

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.
ГУРЕЕВА Е.С.

ХИНОЛИНЫ

V курс IX семестр
Занятие 2

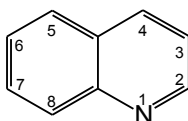
Волгоград, 2023
Дисциплина

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

V курс IX СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 2

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

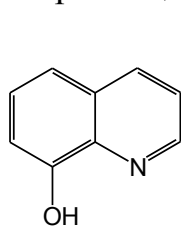
Хинолин представляет собой конденсированную систему, образованную ароматическим бензольным ядром и пиридиновым циклом:



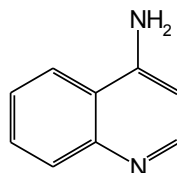
Впервые хинолин выделен в 1834 г. из каменноугольной смолы, а несколько позже А.М.Бутлеровым и А.Н.Вышнеградским было доказано наличие его в молекуле хинина. Это послужило толчком для исследований в области создания противомаларийных средств в ряду производных хинолина.

Алкалоиды хинной корки, в т.ч. применяемые в качестве лекарственных веществ. Важнейшим природным источником получения производных хинолина является хинная корка, содержащая 24 алкалоида (2–15%). Получают хинную корку от различных видов хинного дерева (*Cinchona*), произрастающих в Южной Америке и культивируемых на острове Ява. Хинная корка известна как противомаларийное средство с начала XVII в. Содержащиеся в ней вещества были исследованы проф. Харьковского университета Ф.И.Гизе в 1814 г. В 1820 г. французскими учеными Пельтье и Кавенту из хинной корки выделен хинин и другие алкалоиды. Химическая структура хинина выяснена в 1907 г., а полный синтез осуществлен в 1945 г. американскими учеными Вудвордом и Дерингом.

Исследование связи между химическим строением и фармакологическим действием различных соединений привело к получению активных антипротозойных и иммунодепрессивных средств среди производных 4-аминохинолина и эффективных антибактериальных лекарственных веществ производных 8-оксихинолина:



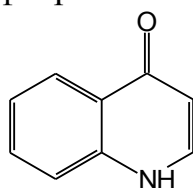
8-оксихинолин



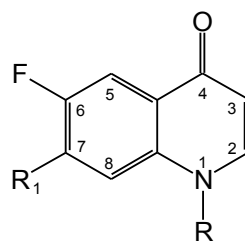
4-аминохиноли

Крупным достижением последних двух десятилетий явилось создание новых эффективных синтетических антибактериальных лекарственных веществ производных хинолона-4 — *фторхинолонов*. Особенность их

химической структуры — наличие в положении 4 хинолинового ядра оксогруппы и атома фтора в положении 6:



хинолон-4



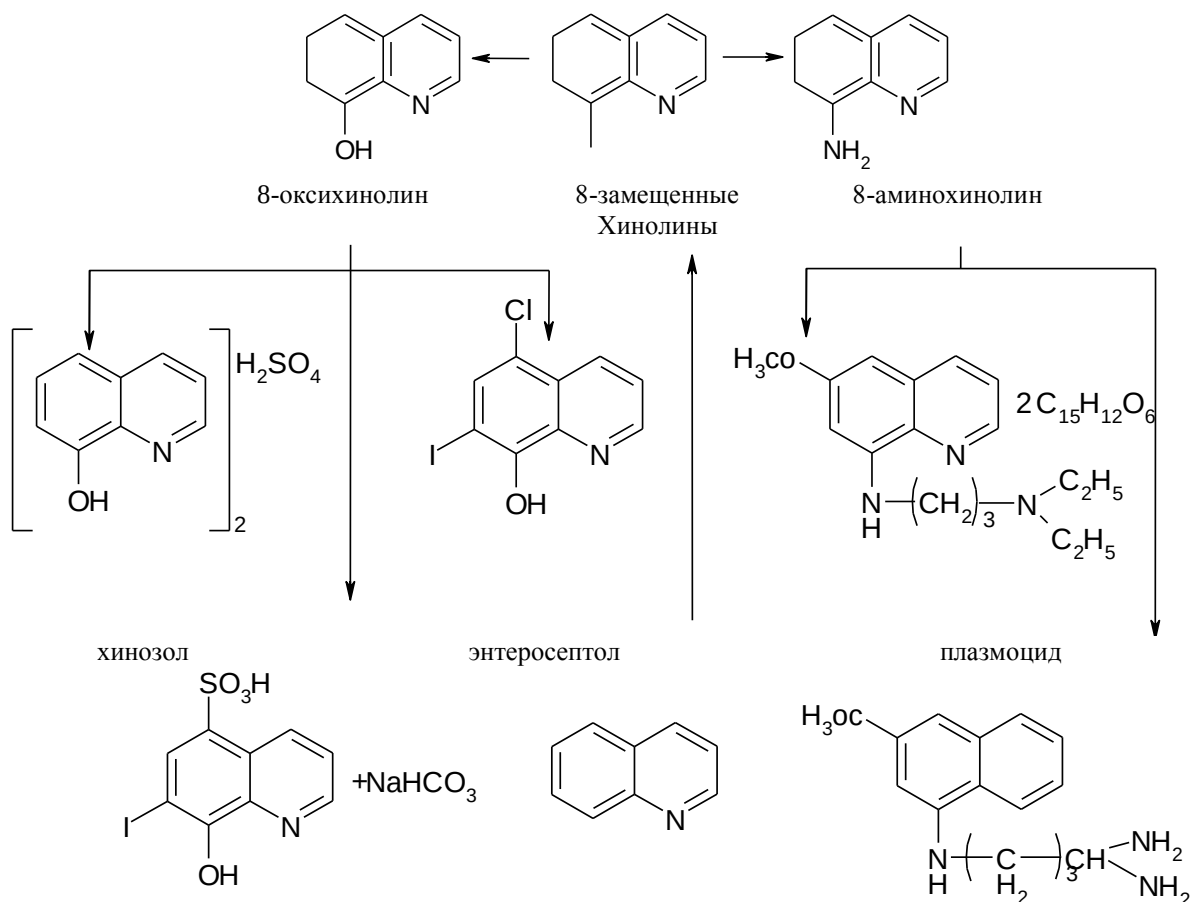
фторхинолоны

В положении 3 они имеют карбоксильную группу, а в положении 7 (R_1) - пиперазиновый цикл.

Алкалоиды, производные хинолина

Из множества производных хинолина, представляющих интерес для медицины, можно выделить две основные группы: 8-замещенные и 4-замещенные хинолина, которые в свою очередь делятся на подгруппы: производные 8-оксихинолина и 8-аминохинолина, производные 4-хинолинкарбоновой кислоты и 4-аминохинолина.

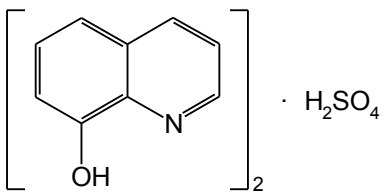
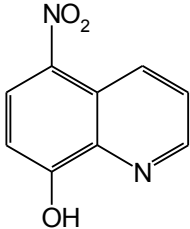
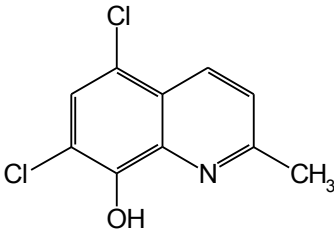
Наглядно это показано на следующей схеме:



ПРОИЗВОДНЫЕ 8-ОКСИХИНОЛИНА

В качестве антисептических средств применяют
хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол.

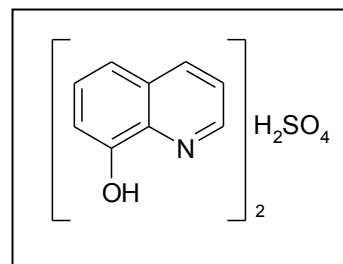
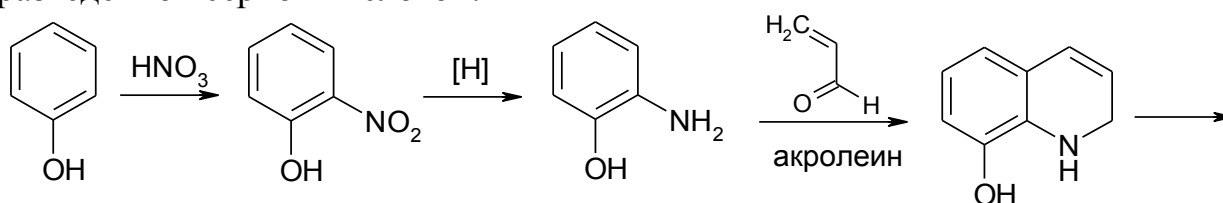
Свойства производных 8-оксихинолина

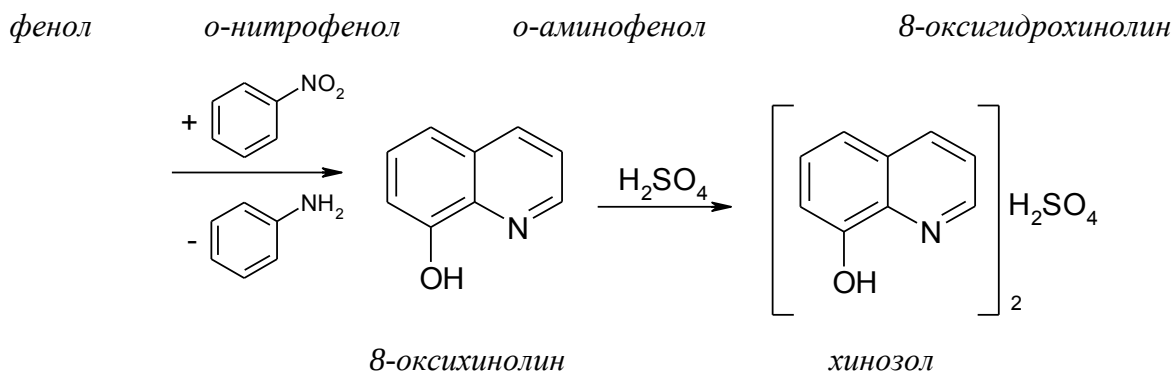
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chinosolum — хинозол	 8-оксихинолина сульфат	Мелкокристаллический порошок лимонно-желтого цвета, своеобразного запаха. Т.пл. 175–177 °С
Nitroxoline — нитроксолин (5-НОК)	 5-нитро-8-оксихинолин	Желтый или серовато-желтый мелкокристаллический порошок, допускается легкий зеленоватый оттенок. Т.пл. 178–182 °С (с разложением)
Chlorquinaldol — хлорхинальдол	 5,7-дихлор-2-метил-8-оксихинолин	Кремоватый или оранжево-кремовый мелкокристаллический порошок со своеобразным запахом. Т.пл. 108–114 °С

ХИНОЗОЛ

Получение

Для синтеза хинозола в качестве исходного продукта берут фенол, из которого последовательно получают вначале *о*-нитрофенол, а затем *о*-аминофенол. Последний по методу Скраупа сочетают с акролеином. Происходит образование 8-оксидигидрохинолина, который в результате окисления нитробензолом переходит в 8-оксихинолин. Из него получают хинозол, действуя разведенной серной кислотой:





По физическим свойствам хинозол представляет собой мелкокристаллический порошок, имеющие лимонно-желтую окраску, и своеобразный запах, легко растворим в воде и этаноле, практически нерастворим в эфире и хлороформе. Для подтверждения подлинности хинозола, нитроксолина, хлорхинальдола ФС рекомендует использовать прилагаемые рисунки ИК-спектров, с которыми должны в области 4000-400 см⁻¹ полностью совпадать по положению и относительным интенсивностям полос ИК-спектры испытуемых веществ.

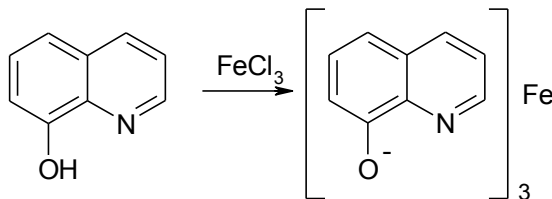
Для испытания подлинности используют УФ-спектры. Раствор хинозола в 0,1 М хлороводородной кислоте в области 220-270 нм должен иметь максимум поглощения при 252 нм, а в области 270-400 нм — максимумы при 308, 320 и 360 нм.

Используемые для испытаний производных 8-оксихинолина химические реакции основаны на наличии в молекуле фенольного гидроксила (реакции азосочетания, солеобразование), третичного атома азота (реакция осаждения), связанной серной кислоты (кислотно-основные свойства).

Подлинность

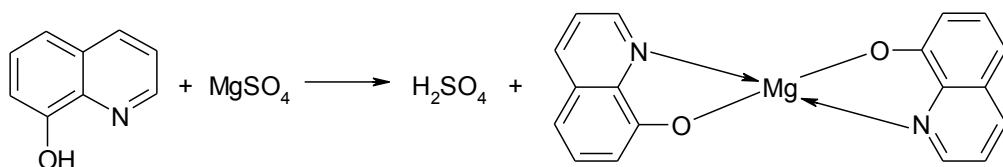
1. Цветная реакция с раствором хлорида железа (III)

Раствор (водные, спиртовые или ацетоновые) приобретает зеленое окрашивание различной интенсивности.



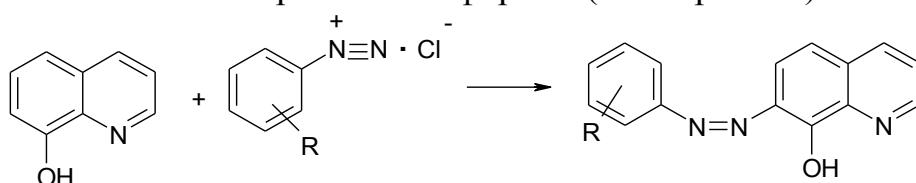
2. Образование комплексной соли с катионами металлов

Хинозол образует окрашенные внутрикомплексные соединения с катионами металлов: магния (белый осадок), кадмия, меди (II), цинка, алюминия.



3. Образование азокрасителя

Наличие фенольного гидроксила в молекуле хинозола позволяет получать окрашенные азосоединения с диазореактивом или с диазотированными первичными ароматическими аминами. Эту реакцию используют как для идентификации, так и для фотоколориметрического определения хинозола в лекарственных формах (Н.И.Крикова).

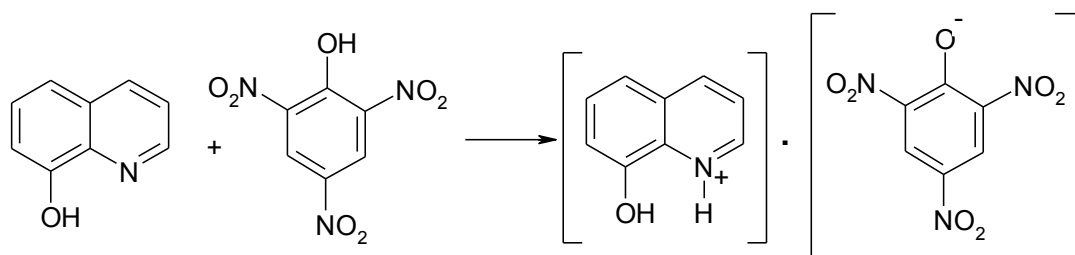


4. Цветная реакция с лимонной кислотой

Если нагреть хинозол в растворе лимонной кислоты и уксусном ангидриде, то появляется пурпурно-красное окрашивание (реакция на третичный атом азота).

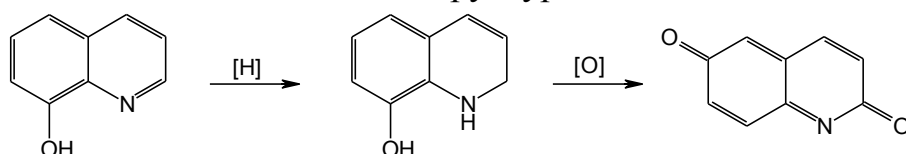
5. Реакция с общеалкалоидными реактивами

Присутствие третичного азота в хинолиновом ядре обуславливает положительные реакции хинозола с *осадительными* (общеалкалоидными) *реактивами*: Вагнера, Майера, Драгендорфа, раствором пикриновой кислоты (желтый осадок), а также с раствором дихромата калия.



6. Образование хиноидной структуры

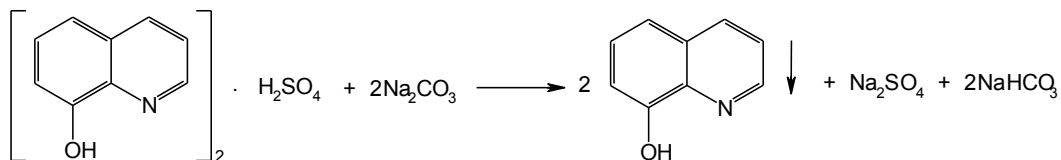
Хинозол в присутствии цинковой пыли и разведенной хлороводородной кислоты гидрируются в дигидропроизводные. Последующее добавление к фильтрату нескольких капель пергидроля или бромной воды приводит к постепенному появлению красно-фиолетового окрашивания вследствие образования соединения хиноидной структуры:



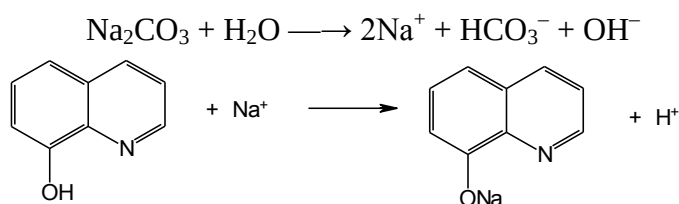
Прибавление одной капли раствора сульфата меди ускоряет эту реакцию.

7. Обнаружение сульфат-иона

Сульфат-ион в хинозоле открывают с помощью раствора хлорида бария. (Реакция) При действии на раствор хинозола раствором карбоната натрия выпадает в осадок 8-оксихинолин:



Если карбонат натрия взят в избытке, то он гидролизуется и осадок растворяется вследствие образования растворимого в воде 8-оксихинолината натрия:



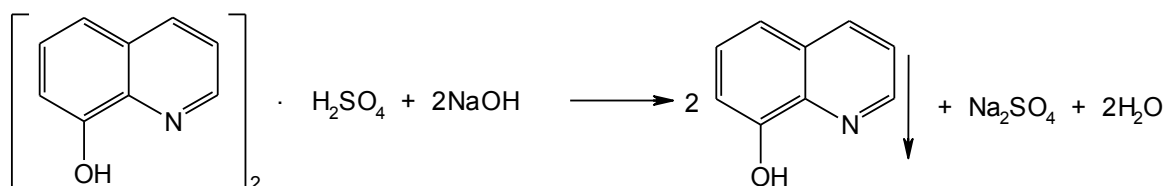
Доброкачественность

При испытании на чистоту методом ТСХ на пластинках Силуфол УФ-254 устанавливают наличие в нитроксолине примеси промежуточного продукта синтеза — 5-нитрозо-8-оксихинолина. Пластинку предварительно пропитывают насыщенным раствором трилона Б и размечают по методу «клиновидных полос».

Количественное определение

1. Нейтрализация

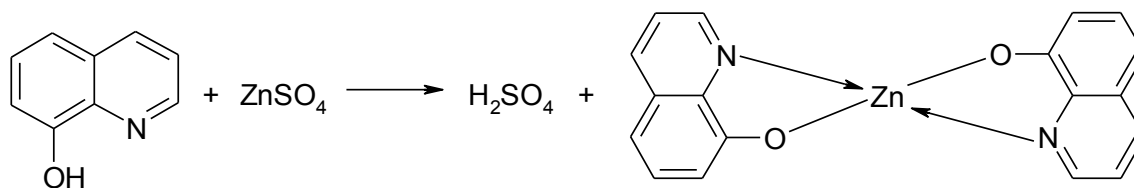
Водные растворы хинозола имеют кислую реакцию (рН 5%-ного раствора 2,4–3,4) ввиду наличия связанной серной кислоты. Это позволяет выполнять количественное определение методом нейтрализации связанной серной кислоты 0,1 М раствором гидроксида натрия (индикатор фенолфталеин). Титрование ведут в присутствии хлороформа, который добавляют для извлечения выделяющегося основания хинозола (8-оксихинолина):



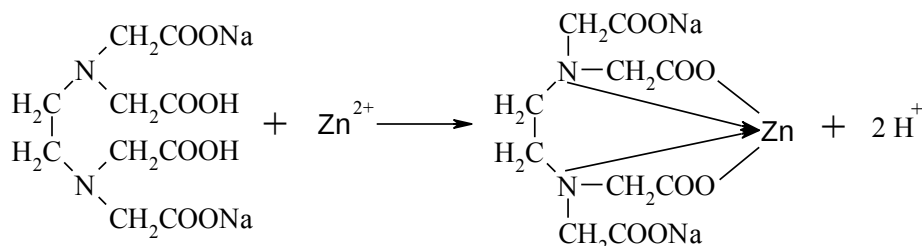
2. Комплексометрическое титрование

Хинозол количественно определяют обратным комплексометрическим методом (после перевода в основание). Основание растворяют в

этаноле при нагревании до 60°C, осаждают избытком 0,1 М раствора сульфата цинка и добавляют буферный раствор (pH 10).

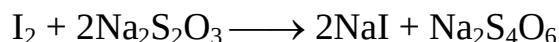
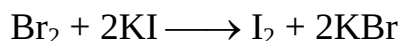
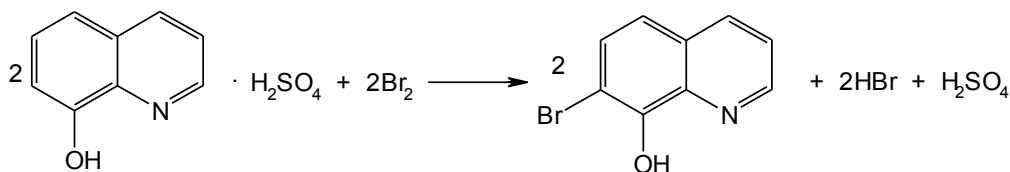
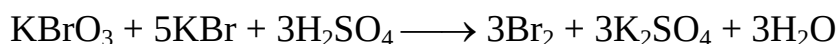


Осадок растворяют в хлороформе, прибавляют воду и оттитровывают избыток сульфата цинка 0,1 М раствором трилона Б (индикатор эриохром черный Т).



3. Броматометрическое определение

Обратный броматометрический метод определения хинозола основан на образовании 7-бромпроизводного. Избыток 0,1 М раствора бромата калия в присутствии бромида калия устанавливают иодометрическим методом:



Хранят лекарственные вещества в сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупоренной таре. Нитроксолин и хлорхинальдол хранят по списку Б.

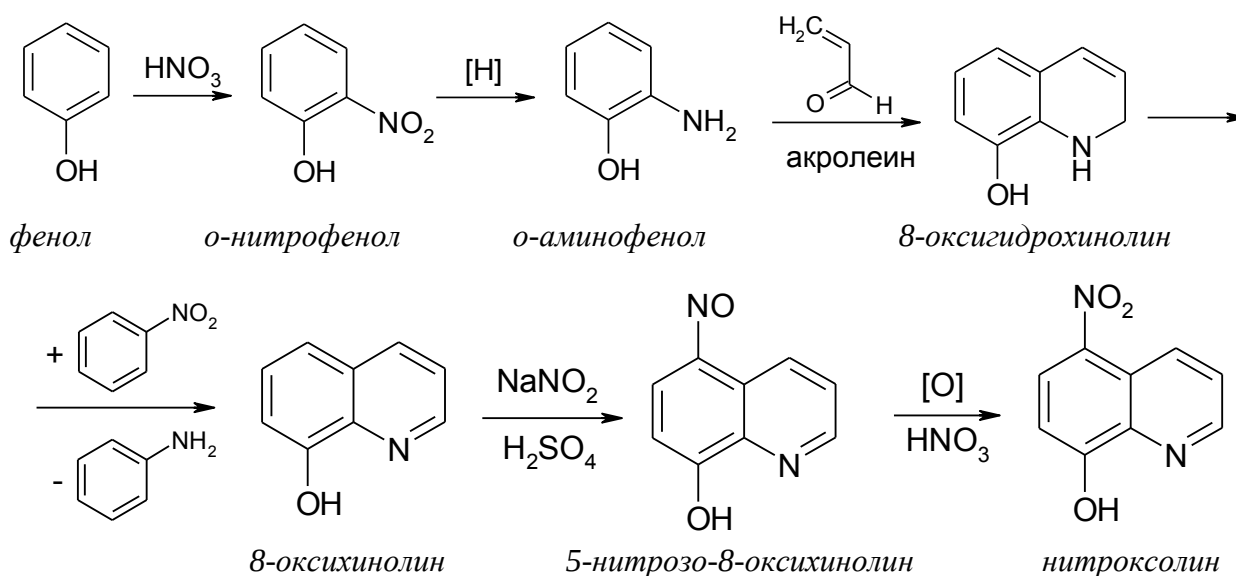
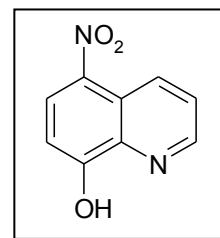
Применение

Производные 8-оксихинолина относятся к числу антибактериальных лекарственных средств. Хинозол обладает антисептическими и сперматоцидными свойствами. В разведении 1:1000-1:2000 его используют для дезинфекции рук, промываний, спринцеваний. Он входит в состав мазей, присыпок.

НИТРОКСОЛИН

Получение

При синтезе нитроксолина сначала получают 8-оксихинолин. Для синтеза 8-оксихинолин в качестве исходного продукта берут фенол, из которого последовательно получают вначале *o*-нитрофенол, а затем *o*-аминофенол. Последний по методу Скраупа сочетают с акролеином. Происходит образование 8-оксидигидрохинолина, который в результате окисления нитробензолом переходит в 8-оксихинолин. Полученный продукт нитрозируют нитритом натрия в кислой среде с последующим окислением нитрозогруппы до нитрогруппы:



По физическим свойствам нитроксолин представляет собой мелкокристаллический порошок, имеющий желтую окраску, и своеобразный запах. Нитроксолин практически нерастворим в воде, мало растворим в этаноле. Нитроксолин мало растворим в эфире и умеренно растворим в хлороформе.

Подлинность

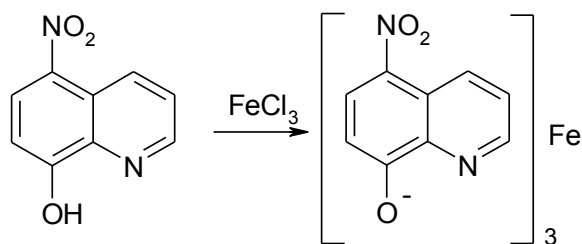
Для подтверждения подлинности нитроксолина ФС рекомендует использовать прилагаемые рисунки ИК-спектров, с которыми должны в области 4000-400 см⁻¹ полностью совпадать по положению и относительным интенсивностям полос ИК-спектры испытуемых веществ.

Для испытания подлинности используют УФ-спектры. УФ-спектр 0,0005%-ного раствора нитроксолина в смеси этанол-буферный раствор с pH 9,18 (98:2) в области 220-500 нм имеет максимумы поглощения при 249, 341, 452,5 нм и два плеча — от 228 до 238 нм и от 258 до 268 нм.

Используемые для испытаний нитроксолина химические реакции основаны на наличии в молекуле фенольного гидроксила и нитрогруппы (реакции азосочетания, комплексообразования, окисления), третичного атома азота (реакция осаждения).

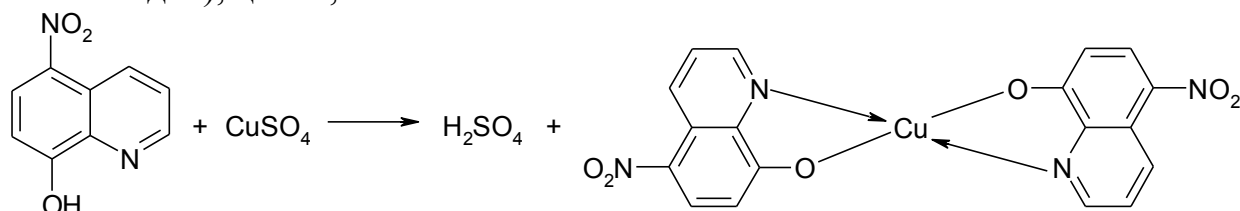
1. Цветная реакция с хлоридом железа (III)

Нитроксолин имеет в молекуле фенольный гидроксил, поэтому для испытания его подлинности ФС рекомендует общую цветную реакцию с раствором хлорида железа (III). Раствор нитроксолина (водные, спиртовые или ацетоновые) приобретает зеленое окрашивание:



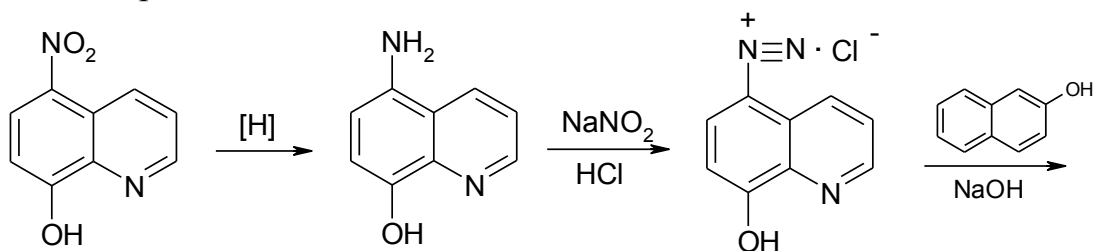
2. Образование комплексной соли с катионами металлов

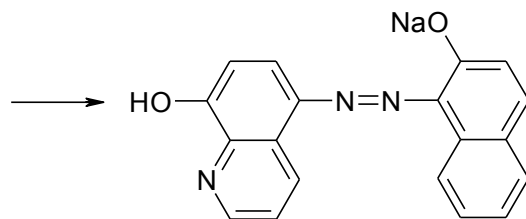
Нитроксолин образует окрашенные внутрикомплексные соединения с катионами металлов: магния, кадмия, меди (II) (зелёный осадок), цинка, алюминия:



3. Образование азокрасителя после восстановления

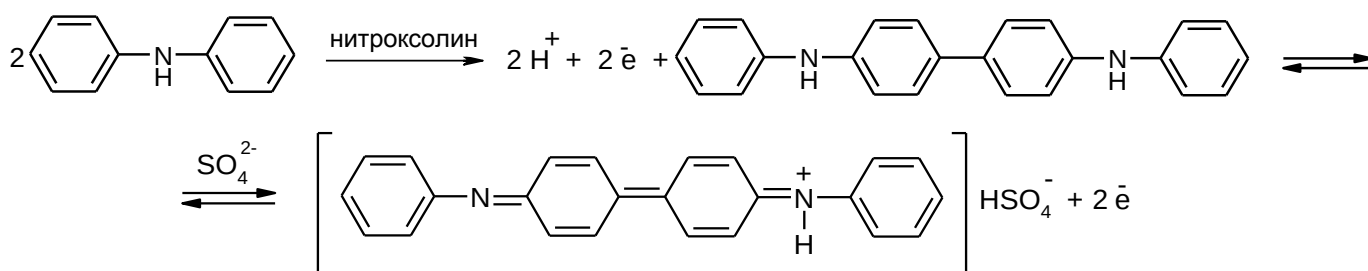
После гидрирования нитрогруппы в молекуле нитроксолина до ароматической аминогруппы, выполняют реакцию диазотирования и азосочетания со щелочным раствором β -нафтола. Появляется красно-оранжевое окрашивание.





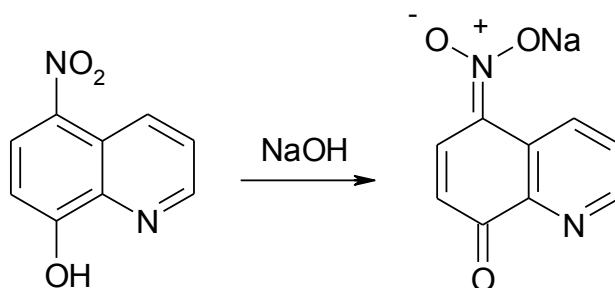
4. Реакция с дифениламином в серной кислоте

Наличие нитрогруппы в молекуле нитроксолина можно подтвердить реакцией с дифениламином в присутствии концентрированной серной кислоты. Первоначально, в присутствии нитроксолина, происходит необратимое окисление дифениламина в дифенилбензидин, затем происходит обратимое окисление бензидина до окрашенного в синий цвет дифенилдифенохинондиимина:



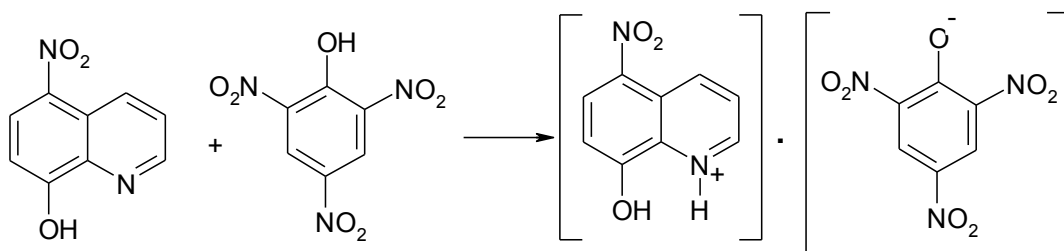
5. Образование *аци*-соли

При действии раствора гидроксида натрия на нитроксолин образуется *аци*-соль (красно-оранжевое окрашивание):



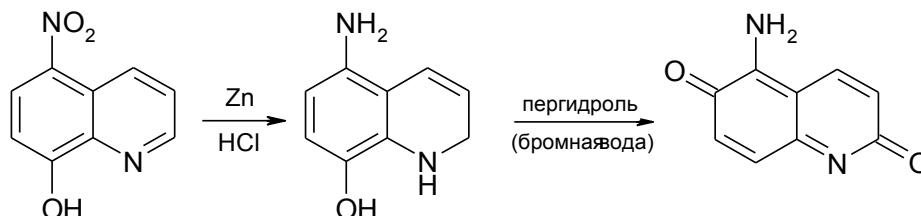
6. Реакция с общеалкалоидными реактивами

Присутствие третичного азота в хинолиновом ядре обуславливает положительные реакции нитроксолина с осадительными (общеалкалоидными) реактивами: Вагнера, Майера, Драгендорфа, раствором пикриновой кислоты (желтый осадок).



7. Окисление пергидролем после гидрирования

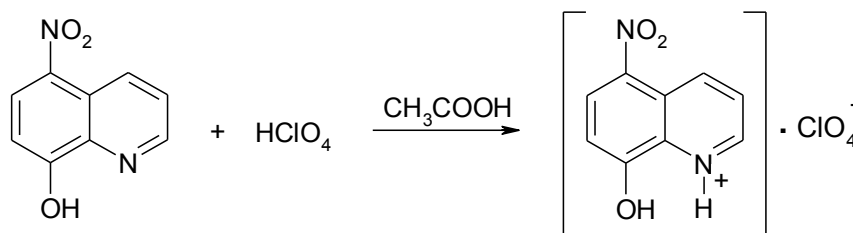
Нитроксолин в присутствии цинковой пыли и разведенной хлороводородной кислоты гидрируется в дигидропроизводное. Последующее добавление к фильтрату нескольких капель пергидроля или бромной воды приводит к постепенному появлению красно-фиолетового окрашивания вследствие образования соединения хиноидной структуры:



Количественное определение

1. Неводное титрование

Нитроксолин количественно определяют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя уксусный ангидрид и титранта – 0,1 М раствор хлорной кислоты. Определение выполняют в присутствии муравьиной кислоты и индикатора малахитового зеленого



Применение

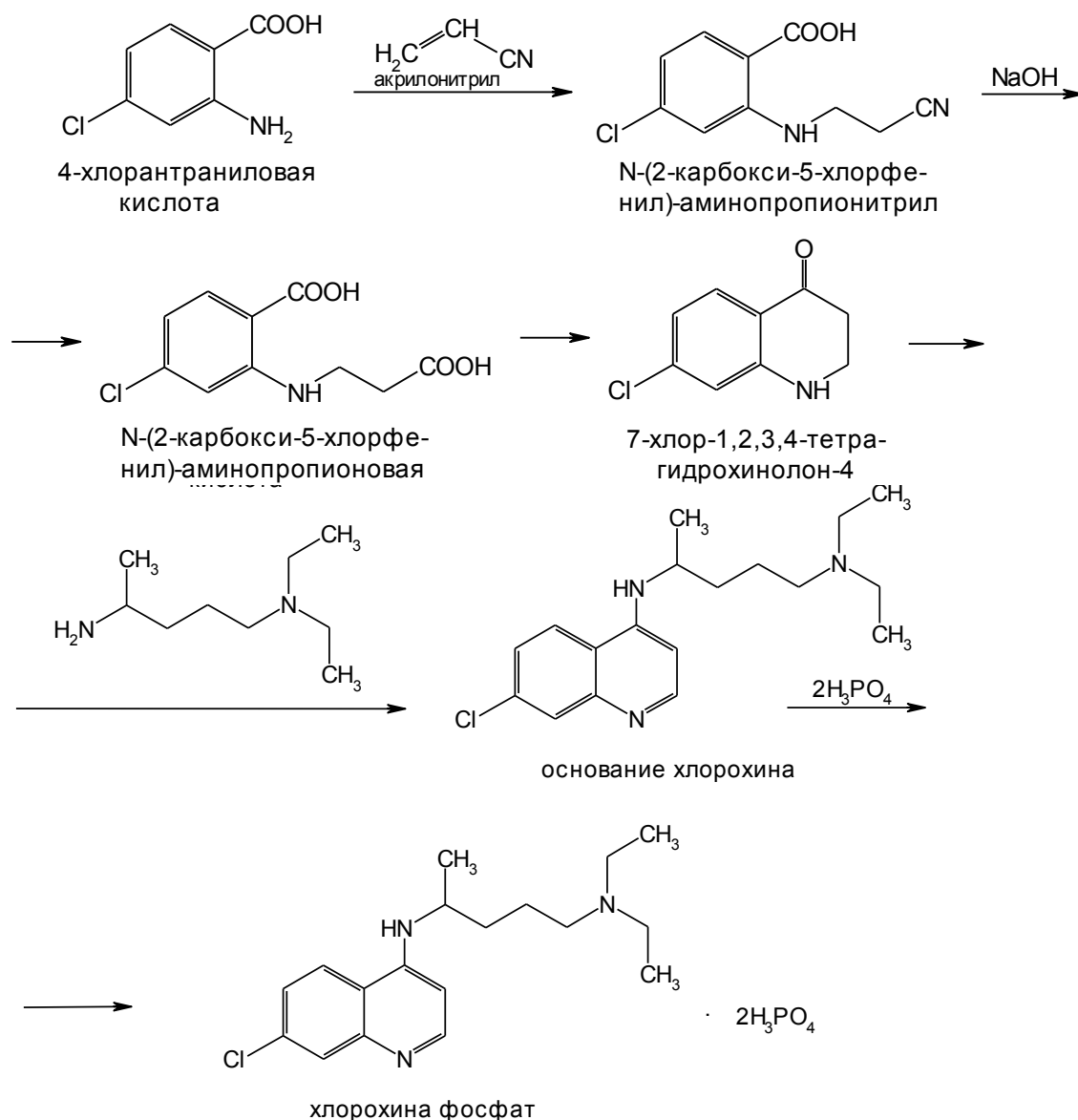
Нитроксолин относится к числу антибактериальных лекарственных средств. Нитроксолин применяют как противомикробное средство для профилактики и лечения инфекций мочеполовых путей внутрь в виде таблеток по 0,05 г.

Хранят лекарственные вещества в сухом, защищенном от света месте, в хорошо укупоренной таре.

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА

Из числа производных 4-аминохинолина применяют лекарственные вещества хлорохина фосфат (хингамин) и гидроксихлорохина сульфат (плаквенил) (табл. 62.3). Общий принцип их синтеза основан на предварительном получении ядра хинолина, содержащего метоксигруппу или атом хлора. Затем к этому ядру присоединяют радикал диэтиламиноалкиламина и превращают органическое основание в соль.

Рассмотрим в качестве примера общую схему синтеза хлорохина фосфата:

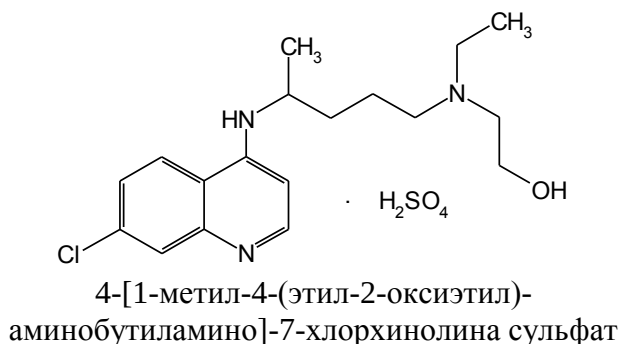


Свойства производных 4-аминохинолина и 4-карбоксихинолина

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chloroquine Phosphate — хлорохина фосфат (Хингамин)	4-(1'-метил-4'-диэтиламинобутиламино)-7-хлорхинолина дифосфат	Белый или белый с легким кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т.пл. 214,5–218 °С (с разложением)

Hydroxychloroquine Sulfate

—
гидроксихлорохина сульфат
(Плаквенил)



Белый
кристаллический
порошок без запаха
горького вкуса. Т.
пл. 198 и 240 °С

Сходство химической структуры обуславливает общность физических и химических свойств (табл. 62.3) хлорохина фосфата (Хингамин) и гидроксихлорохина сульфата. Это белые кристаллические вещества горького вкуса, легко растворимые в воде и очень мало (хлорохина фосфат) или практически нерастворимые (гидроксихлорохина сульфат) в органических растворителях: этаноле, эфире, хлороформе.

Водные растворы имеют кислую реакцию (рН 3,5-4,5). Гидроксихлорохина сульфат от хлорохина фосфата отличается наличием двух полиморфных структур, которые имеют различные температуры плавления: 198 и 240 °С.

Подлинность

1. УФ-спектрофотометрия

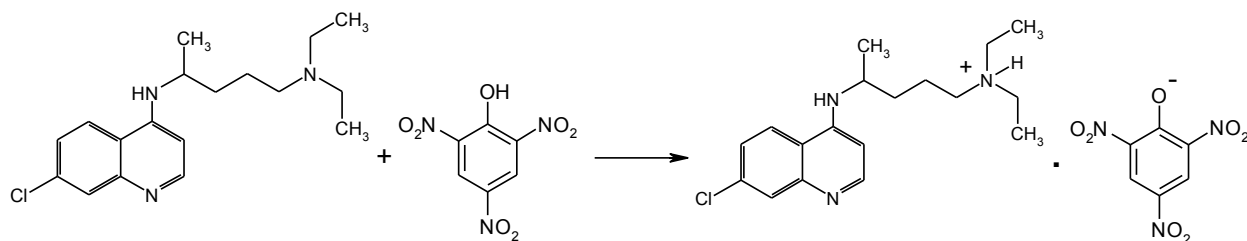
Хлорохина фосфат имеет в УФ-области (240-360 нм) три максимума поглощения: при 257, 329, 343 нм (0,001%-ный раствор в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты) с оптическими плотностями около 0,29, 0,32 и 0,37. Отношения этих значений при 257 и 329 нм к поглощению при 343 нм должно быть в пределах 0,86-0,95.

2. Выделение оснований хингамина

Известен ряд реакций осаждения, с помощью которых можно подтвердить подлинность хлорохина фосфата и гидроксихлорохина сульфата. Из растворов солей под действием щелочей выпадают осадки оснований. (реакцию писать).

3. Действие общеалкалоидных реактивов

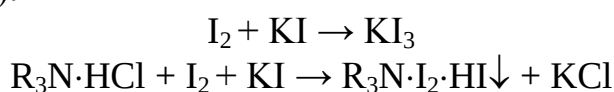
Являясь азотсодержащими органическими основаниями, они дают положительные реакции с *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами: Вагнера, Майера, Драгендорфа. С пикриновой кислотой образуют пикраты (осадки желтого цвета). Пикрат хлорохина фосфата имеет температуру плавления 204-207 °С.



С 5%-ным раствором дихромата калия производные 4-аминохинолина образуют оранжевые осадки.

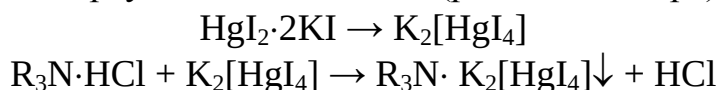
Из общеалкалоидных осадительных реактивов наиболее часто применяются следующие:

- раствор йода в йодиде калия (реактив Бушарда, Вагнера, Люголя; между собой реактивы отличаются только концентрацией йода и йодида калия).



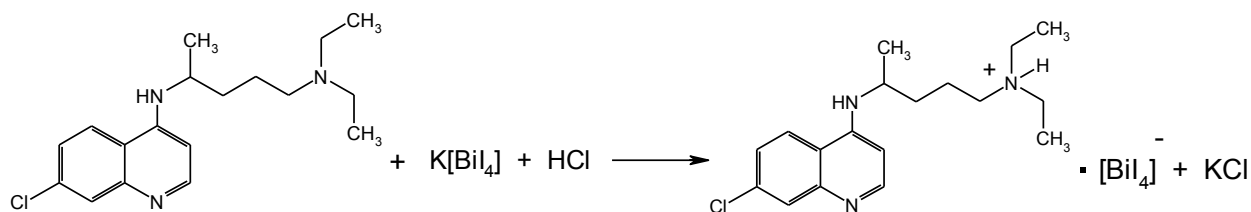
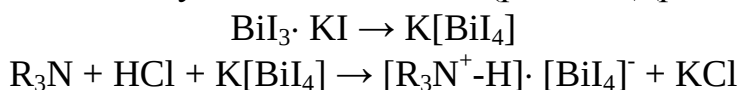
С подкисленным водным раствором солей алкалоидов дает бурые осадки

- раствор йодида ртути в йодиде калия (реактив Майера).



С большинством алкалоидов в подкисленных или нейтральных растворах – осадки белого или слегка желтоватого цвета; осаждает почти все алкалоиды, за исключением кофеина и колхицина.

- раствор йодида висмута в йодиде калия (реактив Драгендорфа).



С растворами серноокислых и солянокислых солей алкалоидов аморфные и реже кристаллические осадки оранжево-красного или красновато-коричневого цвета.

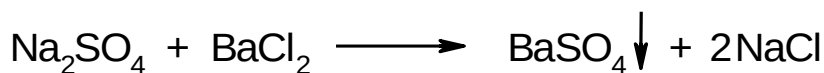
4. Обнаружение фосфат- и сульфат- ионов

Отличить препараты хингамина и плаквинила друг от друга можно, выполняя соответственно реакции на сульфат- (с растворимой солью бария) и фосфат-ионы (с раствором молибдата аммония).

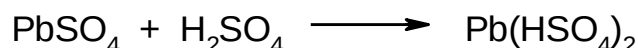
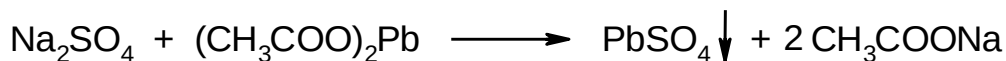
Сульфаты

- ✓ Сульфаты осаждаются хлоридом бария; образующийся белый осадок

BaSO_4 не растворим в воде и в разбавленных кислотах даже при кипячении:

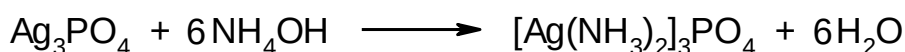
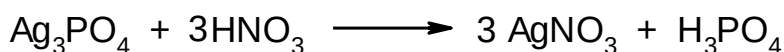
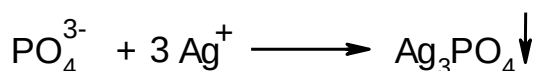


- ✓ Сульфаты осаждаются солями свинца в виде белого осадка сульфата свинца, растворимого в концентрированной серной кислоте, и в концентрированных растворах едких щелочей:

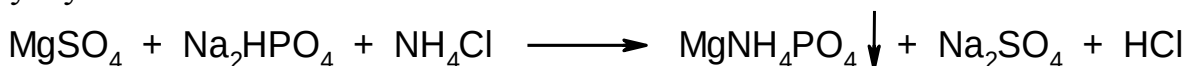


Фосфаты

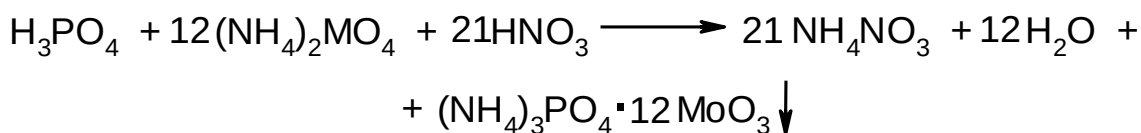
- ✓ Фосфат-ион осаждается из растворов нитратом серебра с образованием желтого осадка, растворимого в разведенной азотной кислоте и растворе аммиака



- ✓ Ион PO_4^{3-} , в присутствии хлорида аммония, образует с солями магния белый кристаллический осадок магний-аммоний фосфата, растворимый в уксусной кислоте:



- ✓ Растворы фосфатов в разведенной азотной кислоте дают с молибдатом аммония при нагревании желтое окрашивание, при стоянии выделяется желтый кристаллический осадок фосфомолибдата аммония:

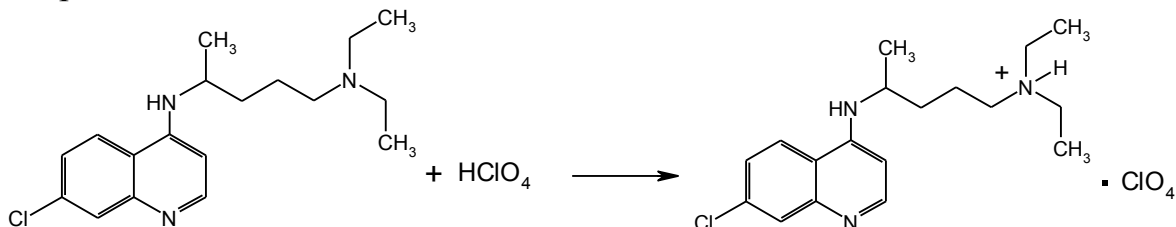


Испытание на подлинность и количественное определение гидроксихлорохина сульфата выполняют методом ВЭЖХ. Время удерживания основного пика у испытуемого и стандартного растворов должно быть идентичным. Расчет количественного содержания выполняют по площадям пиков.

Количественное определение

1. Неводное титрование

Количественное определение хлорохина фосфата выполняют методом неводного титрования. МФ рекомендует использовать в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту (при нагревании с обратным холодильником) и диоксан. Титрант — 0,1 М раствор хлорной кислоты.



Индикатор кристаллический фиолетовый — при визуальном или каломельный электрод — при потенциометрическом установлении конечной точки титрования. По ФС хлорохина фосфат определяют в среде только ледяной уксусной кислоты, используя тот же титрант и индикатор.

2. Спектрофотометрия в УФ-области

Фармакопея США рекомендует для количественного определения гидроксихлорохина сульфата спектрофотометрию в УФ-области. Измерение выполняют при длине волны 343 нм относительно растворителя — хлороводородной кислоты (1:100). Расчёты проводят по стандартному образцу.

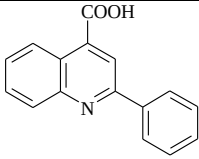
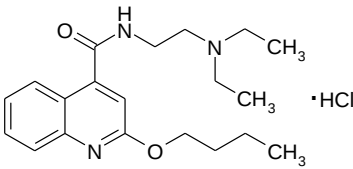
Хранение

Хранят хлорохина фосфат и гидроксихлорохина сульфат по списку Б, в хорошо закупоренной таре оранжевого стекла, предохраняющей от действия света. Они постепенно окрашиваются на свету.

Применение

Хлорохина фосфат и гидроксихлорохина сульфат — эффективные антипротозойные и иммунодепрессивные средства. Оказывают лечебное и профилактическое противомаларийное действие как на бесполое, так и на половые формы малярийных плазмодиев. Назначают также при лечении артритов, красной волчанки и др. Выпускают хлорохина фосфат в таблетках по 0,25 г и в виде 5%-ного раствора в ампулах по 5 мл для инъекций, а гидроксихлорохина сульфат в таблетках по 0,2 г.

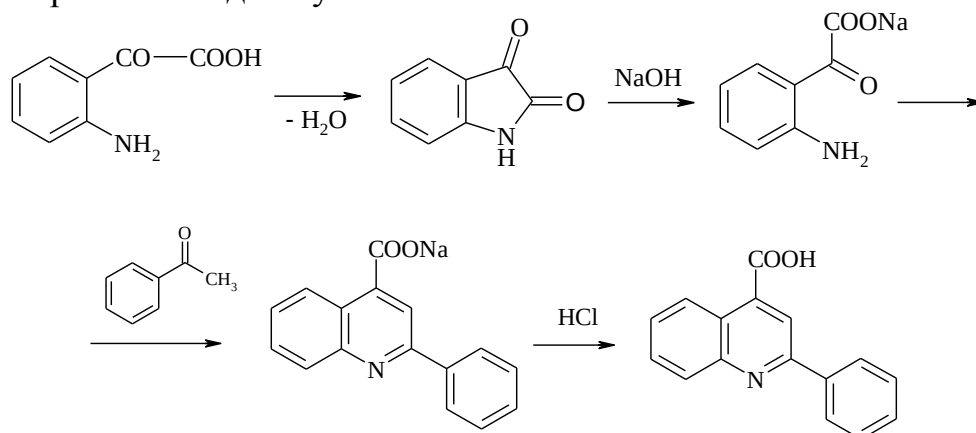
ПРОИЗВОДНЫЕ 4-КАРБОКСИХИНОЛИНА (ЦИНХОНИНОВОЙ КИСЛОТЫ)

Цинхофен (Cinchophnum) 2-фенил-цинхониновая кислота		Применяется при подагре, ревматизме, невралгии.
Совкаин (Sovcainum) β-диэтиламино-этиламид 2-бутоксикинхониновой кислоты гидрохлорид		В хирургии для местного обезболивания и спинно- мозговой анестезии

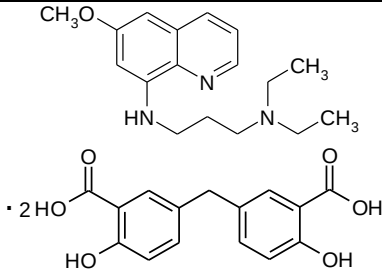
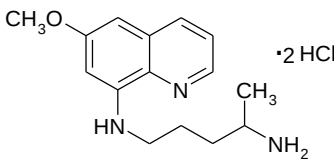
ЦИНХОФЕН

Синтез

Впервые получен в 1887 г. В медицине применяется с 1908 г. Существуют различные методы получения цинхофена, но наиболее распространен метод получения из изатина.



ПРОИЗВОДНЫЕ 8-АМИНОХИНОЛИНА

6	Плазмоцид (Plasmocidum) 6-метокси-8-(3'- диэтиламинопропиламин о)-хинолина ди-(метилтен-бис-салицилат)		Для лечения трёхдневной и тропической малярии
7	Хиноцид (Chinocidbm) 6-метокси-8-(4- аминопентил)- аминохинолина дигидрохлорид		Для лечения трёхдневной и четырёхдневной малярии