



# КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтических дисциплин с курсом химии

Лекция №4

Производные хинолина и хинуклидина,  
производные 4-замещенных хинолина.

Специальность: 5В110300- «Фармация»

Курс: 4

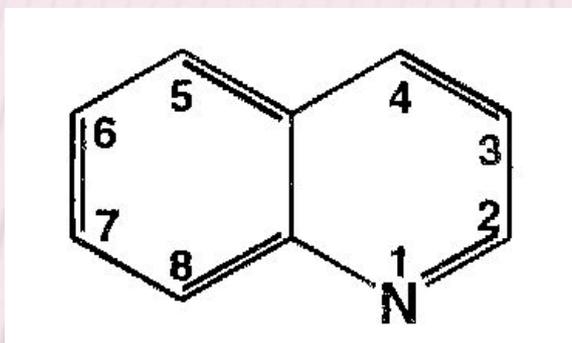
Лектор: к.х.н. , доцент Власова Л.М.

---

Қарағанда 2015

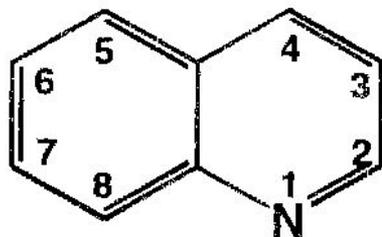
---

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

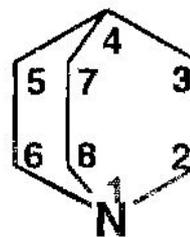


Впервые хинолин выделен в 1834г. Из каменноугольной смолы, а несколько позже А.М. Бутлеровым и А.Н. Вишнеградским было доказано его наличие в молекуле хинина. Это послужило толчком для исследований в области создания противомаларийных средств в ряду производных хинолина.

Структурной основой большинства алкалоидов, содержащихся в хинной корке, служат две гетероциклические системы: хинолин (конденсированное ядро пиридина и бензола) и хинуклидин (конденсированная система состоящая из двух пиперидиновых циклов):



**ХИНОЛИН**



**ХИНУКЛИДИН**

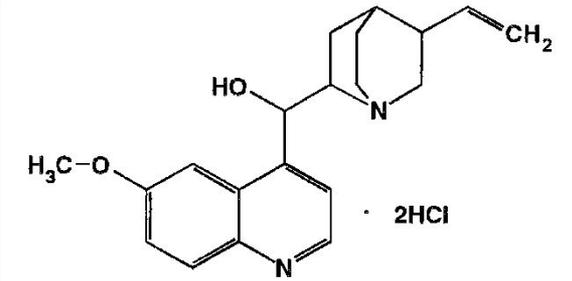
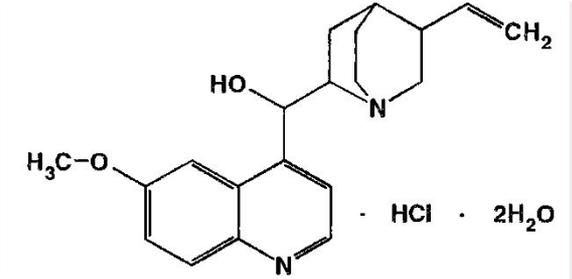
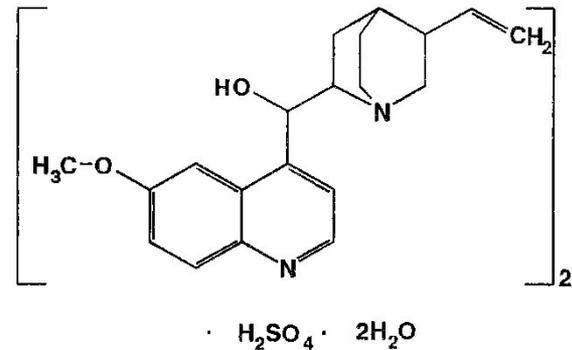
В молекуле хинина эти два цикла связаны между собой карбинольной группой  $-\text{CH}(\text{OH})-$

# ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА МОЖНО РАЗДЕЛИТЬ НА 4 ГРУППЫ:

---

- Цинхонана
- 8-оксихинолина
- 4-аминохинолина
- 4-хинолона

# ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИНХОНАНА:

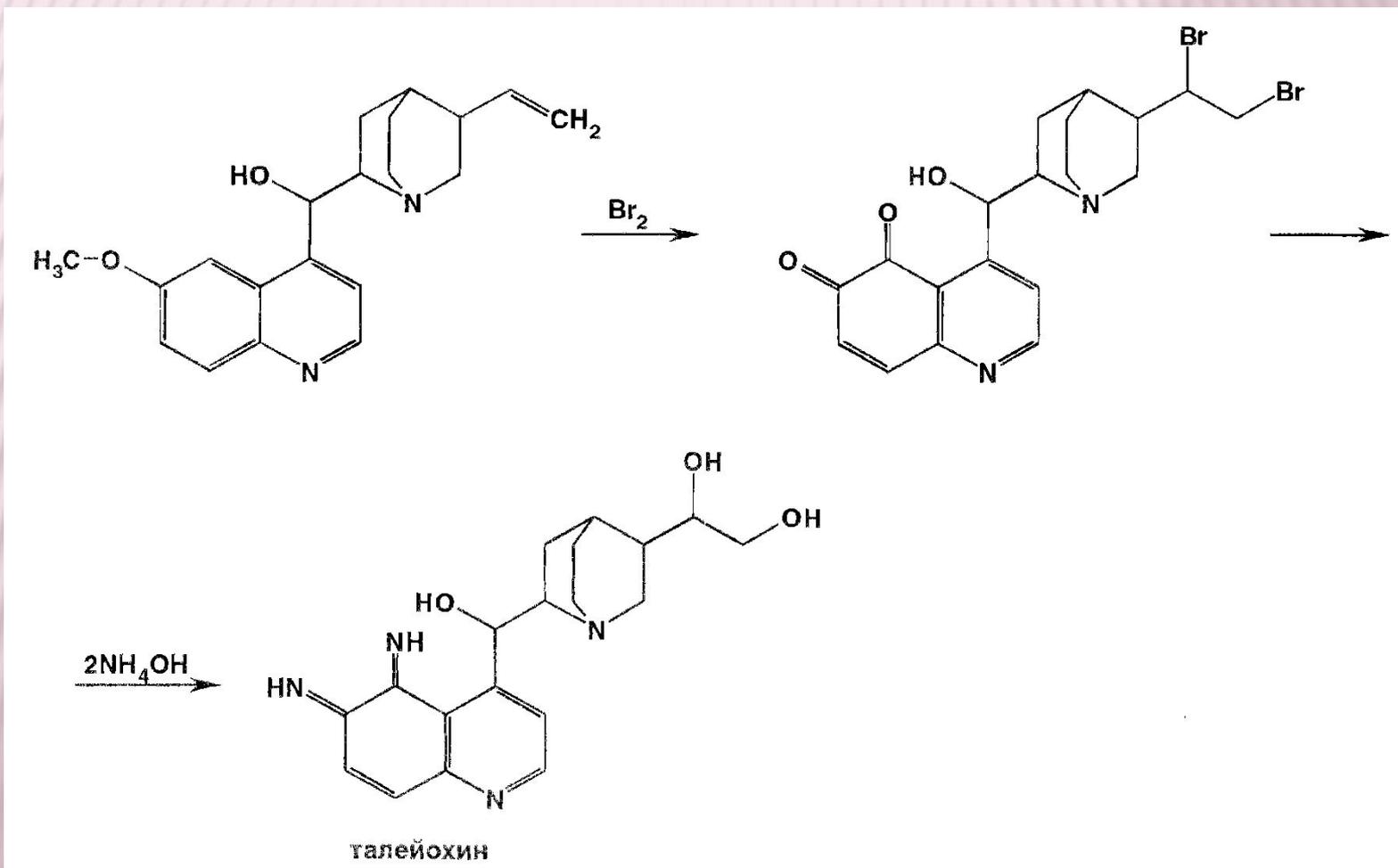
Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chinine Dihydrochloride – хинина дигидрохлорид		Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха. Очень легко растворим в воде.
Chinine Hydrochloride - хинина гидрохлорид		Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Выветривается. Растворим в воде.
Chinine Sulfate - хинина сульфат		Бесцветные блестящие шелковистые иголки или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Выветривается.

# ПОДЛИННОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИНХОНАНА:

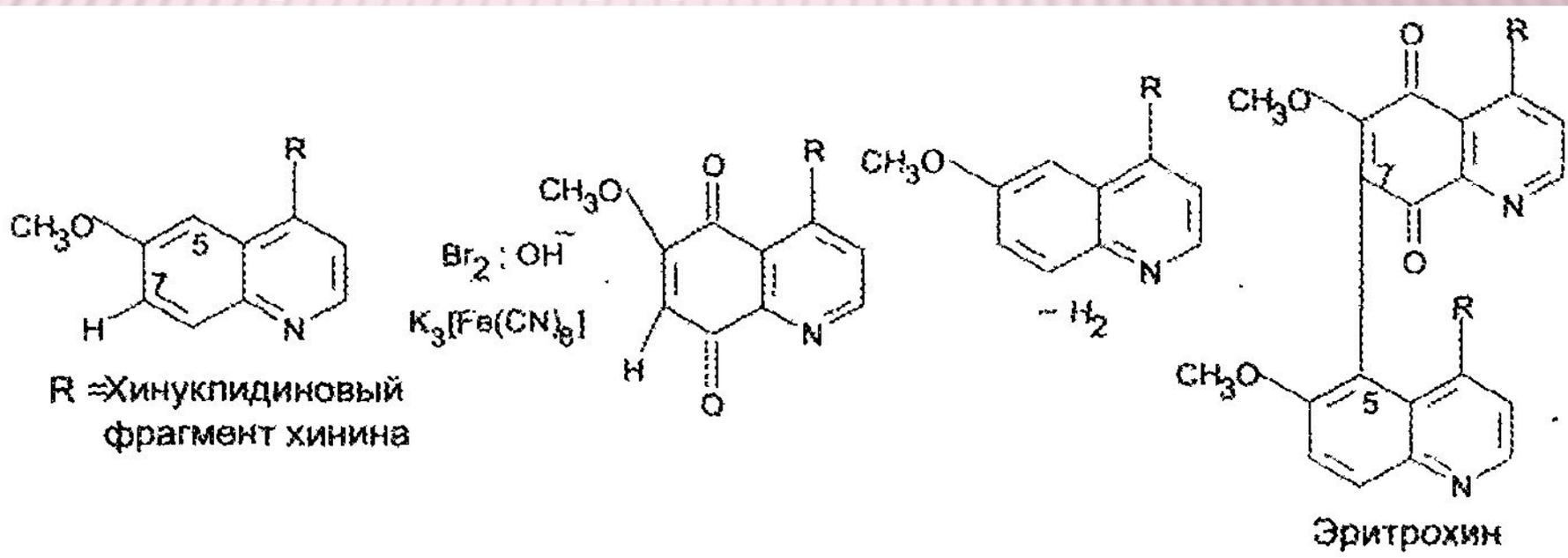
---

- Взаимодействие с общеалкалоидными осадительными реактивами.
- Талейохинная проба - зеленое окрашивание.
- Флюоресценция.
- Определение удельного вращения.
- Эритрохинная проба – красное окрашивание.

Талейохинная проба заключается в окислении хинина бромной водой до образования бесцветного раствора *орто*-хинона. Последующее действие раствором аммиака приводит к образованию дииминопроизводных *орто*-хиноидной структуры, окрашенных в изумрудно-зеленый цвет:



Эритрохинная реакция протекает под действием бромной воды и калия гексацианоферрата (III) в щелочной среде на раствор хинина; появляется красное окрашивание. Эта реакция в 10 раз чувствительнее талейохинной, но окрашивание сохраняется короткое время. Механизм реакции связан с окислением хинина до производного 5,8-хинолинхинона, который далее взаимодействует с непрореагировавшим хинином через 5-й и 7-й углеродные атомы с образованием эритрохина:



# КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИНХОНАНА:

---

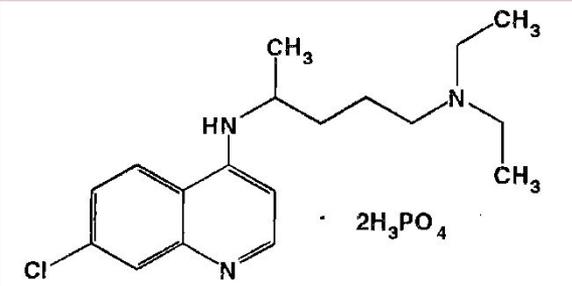
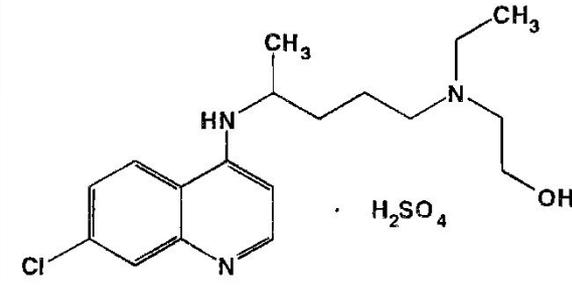
- ❑ 1) Соли хинина – гравиметрия.
- ❑ 2) Таблетки хинина гидрохлорида и хинина сульфата – кислотно-основное титрование.
- ❑ 3) Броматометрия и кислотно-основное титрование в неводной среде.
- ❑ 4) Хинин гидрохлорид и дигидрохлорид – в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ангидрида уксусного и ртути (II) ацетата.

# ХРАНЕНИЕ

---

Соли хинина хранят в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, так как под его влиянием хинин постепенно разлагается, приобретая желтое окрашивание.

# ПРОИЗВОДНЫЕ 4-АМИНОХИНОЛИНА

Лекарственное вещество	Химическая структура	Описание
Chloroquine Phosphate – хлорохина фосфат (Хингамин)	 <chem>CCN(CC)CCCCNC1=CN=C2C=C(Cl)C=CC2=N1.[O-]P([O-])([O-])[O-]</chem>	Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха или почти без запаха. Т.пл. 214,5-218С (с разложением). Легко растворим в воде, очень мало в спирте.
Hydroxylchloroquine Sulfate – гидроксихлорохина сульфат (Плаквенил)	 <chem>CCN(CC)CCCCNC1=CN=C2C=C(Cl)C=CC2=N1.O</chem>	Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Т.пл. 198 и 240 С. Легко растворим в воде, практически нерастворим в органических растворителях.

# ПОДЛИННОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОХИНОЛИНА:

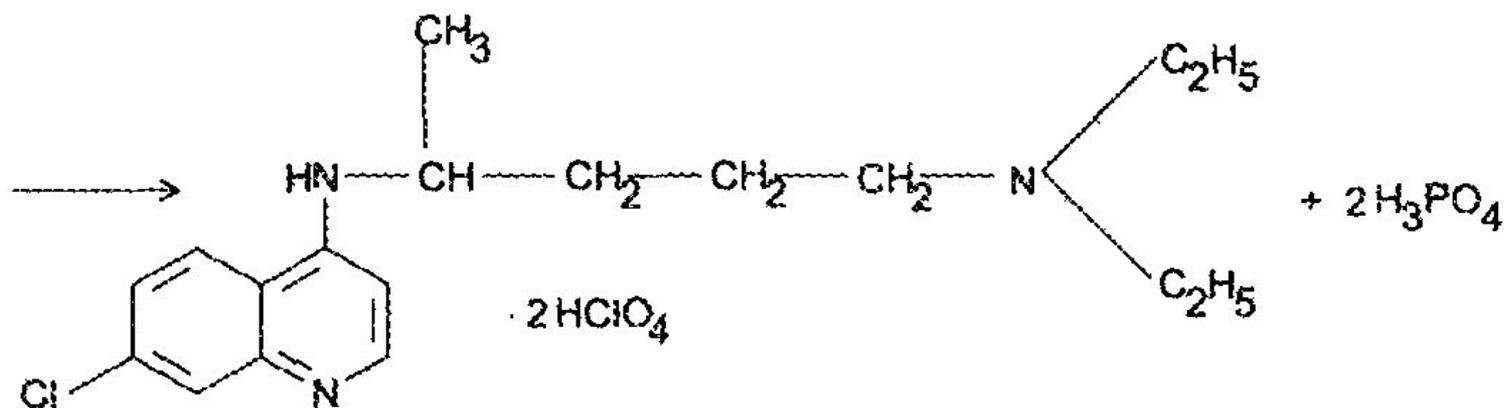
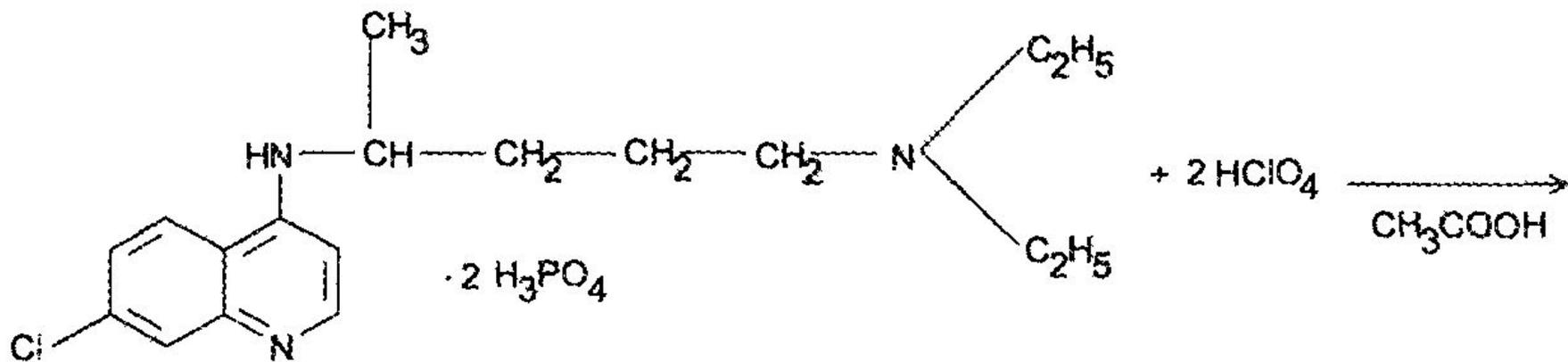
---

- Общегрупповые реакции, характерные для солей азотистых оснований (с реактивами Вагнера, Майера, Драгендорфа)
- Физико-химические методы.
- Хлорохин – определяют  $T_{пл}$  его пикрата и регистрируют спектр в УФ-области, имеющий максимумы при 257, 329 и 343 нм.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНОХИНОЛИНА:

---

Кислотно-основное титрование в среде ледяной уксусной кислоты, титрант - 0.1М раствор кислоты хлорной. Фосфаты при этом титруются только по первой ступени. Индикатор кристаллический фиолетовый – при визуальном или каломельный электрод – при потенциометрическом установлении конечной точки титрования



# ХРАНЕНИЕ

---

Хранят хлорхина фосфат и гидроксихлорхина сульфат по списку Б в хорошо укупоренной таре оранжевого стекла, предохраняющей от действия света.

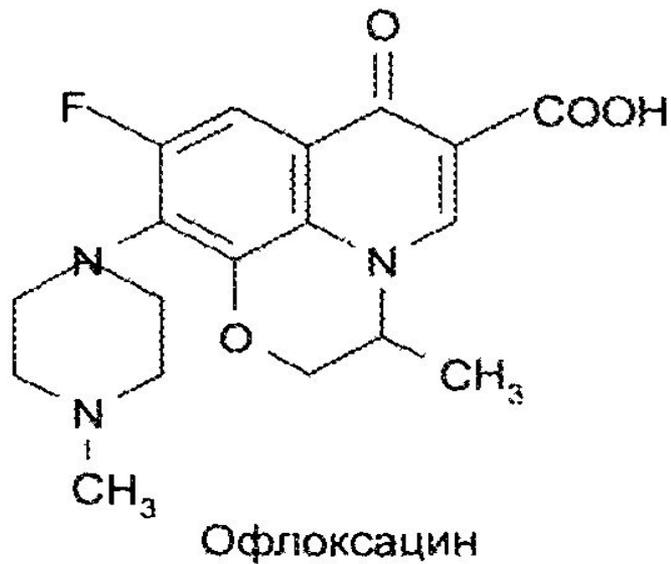
# ПРИМЕНЕНИЕ

Хлорхина фосфат и гидроксихлорхина сульфат – эффективные антипротозойные и иммунодепрессивные средства. Оказывают лечебное и профилактическое противомаларийное действие как на бесполовые, так и на половые формы малярийных плазмодиев. Назначают также при лечении артритов, красной волчанки и др.

# ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ХИНОЛИНА.

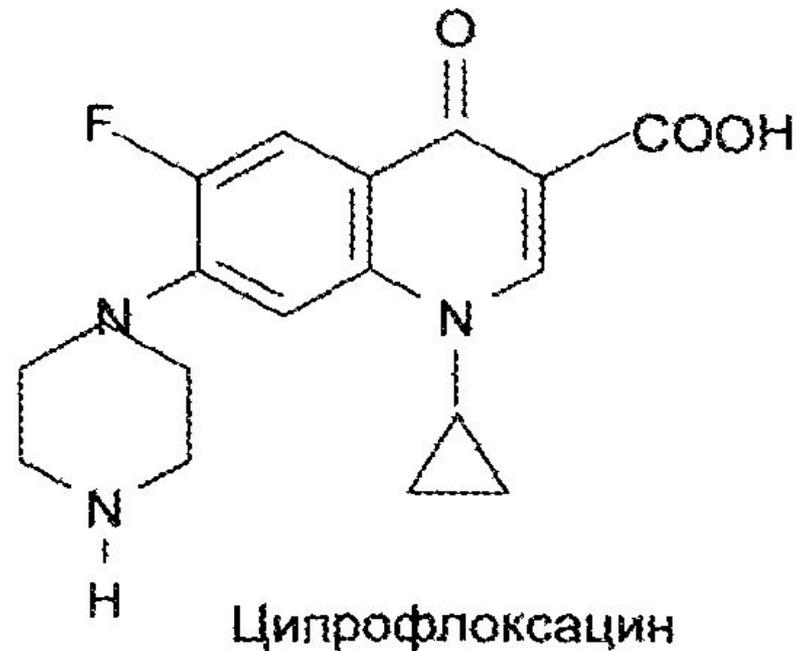
---

- ❑ Обладают широким антибактериальным спектром действия, применяется для лечения инфекционных заболеваний различной природы и локализации.
  
- ❑ 1) Препараты I поколения – кислота налидоксовая и кислота оксолиниевая.
  
- ❑ 2) Препараты III поколения – офлоксацин, норфлоксацин, ципрофлоксацин. Широко применяются в настоящее время.



Офлоксацин – белый с желтым оттенком кристаллический порошок, без запаха. Очень мало растворим в воде, метаноле, трудно растворим в хлороформе, легко растворим в ледяной уксусной кислоте. Обладает амфотерными свойствами

Ципрофлоксацин (выпускается в виде гидрохлорида или лактата) – белый кристаллический порошок, без запаха, растворим в воде, мало растворим в спирте, нерастворим в хлороформе.



## Взаимосвязь структуры хинолонов с фармакологическим действием обусловлена следующим:

---

- ❑ Наличие фармакофорной группы, отвечающей за ингибирование вирусной ДНК-гиразы;
- ❑ Введение атома фтора расширяет антибактериальный спектр;
- ❑ Пиперазиновый или N-метилпиперазиновый циклы повышают антибактериальную активность в отношении грамположительных микроорганизмов и облигатных анаэробов, придают соединению липофильные свойства;
- ❑ Оксазиновое кольцо повышает устойчивость к метаболизму, уменьшает токсичность, придает соединению гидрофильные свойства;
- ❑ Сочетание оксазина с N-метилпиперазином обеспечивает амфотерность, улучшает всасывание и распределение в тканях и различных очагах инфекции.

# ПОДЛИННОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ХИНОЛИНА.

---

- 1) Физико-химические методы: ИК- и УФ-спектроскопия, ВЭЖХ;
- 2) Реакция с раствором хлорида кальция - появляется белый осадок;
- 3) Образование хелатных комплексов с ионами железа III темно-красного цвета.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ 4-ХИНОЛИНА:

- 1) физико-химические методы;
- 2) кислотно-основное титрование в неводных средах.

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !**

---