

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*).

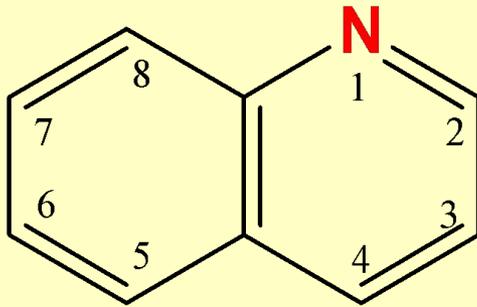
1.3. Производные *4-аминохинолина* (*хлорохин-«Хингамин»*, *гидроксихлорохин – «Плаквенил»*, *трихомонацид*).

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

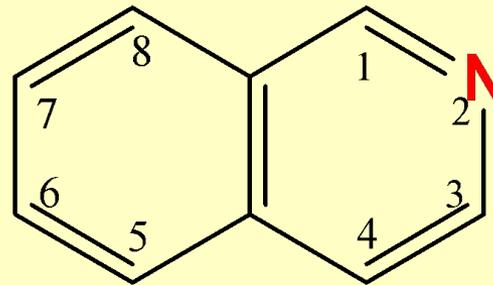
2. Строение хинолина

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

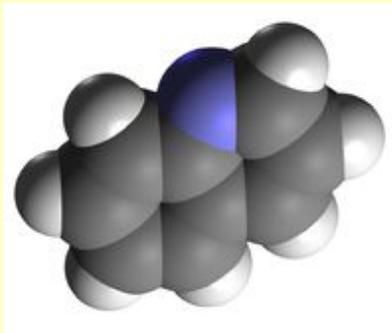
Структурный изомер хинолина – изохинолин:



Хинолин



Изохинолин



**Хинолин и изохинолин –
ароматичные структуры?**

- **Плоский циклический σ -скелет**
- **10 π -электронов в едином сопряжении**

Основные и нуклеофильные свойства хинолина –

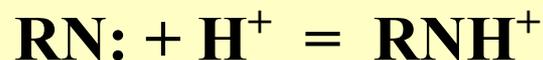
- обусловлены неподеленной парой электронов атома N, не участвующей в сопряжении.
- из двух ароматических колец хинолина гетероциклическое - π -недостаточное, следовательно, р-ции S_E – для бензольного кольца по C5- и C8-положения.

Сравнение основности органических оснований

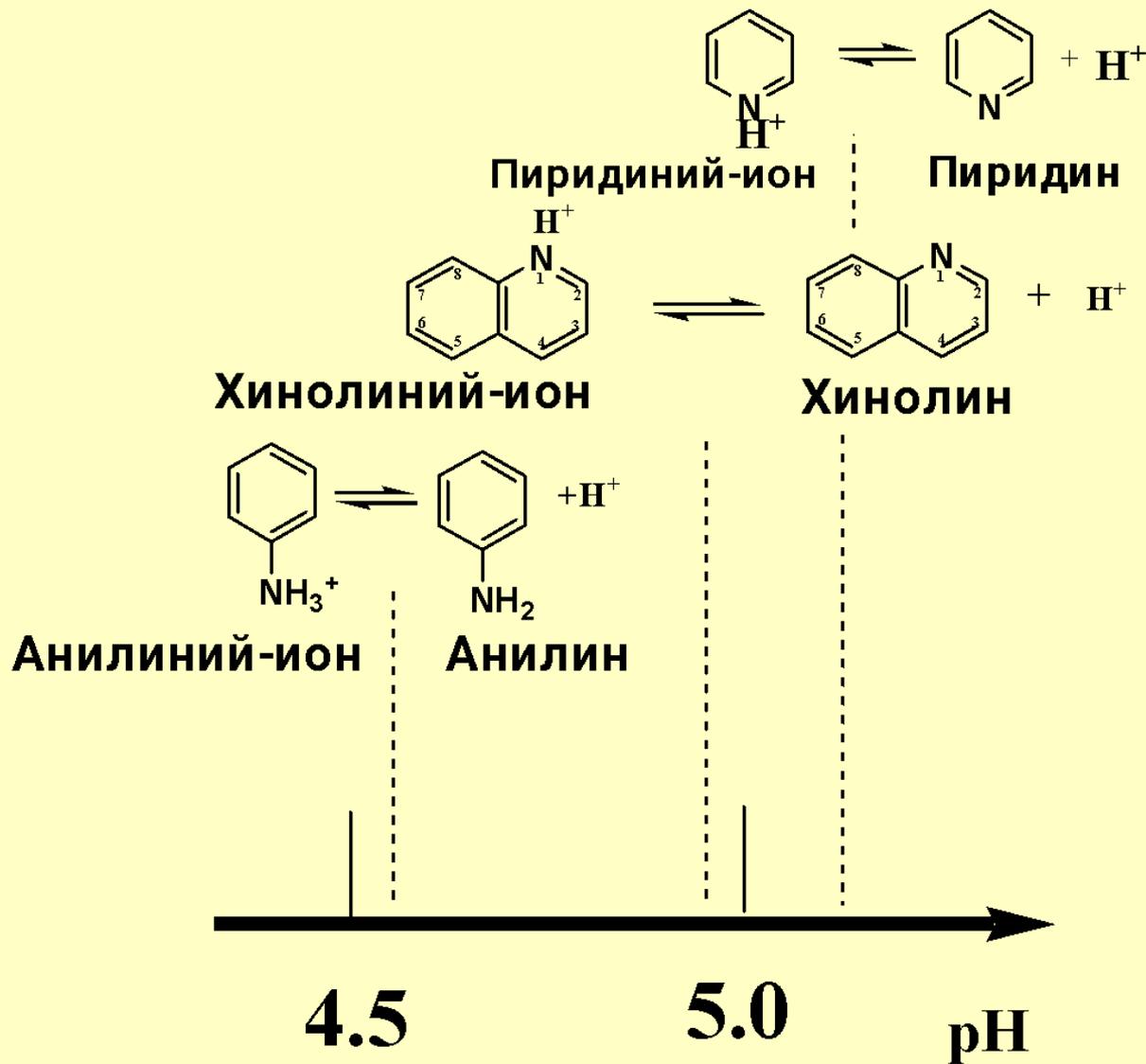
Хинолин - более сильное основание, чем анилин ($pK_{BH^+} = 4.9$) и более слабое, чем пиридин ($pK_{BH^+} = 5.2$)

	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» →

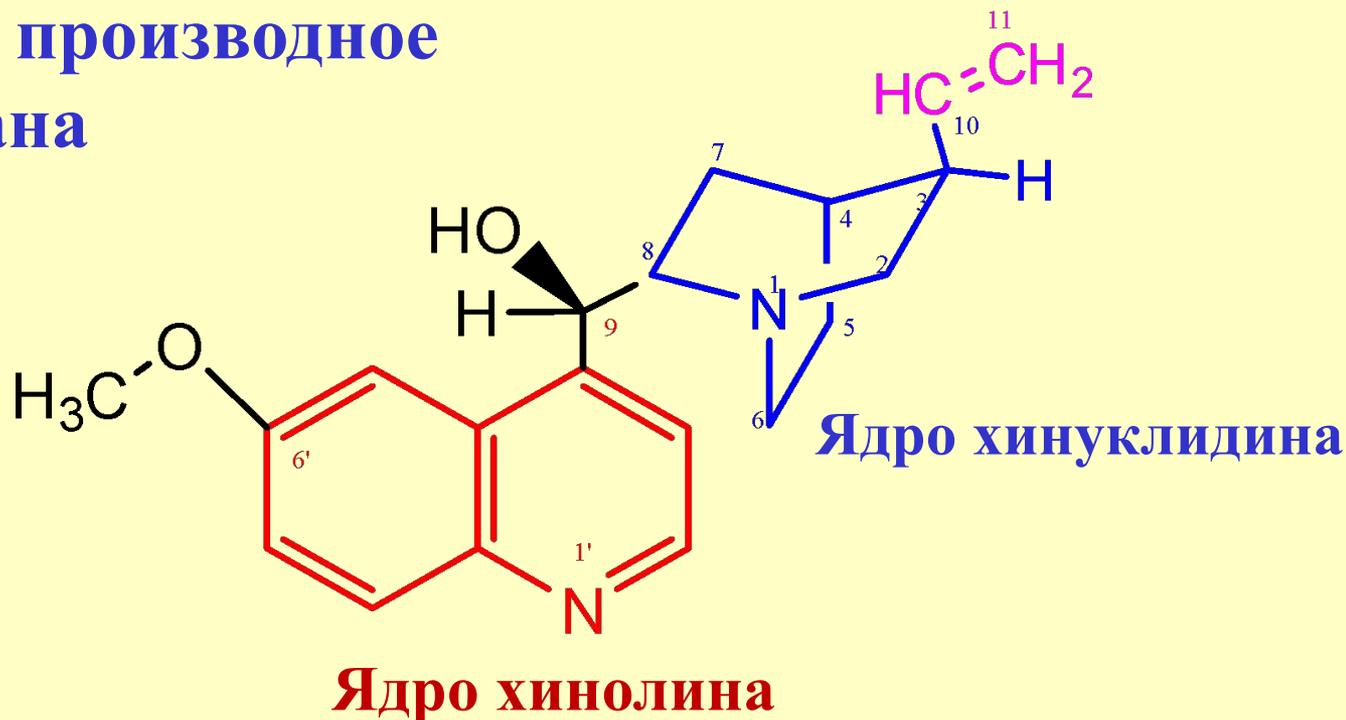
«Хина» (сумма алкалоидов) →

«Хинин» (основной алкалоид)

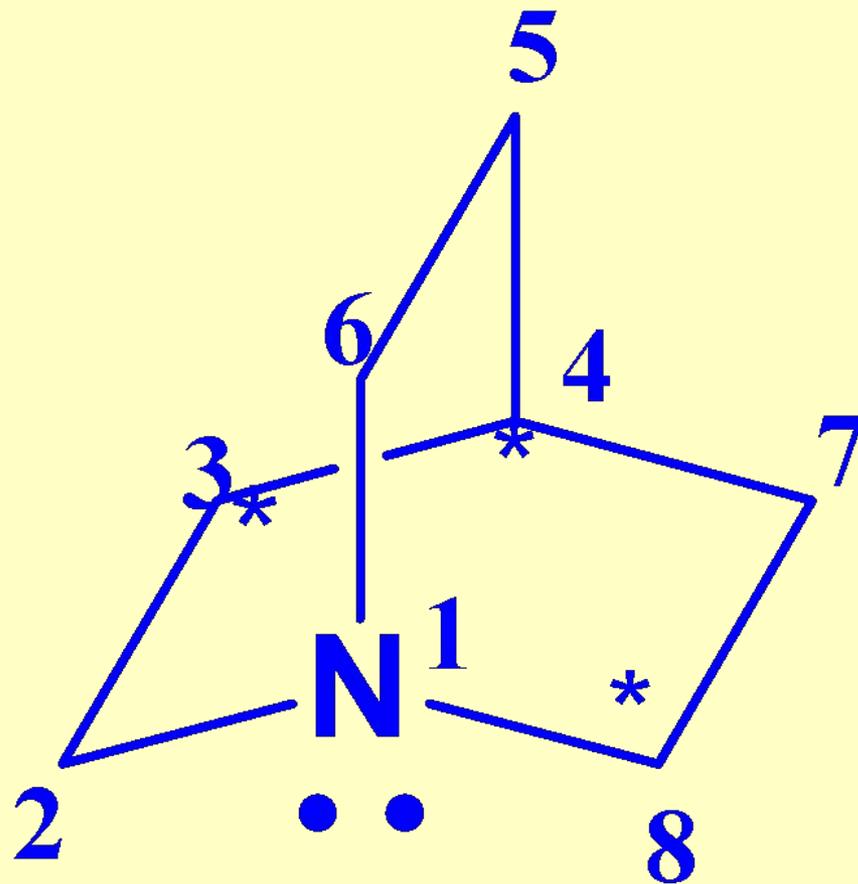
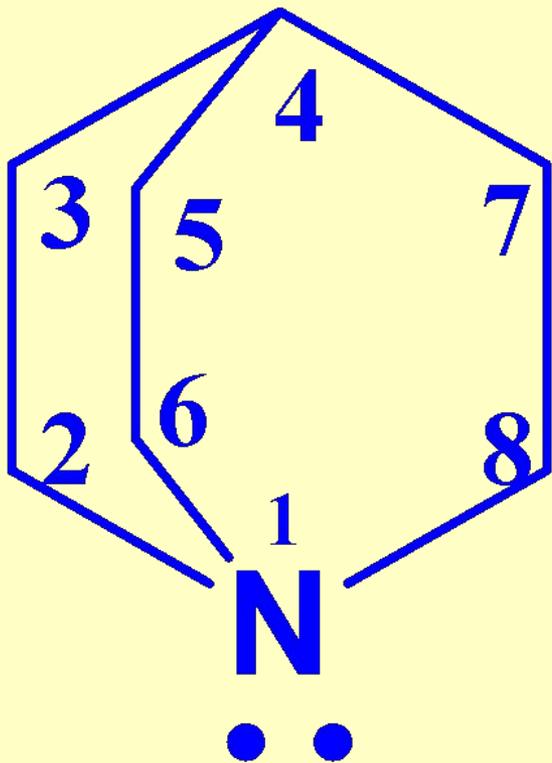
4. Алкалоиды группы хинолина

- Препарат «хина» - это Σ 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



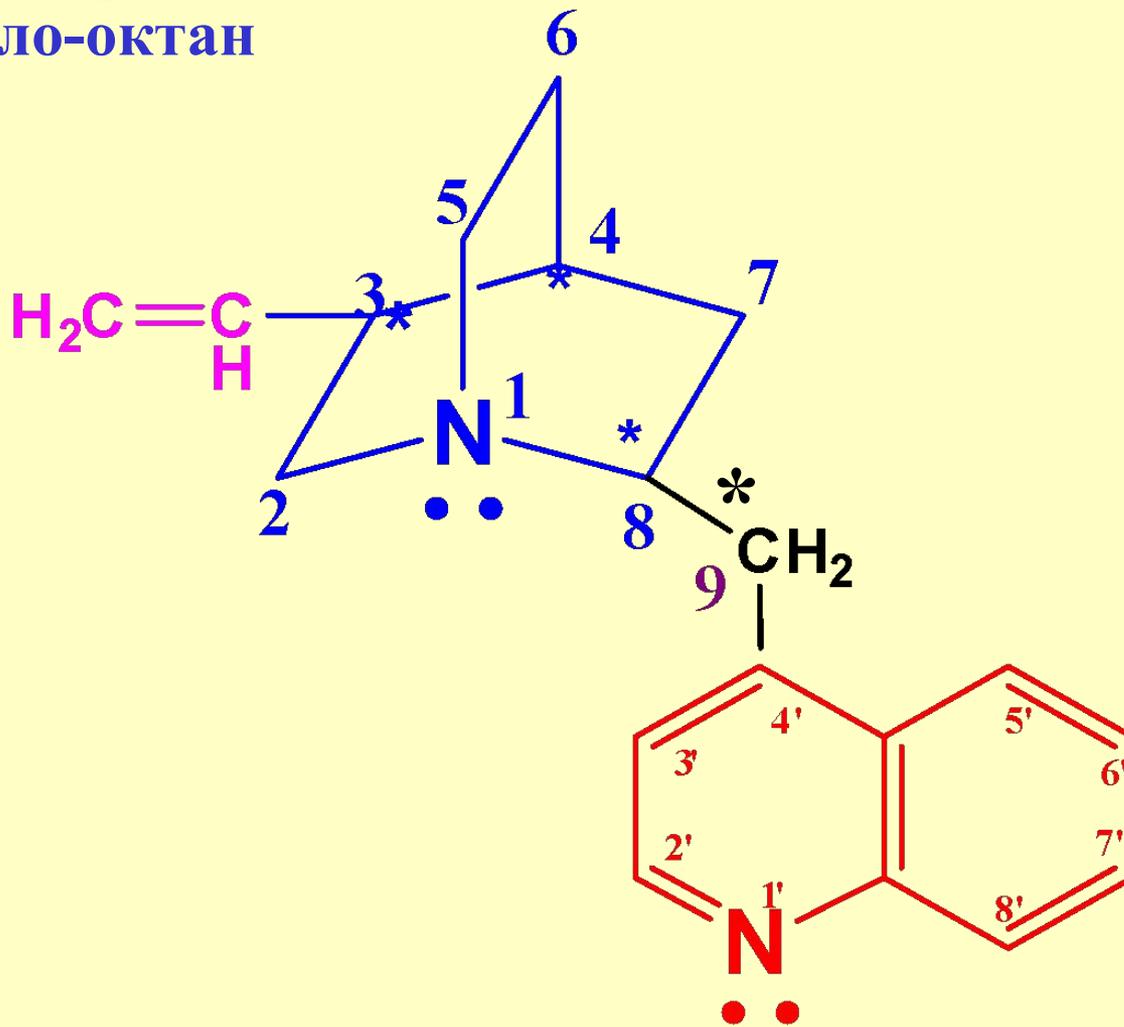
Хинуклидин - конденсированная система,
состоящая из двух пиперидиновых циклов

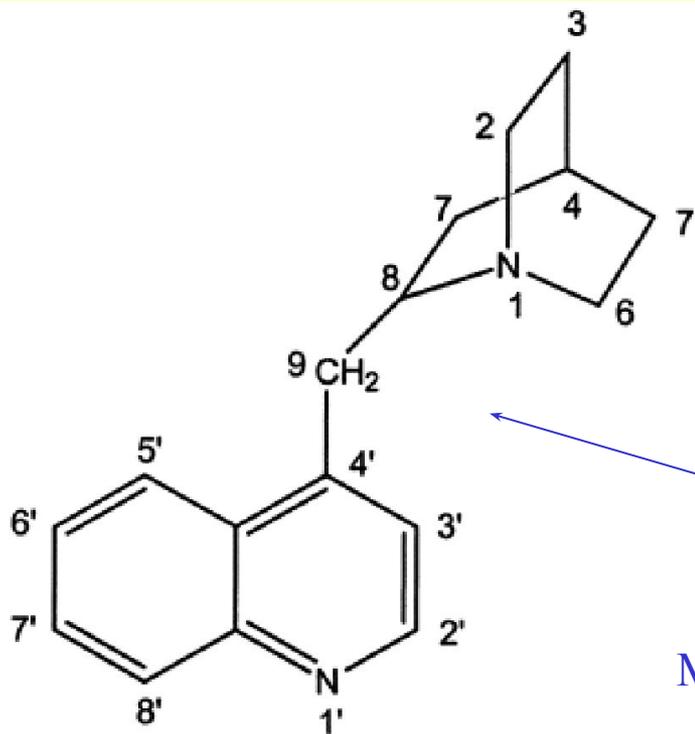


Цинхонан :



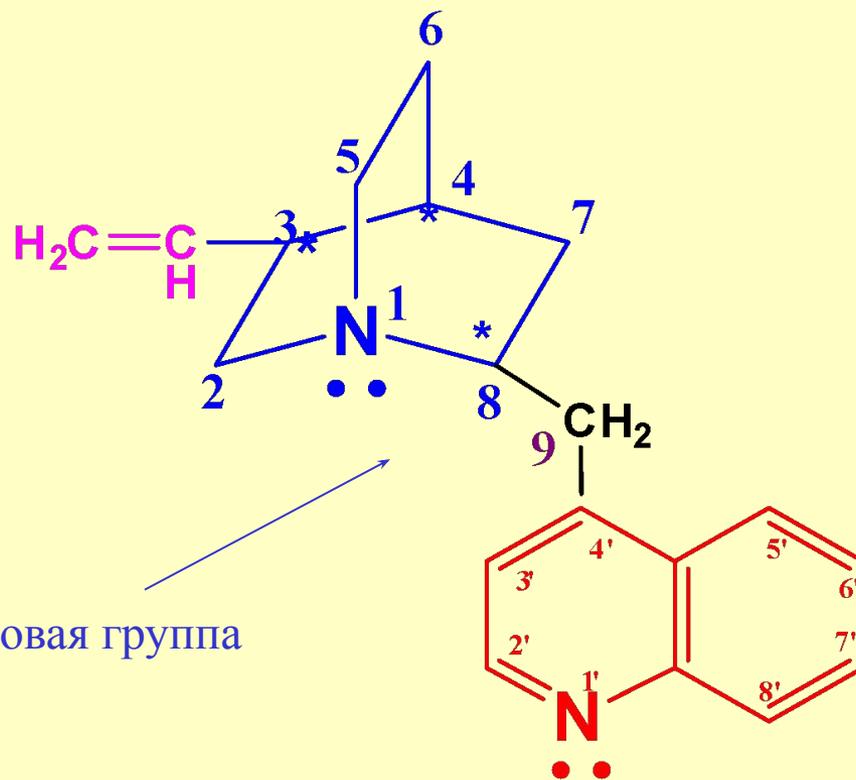
1-азобицикло-октан





Rubane

Rubane

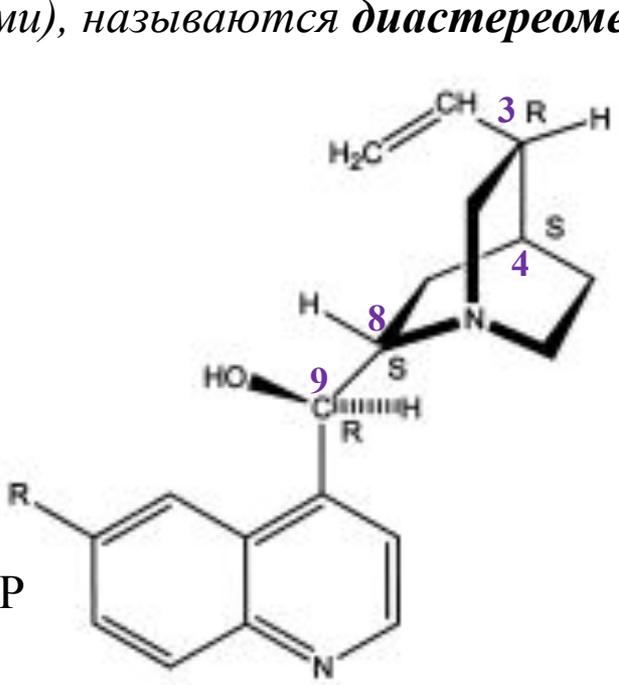


Цинхонан

Метиленовая группа

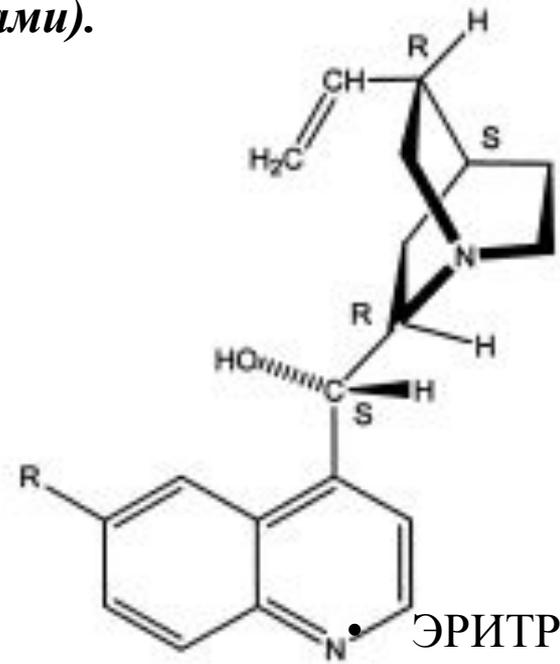
Стереоизомерия

- 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*).



ТРЕО-ИЗОМЕР

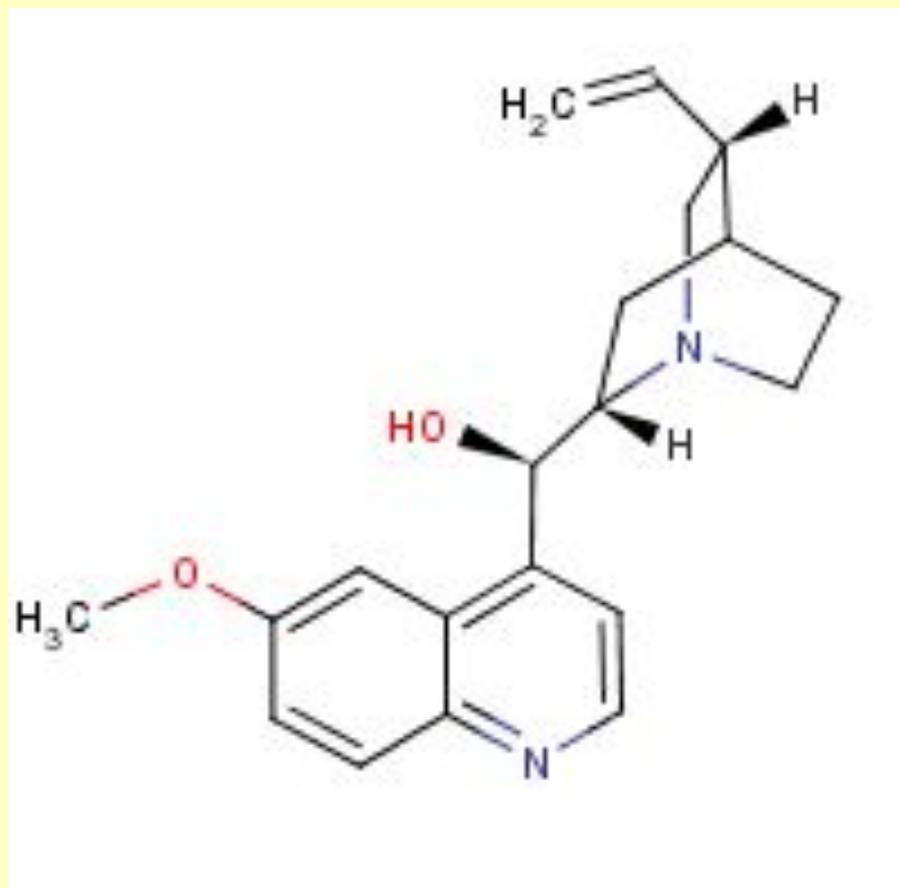
Quinine R = OCH₃
Cinchonidine R = H



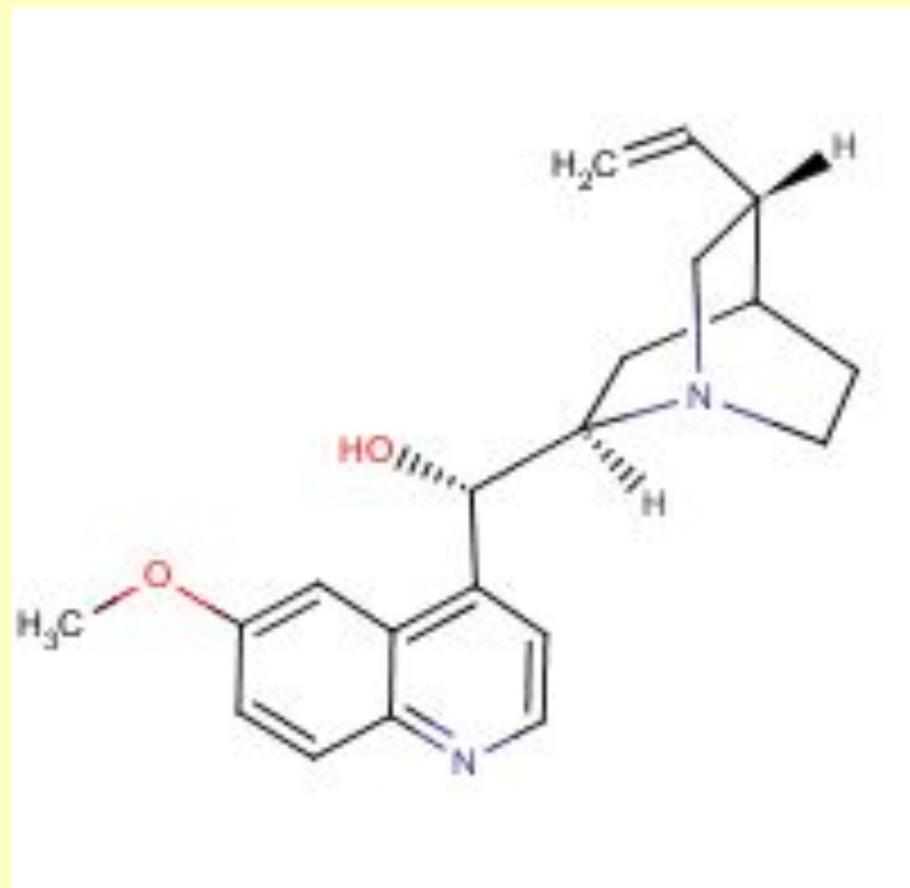
ЭРИТРО-ИЗОМЕР

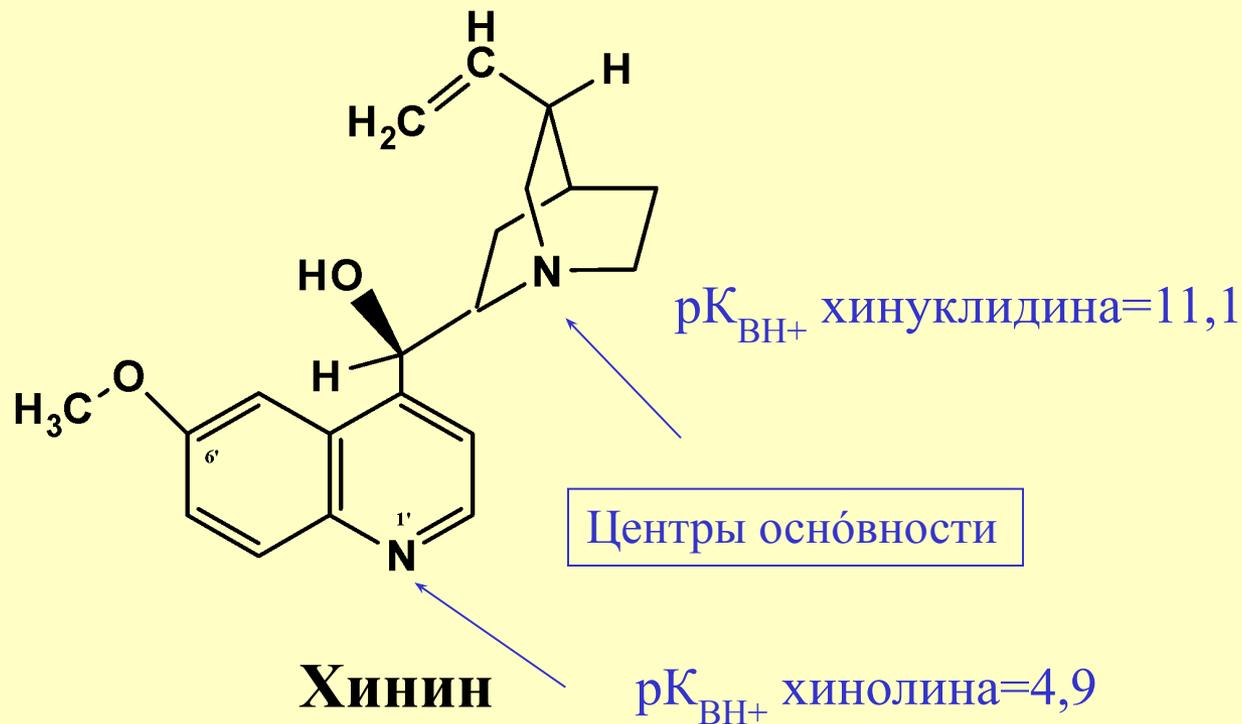
Quinidine R = OCH₃
Cinchonine R = H

ХИНИН



ХИНИДИН

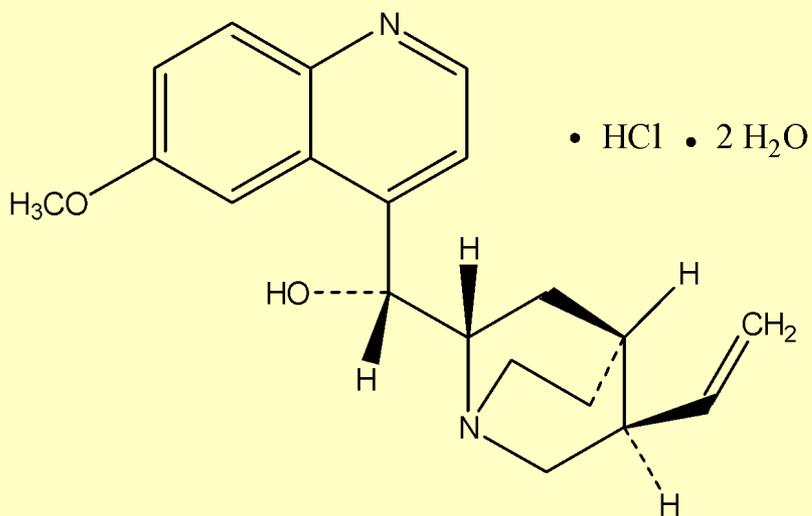




Азот хинуклидинового ядра –
более мощный основный центр

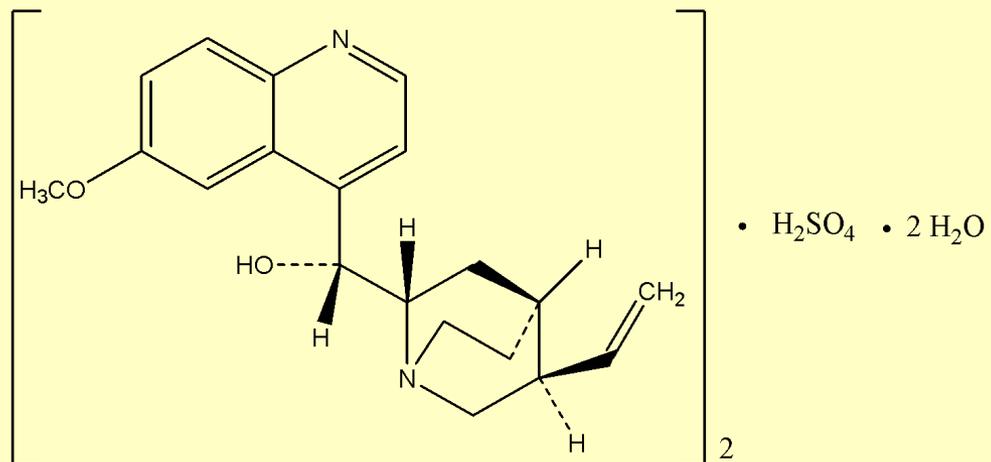
Хинин - двухкислотное основание,  образует два типа солей.

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.**

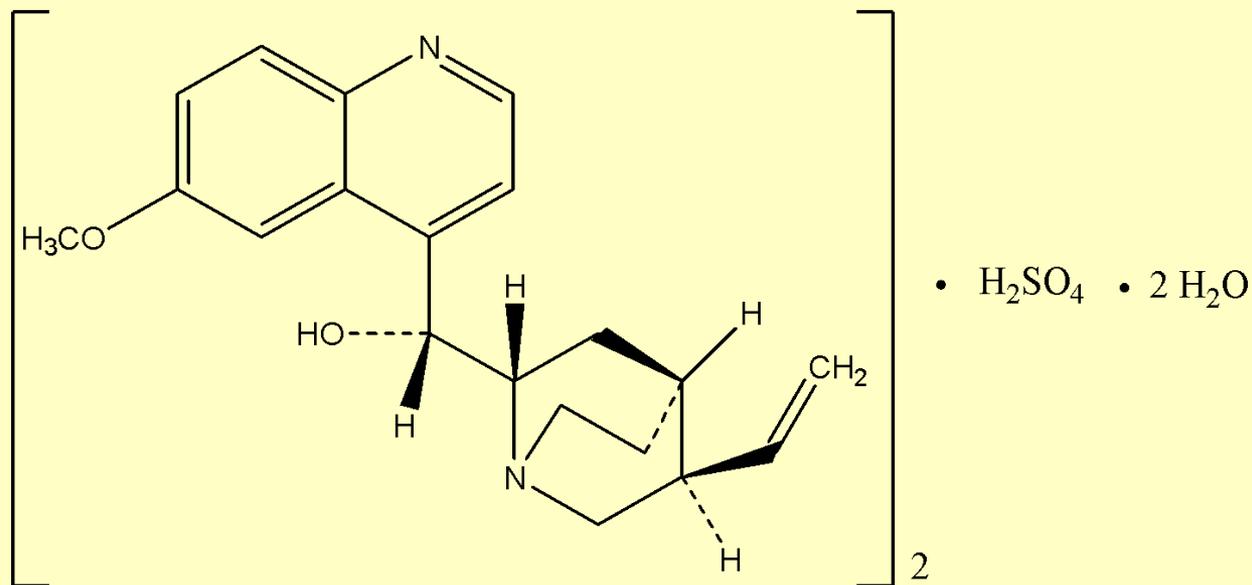
Белый или почти белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, умеренно растворим в кипящей воде и этаноле (96%).

Противомалярийное средство.

Хинина сульфат

Chinini sulfas

Противомалярийное средство

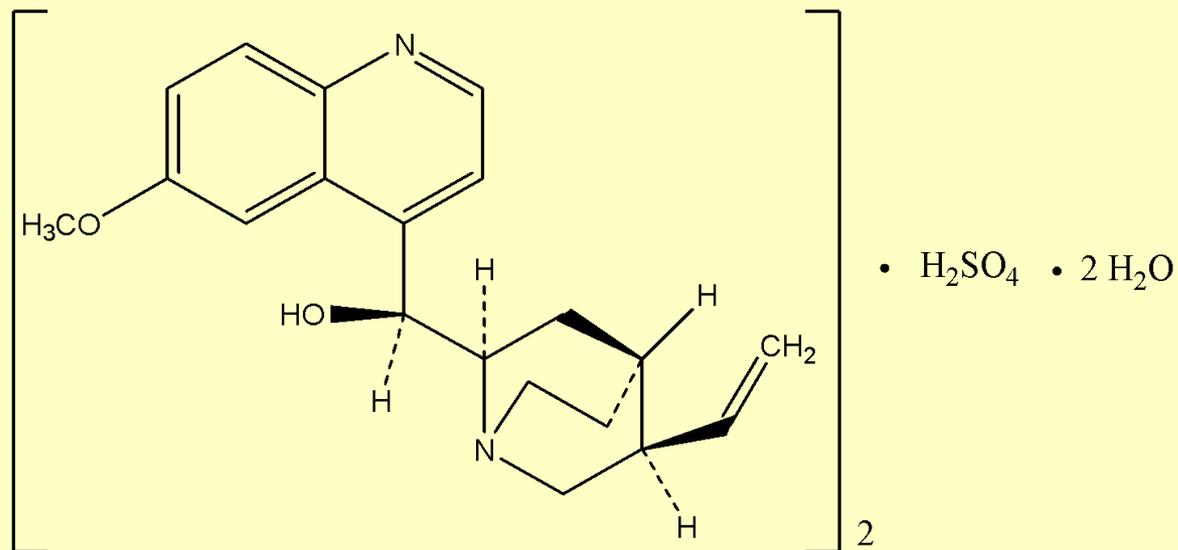


Хинидина сульфат

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.

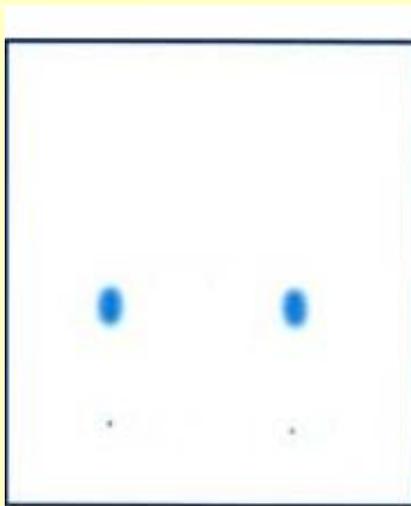


бис[(S)-[(2R,4S,5R)-5-этинил-1-азобицикло[2.2.2]окт-2-ил](6-метоксихинолин-4-ил)метанол] сульфат

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 Cl^- , SO_4^{2-}

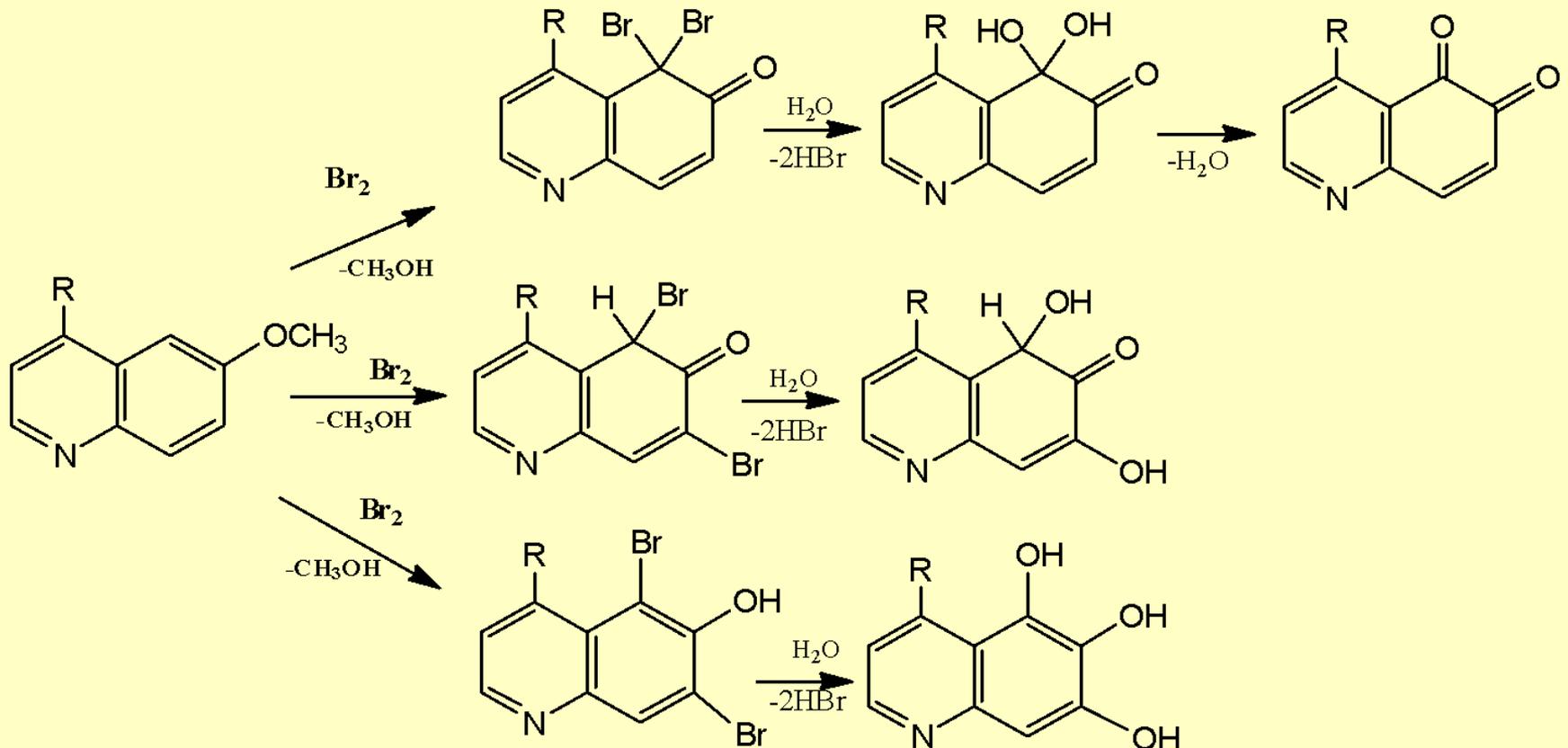
С: взаимодействие с раствором KI в I_2 (общеалкалоидный реактив) – в кислой среде выделяется осадок *коричневого цвета*. При нейтрализации раствором NaOH осадок растворяется.

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

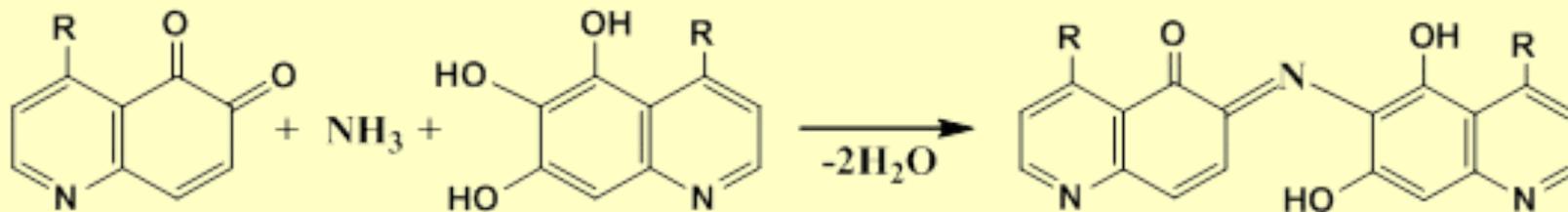
Талейохинная проба

- 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

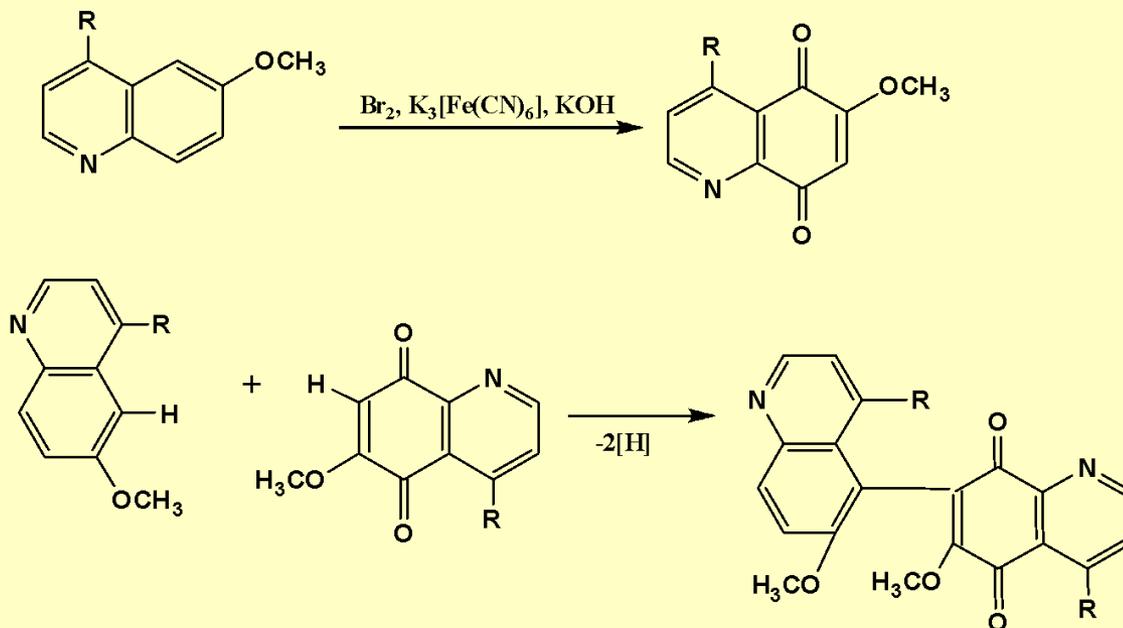


- Стадия 5 – конденсация с аммиаком



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 HClO_4 , определяя конец титрования потенциометрически:

II. Производные 8-гидроксихинолина -

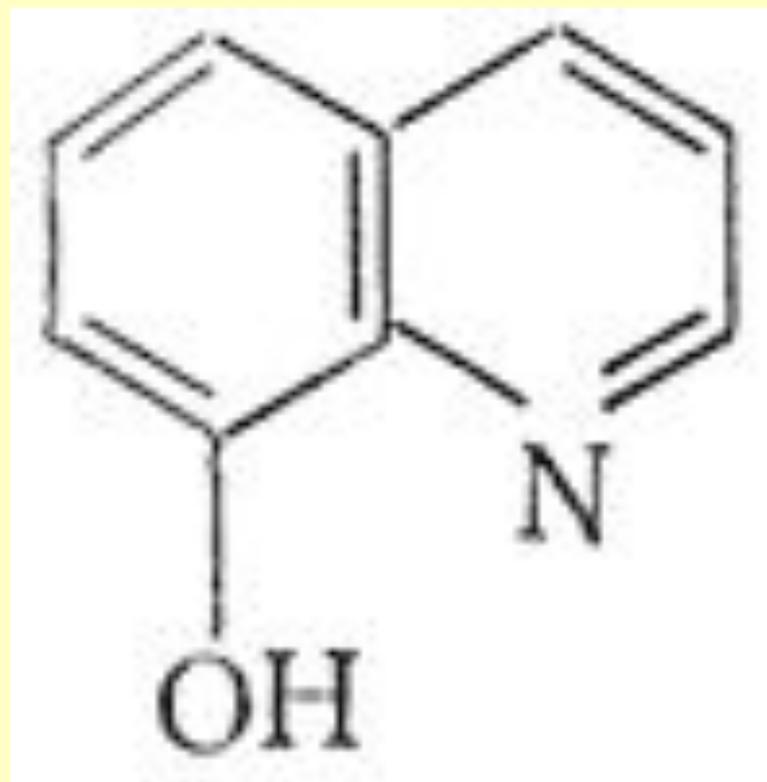
- многочисленная группа ЛС, обладающих антибактериальной, противопаразитарной и противогрибковой активностью:

• **Хинозол**

• **Хлорхинальдол**

• **Нитроксолин (5-НОК)**

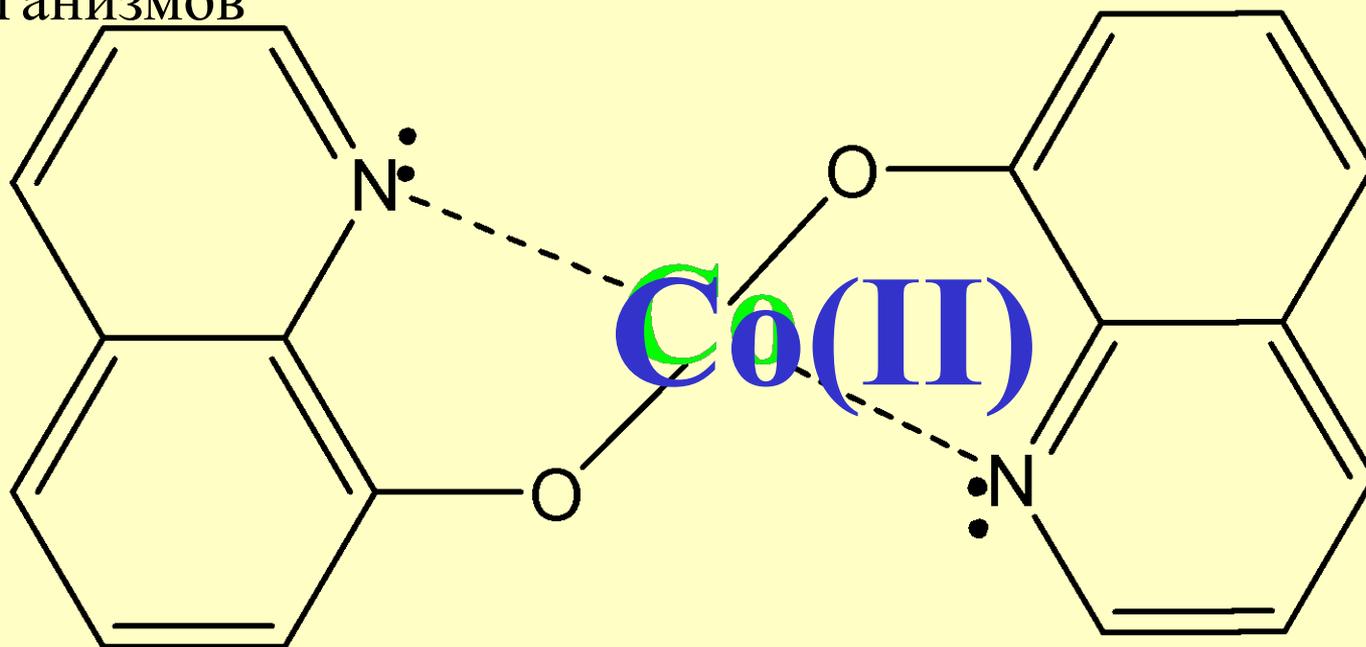
• **Энтеросептол**



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

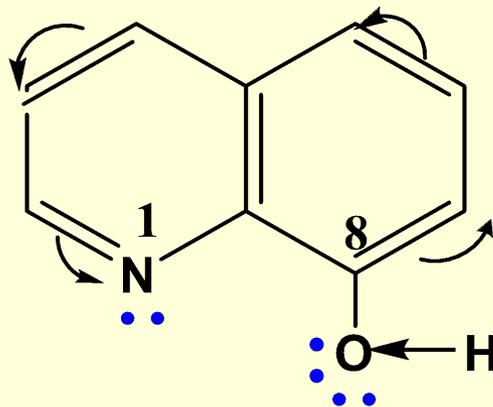


комплекс гидроксихинолина с ионом Co^{2+}

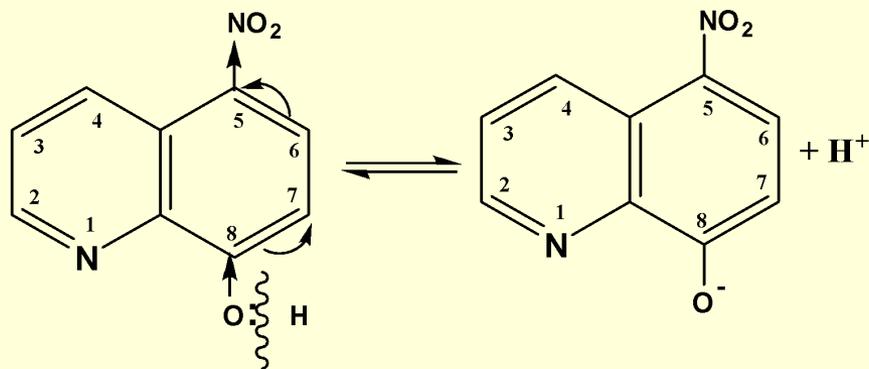
Химические свойства гидросихинолинов:

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

АМФОЛИТЫ

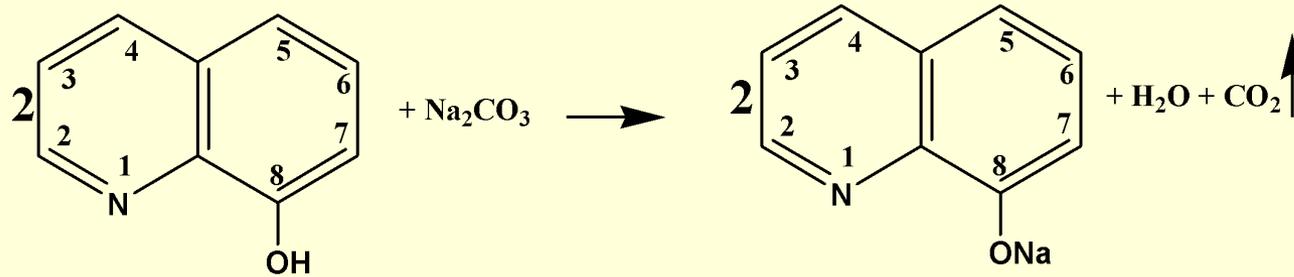


Однако, -ОН-кислотные свойства выражены сильнее, чем у простых фенолов, т.к. это обусловлено влиянием электроакцепторного заместителя – NO₂

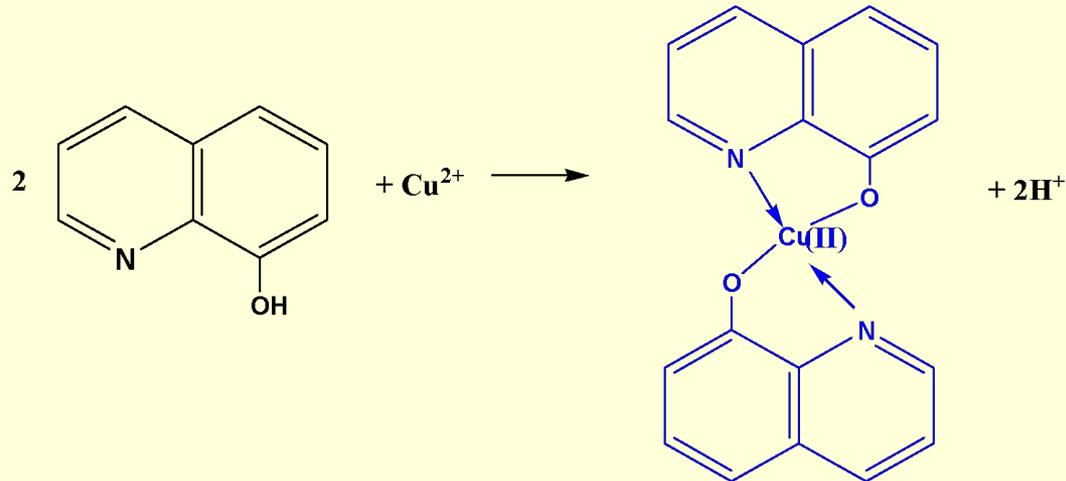


Влияние электроакцепторных атомов в молекулах 8-гидросихинолинов:

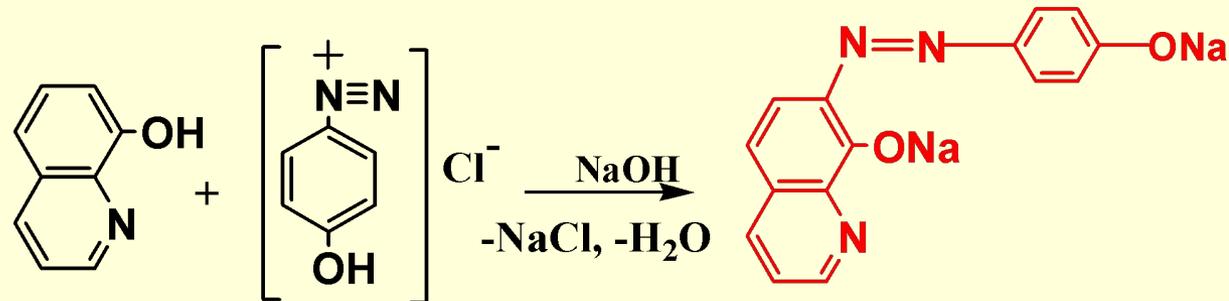
8-гидроксихинолин растворяется не только в щелочах, но и в карбонатах щелочных металлов:



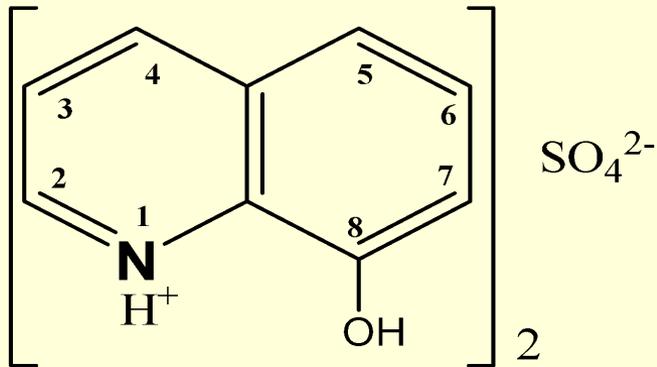
Комплексообразование → хелатные комплексы с Me(II)



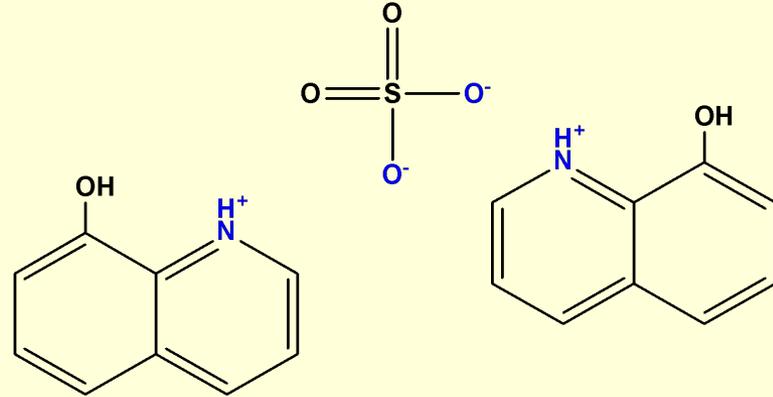
Азосочетание с образованием азокрасителя:



Хинозол/*Chinosolum*

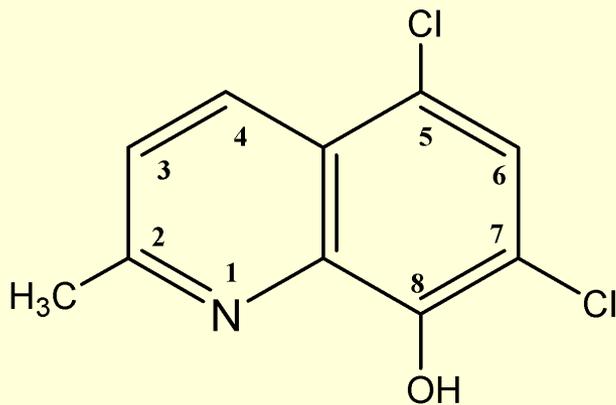


8-Гидроксихинолиний сульфат



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.

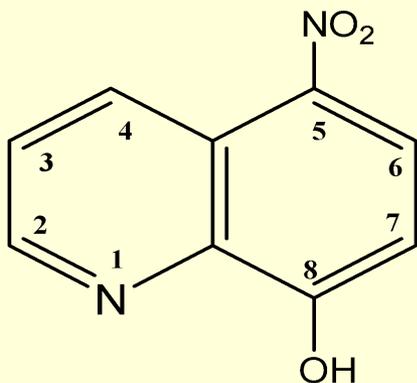
Хлорхинальдол/*Chlorquinaldol*



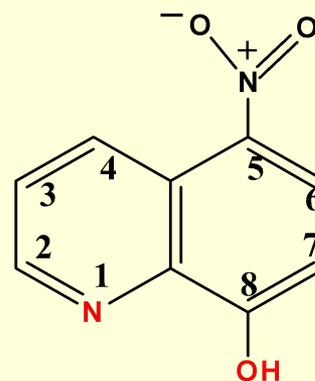
8-Гидрокси-5,7-дихлор-2-метил-хинолин

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

Нитроксолин/*Nitroxolinum*

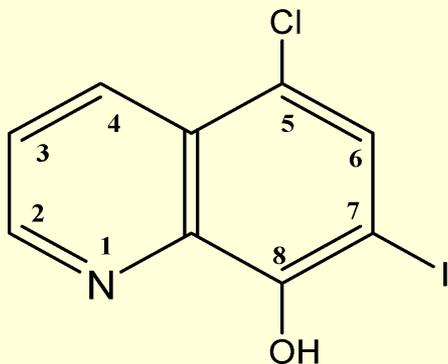


8-Гидрокси-5-нитрохинолин / 5-НОК



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*

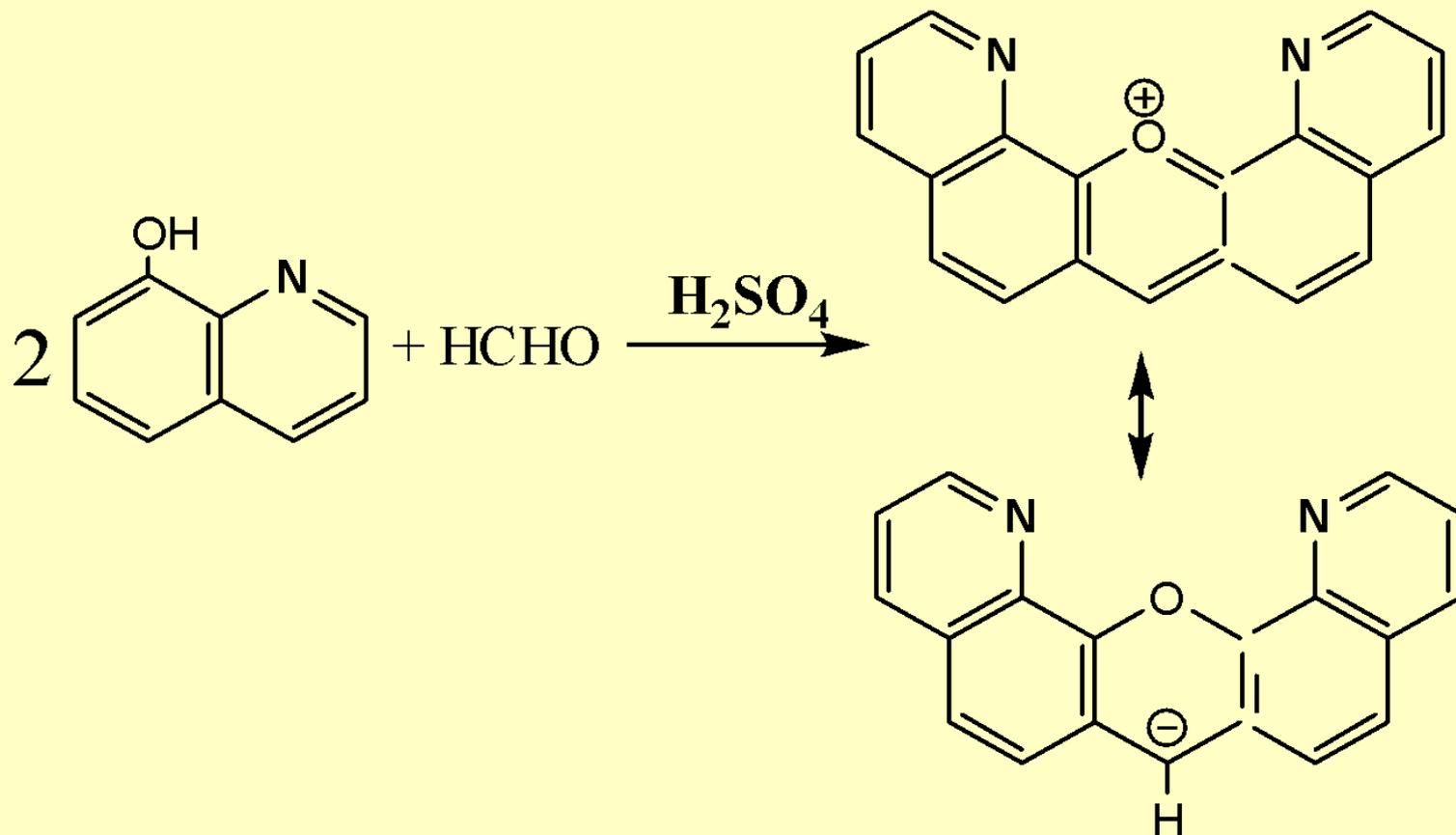


8-Гидрокси-7-йод-5-хлорхинолин

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

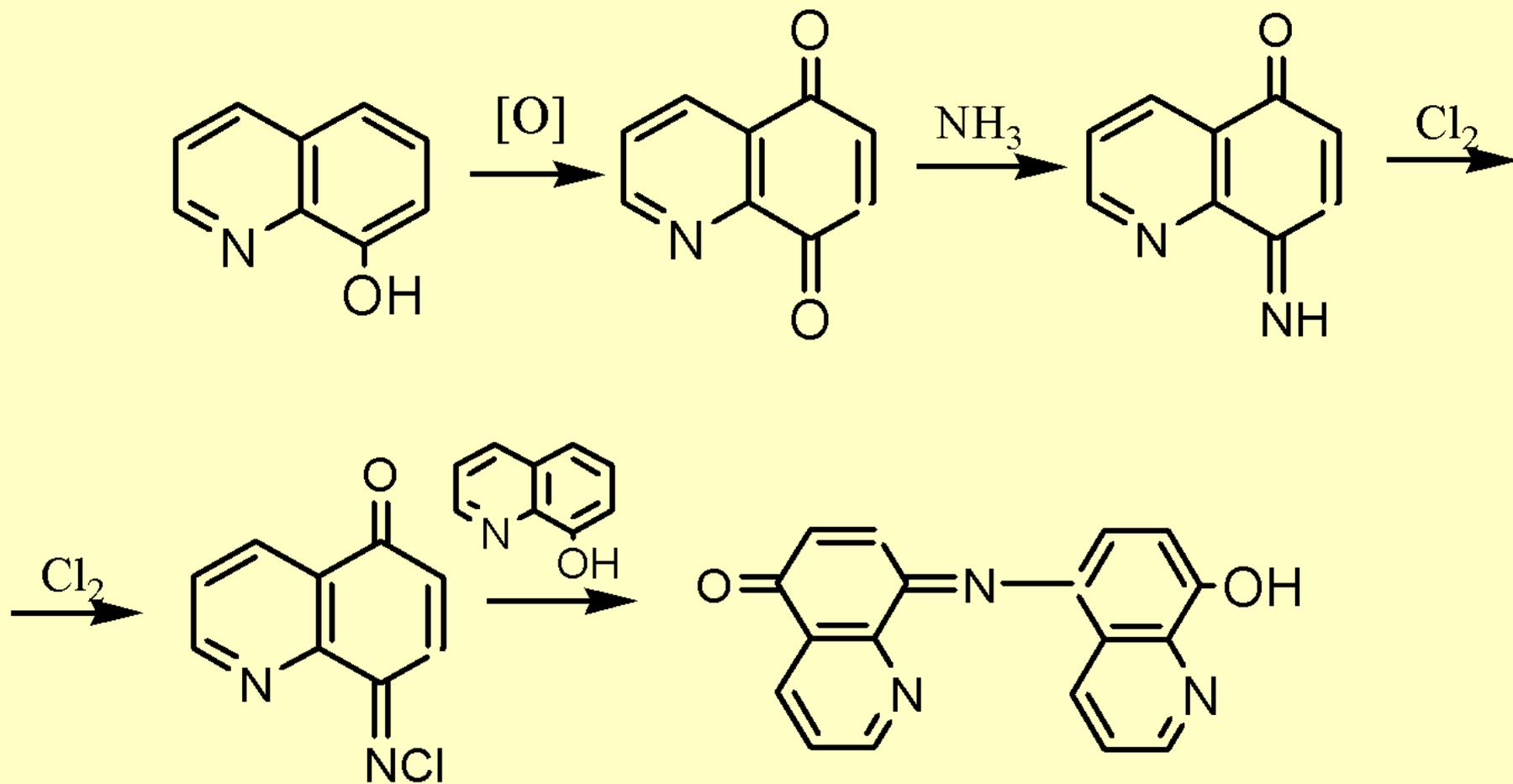
3. Образование ауринового красителя:

ионные мезомерные формы, содержащие хромогенные цепи
(фиолетовая окраска)

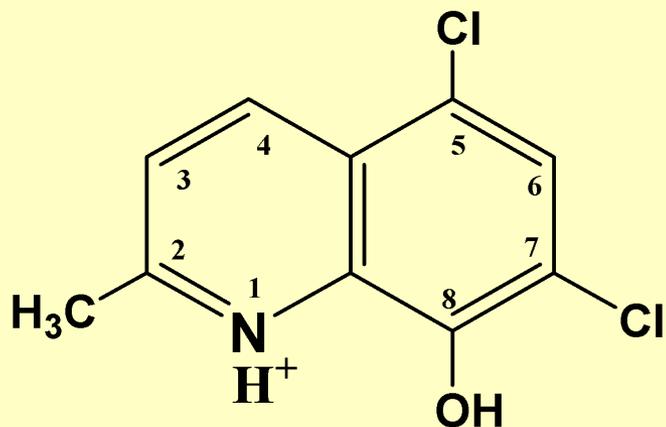


**В.Н. Аутерhoff Lehrbuch der Pharmazeutischen Chemie .-
Stuttgart 1994.-893.**

Индофеноловая реакция (окраска индофенола зависит от pH раствора)



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



Хлорхинальдол –

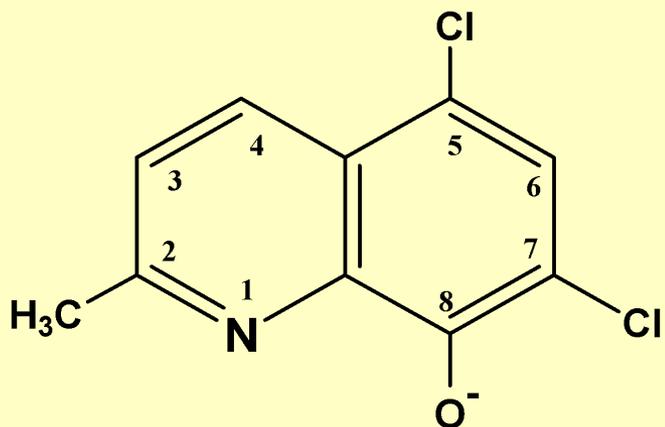
УФ-спектры поглощения

• в 0,5 моль/л р-ре HCl

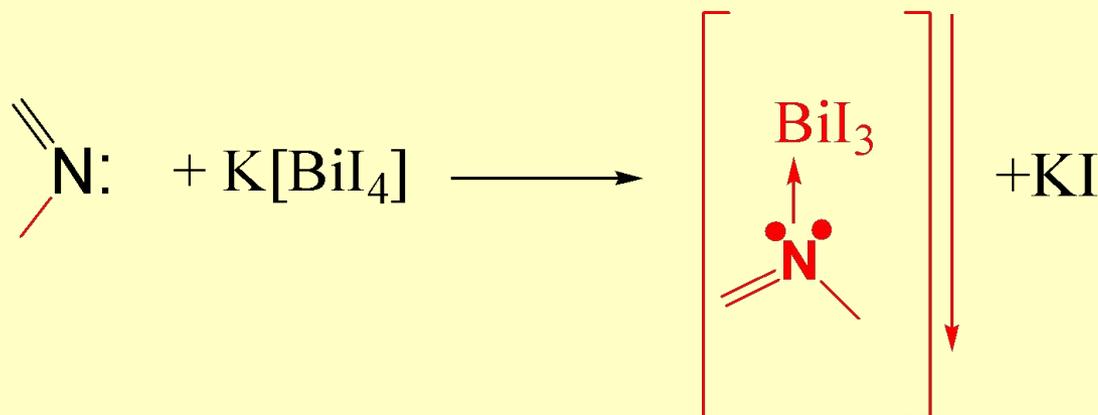
$\lambda_{\max} = 330$ и 357 нм

• в 0,5 моль/л р-ре NaOH

$\lambda_{\max} = 263$ нм.



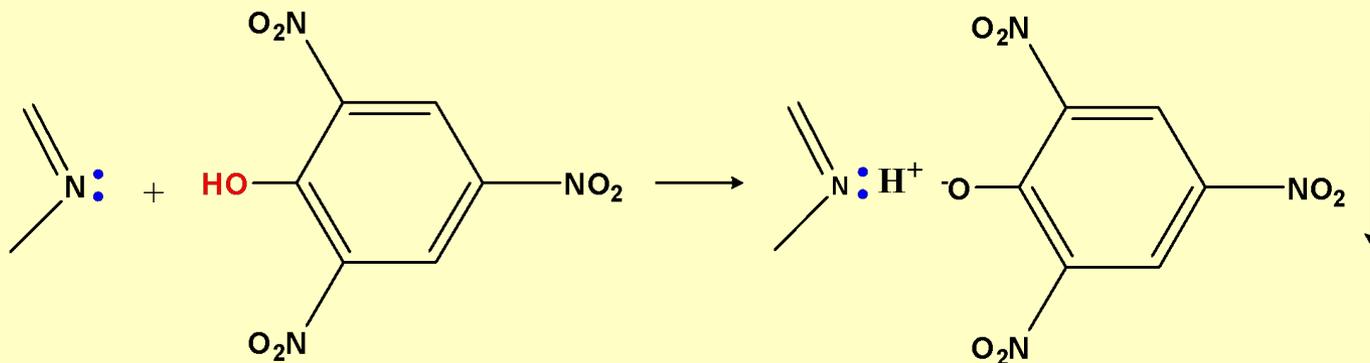
Реакции с осадительными (общееалкалоидными) реактивами



Реактив Драгендорфа-

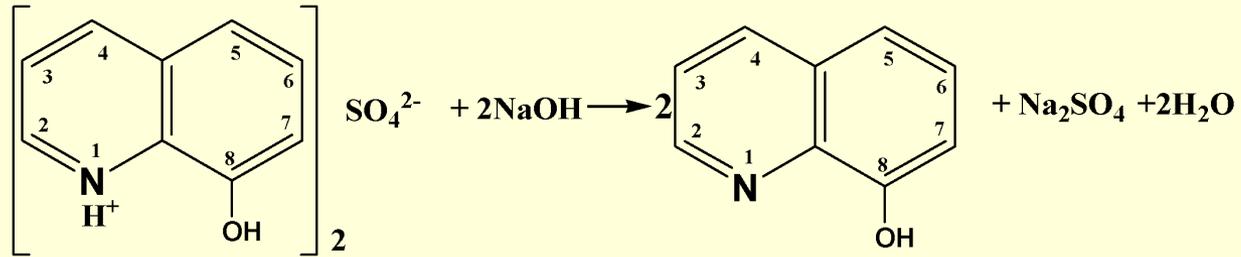
и др.

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

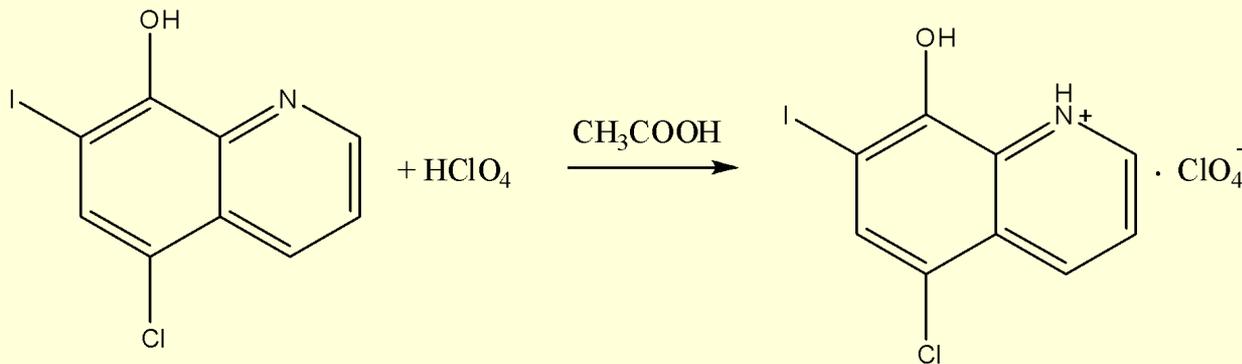


Количественное определение гидроксихинолинов

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



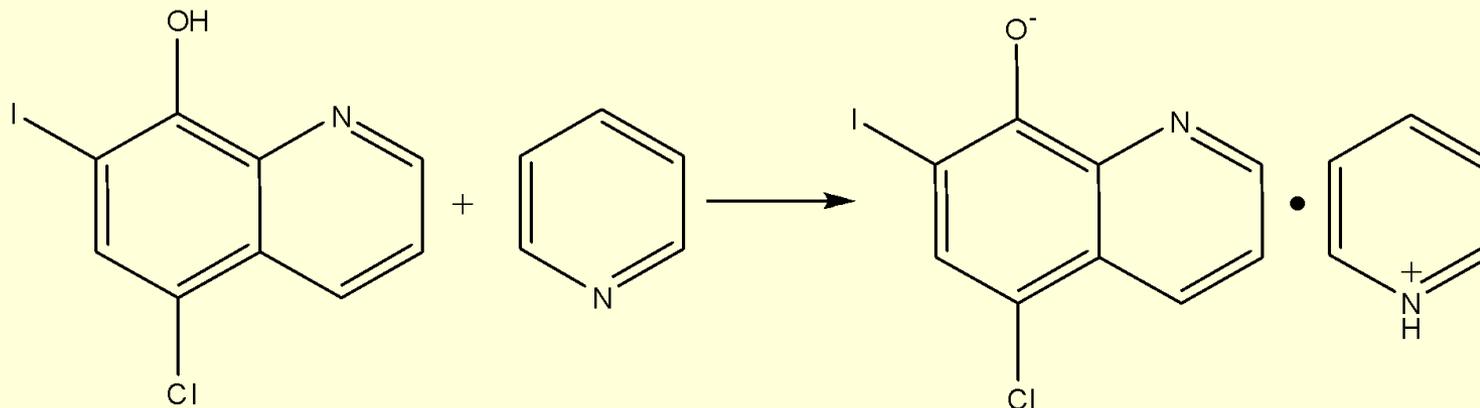
- Кисотно-основное титрование** в уксусно-кислой среде в присутствии уксусного ангидрида (титрант — 0,1 моль/л раствор HClO₄)



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

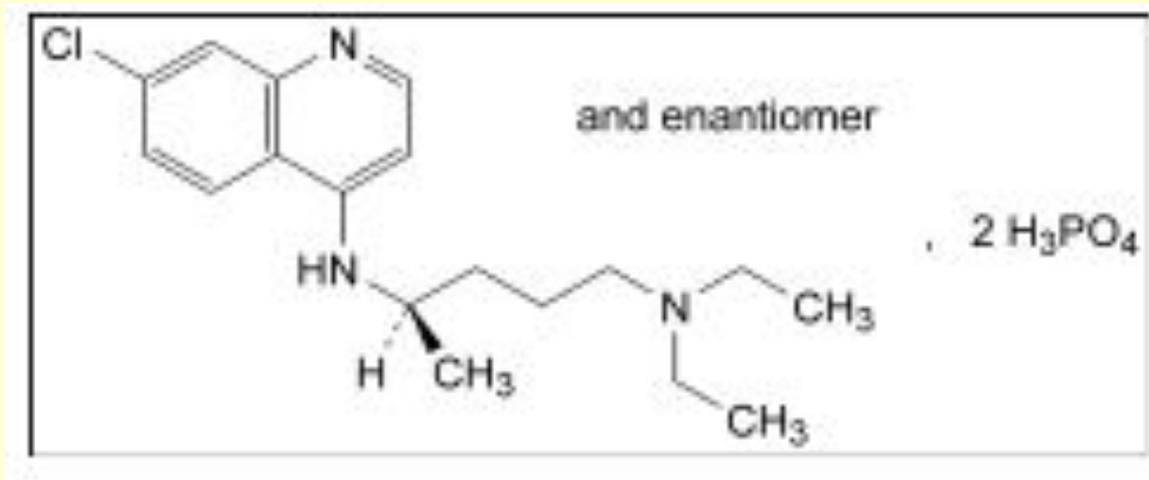
III. Производные 4-аминохинолина

Хлорохин, Гидроксихлорохин, Трихономацид

Фарм. Группа «Другие синтетические антибактериальные средства. Иммунодепрессанты»

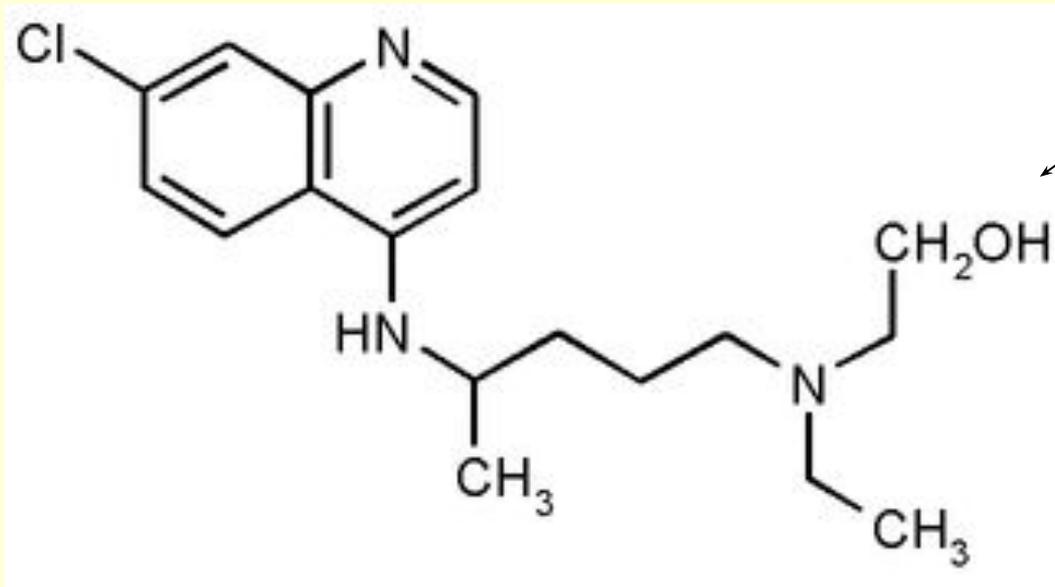
Применение: противопротозойное, противомаларийное, иммунодепрессивное, противовоспалительное.

Хлорохина фосфат/*Chloroquini phosphas*



*N*⁴-(7-хлорохинолин-4-ил)-*N*¹,*N*¹-диэтилпентан-1,4-диамин бис(дифосфат)

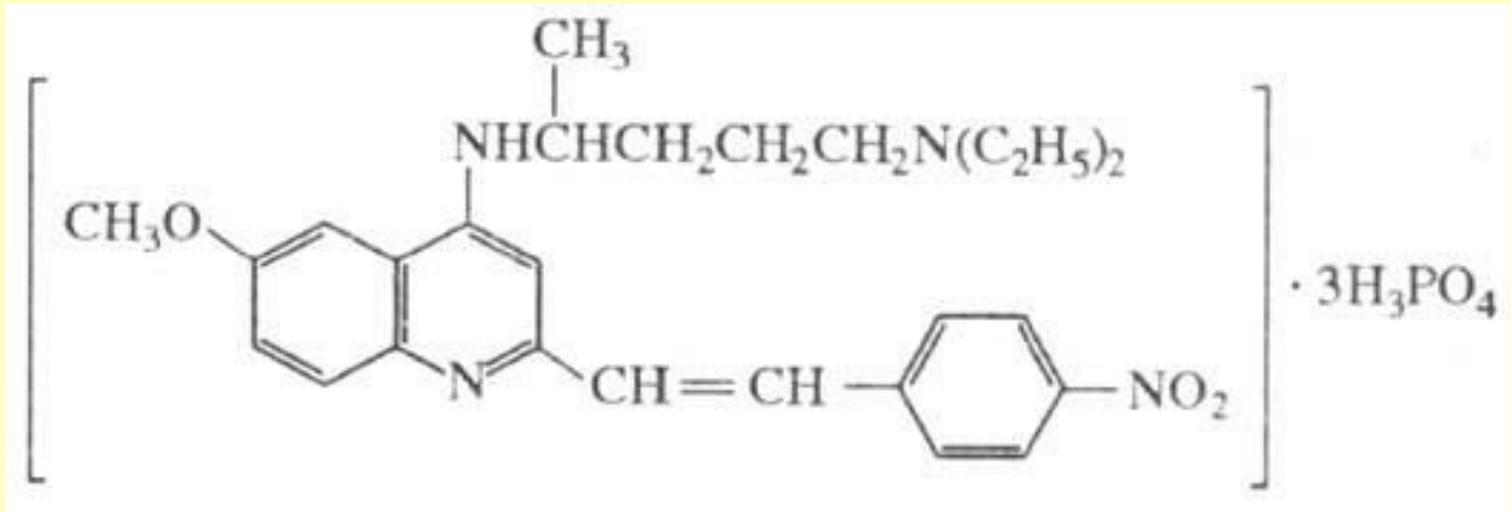
Гидроксихлорохин



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 $T_{пл} = 215^{\circ}\text{C}$.

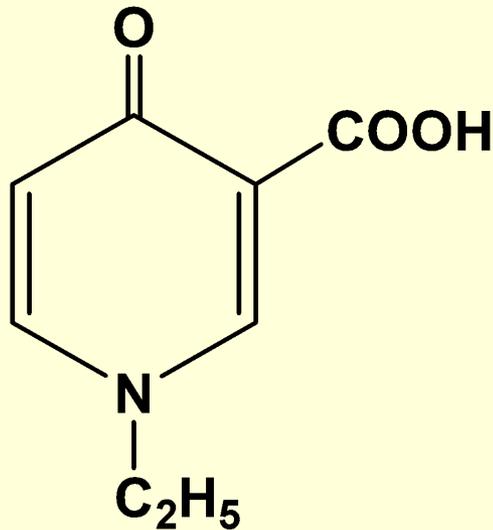
ИК-спектр раствора в хлороформе.

- 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**: $\lambda_{\max} = 257, 329$ 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)

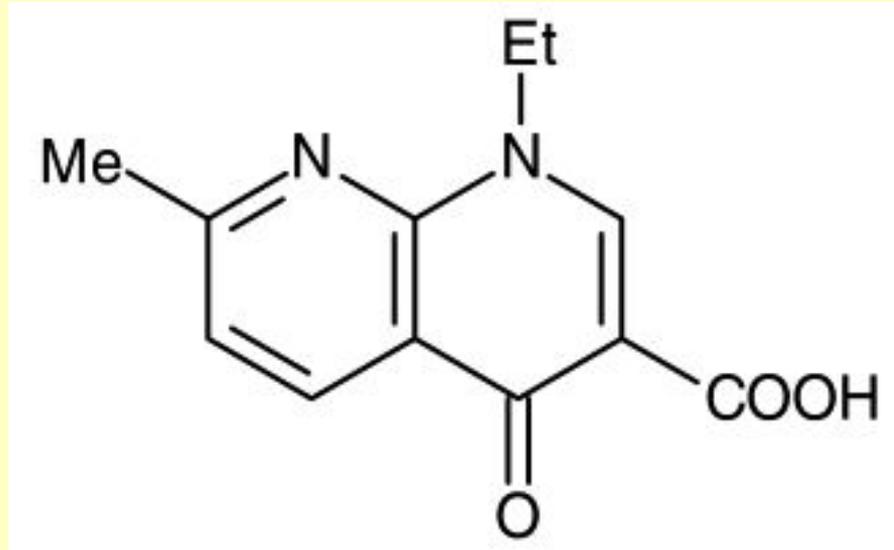
•**Левифлоксацин**
(Таваник)

•**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.

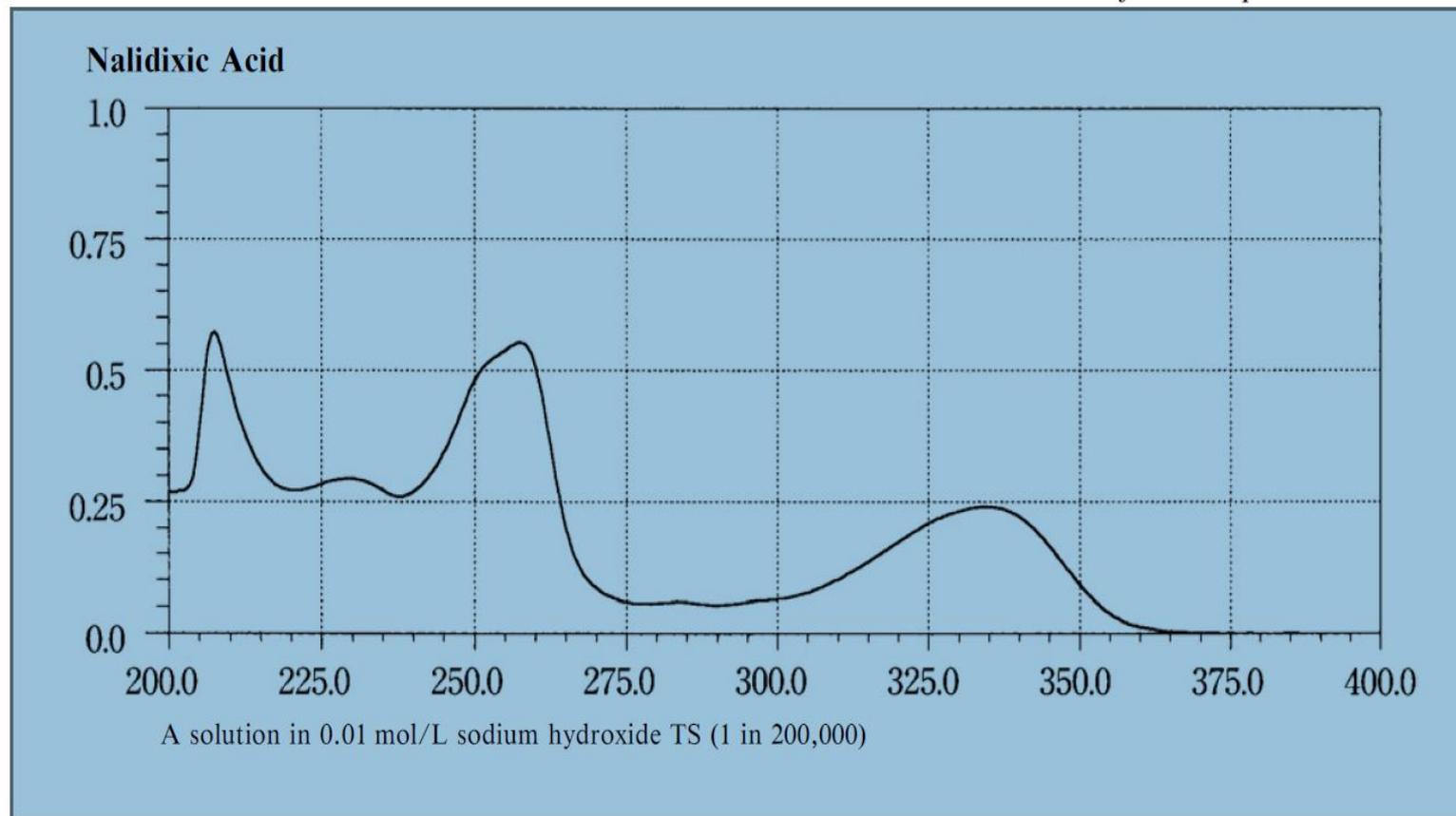
- Растворить 0,1 г субстанции в 2 мл HCl. Добавить 0,5 мл 10%

раствора β -нафтола в спирте. *Появляется оранжево-красная окраска.*

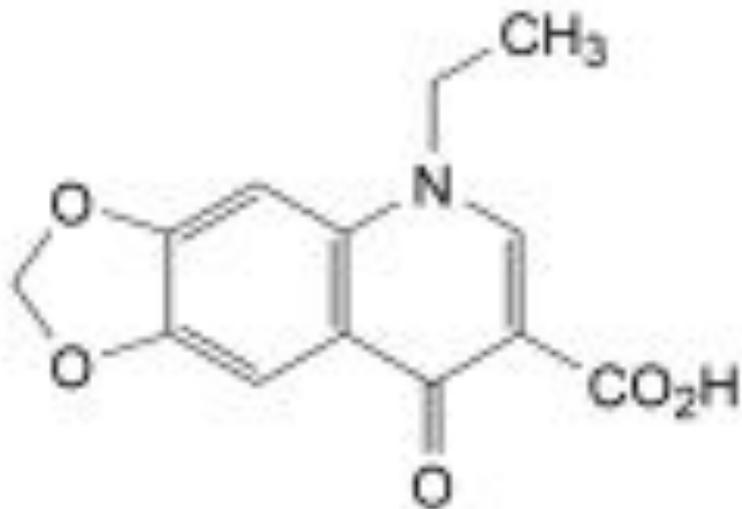
**УФ-спектрометрия: щелочной раствор Налидиксовой кислоты
поглощает при 215 нм и 258 нм и 333 нм
Отношение абсорбции при этих длинах волн
 $A(258)/A(334) = 2.2-2.4$.**

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

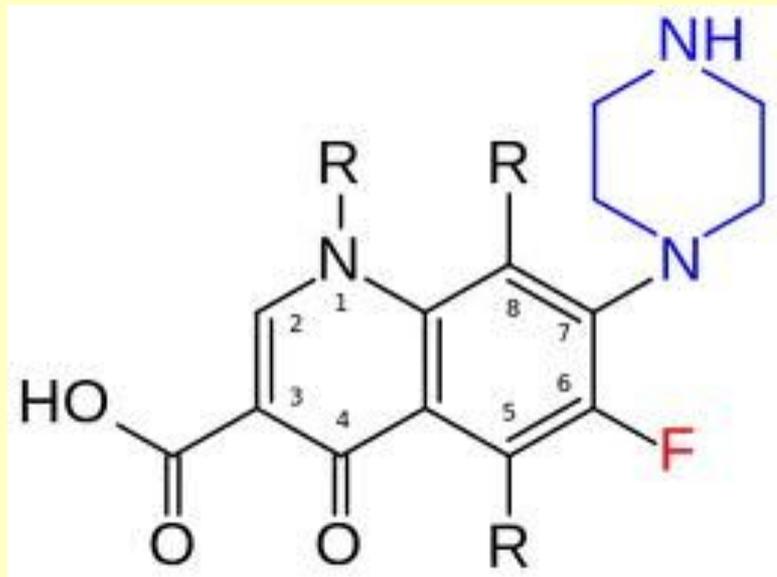
Количественное определение: алкалометрия в среде ДМФА
0,1 моль/л раствором $N(C_4H_9)_4OH$.

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



Фторхинолоны

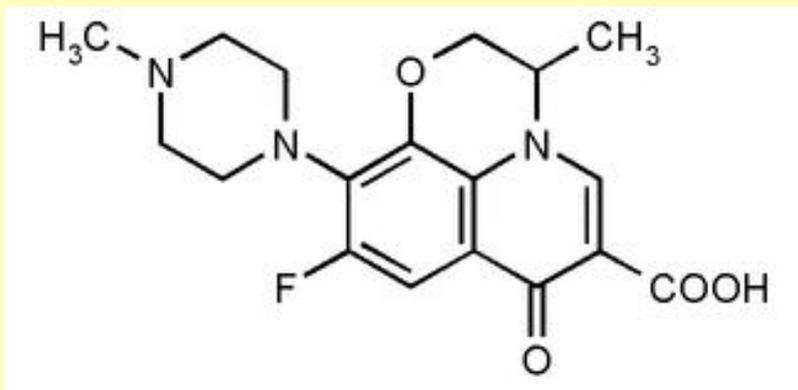
- – производные 4-хинолона, содержащие в положении С7 хинолинового ядра незамещенный или замещенный пиперазиновый цикл, а в положении С6 – атом F
- ЛС этой группы (Офлоксацин, Ципрофлоксацин, Ломефлоксацин, Норфлоксацин и др.) - бактерицидные средства, активные в отношении аэробных грамотрицательных 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-7H-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.

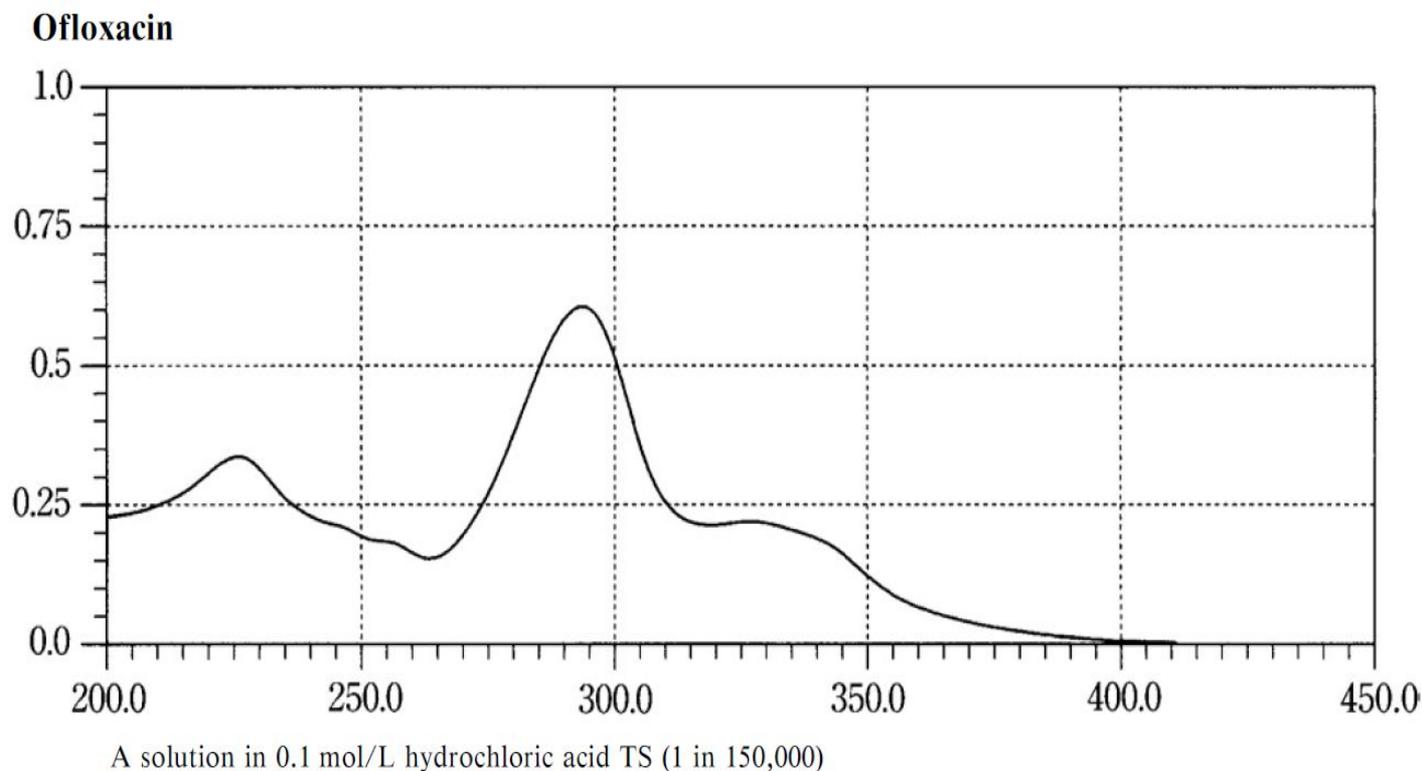
Подлинность: ИК-СФ (*Eu. Phr. 6,0*) , УФ-СФ (*JP IV*)

Чистота: α : $-0,10^0$ до $+0,10^0$

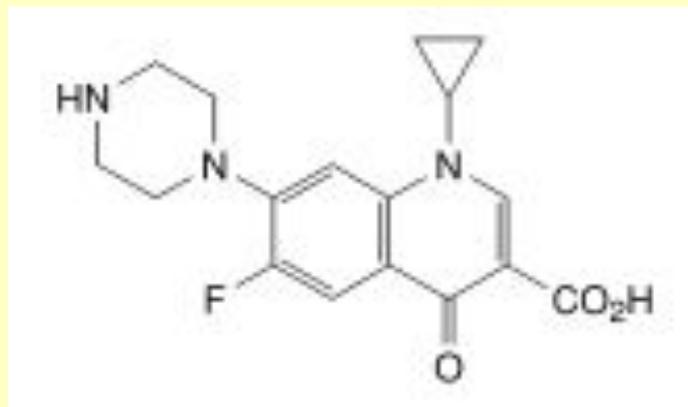
Количественное определение: титрование в среде CH_3COOH б/в 0,1 моль/л р-ом HClO_4

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.

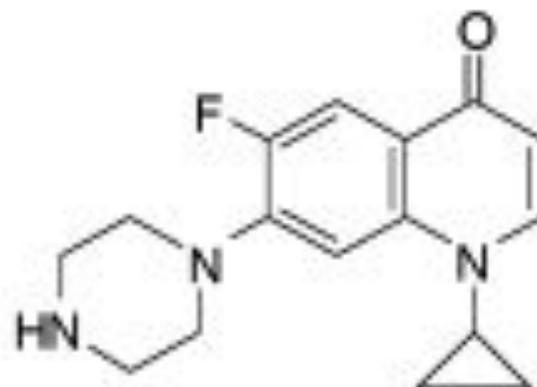
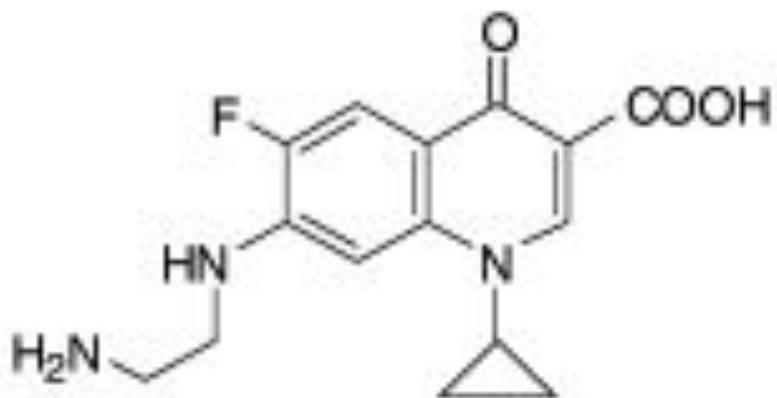
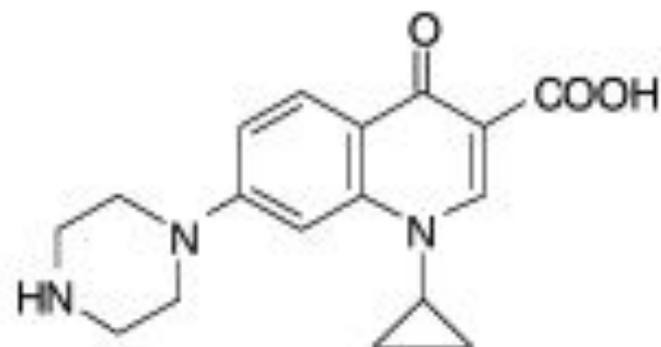
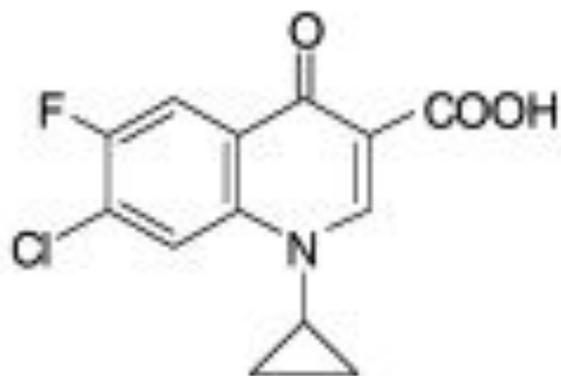
Подлинность: ИК-СФ (*Eu. Phr. 6,0*) Определение ионов Cl (в виде соли)

Количественное определение: титрование в среде CH₃COOH лед. 0,1 моль/л р-ом HClO₄

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