**Тема 1. Производные хинолина и хинуклидина. Анализ лекарственных препаратов: хинина-сульфат, хинозол, хиниофон, хингамин, хлорохинфосфат.**

Впервые хинолин был получен из каменноугольной смолы в 1834 г., а позднее было подтверждено его присутствие в молекуле хинина А. М. Бутлеровым и А. Н. Вишнеградским. Это привело к созданию противомалярийных препаратов из группы производных хинолина. Так, в результате изучения взаимосвязи между химической структурой и фармакологической активностью алкалоидов хинолинового происхождения было синтезировано множество препаратов. К ним относятся произ­вод­ные 4-аминохинолина, являющиеся антипотоозными и имму­но­депрессантами, а так­же производные 8-оксихинолина, являющиеся эффективными антибактериальными препаратами:

 

Одним из важных достижений последних 20 лет является разработка новых эффективных синтетических антибактериальных препаратов, получивших название производных хинолона-4 или фторхинолонов. Характерной особенностью химического строения этих соединений является то, что ядро хинолина имеет оксогруппу в 4-м положении, а атом фтора в 6-м положении:

 

 хинолон-4 фторхинолоны

В молекуле фторхинолонов в 3-м положении находится карбоксильная группа, а в 7-м положении пиперазиновое ядро (R 1 ).

**Хинина сульфат**



(C 20 H 24 N 2 O 2 ) 2 ∙ H 2 SO 4 ∙ 2H 2 O

*6'-метоксихинолил-(4')-[5-винилхинуклидил-(2)]-карбинола сульфат*

M.k. 783

Бесцветные игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха и горького вкуса. Под действием света становится желтым. В воде мало, в алкоголе, в хлороформе лучше.

**Определение подлинности.**

1) Раствор в хинина гидрохлорида дает реакции 1-3 и 7.

2) 3 % раствор препарата в 0,1 М соляной кислоты имеет вращение 2400 в пересчете на сухое вещество.

3) Препарат дает реакцию на сульфаты.

**Количественная оценка**

Проводится несколькими способами.

1) Метод нейтрализации (алкалиметрия) (методика такая же, как и в гидрохлориде хинина (Т=0,03915 г/мл).

(Хинин основание)2 ∙ H2 SO 4 ∙ 2H2O + 2NaOH ⟶ Na2SO4 + 4H2O + 2 (хинин основание)

2) Весовой метод. Хинин превращается в основание обработкой сильной щелочью хинин-сульфата, который экстрагируется хлороформом; хлороформ отгоняют, остаток сушат и взвешивают до постоянной массы. Количество соли хинина определяют путем умножения веса остатка на соответствующий коэффициент.

Коэффициент определяют путем деления молекулярной массы безводной соли хинина на молекулярную массу хининового основания (324,43).

Хинин-гидрохлорид 360,92: 324,43=1,112

Хинин-дигидрохлорид 397,35: 324,43=1,225

Сульфат хинина 747,0: (324,43x2)=1,151

3) Метод безводного титрования: сульфат-ион осаждают перхлоратом бария в уксусной среде, затем хинин-основание (в системе диоксан-уксусная кислота (2:1)) титруют раствором хлорной кислоты в безводной уксусной кислоте (индикатор: кристально фиолетовый).

Применяется как противомалярийное средство.Назначают таблетки по 0,25 и 0,5 г.

*В медицинской практике хинидин, оптический изомер хинина, применяют также в виде его сульфатной соли.*

**Хинозол - Chinosolum**

N

.

H

2

S

O

4

O

H

2

8-оксихинолин-сульфат (хинозол) М.к. 388,39.

**Получение.** Синтез изначально в качестве сырье кому из фенола использовать находится. Из фенола сначала получается *о*-нитрофенол, затем *о*-аминофенол. Далее из *о*- аминофенола реакцией с акролеином по реакции сочетания с 8-окси­гид-рок­си­хи­нолином с нитробензолом окисляется и превращается в 8-оксихинолин. 8-оксихинолин с серной кислотой образует хинозол:

O

H

H

N

O

3

O

H

N

O

2

[

H

]

O

H

N

H

2

 фенол ортонитрофенол *о* - аминофенол

C

C

H

C

H

2

O

H

O

H

N

H

N

O

2

a

k

r

o

l

e

i

n

 8-оксигидроксихинолин

O

H

N

H

2

S

O

4

X

i

n

o

z

o

l

 8-оксихинолин

Хинозол лимонно-желтый порошок с запахом. В воде легко, в алкоголе маленький решение бывает, в эфире и в хлороформе решение этого не происходит. Температура 175-177 0 С.

**Определение подлинности.**

Химические реакции, используемые для определения идентичности производных 8-оксихинолина, основаны на наличии в молекуле фенольного гидроксила, нитрогруппы, тройного атома азота и серной кислоты.

1) с раствором FeCl3 дает сине-зеленую окраску 8-оксихинолят железа (реакция, связанная с гидроксилом фенола):

N

3

F

e

O

2) 1 мл раствора с карбонатом натрия дает осадок:

X

i

n

o

z

o

l

+

2

N

a

2

C

O

3

N

O

H

2

+

2

N

a

H

C

O

3

+

N

a

2

S

O

4

8-оксихинолин

+

C

O

2

+

H

2

O

N

O

H

2

+

N

a

2

C

O

3

N

O

N

a

2

8-оксихинолинат натрия

3) в 1 мл раствора проводят испытание на сульфаты.

4) УФ-спектрофотометрия: 0,1 М хлорид хонозола в кислоте имеет максимумы поглощения 252; 308; минимумы при 320 и 360 нм

5) Хинозол, содержащий в молекуле который атом азота осаждает с общеалкалоидными реактивами (Драгендорф, Майер, пикриновая кислота и др. )

9) ИК-спектроскопия: 4000-400 см-1 хинозола в этой области дает ИК-спектр и сравнивают со стандартным образцом

**Определение чистоты**

Кислотность, сульфатная зольность, тяжелые металлы и мышьяк проверяются на DF.

**Количественная оценка**

1. Определяется методом нейтрализации (алкалиметрия). Титрование 0,1 М

Проводят раствором NaOH (индикатор - фенолфталеин; Т=0,01942 г/мл).

X

i

n

o

z

o

l

+

2

N

a

O

H

N

O

H

2

+

N

a

2

S

O

4

+

2

H

2

O

Хинозол основа решение делать на 20 мл хлороформа добавление находится \_

1. Метод броматометрии.

KBrO3 + H2SO4 + 3H2SO4 $\rightarrow $3Br2 + 3K2SO 4 + 3H2O



Br2 + 2Na2S2O3 $\rightarrow $я 2 + 2 КВг

I 2 + 2Na 2 S 2 O 3 $\rightarrow $2NaI + Na 2 S 4 O 6

В качестве антисептика (1:1000 и 1:2000). -10% мази , 1-2% спреи.

**Хлорохинфосфат (хингамин)**

**( Делагил)**



Белый, без запаха, горький кристаллический порошок. В воде легко растворим, в спирте, хлороформе, эфире мало растворим. Водные растворы кислой реакции (pH= 3,5-4,5 ).

**Определение подлинности.**

1) Хлорохина пикрат плавится при температуре 204-2070С.

2 ) 0,01 М хлорид хлорохинфосфата в 0,001% растворе соляной кислоте имеет максимумы при длине волны 257 ,

329.

3) Реакция на фосфаты:

H3PO4 + 12(NH4)2MoO4 + 21HNO3 →

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

желтый

**Количественное определение**

1) Метод неводного титрования, титруют 0,1 М HClO4 до зеленого окрашивания (индикатор - фиолетовый кристаллический; Т=0,02580 г /мл).

2) метод ВЭЖХ.

3) Спектрофотометрия. Измеряется оптическая плотность при 343 нм

Хингамин применяется при малярии . выпускается в 0,25 гр в таблетках и 5% раствор в количестве 5 мл в виде инъекции.