

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.
ГУРЕЕВА Е.С.

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНИЗОХИНОЛИНА

Занятие 9
VIII семестр

Дисциплина

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
ЗАНЯТИЕ № 9

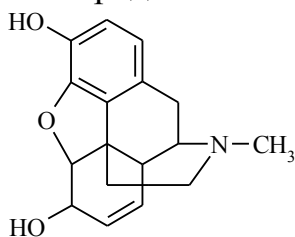
ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНИЗОХИНОЛИНА

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

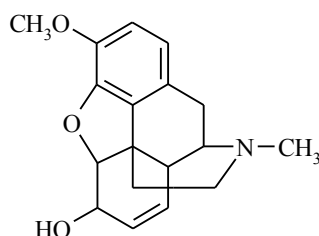
1. Природные алкалоиды производные фенантренизохинолина. Общая характеристика. Социальная значимость алкалоидов фенантренизохинолина.
2. Морфина гидрохлорид – характеристика. Выделение из природных источников. Фармацевтический анализ.
3. Кодеин. Синтез. Фармацевтический анализ.
4. Кодеина фосфат.

1. ПРИРОДНЫЕ АЛКАЛОИДЫ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРЕНИЗОХИНОЛИНА. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ.

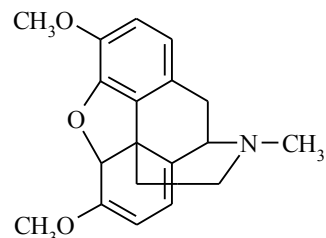
Основные представители этой группы алкалоидов — морфин, кодеин, тебаин и ряд их синтетических производных.



Морфин



Кодеин



Тебаин

Тебаин не является лекарственным препаратом, а является лишь сырьем для получения ряда препаратов, как, например, текодина, гидрокодона и др. Природным источником получения этих алкалоидов является опий, представляющий собой засохший млечный сок, вытекающий из надрезов головок снотворного мака — *Papaver Sdmniferum* (семейства *Papaveraceae*),

Мак снотворный культивируется во многих странах мира с целью получения опия и его алкалоидов, семян и жирного масла. Среди народов ряда стран Ближнего и Среднего Востока распространено курение опиума. Курение опиума одурманивает людей, создает иллюзии радости, благополучия, но все это приводит к весьма тяжелым последствиям.

Состав опия очень сложен. Кроме алкалоидов, которых в опиине насчитывается до 25, он содержит углеводы, белки, смолы, жиры, каучукоподобные вещества и т. д., которые составляют основную массу опия (75%).

Получение опия, как источника ценных алкалоидов, осуществляется путем многократной надрезки незрелых коробочек снотворного мака, после чего собирают вытекающий млечный сок в виде полужидкой высыхающей массы.

В таком виде он называется «опий-сырец». За период от времени надреза коробочек до сбора опия-сырца млечный сок претерпевает значительные качественные изменения, что сопровождается снижением процентного содержания алкалоидов. А за время переработки на заводе опия-сырца (6—7 мес) в нем протекают процессы окисления, брожения и плесневения. Это приводит к дальнейшему снижению содержания алкалоидов.

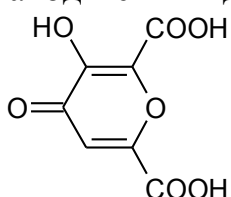
Выделенный из опия в 1804 (по др. данным, в 1803, 1805) нем. фармацевтом Ф. В. Зертюрнером (1783—1841) морфин использовался как обезболивающее средство, особенно широко после изобретения в 1853 франц. хирургом Ш. Г. Правацом (1791—1853) шприца. В результате массового применения морфина в годы Гражд. войны в США 1861—65 и франко-прус. войны 1870—71 около половины раненых оказались морфинистами, а состояние зависимости у них от наркотика называли «солдатской (армейской) болезнью» **МОРФИНИЗМ**.

В 1871 вышла первая работа, посвящённая Морфинизму, немецкого врача К. Лера «О злоупотреблении инъекциями морфина», в которой морфинизм. сравнивается с алкоголизмом. Различают морфинизм первичный, причиной которого является сознательный поиск наркотич. средства для достижения эйфории, и вторичный, который развивается вследствие длительного (нередко необоснованного) применения морфина с лечебной целью. Клинич. картина морфинизм – типичная («классическая») для всех опийных наркоманий, возникающих при употреблении др. опийных алкалоидов (опиатов) – героина, кодеина, омнофона, промедола и др. Различия заключаются в выраженности абстинентного синдрома, особенностях острой интоксикации и сроках формирования наркомании. Постепенно развиваются соматич. и психич. нарушения (физич. истощение, снижение аппетита, сухая, дряблая кожа, частые приступы тахикардии, тремор пальцев рук; нарушение сна, снижение трудоспособности, памяти, личностные изменения – сужение круга интересов, лживость, ослабление воли, морально-этическое снижение, эмоциональные огрубение и неустойчивость и др.). Для морфинной абстиненции характерны вегетативные реакции (зевота, слезотечение, чиханье, вазомоторный ринит, «гусиная кожа» и др.), мышечные боли, судороги, желудочно-кишечные расстройства (рвота, понос, боли в животе и др.), тахикардия, гипертермия с обильным липким потом, двигательное беспокойство, подавленное настроение с оттенком злобности и тенденцией к

агрессии и др. Профилактика морфинизма заключается в строгом контроле за назначением морфина.

На протяжении многих лет морфин был основным препаратом для терапии болевого синдрома сильной интенсивности. Однако в рекомендациях Европейской ассоциации паллиативной помощи (ЕАПП), начиная с 2012 г., рассматриваются и другие опиоидные препараты: оксикодон, фентанил, бупренорфин и гидроморфон. Каждый из этих опиоидных анальгетиков является препаратом выбора для терапии сильной боли у онкологических пациентов, но для подбора суточной дозы опиоида (титрация дозы) на первом этапе рекомендуется применять пероральный морфин быстрого высвобождения, что связано с особенностью его фармакокинетики и широким терапевтическим диапазоном.

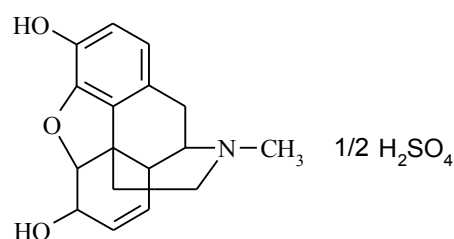
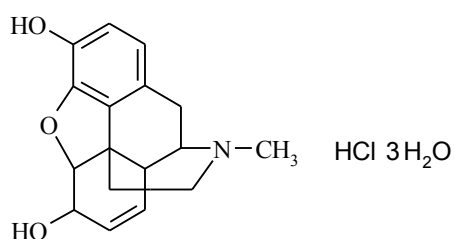
Алкалоиды в опии находятся в виде солей меконовой кислоты:



Морфина гидрохлорид и этилморфина гидрохлорид хранят по списку А, а кодеин и кодеина фосфат – по списку Б. Они относятся к числу наркотических средств, поэтому их следует хранить и отпускать в строгом соответствии с существующими правилами.

Морфина гидрохлорид

Morphini hydrochloridum



В медицине применяют производные морфина, в частности, гидрохлорид (для инъекций) и сульфат (в качестве перорального препарата). Морфин способен эффективно подавлять ощущение сильной физической боли и боли психогенного происхождения. Обладает также седативной активностью, подавляет кашлевой рефлекс.

Слово морфий происходит от имени бога сновидений в греческой мифологии – Морфей. Морфей был сыном Гипноса, бога сна.

Источником получения морфина является опий.

Физические свойства

По внешнему виду морфина гидрохлорид представляет собой белые - игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении. Морфина гидрохлорид медленно растворяется в воде, трудно — в спирте, еще труднее — в хлороформе и эфире.

Подлинность

Для установления подлинности кодеина используют ИК-спектры в области 4000-400 см⁻¹ (ФС).

Испытания производных морфина основаны на использовании их восстановительных и кислотно-основных свойств, обусловленных наличием в молекулах третичного атома азота, фенольного гидроксила (морфин), метокси- (кодеин), этокси- (этилморфин) групп, а также связанных с органическим основанием кислот (хлороводородной и фосфорной).

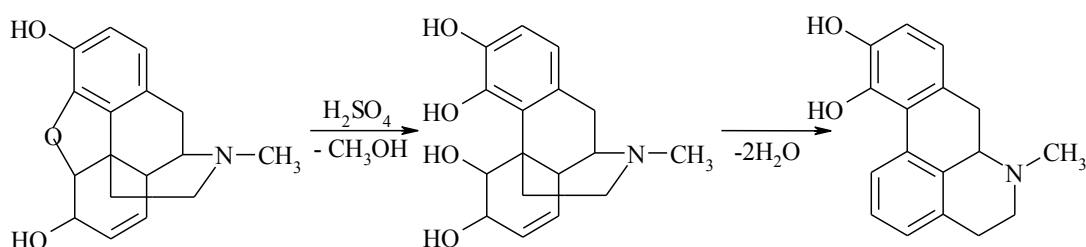
Большинство описанных цветных реакций основаны на восстановительных свойствах морфина и кодеина, которые обусловлены наличием частично гидрированных циклов фенантренизохинолинового ядра. У морфина восстановительные свойства выражены в большей степени ввиду присутствия фенольного гидроксила в молекуле. В молекуле морфина содержатся две гидроксильные группы, одна из которых имеет фенольный характер (в ароматическом ядре), а другая – спиртовой. В. И. Родионовым и д. А. Шапошников В основу положены его химические свойства и особенности функциональных групп.

1. Спектрофотометрия

Морфин и его производные имеют в УФ-области спектр поглощения, характерный для всех веществ данной группы. Поэтому спектрофотометрию широко используют для идентификации и количественного определения в максимумах поглощения морфина гидрохлорида (растворитель вода или 0,1 М раствор хлороводородной кислоты – при 285 нм, растворитель 0,1 М раствор гидроксида натрия – при 297 нм).

2. Образование апоморфина

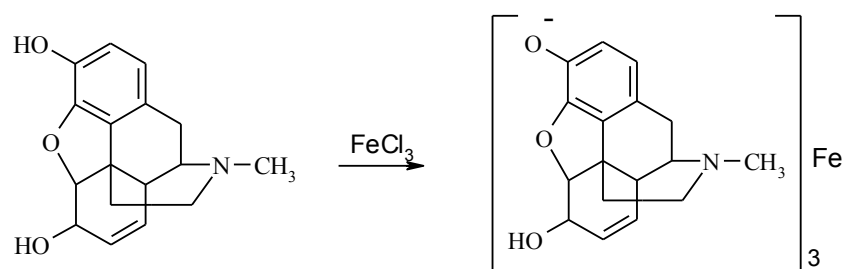
Для идентификации производных морфина используют реакцию образования апоморфина, происходящую в результате воздействия на морфин, кодеин, этилморфин концентрированных серной или хлороводородной кислот:



Смесь концентрированных азотной и серной кислот окисляет морфин до апоморфина, который затем под действием азотной кислоты приобретает интенсивное красное окрашивание.

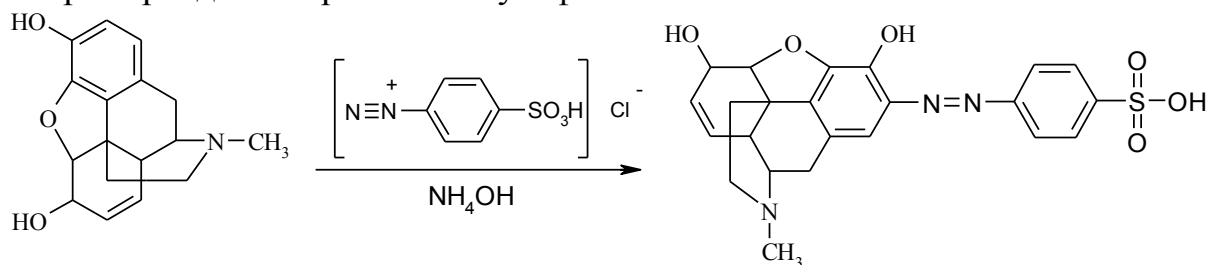
3. Обнаружение фенольного гидроксила

Морфин в отличие от кодеина дает положительную реакцию на фенольный гидроксил: синее окрашивание при взаимодействии с раствором хлорида железа (III).



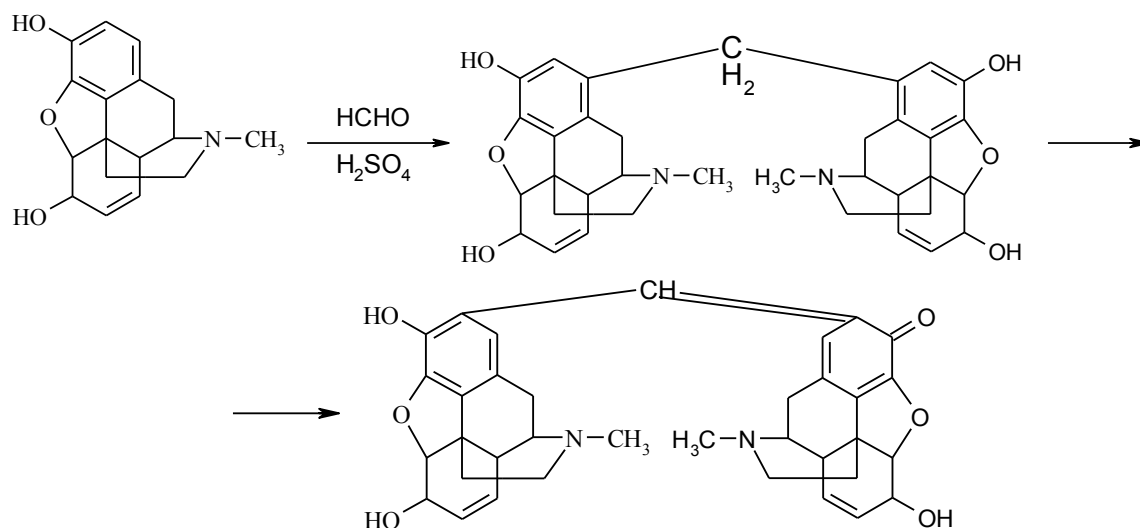
4. Образование азокрасителя

Наличие фенольного гидроксила в химической структуре морфина позволило разработать для него и ряд других отличительных реакций. Так, при взаимодействии с диазосоединениями он образует азокрасители, например с диазотированной сульфаниловой кислотой:



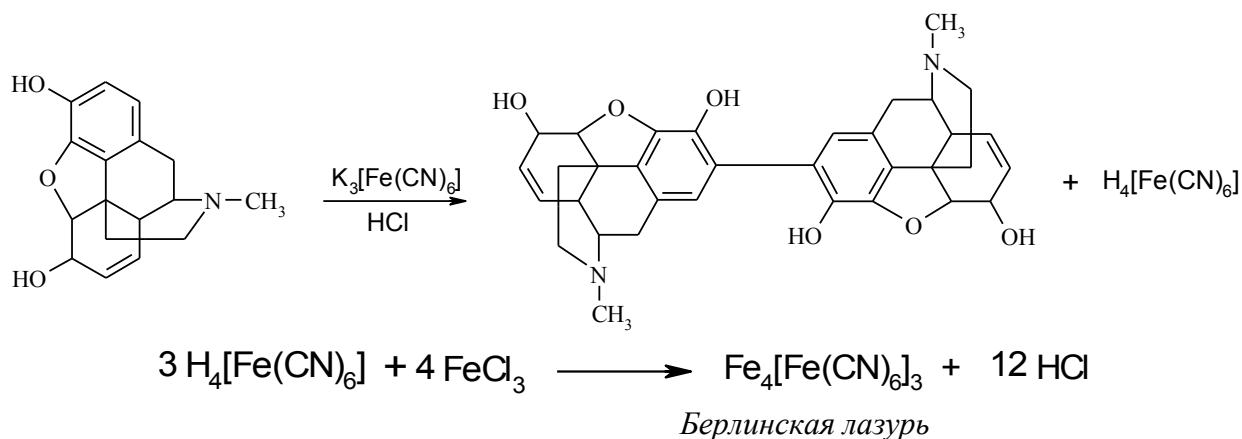
5. Образование ауринового красителя

Используют для идентификации также *специальные* реактивы на алкалоиды. Производные морфина дают положительную реакцию с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте). В случае морфина, содержащего в молекуле свободный фенольный гидроксил, возникает вначале пурпурное окрашивание (продукт окисления серной кислотой), которое быстро переходит в сине-фиолетовое, поскольку образуется ауриновый краситель.



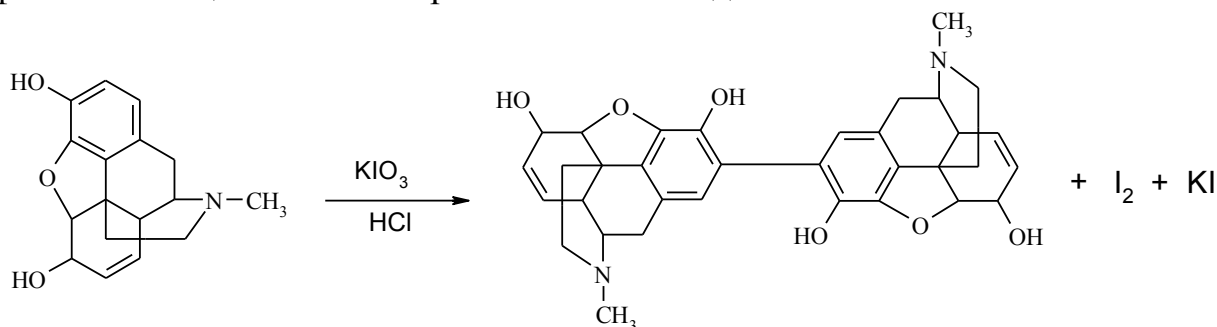
6. Образование берлинской лазури

Наличием фенольного гидроксила в морфине обуславливается реакция образования берлинской лазури при действии на раствор препарата феррицианида калия с последующим добавлением раствора FeCl_3 :



7. Взаимодействие с иодатом калия

Восстановительные свойства морфина гидрохлорида проявляются при взаимодействии с раствором йодата калия. После добавления разведенной серной кислоты и хлороформа слой последнего приобретает розово-фиолетовый цвет за счет образовавшегося йода.



8. Цветные реакции морфина

- При растирании в фарфоровой чашке равных количеств производного морфинана и арсената калия в присутствии нескольких капель концентрированной серной кислоты после осторожного нагревания в присутствии морфина появляется темно-зеленое окрашивание.
- Если растереть небольшое количество морфина или кодеина с сахарозой и осторожно нагреть в присутствии концентрированной серной кислоты, то появляется красное окрашивание.
- Под действием концентрированной азотной кислоты морфин приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Характерную реакцию морфин дает с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое).
- Морфина гидрохлорид с раствором пероксида водорода в присутствии аммиака и 1 капли сульфата меди приобретает постепенно исчезающее красное окрашивание.

9. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

Идентифицировать рассматриваемую группу алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использования *осадительных* (общеалкалоидных) реактивов.

10. Выделение основания морфина

Общим испытанием на соли алкалоидов и их аналогов является реакция осаждения оснований из растворов при прибавлении аммиака (морфина гидрохлорид). Выделенные основания имеют характерную температуру плавления - 255°C (температура воспламенения 261 °C). Основание морфина от других лекарственных веществ этой группы отличается тем, что растворяется в избытке гидроксида натрия ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила.

11. Обнаружение хлорид-иона

Хлорид-ион в гидрохлоридах открывают реакцией с раствором нитрата серебра.

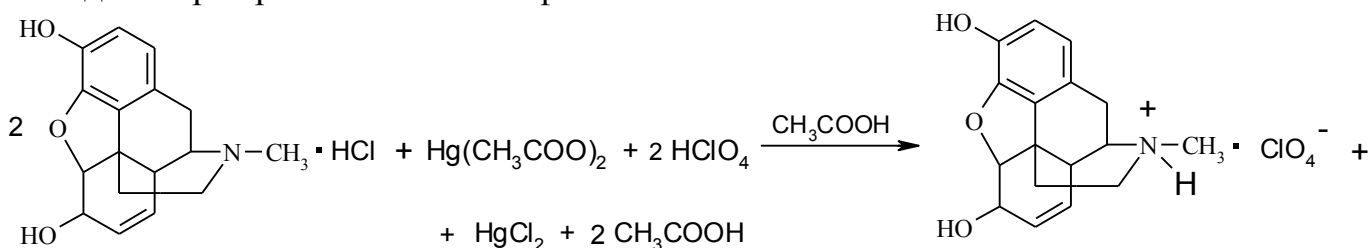
Доброкачественность

При проведении испытаний на **чистоту** устанавливают допустимое содержание примесей других опийных алкалоидов, используя для этого различные методы. В морфина гидрохлориде примесь посторонних алкалоидов (оснований) определяют в хлороформном извлечении методом нейтрализации и методом ТСХ на пластинках Силуфол или Сорбфил, сравнивая с ГСО морфина и кодеина (не более 0,6%).

Количественное определение

1. Неводное титрование

Количественное определение (ФС) морфина гидрохлорида, этилморфина гидрохлорида и кодеина фосфата выполняют методом неводного титрования. Титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и индикатора кристаллического фиолетового:



2. Алкалиметрическое титрование

Определять морфина гидрохлорид можно также методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) с добавлением хлороформа для извлечения выделяющегося основания.

3. Аргентометрическое титрование

Известны также способы обратного аргентометрического определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону) (методы писать).

Хранение

Морфина гидрохлорид хранят по списку А. Он относится к числу наркотических средств, поэтому его следует хранить и отпускать в строгом соответствии с существующими правилами.

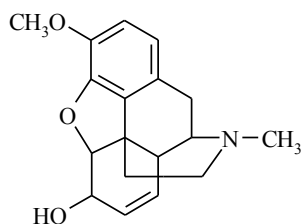
Во избежание окисления вещество необходимо хранить в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте. Это тем более необходимо в связи с тем, что морфин способен терять кристаллизационную воду.

Применение

Морфина гидрохлорид назначают внутрь по 0,01-0,02 г или подкожно по 1 мл 1%-ного раствора как болеутоляющее средство при травмах и других заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями. Применение морфина вызывает эйфорию, что может привести к болезненному пристрастию и хроническому отравлению – морфинизму.

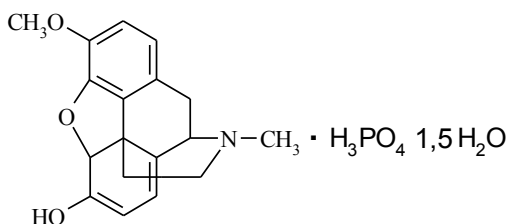
КОДЕИН

Codeinum



КОДЕИНА ФОСФАТ

Codeini pbosphas



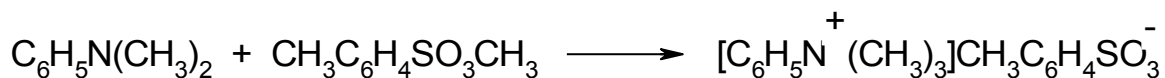
Получение

Содержание кодеина в опиоиде очень невелико — 0,2—1%, поэтому природного кодеина недостаточно для удовлетворения потребности в нем. Его получают полусинтетическим методом – путем метилирования морфина.

Кодеин представляет собой монометиловый эфир морфина, а тебаин отличается меньшей степенью гидрирования фенантренового ядра и имеет две метоксильные группы в молекуле. В опиоиде содержатся очень малые количества кодеина (0,2 - 2 %), поэтому его получают полусинтетическим методом из морфина путем метилирования. При использовании для этой цели различных метилгалогенидов, диметилсульфата образуется смесь различных метилпроизводных, в том числе четвертичных аммониевых соединений, последующее разделение которых очень сложно.

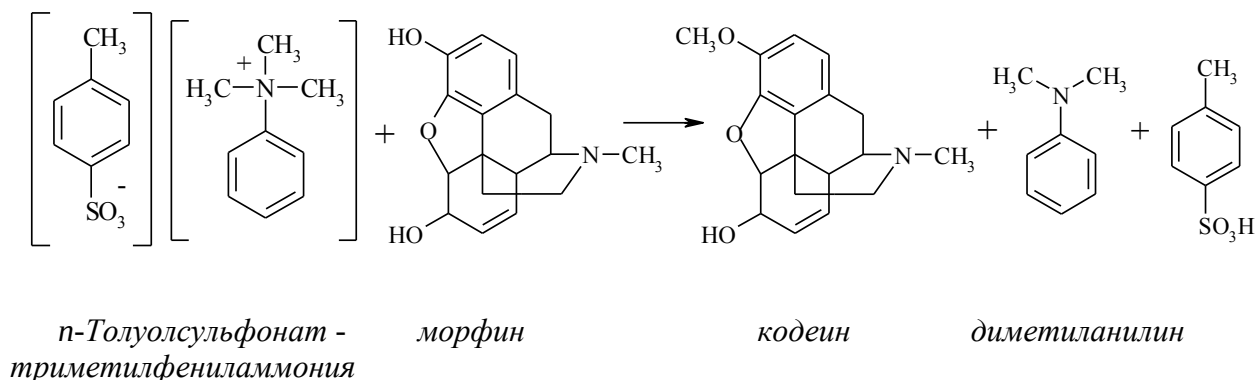
В.М. Родионовым и Д.А. Шапошниковым предложен в качестве метилирующего агента для полусинтеза кодеина *n*-толуолсульфонаттриметилфениламмония, который дает выход более 90% и практически исключает образование четвертичных аммониевых соединений.

n-Толуолсульфонат триметилфениламмония получают по схеме



диметиланилин метил-*p*-толуолсульфонат*p*-Толуолсульфонат
триметилфенилammония

Затем метилируют морфин:

**Физические свойства**

Кодеин представляет собой бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок горького вкуса. На воздухе выветривается. Плохо растворим в холодной воде, но растворяется в горячей. Легко растворяется в спирте, хлороформе и разведенных кислотах.

Кодеина фосфат представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса. На воздухе выветривается. Препарат легко растворяется в воде, мало — в спирте, плохо растворим в эфире и хлороформе.

Подлинность**1. Спектрофотометрия**

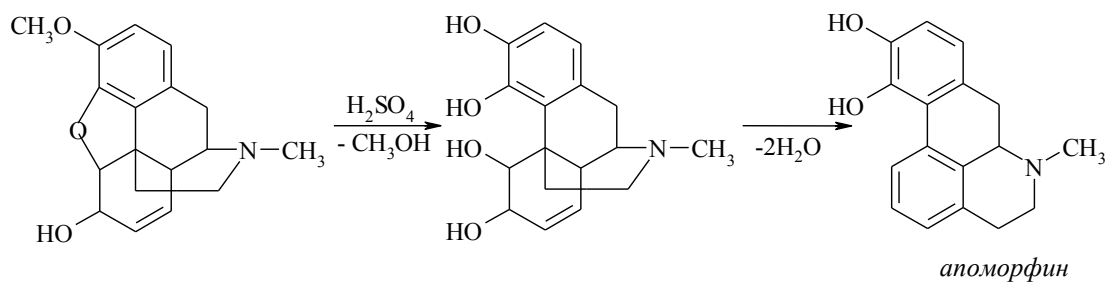
Морфин и его производные имеют в УФ-области спектр поглощения, характерный для всех веществ данной группы. Поэтому спектрофотометрию широко используют для идентификации и количественного определения в максимумах поглощения кодеина (растворитель этанол — при 284 нм или 0,01 М раствор хлороводородной кислоты при 285 нм), кодеина фосфата (растворитель этанол — при 284 нм и вода при 285 нм), этилморфина (растворитель вода — при 285 нм и этанол — при 284 нм).

2. Выделение основания кодеина

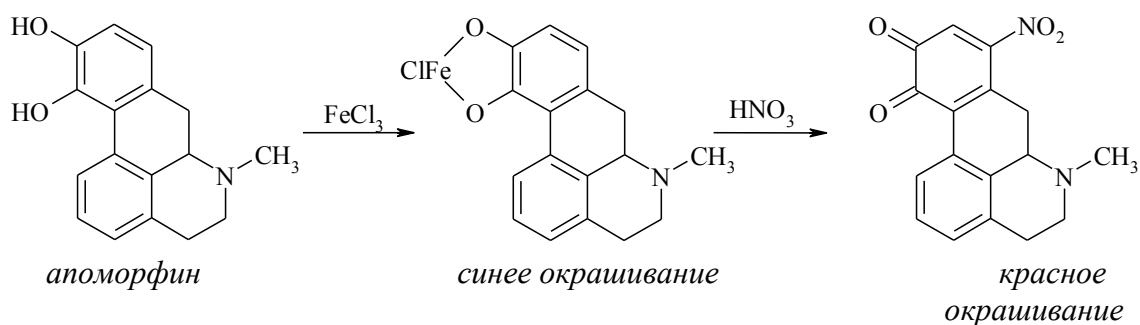
Из раствора фосфата кодеина осаждают кодеина основание действием раствора NaOH. Основание выпадает в осадок у которого определяют температуру плавления (154-157°C).

3. Образование апоморфина

При действии концентрированной серной или соляной кислоты образуется апоморфин:

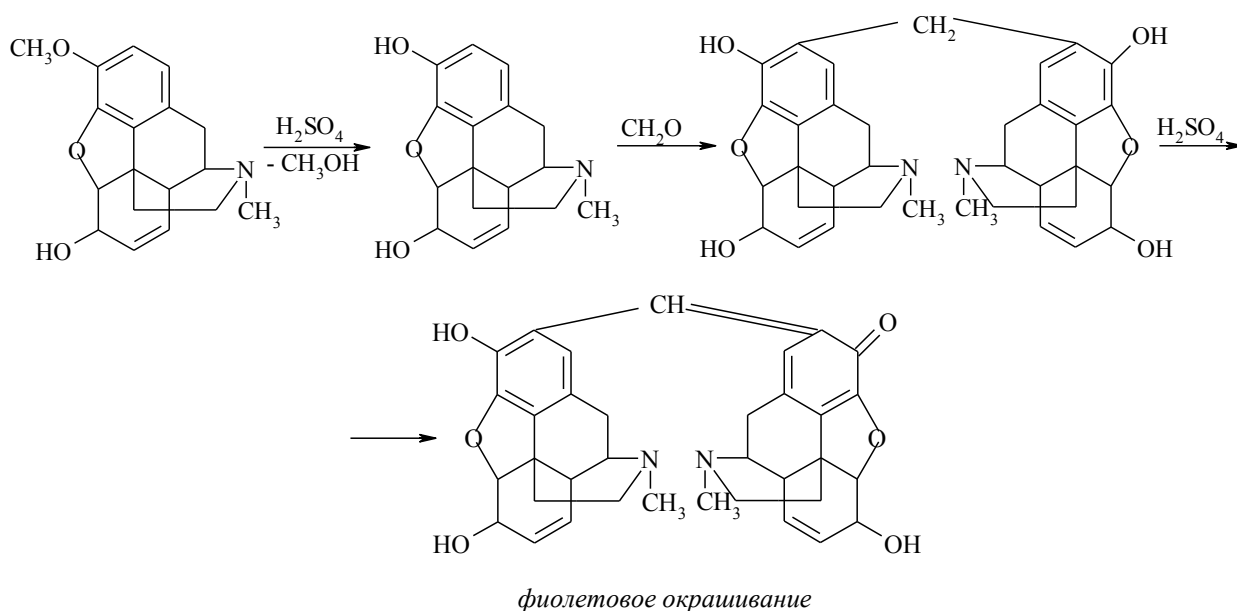


При добавлении к раствору нескольких капель хлорида железа, появляется синее окрашивание, а при последующем добавлении азотной кислоты, появляется красное окрашивание:



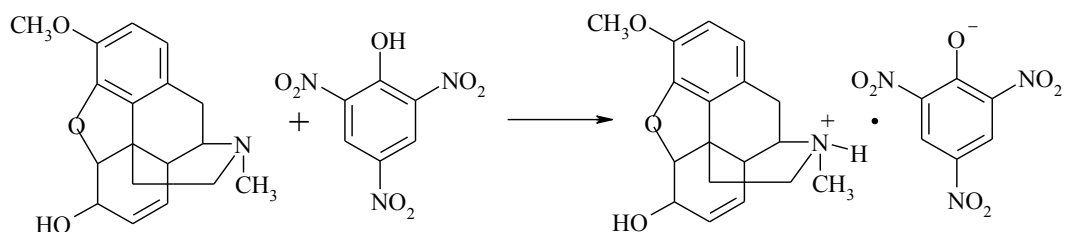
4. Реакция Марки

При взаимодействии с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте), вначале происходит гидролиз метоксильной группы, а затем образование ауринового красителя. Появляется фиолетовое окрашивание:



5. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

При действии общеалкалоидных (осадительных) реактивов образуются различные осадки. Например, с пикриновой кислотой осадок желтого цвета:

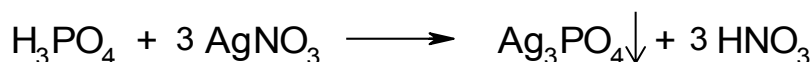


6. Цветные реакции

- При растирании кодеина и арсената калия в присутствии нескольких капель концентрированной серной кислоты после осторожного нагревания появляется синее окрашивание.
- При действии на кодеин концентрированной азотной кислоты появляется неизменяющееся оранжевое окрашивание.
- При растирании небольшого количества кодеина с сахарозой при осторожном нагревании в присутствии концентрированной H_2SO_4 после осторожного нагревания появляется красное окрашивание.

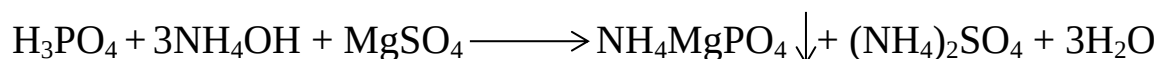
7. Обнаружение фосфат-иона

- Фосфат-ион в кодеина фосфате обнаруживают с помощью нитрата серебра 2 % по выделению желтого осадка фосфата серебра:

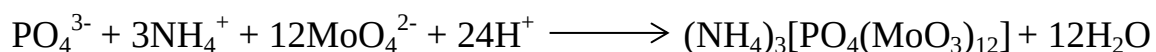


Осадок фосфата серебра растворим в разведенной азотной кислоте (16%), и в растворе аммиака (10%).

- К раствору фосфата прибавляют аммония хлорида раствора, аммиака раствора и магния сульфата раствора; образуется белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.



- *Реакция с молибдатом аммония.* Фосфат-ионы образуют с $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_4$ в присутствии азотной кислоты желтый кристаллический осадок фосфомолибдата аммония растворимый в растворе аммиака:



Поскольку кодеин получается из морфина, последний может быть в качестве примеси. Поэтому ГФХ предлагает проводить испытание на содержание этой примеси.

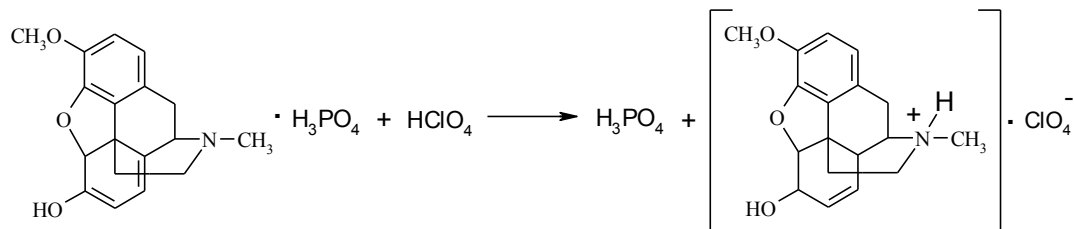
Количественное определение

1. *Неводное титрование*

Кодеин и кодеина фосфат можно определять методом наводного титрования. Субстанцию препарата растворяют в смеси уксусной

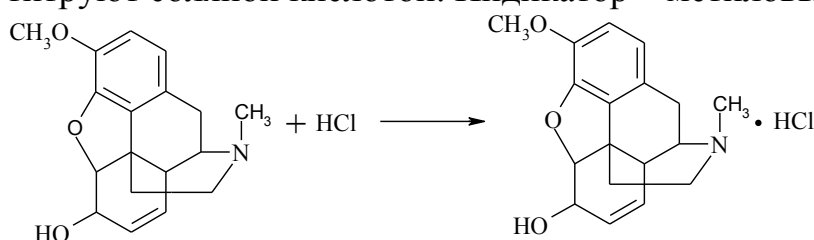
кислоты безводной и диоксана и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты; индикатор - кристаллический фиолетовый.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 29,94 мг кодеина; 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 39,74 мг кодеина фосфата $C_{18}H_{21}NO_3 \cdot H_3PO_4$.



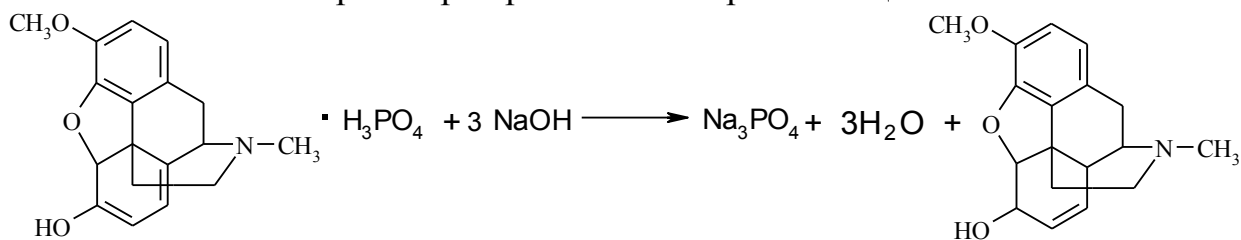
2. Ацидометрия в спиртовой среде

Основание кодеина сильнее основания морфина. Количественное содержание кодеина в препарате можно определить методом нейтрализации. Так как препарат плохо растворяется в воде, навеску сначала растворяют при слабом нагревании в небольшом количестве спирта, а затем добавляют свежeproкипяченно охлажденной воды и титруют соляной кислотой. Индикатор – метиловый красный



3. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде

Соль кодеина фосфата можно определять методом алкалиметрического титрования. Рабочий раствор – 0,1 Н NaOH. Титрование ведут в водно-спиртовом растворе с добавлением хлороформа для извлечения выделяющегося основания. Индикатор – фенолфталеин, в точке эквивалентности раствор окрашивается в розовый цвет.



Хранение

Кодеин и кодеина фосфат — по списку Б. Они относятся к числу наркотических средств, поэтому их следует хранить и отпускать в строгом соответствии с существующими правилами (РД-64-008-87).

Во избежание окисления все указанные лекарственные вещества необходимо хранить в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света, в защищенном от света месте. Это тем более необходимо в связи с тем, что все они способны терять кристаллизационную воду.

Применение

Кодеин в виде основания и фосфата применяют внутрь по 0,01-0,02 г как средство, успокаивающее кашель. Следует учитывать, что нередки случаи кодеинизма от злоупотребления кодеином.