



# КАРАГАНДИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра фармацевтических дисциплин с курсом химии

Лекция №6

## **Производные изохинолина.**

Специальность: 5В110300 - «Фармация»

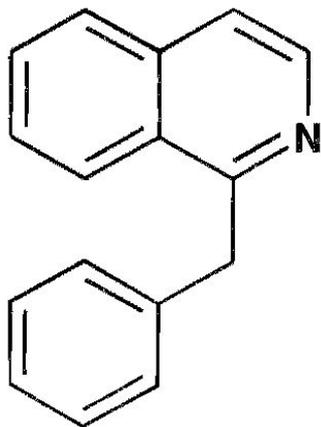
Курс: 4

Лектор: к.х.н. , доцент Власова Л.М.

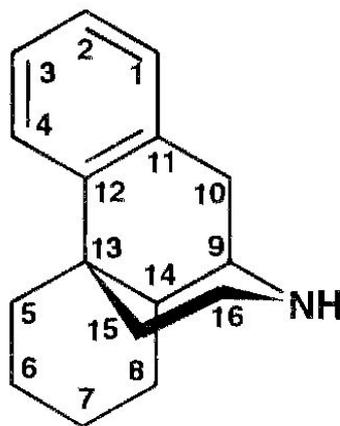
Қарағанда 2015

# К производным изохинолина относятся:

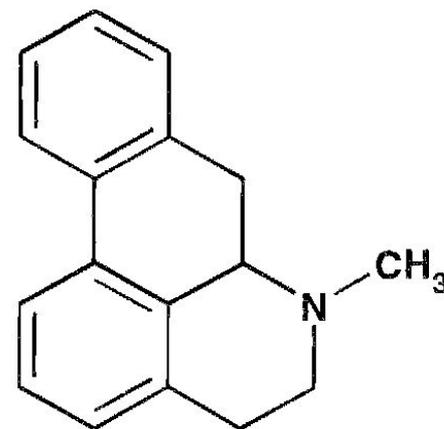
- ✓ 1-Бензилизохинолин
- ✓ Морфинан
- ✓ Апорфин



1-бензилизохинолин



морфинан

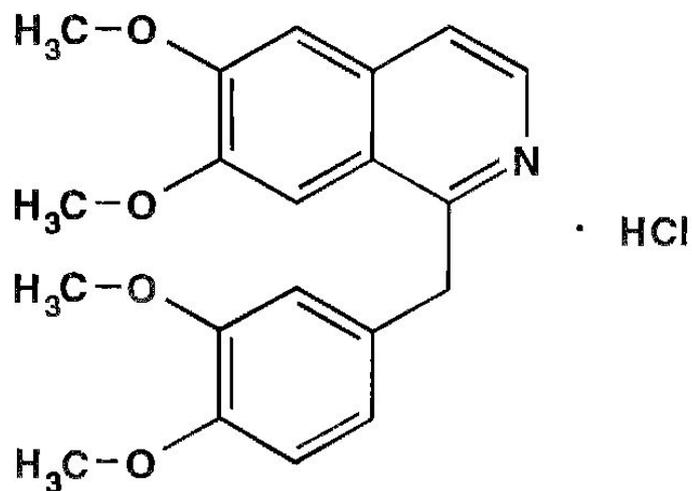


апорфин

# Производные бензилизохинолина



**Papaverine Hydrochloride** –  
**папаверина гидрохлорид.**

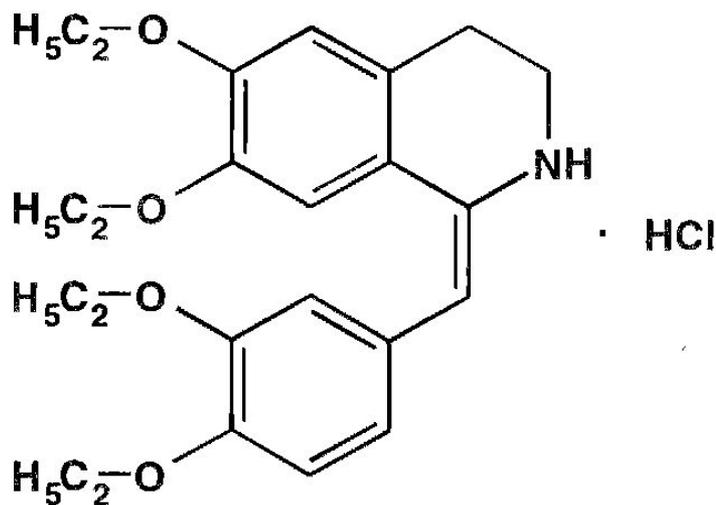


Белый кристаллический порошок без запаха. Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте.

Лекарственные формы: порошок, таблетки, раствор для инъекций.

Спазмолитик

# Производные бензилизохинолина



**Drotaverine Hydrochloride** –  
дротаверина гидрохлорид (Но-  
Шпа).

Светло-желтый или зеленовато-  
желтый кристаллический порошок  
со слабым запахом.

Лекарственные формы: таблетки,  
раствор для инъекций.

Спазмолитик

# Идентификация папаверина гидрохлорида



- Реакция на  $\text{Cl}^-$
- С конц.  $\text{HNO}_3$  в фарфоровой чашке - **желтое** окрашивание, переходящее в **оранжевое** при нагревании.
- С конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при нагревании - **фиолетовое** окрашивание.
- Определяют  $t^\circ$  пл. основания папаверина ( $145^\circ$ - $147^\circ\text{C}$ ) после осаждения ацетатом натрия.
- С реактивом **Марки** - сначала образуется **красное** окрашивание, затем желтое и ярко-оранжевое.
- Под действием **бромной воды** и **аммиака** появляется **фиолетовый** осадок, который в спирте дает фиолетово-красное окрашивание.

# Количественное определение папаверина гидрохлорида



- 1. **Ацидиметрия** в неводной среде.
- 2. **Алкалиметрия** в водно-спиртовой среде без применения хлороформа, так как основание папаверина очень слабое.
- 3. **Спектрофотометрия** (в лекарственных формах).

## **Хранение.**

В хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

# Идентификация дротаверина гидрохлорида



- Дает положительные реакции на хлорид-ионы
- Под действием гидроксида натрия выпадает из раствора дротаверина осадок
- Содержание посторонних примесей определяют методом ТСХ и ВЭЖХ

# Количественное определение дротаверина гидрохлорида



- ФС рекомендует метод неводного титрования в смеси ледяной уксусной кислоты и ацетата ртути (II)
- Возможно использование двух методов нейтрализации
  1. Основан на нейтрализации 0,1 М р-ром NaOH в присутствии хлороформа, инд. фенофталеин (для извлечения выделяющегося основания дротаверина)
  2. Те же условия только вместо хлороформа этанол.
- Дротаверин можно определить обратным аргентометрическим методом.
- Дротаверина гидрохлорид в таблетках можно определить спектрофотометрическим методом при длине волны 353 нм. (растворитель 0,1 М р-р хлороводородной к-ты)

# Применение



**Препарат эффективен и безопасен при использовании его как вспомогательного лечения при:**

- ✓ Спазмах гладкой мускулатуры органов желудочно-кишечного тракта;
- ✓ Гинекологических заболеваниях;
- ✓ Головной боли сосудистого происхождения.

# Производные морфинана

- ❑ *Морфина гидрохлорид*
- ❑ *Кодеин (Codeinum)*
- ❑ *Кодеина фосфат (Codeini phosphas)*
- ❑ *Этилморфина гидрохлорид (Aethylmorphini hydrochloridum)*

# Природные источники и извлечение морфина

Морфин и другие морфиновые алкалоиды встречаются в растениях рода *рода мак*, стефания, стефания, синомениум, стефания, синомениум, луносемянник, стефания, синомениум, луносемянник. Реже они встречаются в родах кротон, стефания, синомениум, луносемянник. Реже они встречаются в родах кротон, коккулюс, стефания, синомениум, луносемянник. Реже они встречаются в родах кротон, коккулюс, триклизия, стефания, синомениум, луносемянник. Реже они встречаются в родах

## Основной путь биосинтеза морфина в растении:

*L-тирозинL-тирозин — L-ДОФАL-тирозин — L-ДОФА — ретикулинL-тирозин — L-ДОФА — ретикулин — салутаридинL-тирозин — L-ДОФА — ретикулин — салутаридин — тебаинL-тирозин — L-ДОФА — ретикулин — салутаридин — тебаин — кодеин,*

*Превращения происходят под действием соответствующих ферментов.*

# Морфина гидрохлорид

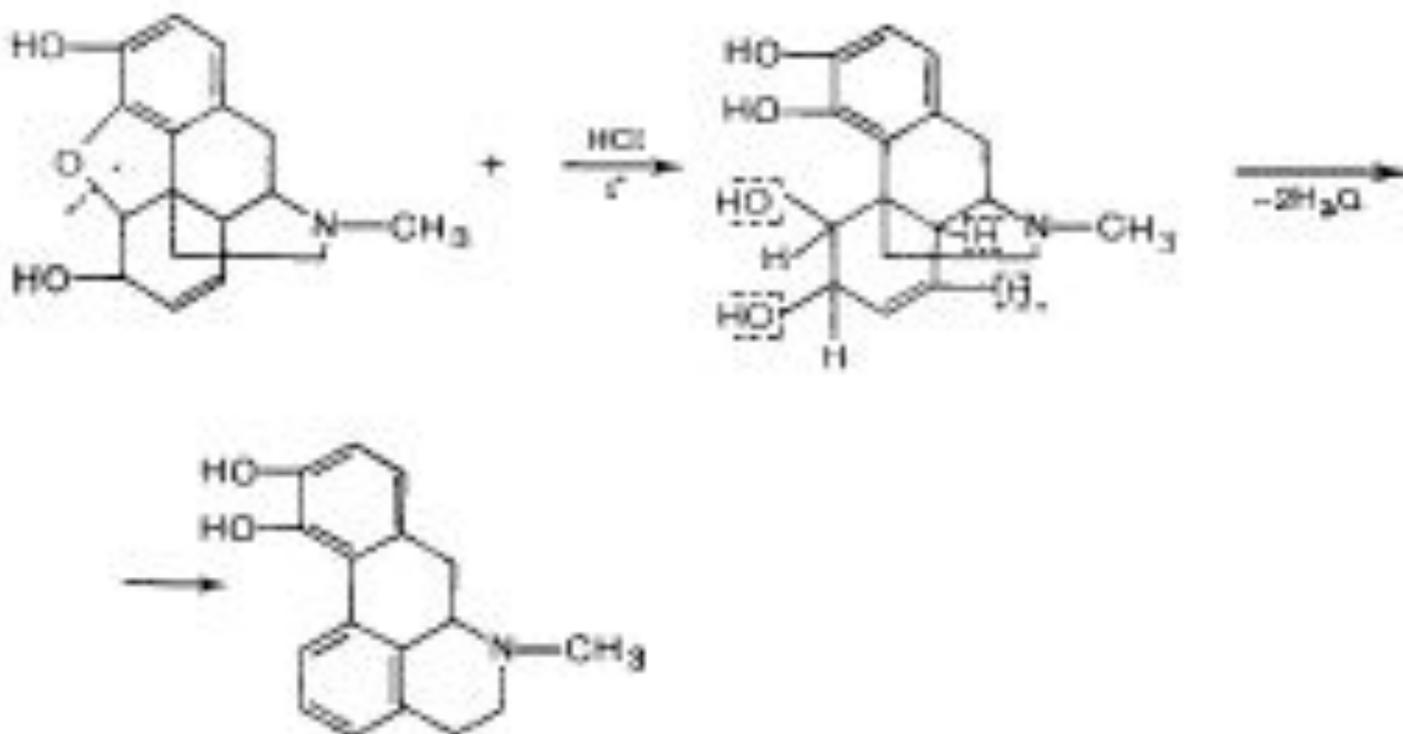
## Физические свойства

- Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок; слегка желтеющий или сереющий при хранении.
- Медленно растворим в воде, трудно растворим в спирте (1:50).
- Несовместим со щелочами. Растворы стерилизуют при +100 °С в течение 30 мин, для стабилизации прибавляют 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты до pH 3,0—3,5.

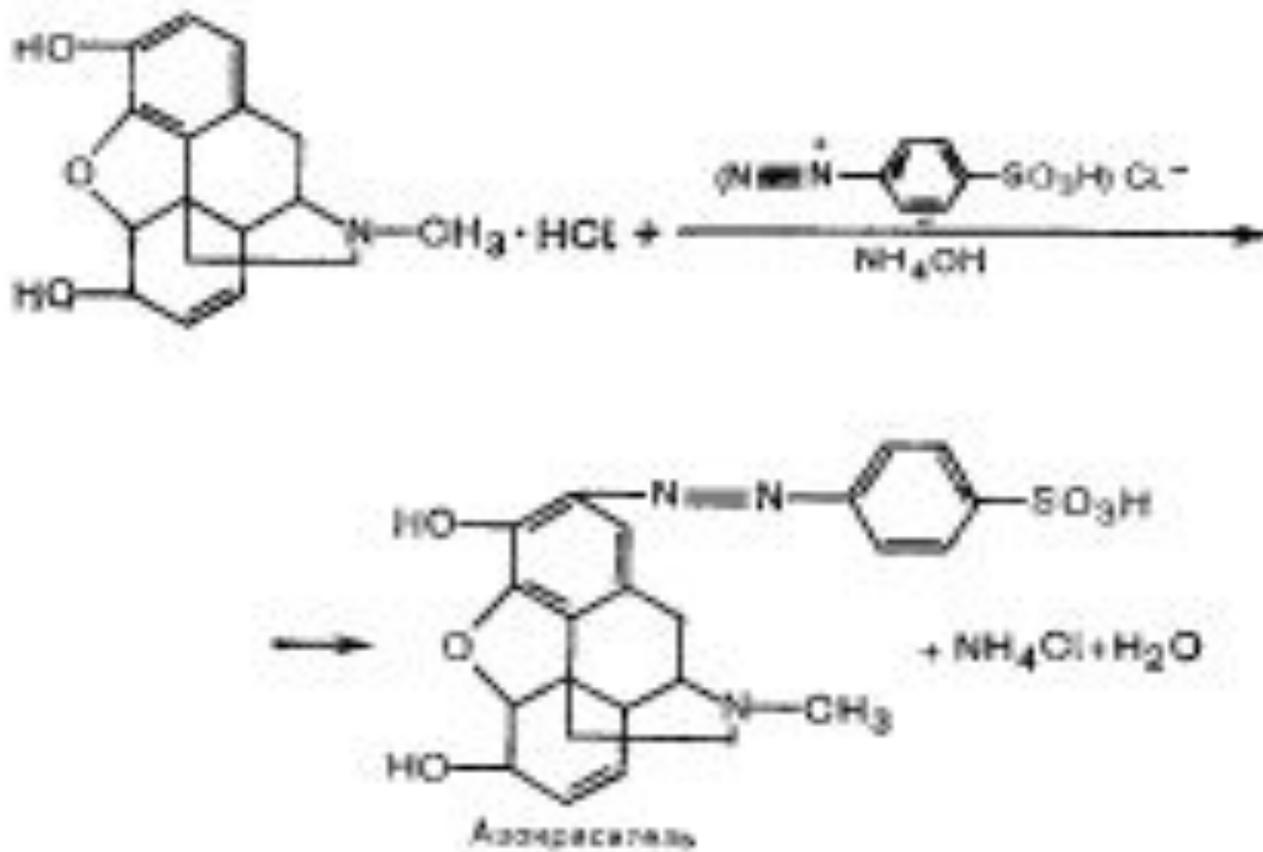
# Идентификация морфина гидрохлорида

1. Реакция на  $\text{Cl}^-$ .
2. С реактивом Фреде – фиолетовая окраска, переходящая в синюю, при стоянии в зеленую.

3. Растворением в избытке щелочи основания морфина после осаждения его раствором аммиака.



#### 4. С солями диазония - образование азокрасителя.



5. С **реактивом Марки** - пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое (отличие от кодеина).

6. **Удельное вращение** от  $-97^\circ$  до  $-99^\circ$  (2% водный раствор).

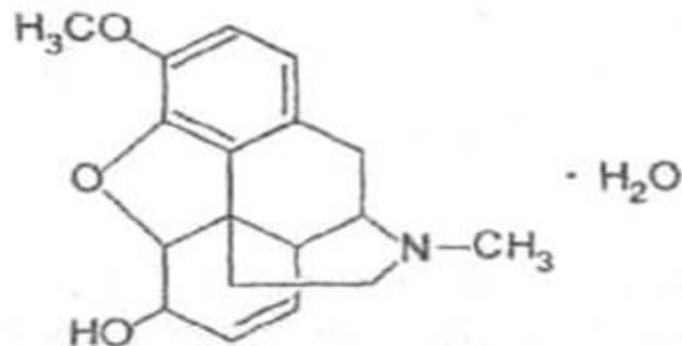
7. С **FeCl<sub>3</sub>** - сине-фиолетовое окрашивание (реакция на фенольный гидроксил).

8. Реакция окисления **гексацианоферратом (III) калия** в кислой среде с образованием оксидиморфина.

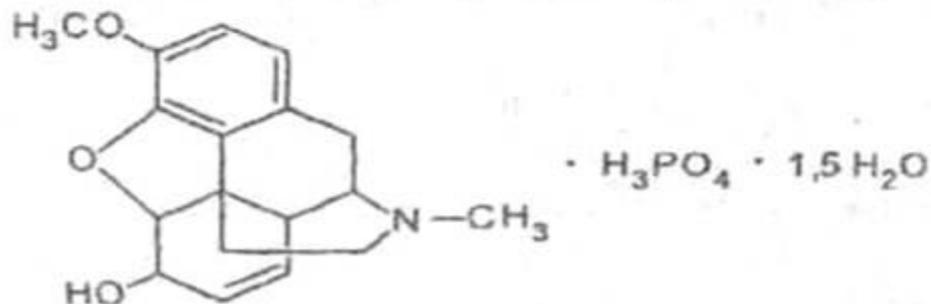
# Хранение и правила отпуска

Хранение: список А. В защищённом от света месте с соблюдением правил хранения наркотических веществ.

# Кодеин (Codeimim) и кодеина фосфат (Codeini phosphas)



Кодеина фосфат (Codeini phosphas)



# Свойства кодеина и кодеина фосфата

- **Кодеин** - бесцветные кристаллы или **белый** кристаллический **порошок** без запаха, горького вкуса. Мало растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, разведенных кислотах.
- **Кодеина фосфат** - **белый** кристаллический **порошок**, без запаха, горького вкуса. Легко растворим в воде, мало растворим в спирте.

# Идентификация кодеина

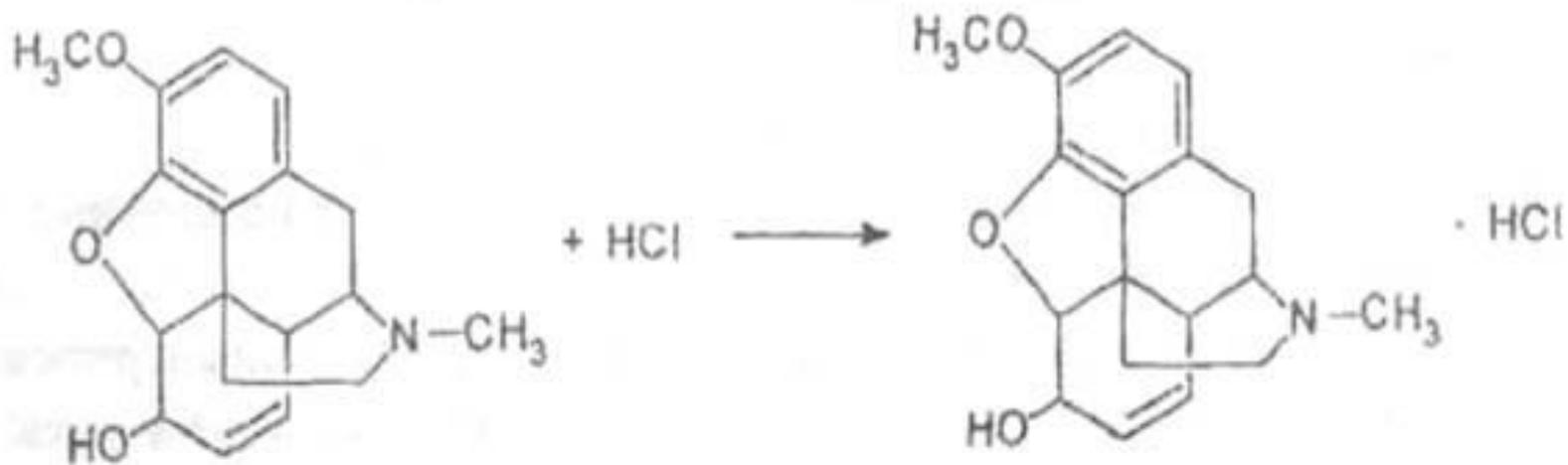
- 1. С реактивом Марки - **сине-фиолетовое** окрашивание, усиливающееся при стоянии.
- 2. При нагревании с концентрированной **H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>** и раствором **FeCl<sub>3</sub>** появляется **синее** окрашивание, переходящее в красное при добавлении 1 капли разведенной **HNO<sub>3</sub>**.
- 3. С концентрированной **HNO<sub>3</sub>** — **оранжевое** окрашивание.

# Кодеина фосфат идентифицируют также:

- а) по реакции на  $\text{PO}_4$  - с  $\text{AgNO}_3$  - **желтый** осадок ( $\text{Ag}_3\text{PO}_4$ );
- б) по **тпл.** основания, выделенного под действием  $\text{NaOH}$  ( $154-157^\circ\text{C}$ ).

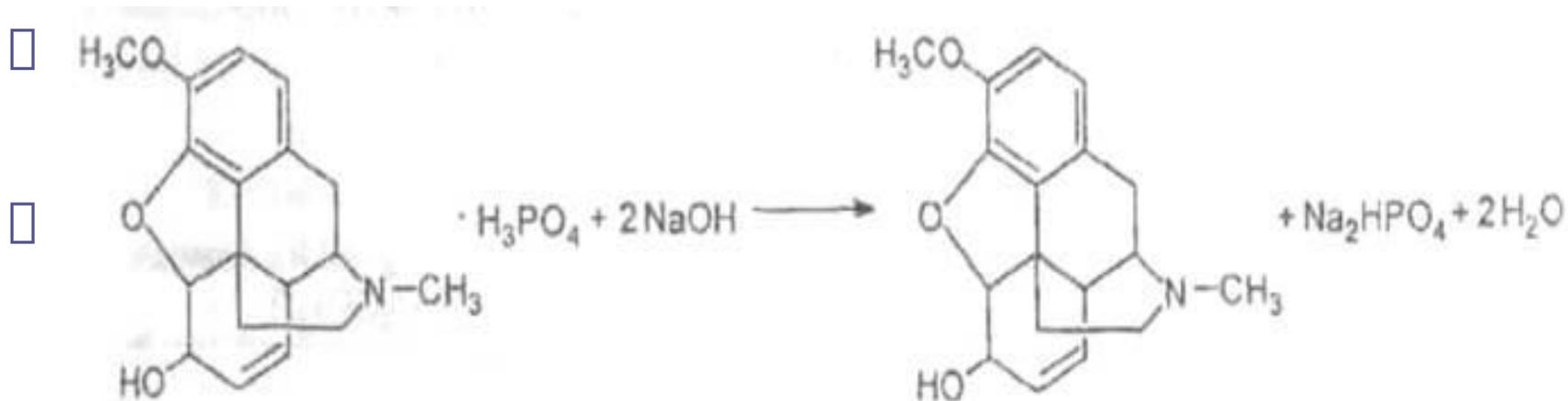
# Количественное определение

- Кодеин как сильное основание определяют **ацидиметрически** в водно-спиртовой среде, индикатор метиловый красный:



# Кодеина фосфат количественно определяют:

- 1. **Ацидиметрически** в неводной среде.
- 2. **Алкалиметрически** в присутствии спирто-хлороформной смеси (1:2), индикатор фенолфталеин:



## **Применение.**

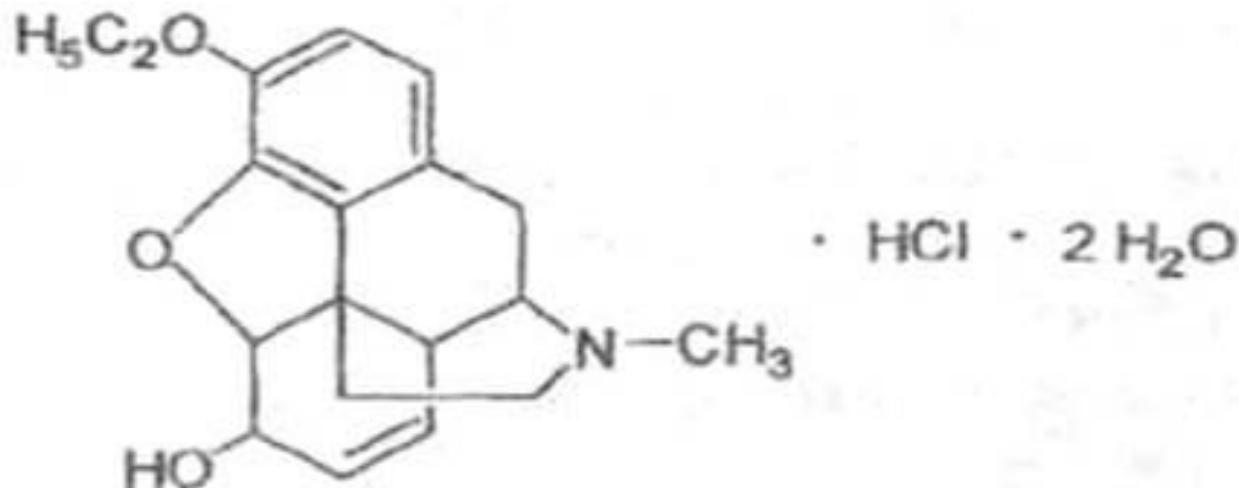
Анальгезирующие (наркотические)  
и противокашлевые средства.

## **Хранение.**

В хорошо укупореженной таре, предох. от действия света.

**Этилморфина гидрохлорид (дионин)  
(Aethylmorphinihydrochloridum)**

**Etbylmorphinehydrochloride**



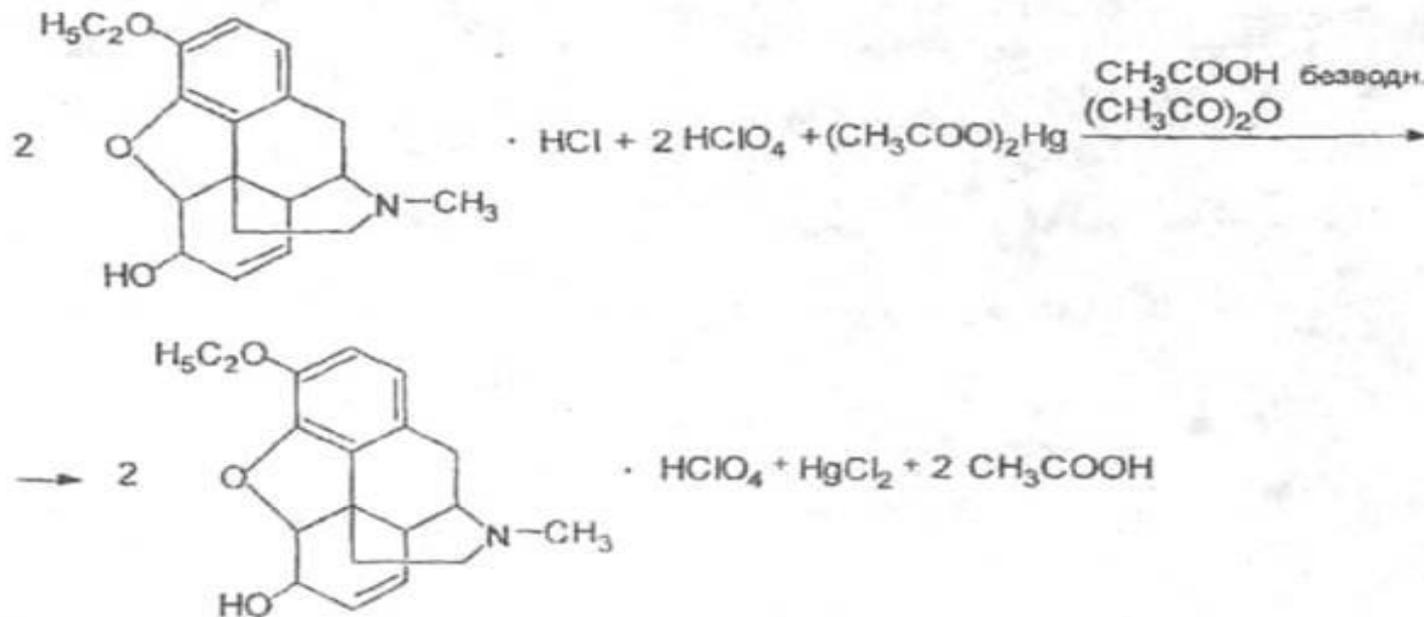
Кристаллический порошок белого или почти белого цвета. Растворим в воде и спирте, практически не растворим в эфире.

# Идентификация этилморфина гидрохлорида

1. Определяют **ИК-спектральные** характеристики.
2. Определяют **температуру плавления** основания этилморфина после осаждения раствором натрия гидроксида ( $85^{\circ} - 89^{\circ}\text{C}$ ).
3. При нагревании на водяной бане субстанции с  **$\text{H}_2\text{SO}_4$**  (концентрированной) и раствором  **$\text{FeCl}_3$**  появляется голубое окрашивание, переходящее в красное от прибавления одной капли  $\text{HNO}_3$ .
4. Реакция на хлориды с  **$\text{AgNO}_3$** .
5. Реакция образования **йодоформа**.

# Количественное определение этилморфина гидрохлорида

1. **Ацидиметрия** в неводной среде. Точку эквивалентности определяют потенциометрически :



2. **Алкалиметрия** в водно-спиртовой среде с добавлением хлороформа;

## **Применение.**

Анальгезирующее (наркотическое) и противокашлевое средство. В глазной практике как противовоспалительное.

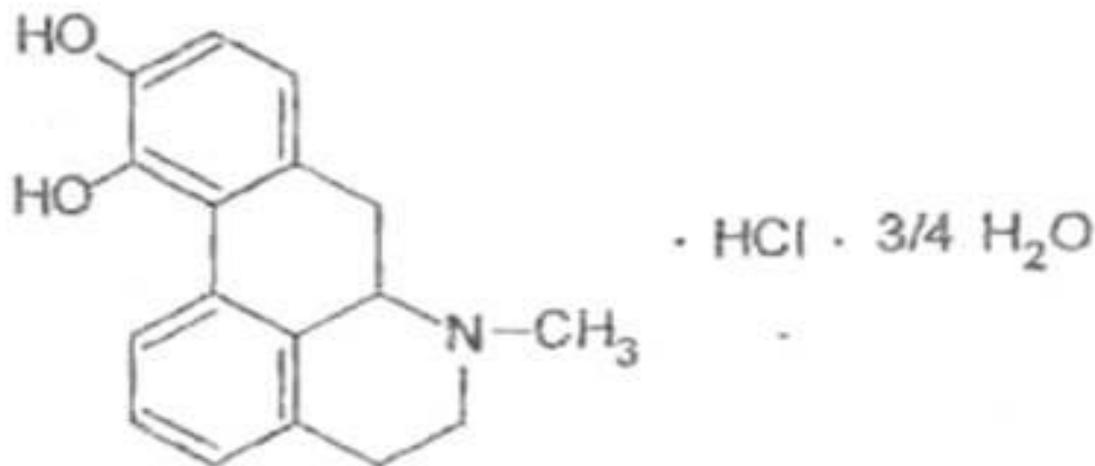
## **Хранение.**

В хорошо укупоренной таре, в защищенном от света месте.

# Производные апорфина

- *Аноморфина гидрохлорид (Aromorphinihydrochloridum)*
- *Глауцина гидрохлорид (Glaucinihydrochloridum)*

# Апоморфина гидрохлорид (Aromorphinihydrochloridum)



**Белый, слегка сероватый** или желтоватый кристаллический порошок. На воздухе и на свету зеленеет. Трудно растворим в воде и спирте. Очень легко окисляется.

# Идентификация апоморфина гидрохлорид

- 1. Реакция на **Cl<sup>-</sup>** (после подкисления разведенной **HNO<sub>3</sub>**).
- 2. При добавлении концентрированной **HNO<sub>3</sub>** - **крово-красное** окрашивание.
- 3. При взаимодействии с раствором **I<sub>2</sub>** в присутствии **NaHCO<sub>3</sub>** и взбалтывании с эфиром, последний окрашивается в **красно-фиолетовый** цвет, а водный слой становится зеленым.
- 4 **Удельное вращение** от **-46°** до **-52 °** (1,5% раствор в 0,02 М HCl).

# Количественное определение апоморфина гидрохлорид

*Ацидиметрия в неводной среде.*

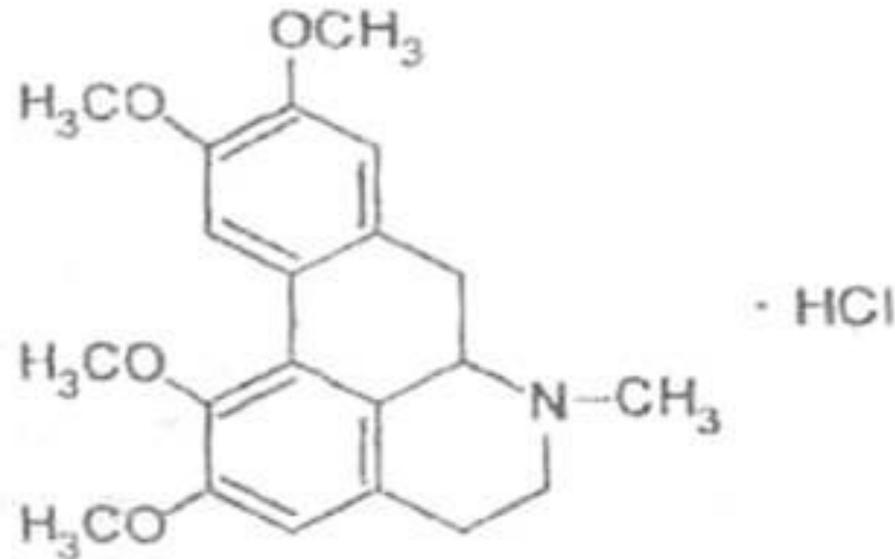
## **Применение.**

Рвотное и отхаркивающее средство.

## **Хранение.**

В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла.

# Глауцина гидрохлорид (Glaucinihydrochloridum)



## 4,5,7,8-Тетраметоксиапорфина гидрохлорид

Мелкокристаллический порошок белого или светло-кремового цвета с сероватым или розоватым оттенком. Медленно изменяется под воздействием света с усилением окраски. Гигроскопичен.

# Подтверждение подлинности глауцина гидрохлорида

- Используют реакций с (общеалкалоидными) осадительными реактивами.
- Водный раствор глауцина гидрохлорида образует с реактивом Майера белый осадок. Выделенный из раствора основание глауцина должно иметь температуру плавления 115 – 119 С.
- Дает положительные реакций на хлориды.

# Количественное определение глауцина гидрохлорида

Может быть выполнено косвенным комплексометрическим методом, основанным на осаждении глауцина раствором иодида кадмия в иодиде калия (реактив Марме). Избыток оттитровывают р-ром трилона Б с использованием индикатора кислотного хром темно-синего. Относительная погрешность определения около 1,5%.

## **Хранение:**

по списку Б в сухом, защищенном от света месте.

## **Применение:**

как противокашлевое средство; в отличие от кодеина не угнетает дыхания, не вызывает привыкания и пристрастия, оказывает умеренное гипотензивное действие.

Спасибо за внимание!

