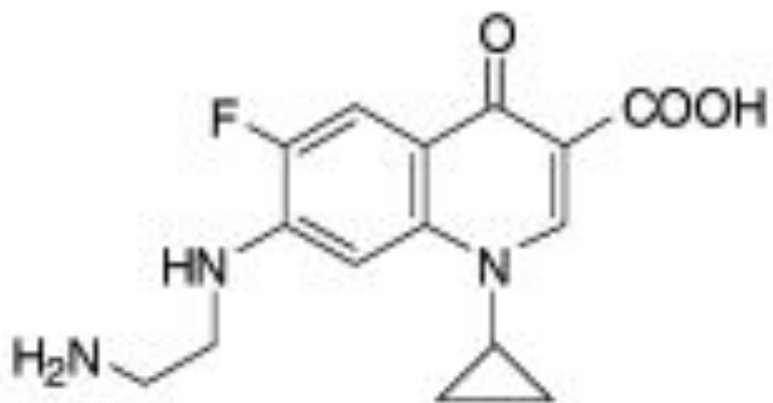
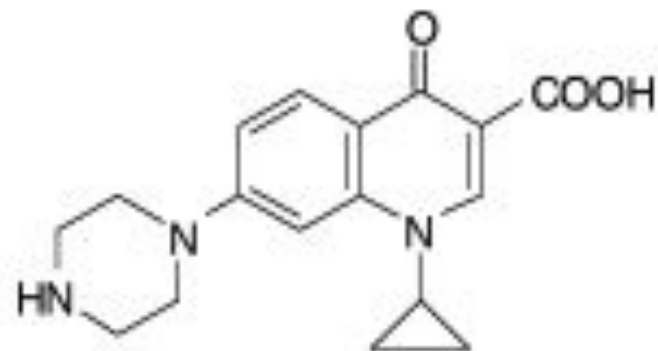
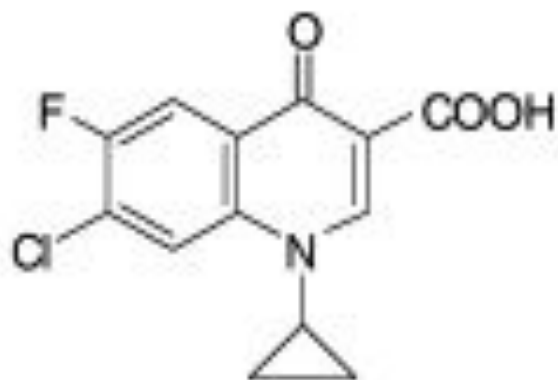
**Количественное определение:** титрование в среде CH<sub>3</sub>COOH лед. 0,1 моль/л р-ом HClO<sub>4</sub>



# Испытания на чистоту

- Растворить 0,25 г субстанции в 0,1 моль/л хлороводородной кислоты, довести объем до 20 мл. раствор должен быть **прозрачным** и интенсивность **окраски** не должна не должна превышать раствор сравнения
- **Фторхинолоновую кислоту** (примесь) обнаруживают методом ТСХ (флуоресцентная индикация при 254 нм).

# Родственные примеси: ВЭЖХ



# Ломефлоксацин/*Lomefloxacin*



*1-Этил-6,8-дифтор-1,4-дигидро-7-(3-метил-1-пиперазинил)-4-оксо-3-хинолинкарбоновая кислота.*

Антибактериальное ЛС широкого спектра действия .

**С 2012 года включён в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, согласно Распоряжению Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2011 г. N 2199-р**