

ПРОИЗВОДНЫЕ МОРФИНАНА

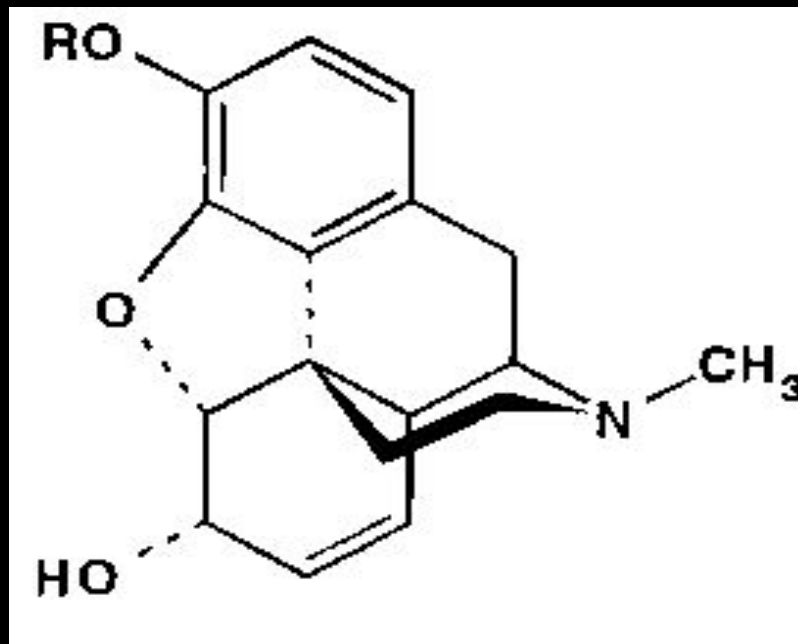
(ФЕНАНТРЕНИЗОХИНОЛИНА)



Морфинан представляет собой конденсированную гетероциклическую систему (фенантренизохинолин), состоящую частично гидрированного (восстановленного) ароматического ядра фенантрена, некоторые из циклов которого одновременно составляют тетрагидроизохинолин.

Морфинан лежит в основе химической структуры алкалоидов опия (опиаты). Опиум — млечный сок незрелых плодов мака снотворного, содержит ценнейшие в медицинском отношении алкалоиды, в том числе морфин, кодеин, тебаин. Они сходны по химической структуре, представляют собой N-метилпроизводные морфинана. Кроме ядра морфинана они имеют фурановый цикл.

Общая формула:

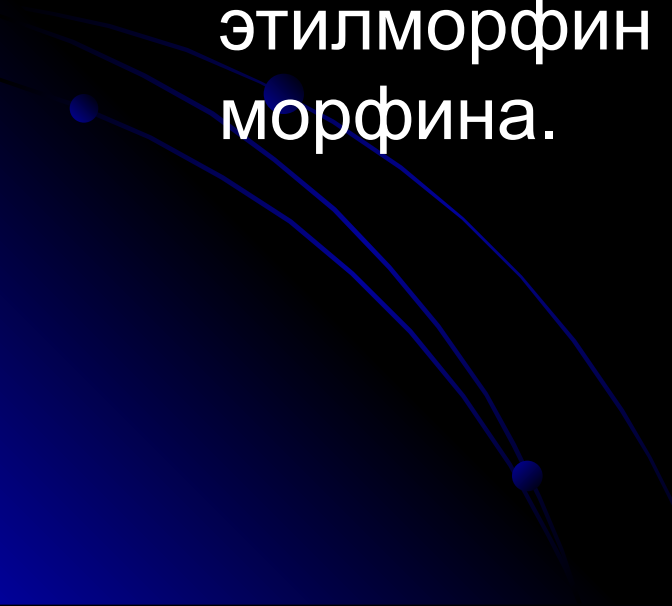


где R= -H, -CH₃, -C₂H₅

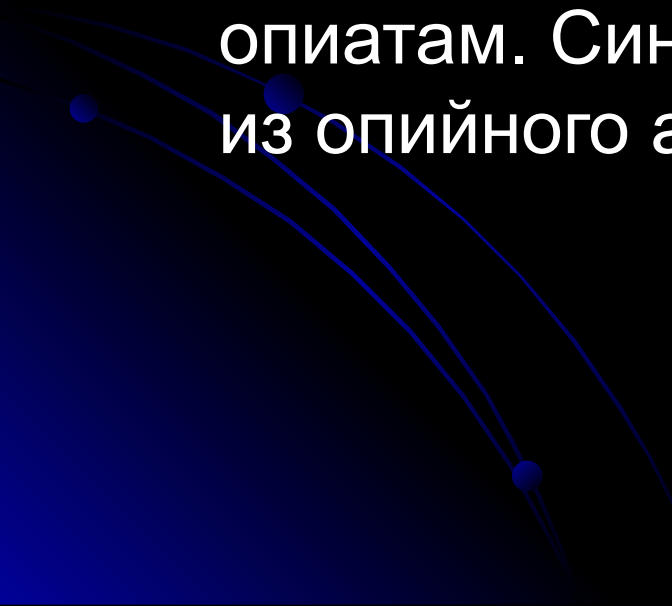
В молекуле морфина содержится две гидроксильные группы, одна из которых имеет фенольный характер (в ароматическом ядре), а другая — спиртовой.

Кодеин представляет собой монометилловый эфир морфина, а этилморфин — моноэтиловый эфир.

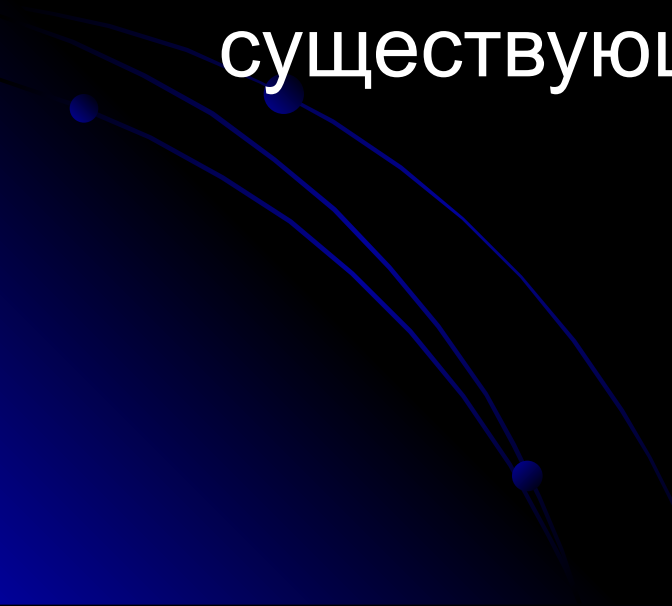
Содержание кодеина в опиоиде невелико (0,2-2%), поэтому получают его полусинтетически: методом метилирования морфина, а этилморфин методом этилирования морфина.



Налтрексон — полусинтетический аналог алкалоидов морфинана, отличается наличием в молекуле метилциклопропильного радикала. Такое изменение химической структуры обусловило его действие как «антагониста» морфина. Его используют для лечения пристрастия к опиатам. Синтез налтрексона осуществляют из опийного алкалоида тебаина.



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.

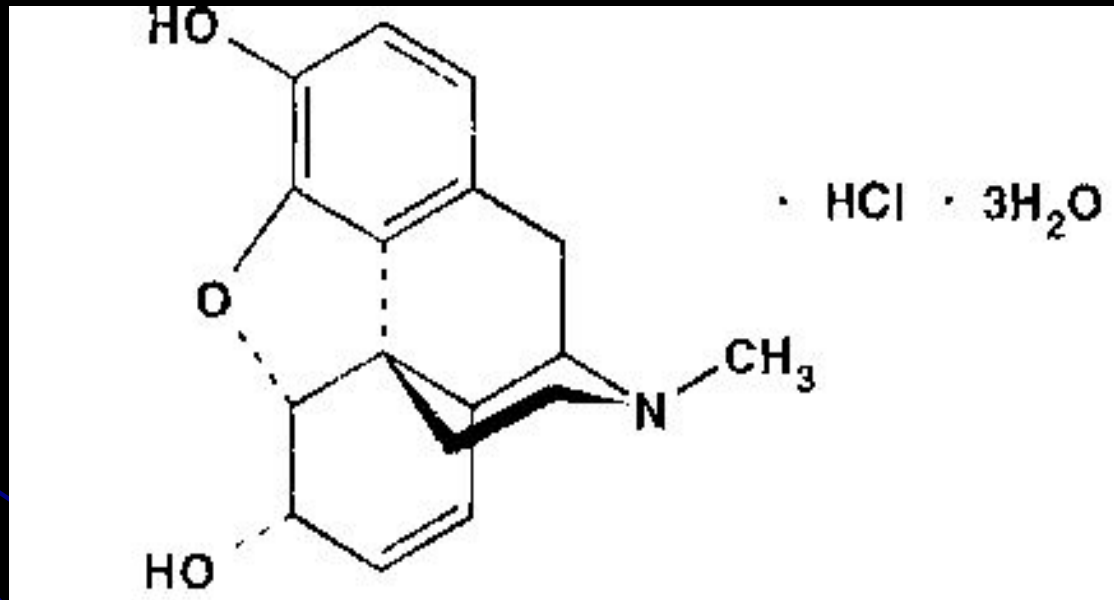


Морфина гидрохлорид назначают как болеутоляющее средство при травмах и других заболеваниях, сопровождающихся болевыми ощущениями. Применение морфина вызывает эйфорию, что может привести к болезненному пристрастию и хроническому отравлению — морфинизму. Кодеин в виде основания и фосфата и этилморфина гидрохлорид применяют как средства, успокаивающие кашель. Следует учитывать, что нередко случаи кодеинизма от злоупотребления кодеином.

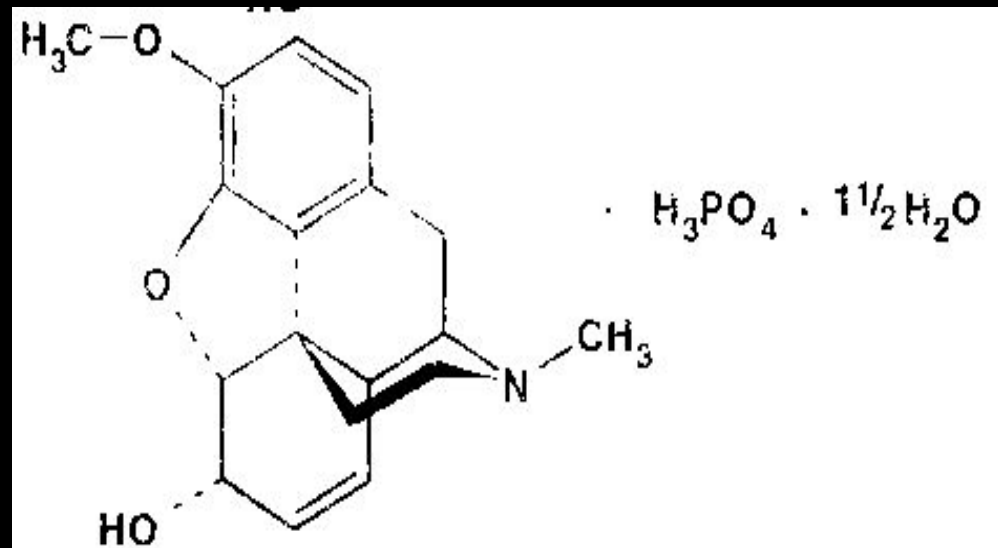
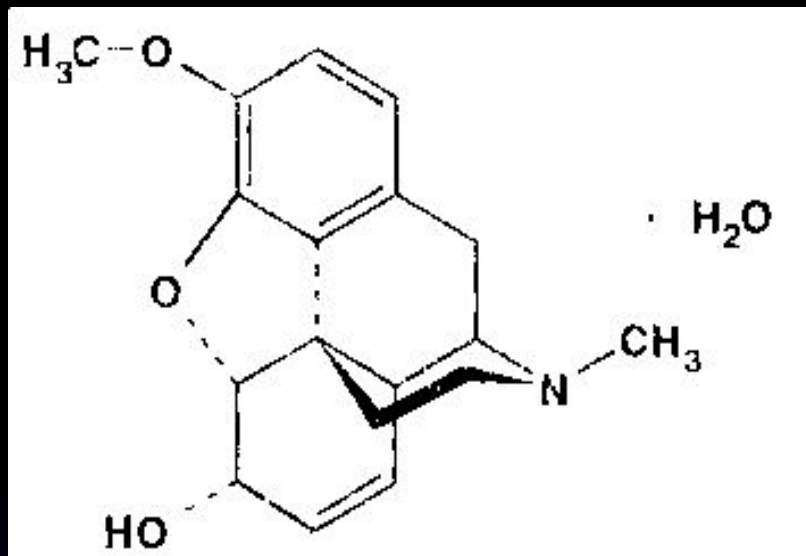
Структурные формулы производных морфинана



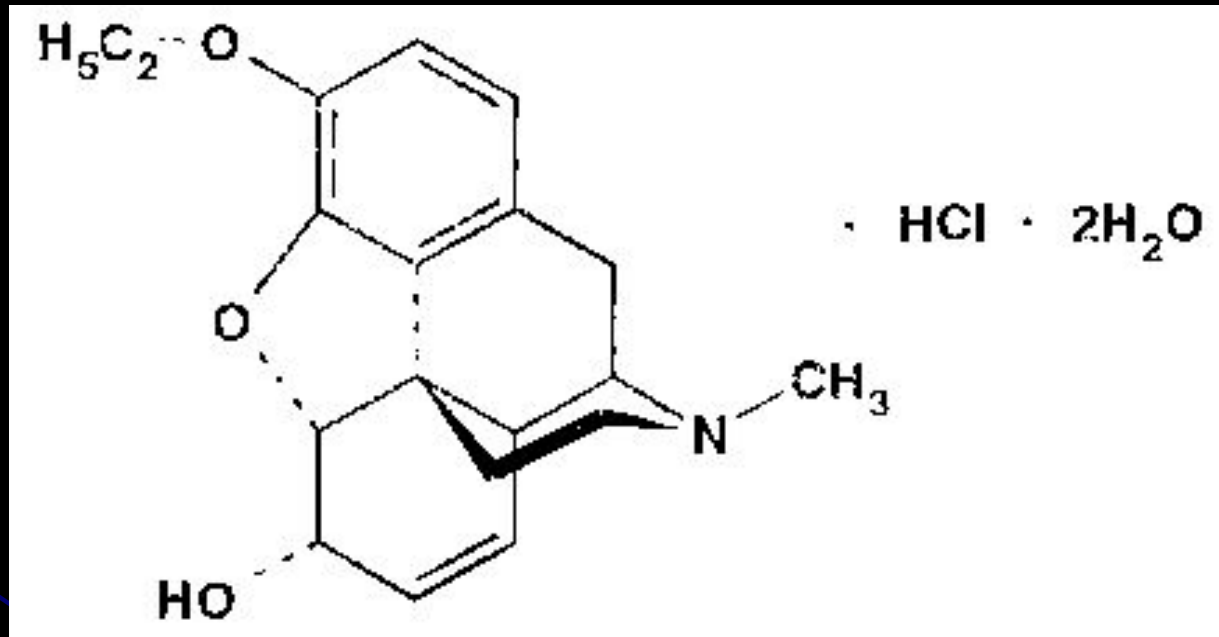
Морфина гидрохлорид



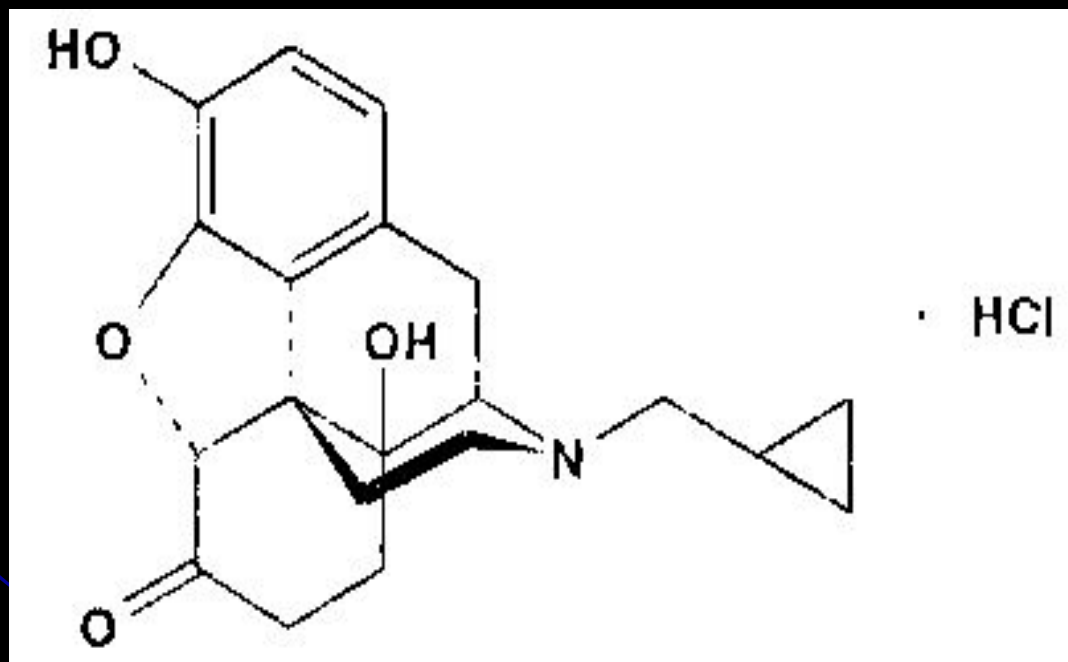
Кодеин основание и Кодеина фосфат



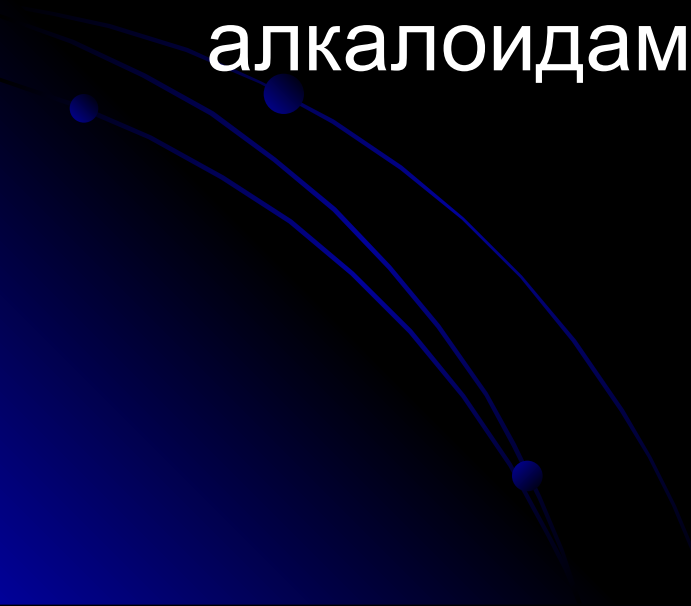
Этилморфина гидрохлорид



Налтрексона гидрохлорид



Морфин, налтрексон и этилморфин применяют в виде гидрохлоридов, а кодеин — в виде основания и фосфата. Образование солей обусловлено наличием третичного атома азота, придающего основные свойства алкалоидам и их аналогам.

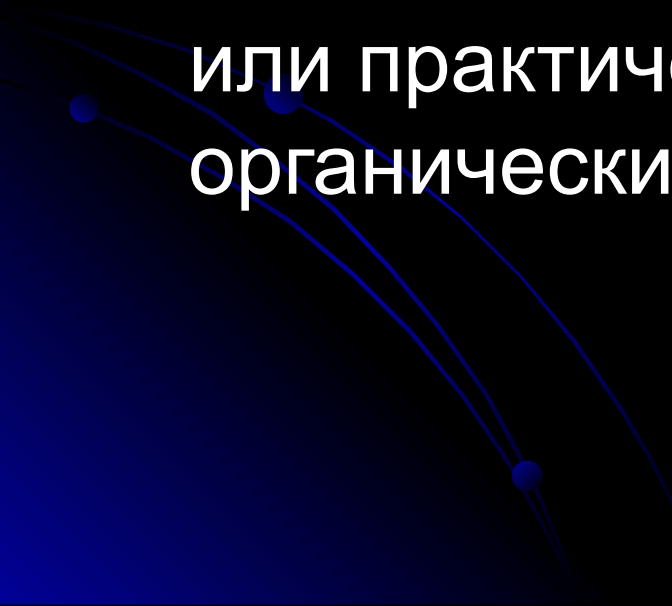


Физические свойства



По физическим свойствам производные морфинана представляют собой белые кристаллические вещества без запаха. Кодеин и его фосфат на воздухе постепенно выветриваются, теряя кристаллизационную воду. Они могут существовать в виде оптических изомеров и рацематов. В качестве одной из характеристик морфина гидрохлорида ФС рекомендует устанавливать удельное вращение растворов (от -1110 до 1160 2% водный раствор). Для кодеина основания удельное вращение от -139 до 1430 (1% раствор в этаноле).

Производные морфинана легко растворимы или растворимы в воде, за исключением кодеина (медленно и мало растворимого в воде). В этаноле и хлороформе легко растворимо только основание кодеина. Остальные мало или практически нерастворимы в органических растворителях.

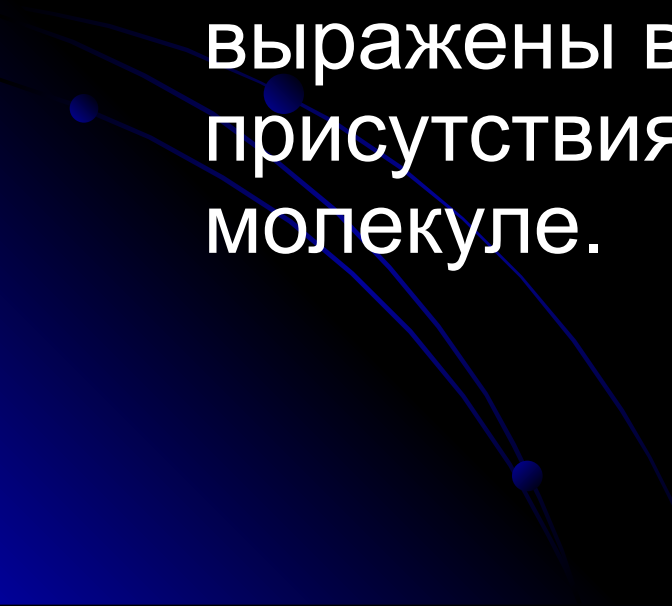


Подлинность препаратов

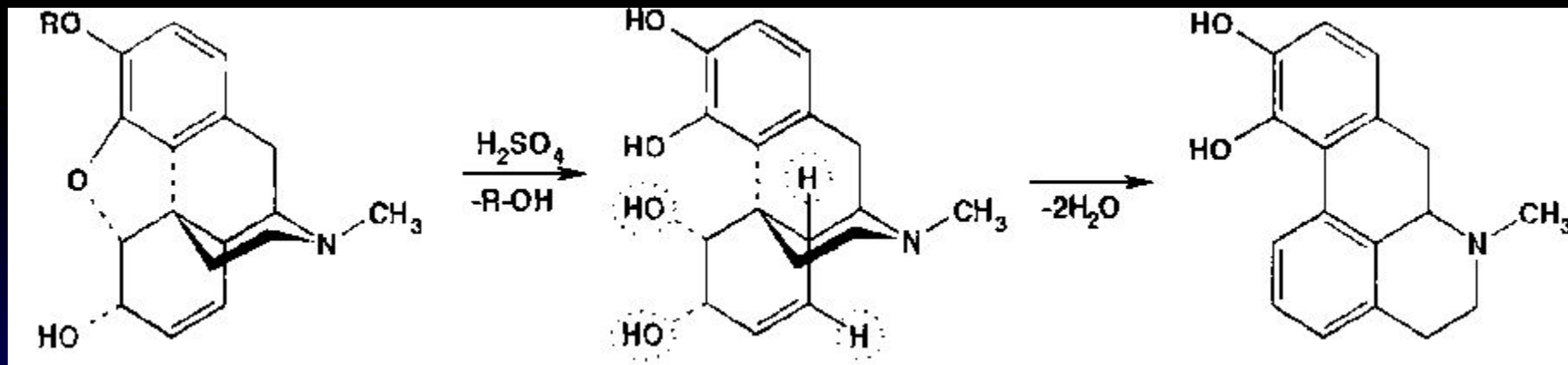


Испытания производных морфина основаны на использовании их восстановительных и кислотно-основных свойств, обусловленных наличием в молекулах третичного атома азота, фенольного гидроксила (морфин), метокси- (кодеин), этокси- (этилморфин) простых эфирных групп, а также связанных с органическим основанием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



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



Морфин

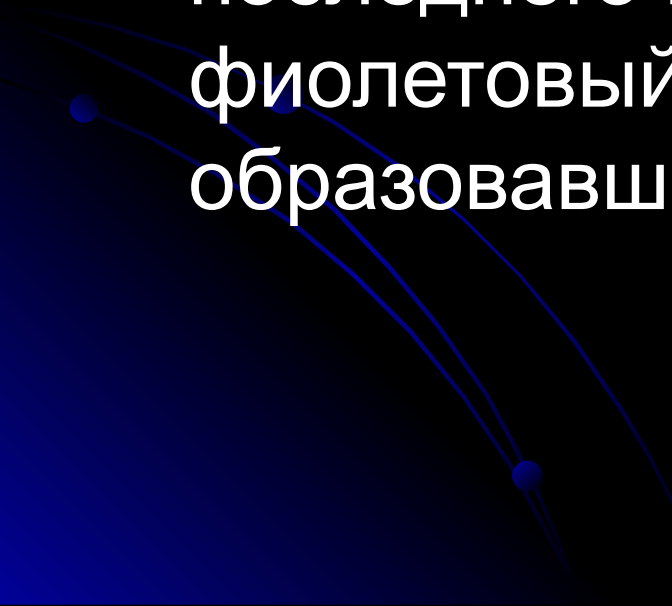
Апоморфин

Концентрированная серная кислота окисляет морфин до апоморфина, который затем при добавлении азотной кислоты приобретает интенсивное красное окрашивание.



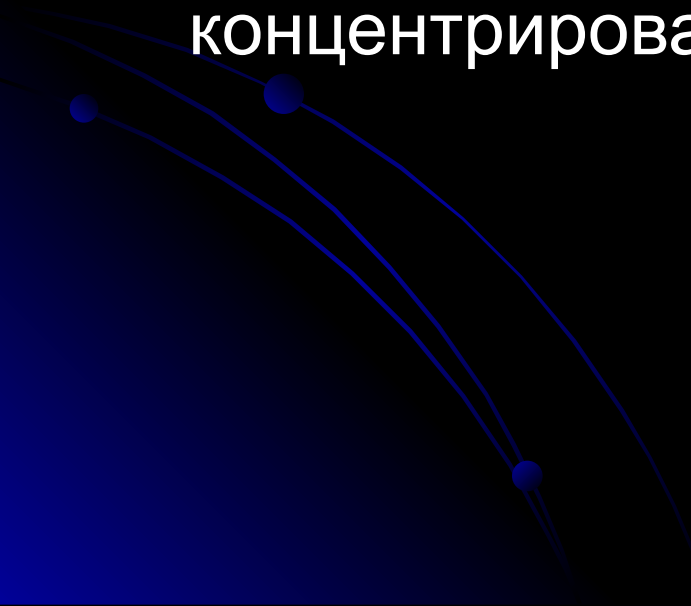
Морфин в отличие от кодеина дает положительную реакцию на фенольный гидроксил - синее окрашивание при взаимодействии с раствором хлорида железа (III). Морфина гидрохлорид с раствором пероксида водорода в присутствии аммиака и 1 капли сульфата меди приобретает постепенно исчезающее красное окрашивание.

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.

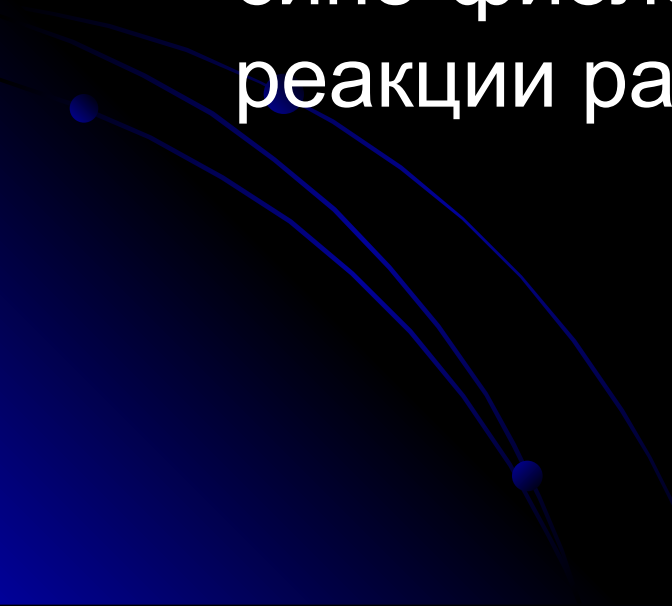


Используют для идентификации также
специальные реактивы на алкалоиды

Специальные алкалоидные реактивы – это
группа реактивов, содержащая
концентрированные кислоты



Производные морфинана дают положительную реакцию с **реактивом Марки** (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте) - красное окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое. Механизм этой реакции различен



В случае морфина, содержащего в молекуле свободный фенольный гидроксил, возникает вначале красное окрашивание (продукт окисления серной кислотой), которое быстро переходит в сине-фиолетовое, поскольку образуется ауриновый краситель.

В случае кодеина и этилморфина вначале происходит гидролиз метоксильной (этоксильной) группы, а затем реакция образования ауринового красителя (фиолетовое окрашивание)

Под действием **концентрированной азотной кислоты** морфин приобретает оранжевое окрашивание, переходящее в желтое. Кодеин и этилморфина гидрохлорид в этих условиях окрашиваются в неизменяющийся оранжевый цвет. Характерную реакцию морфин дает с **раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте** (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, а затем в зеленое).

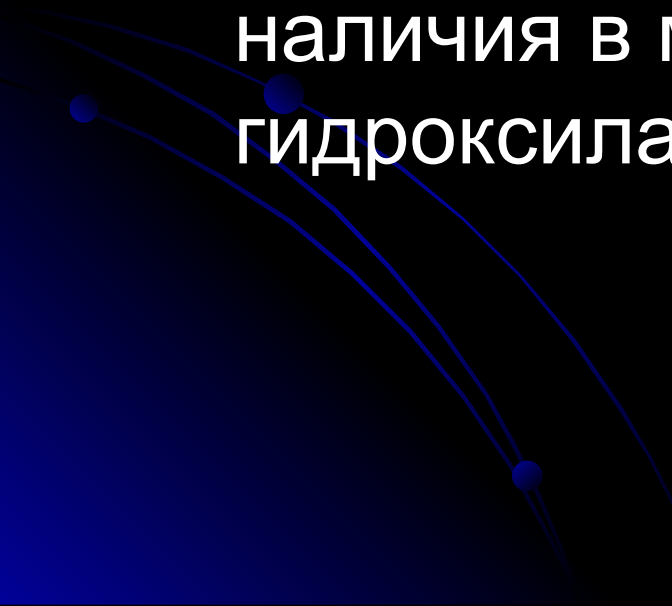
Идентифицировать рассматриваемую группу алкалоидов и их синтетических аналогов можно и на основе использования ***осадительных*** общеалкалоидных реактивов.



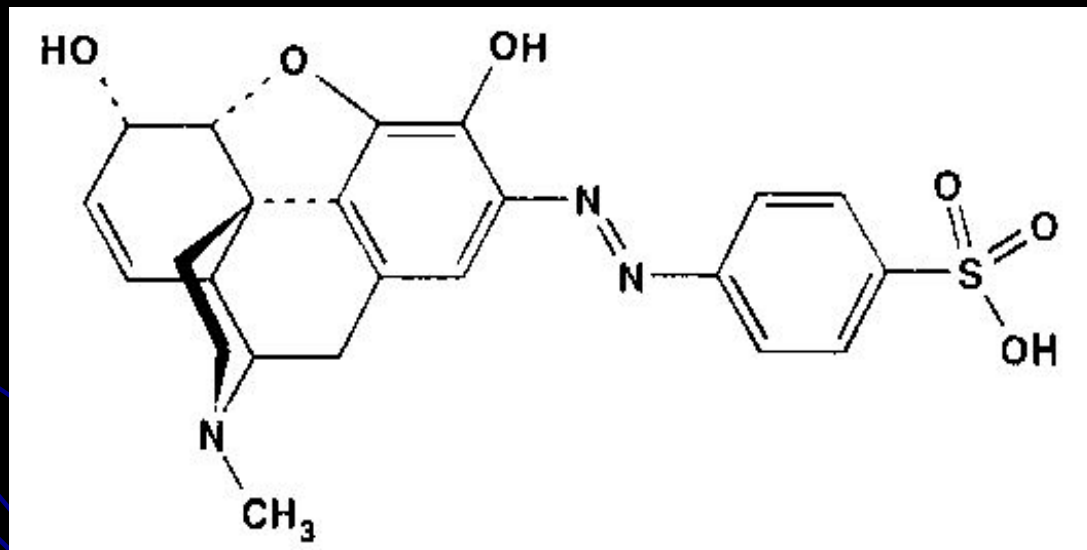
Общим испытанием на соли алкалоидов и их аналогов является **реакция осаждения оснований** из растворов при прибавлении аммиака (морфина гидрохлорид) или раствора гидроксида натрия (кодеина фосфат).



Выделенные основания имеют характерную температуру плавления. Основание морфина от других лекарственных веществ этой группы отличается тем, что растворяется в избытке гидроксида натрия ввиду наличия в молекуле фенольного гидроксила.



При взаимодействии с диазосоединениями он образует азокрасители, например с диазотированной сульфаниловой кислотой:



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:



При нагревании до кипения
этилморфина гидрохлорида и
кристаллов йода в присутствии
раствора гидроксида натрия появляется
характерный запах йодоформа.



Для установления подлинности ФС рекомендуют выполнять реакции на анионы соответствующих кислот. Хлорид-ион в гидрохлоридах морфина и этилморфина открывают реакцией с раствором нитрата серебра. Фосфат-ион в кодеина фосфате обнаруживают с помощью того же реактива по выделению желтого осадка фосфата серебра:



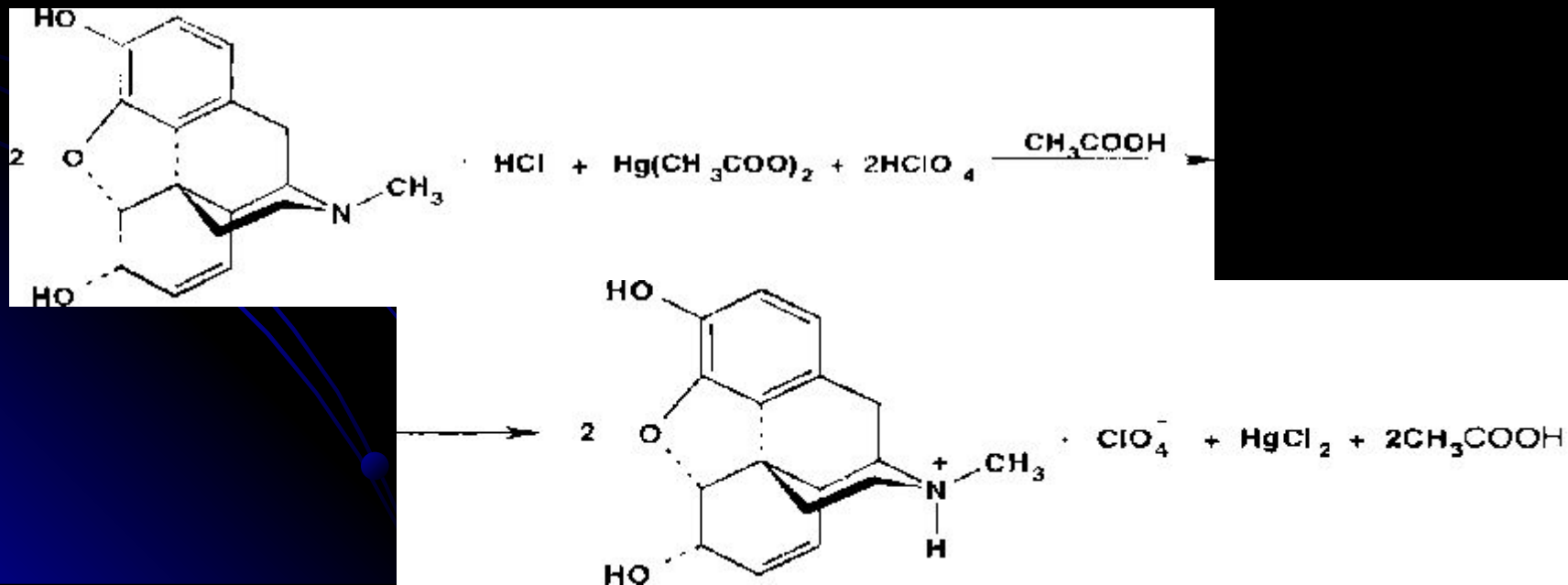
Морфин и его производные имеют в УФ-области спектр поглощения, характерный для всех веществ данной группы. Поэтому **спектрофотометрию широко используют для идентификации и количественного определения** в максимумах поглощения морфина гидрохлорида (растворитель вода или 0,1 М раствор хлороводородной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

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).

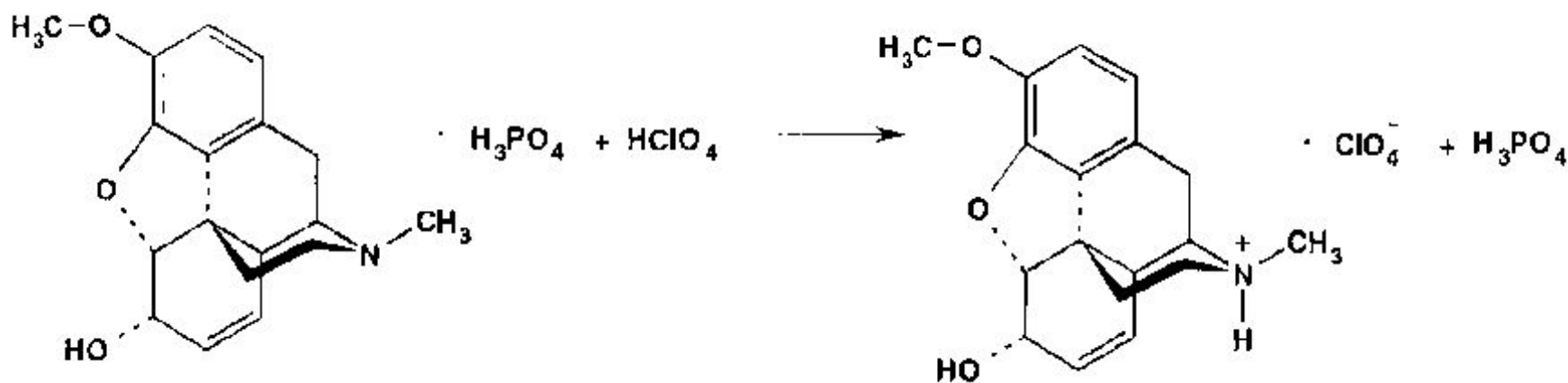
- УФ-спектр налтрексона гидрохлорида сравнивают со стандартным образцом, максимум поглощения находится при 280 нм.

УФ-спектр налтрексона гидрохлорида сравнивают со стандартным образцом, максимум поглощения находится при 280 нм.

Гидрохлориды (морфин и этилморфин) титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты в среде безводной уксусной кислоты после добавления ацетата ртути (II) и индикатора кристаллического фиолетового

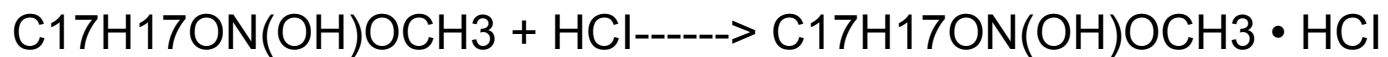


Кодеина фосфат титруют в среде безводной уксусной кислоты 0,1 М раствором хлорной кислоты:



Определять соли алкалоидов и их аналогов можно также методом нейтрализации 0,1 М раствором гидроксида натрия в водно-спиртовой среде (индикатор фенолфталеин) с добавлением хлороформа для извлечения выделяющегося основания. Известны также способы обратного аргентометрического определения морфина гидрохлорида (по хлорид-иону).

Кодеин представляет собой сильное основание (по сравнению с другими алкалоидами). Константа диссоциации водных растворов кодеина равна $9-10^{-7}$. Это дает возможность титровать его в водно-спиртовом растворе 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до образования гидрохлорида (индикатор метиловый красный):



Для количественного определения
налтрексона гидрохлорида фармакопея
США рекомендует метод ВЭЖХ с
использованием стандартного образца
налтрексона.



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

