

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.
ГУРЕЕВА Е.С.

ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФИНА
ЭТИЛМОРФИН АПОМОРФИН
ГЛАУЦИН

Занятие 10
VIII семестр

Дисциплина

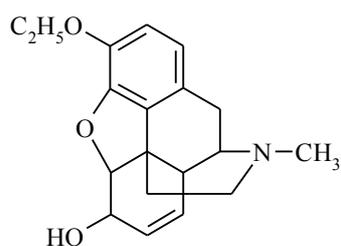
СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

VIII СЕМЕСТР
 ЗАНЯТИЕ № 10

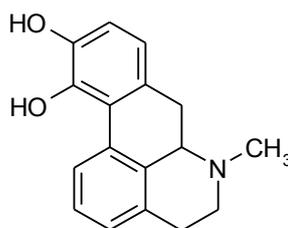
ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФИНА:
 ЭТИЛМОРФИН, АПОМОРФИН, ГЛАУЦИН

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

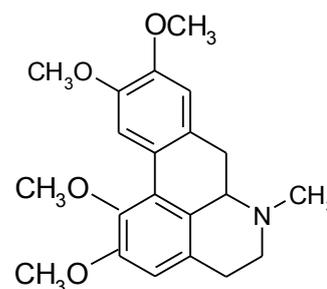
1. Этилморфина гидрохлорид. Получение, полный фармацевтический анализ.
2. Апоморфин. Получение, полный фармацевтический анализ.
3. Производное апоморфина – глауцина гидрохлорид.



этилморфин



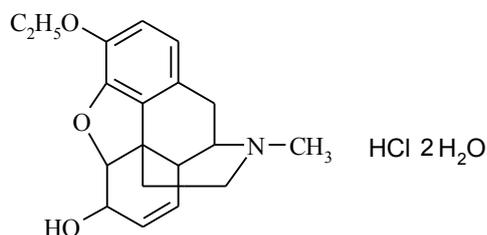
апоморфин



глауцин

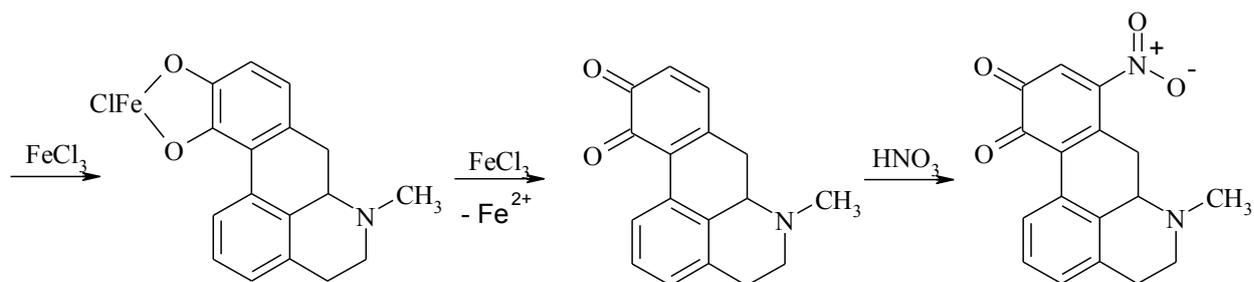
ЭТИЛМОРФИНА ГИДРОХЛОРИД

Aethylmorph hini hydrochloridurn



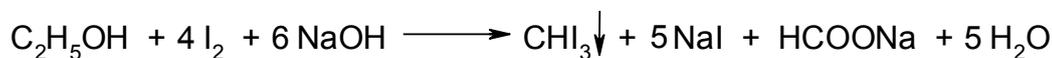
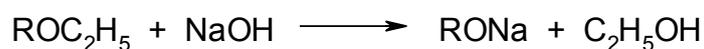
Этилморфина гидрохлорид (дионин), аналогично кодеину, получается этилированием морфина.

В качестве этилирующего агента может быть использован йодистый этил, который не реагирует с третичным азотом. Но, учитывая экономичность полусинтетического метода получения кодеина, А. М. Беркенгейм и С. И. Лурье предложили в качестве этилирующего агента при получении этилморфина гидрохлорида более дешевое вещество — этиловый эфир толуолсульфокислоты. Морфин сначала обрабатывают спиртовым



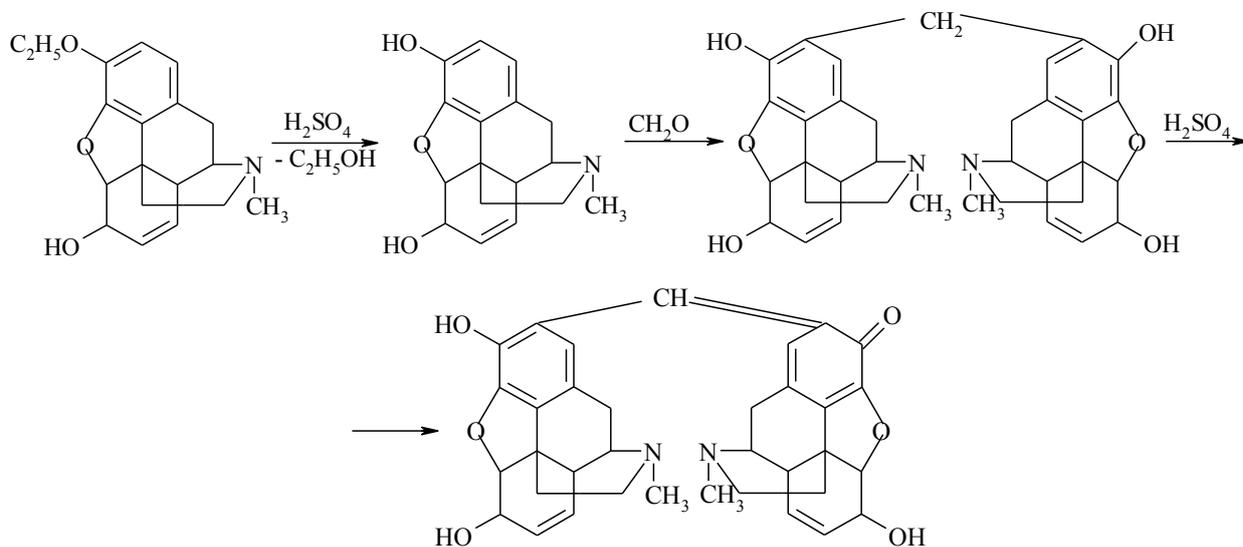
3. Йодоформная проба

Этилморфина гидрохлорид в отличие от морфина и кодеина дает реакцию образования йодоформа после гидролиза этоксильной группы и взаимодействия образовавшегося этанола с йодом в щелочной среде:



4. Реакция Марки

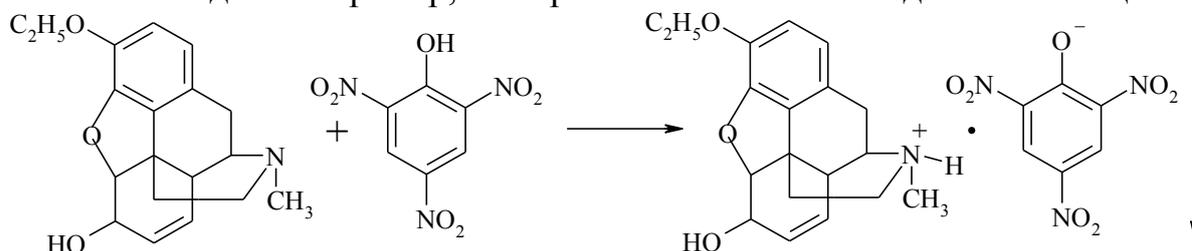
При взаимодействии с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте), вначале происходит гидролиз этоксильной группы, а затем образование ауринового красителя. Появляется фиолетовое окрашивание:



фиолетовое окрашивание

5. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

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

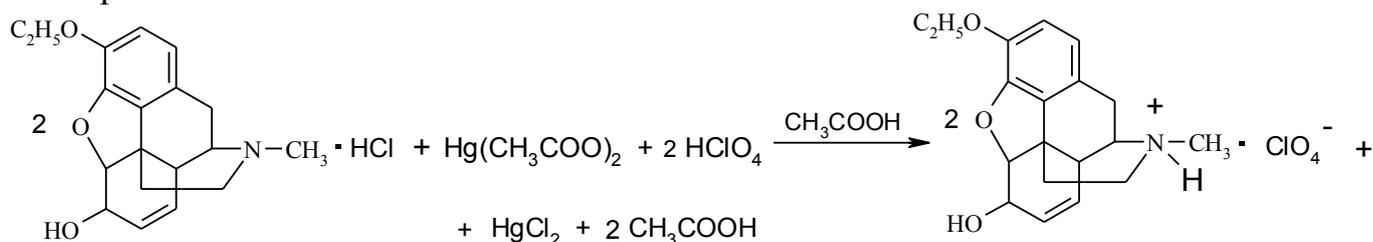


Количественное содержание

Этилморфина гидрохлорид в препарате количественно определяется методом кислотно-основного титрования в неводных средах.

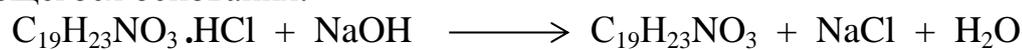
1. Неводное титрование

Количественное определение (ГФ) этилморфина гидрохлорида, 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 до голубого окрашивания:



2. Алкалиметрия в водно-спиртовой среде

Определять этилморфина 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 этилморфина гидрохлорида (по хлорид-иону). (Реакцию писать).

Применение

По своему физиологическому действию дионин занимает промежуточное положение между морфином и кодеином. Применяется дионин главным образом в глазной практике местно в виде капель и мази как противовоспалительное средство и при тех же показаниях, что и кодеин. Применяют внутрь для успокоения кашля при хронических бронхитах, туберкулёзе лёгких и т. д., а также как болеутоляющее средство

Выпускается дионин в порошке и таблетках по 0,01 г и 0,015 г.

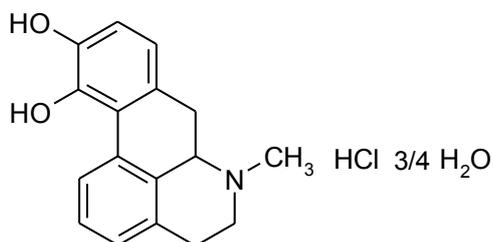
Хранить

Препарат следует хранить под замком (список А), в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла. Указания по безопасности

Яд: внутривенно, подкожно и интраперитонеально (внутрибрюшинный, локализирующийся в полости брюшины).

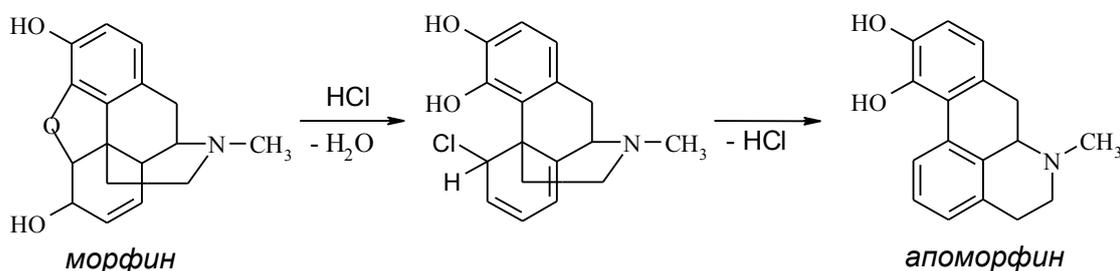
АПОМОРФИНА ГИДРОХЛОРИД

Apomorphini hydrochloridum



Получение

Получается препарат из морфина при нагревании его с соляной кислотой:



Физические свойства

Апоморфина гидрохлорид — белый, слегка сероватый или слегка желтоватый кристаллический порошок. Трудно растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность

Апоморфин амфотерен за счет наличия третичного атома азота (центр основности) и двух фенольных гидроксильных групп (центр кислотности).

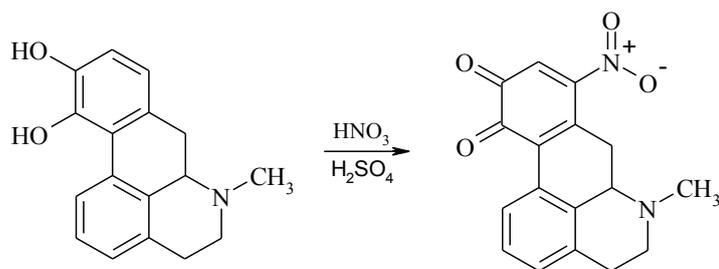
Имея в своей структуре 2 фенольных гидроксильных группы, апоморфин имеет гораздо большую, чем морфин, тенденцию к окислению и в большей степени проявляет восстановительные свойства.

1. УФ-спектрометрия

Спектральные характеристики апоморфина гидрохлорида используются для идентификации. УФ-спектр раствора апоморфина в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при длине волны 272 нм, в 0,1 М растворе натрия гидроксида – 253 нм.

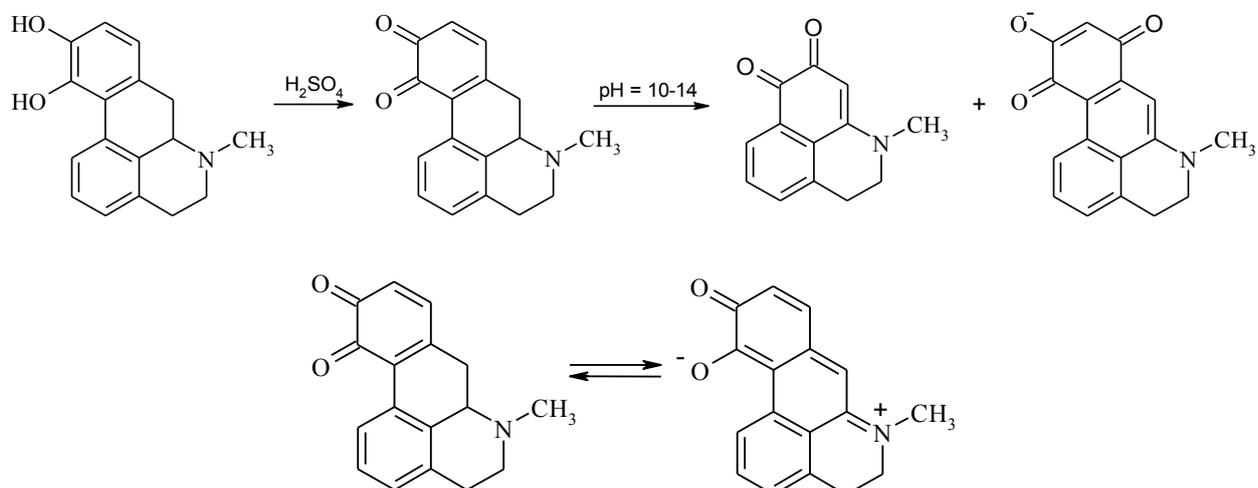
2. Взаимодействие с общеалкалоидными реактивами

- При взаимодействии апоморфина с общеалкалоидными реактивами образуются окрашенные четвертичные аммониевые соли.
- С реактивом Эрדмана (смесь концентрированной серной и азотной кислот) морфин образует продукт окисления кроваво-красного (только азотная кислота) или красно-оранжевого цвета:



3. Реакция Пеллагри

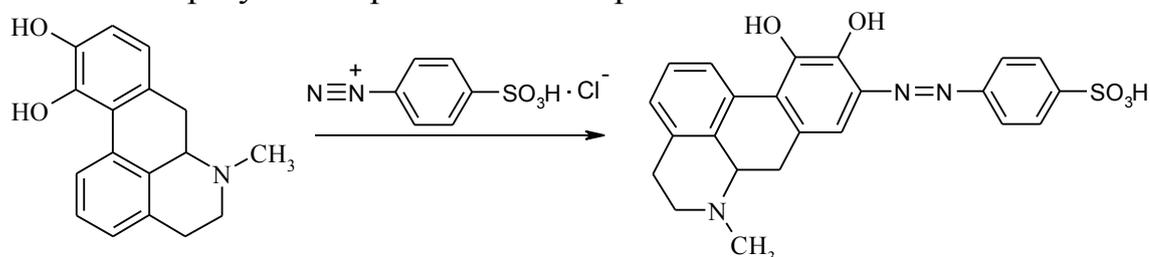
При нагревании апоморфина с концентрированной серной кислотой происходит окисление апоморфина до образования дикетона. После нейтрализации кислоты и при дальнейшей обработке раствором йода и натрия гидрокарбоната образуется мезомерно-стабилизированный *ор*-хинон красного цвета и хиноидный анион:



При действии 0,1 М раствора йода в присутствии эфира и 5%-ного раствора гидрокарбоната натрия водный слой раствора апоморфина гидрохлорида приобретает зеленое окрашивание, а эфирный - красно-фиолетовое.

4. Образование азокрасителя

При действии на апоморфин солью диазония сульфаниловой кислоты образуется окрашенный азокраситель:



5. Обнаружение апоморфина в присутствии морфина

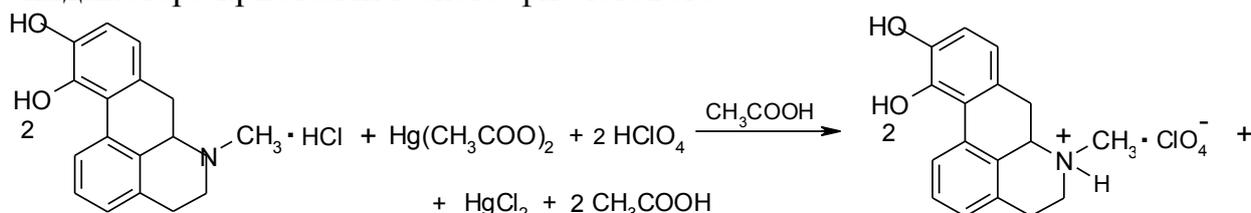
Апоморфин можно обнаружить в присутствии морфина, если смесь обработать раствором аммиака в присутствии хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Количественное содержание

Количественное содержание апоморфина гидрохлорида в препарате определяется подобно морфину.

1. Неводное титрование

Количественное определение апоморфина гидрохлорида 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 элморфина 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).

Применение

Апоморфин применяется в качестве рвотного средства при отравлениях. Назначают его внутрь и подкожно. Выпускается в порошке. Вследствие легкой окисляемости растворы его готовят *ex tempore*.

Хранение

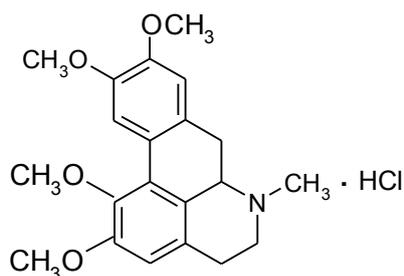
Апоморфин следует рассматривать как продукт промежуточного окисления морфина. Легко окисляясь на воздухе (на свету), препарат зеленеет, при этом активность его пропадает.

Хранить препарат следует под замком (список А) в хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

Высшая разовая доза внутрь 0,01, высшая суточная — 0,03 г.

Высшая разовая доза под кожу 0,005 г, высшая суточная — 0,01 г.

ГЛАУЦИНА ГИДРОХЛОРИД



Glaucine Hydrochloride

Алкалоид глауцин выделяют из травы мячка желтого – (*Glaucium flavum* Grantz) семейства маковых – *Papaveraceae*.

Физические свойства

Глауцина гидрохлорид – мелкокристаллический порошок белого или светло – кремового цвета с сероватым или розоватым оттенком. Медленно изменяется под воздействием света с усилением окраски. Гигроскопичен. Медленно растворим в воде с образованием слегка мутных растворов. В этаноле глауцина гидрохлорид умеренно растворим, практически нерастворим в эфире, растворим в хлороформе.

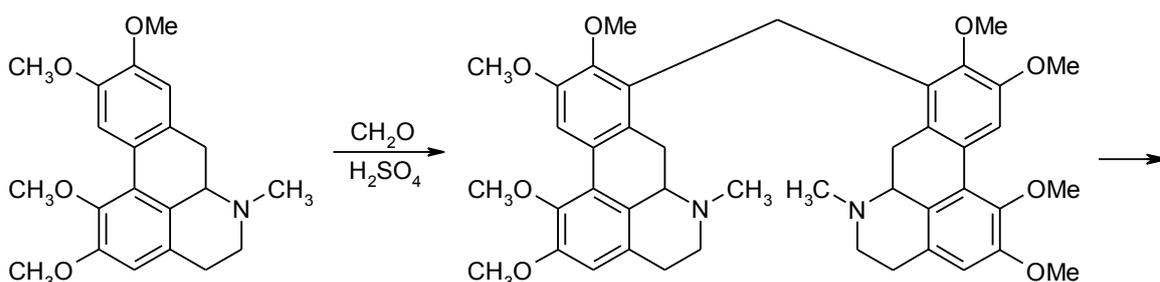
Подлинность

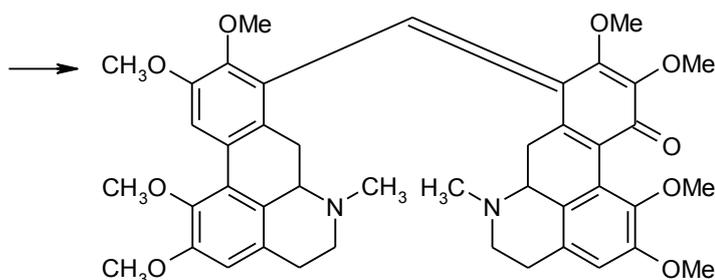
1. УФ-спектрофотометрия

Для испытания подлинности используют метод УФ-спектрофотометрии. Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель вода). Фотометрическое определение глауцина выполняют, используя реакции с фосфорномолибденовой и азотной кислотами, а также с реактивом Марки.

2. Взаимодействие с реактивом Марки

При действии раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте на кристаллы глауцина гидрохлорида появляется интенсивное зеленое окрашивание, которое последовательно переходит в сине-зеленое, сиреневое, а затем в вишневое.





3. Действие общеалкалоидных реактивов

Для подтверждения подлинности глауцина гидрохлорида выполняют реакции с *осадительными* (общеалкалоидными) реактивами.

- При растворении 0,002 г лекарственного препарата на часовом стекле в 3 каплях воды и добавлении 2 капель реактива Драгендорфа $K[ViI_4]$ образуется оранжево-красный осадок.
- Водный раствор глауцина гидрохлорида образует с реактивом Майера $K_2[HgI_4]$ белый осадок.
- Фосфорно-молибденовая кислота (реактив Зонненштейна) $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$ даёт аморфный осадок жёлтого цвета, который вследствие восстановления молибденовой кислоты через некоторое время приобретает синее и зелёное окрашивание.

4. Выделение основания

Выделенное из раствора основание глауцина должно иметь температуру плавления 115–119 °С.

5. Обнаружение хлорид-ионов

Оба лекарственных вещества дают положительные реакции на хлориды.

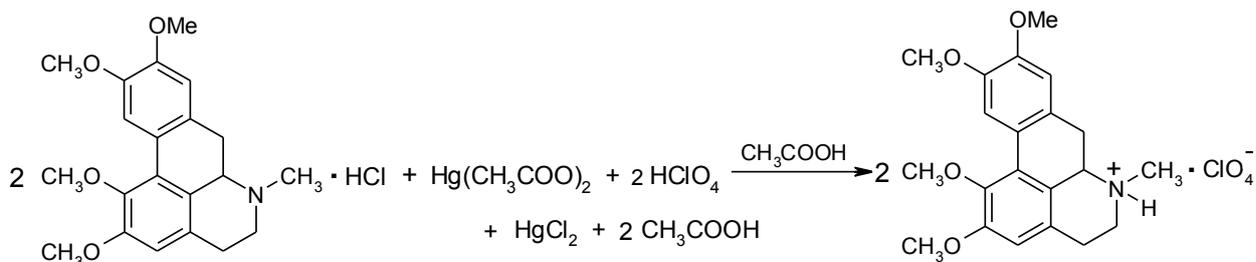
Количественное определение

1. УФ-спектрофотометрия

Для испытания на количественное содержание используют метод УФ-спектрофотометрии. Глауцина гидрохлорид определяют при 300 нм (растворитель вода).

2. Неводное титрование

Количественно определяют глауцина гидрохлорид методом неводного титрования (индикатор кристаллический фиолетовый), используя растворитель ледяную уксусную кислоту и титрант 0,1 М раствор хлорной кислоты. Поскольку глауцин представляет собой гидрохлорид, титрование выполняют в присутствии ацетата ртути (II).

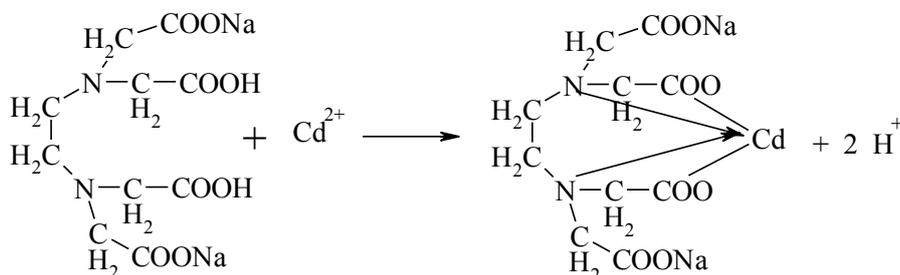


3. Алкалиметрия

В этом методе в глауцине в солевой форме оттитровывается гидрохлорид. Рабочий раствор 0,1 Н NaOH. Растворитель этанол. Индикатор фенолфталеин; переход окраски: от бесцветного до малинового. (Реакцию писать).

4. Комплексометрическое определение

Количественное определение глауцина гидрохлорида может быть выполнено косвенным комплексометрическим методом, основанном на осаждении глауцина раствором иодида кадмия (II) в иодиде калия (реактив Марме – K_2CdI_4). Избыток реактива оттитровывают раствором трилона Б с использованием индикатора кислотного хром темно-синего. В точке эквивалентности происходит изменение окраски раствора от красного до сине-фиолетового цвета:



Хранение

Применение

Хранят глауцина гидрохлорид по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

Применяют глауцина гидрохлорид – в качестве противокашлевого средства в виде таблеток по 0,05 г.