МІНІСТЕРСТВО НАУКИ І ОСВІТИ УКРАЇНИ

Національний аграрний університет

Кафедра фізичної, колоїдної та органічної хімії

Реферат

Характеристика алкалоїдів снодійного маку та їх застосування у медицині

студентки ФВМ

І курсу, 2 групи

Ландсман О. О.

Перевірила: Якубович Т. М.

Київ 2007

Мак снодійний (Papaver somniferum) - це однолітня рослина із родини макових, що має дуже древнє походження. Родова назва походить від латинського "papaver" або грецького "pavos" - молоко, видова назва "somniferum" у перекладі з латини означає "той, що несе сон". У природі снодійний мак не зустрічається, напевно він був виведений людиною. Цей вид маку вирощували ассирійці та шумерійці ще у ІV-ІІІ ст. до н. е. Його заспокійливі та снодійні властивості відомі здавна. Але як джерело для отримання наркотику його почали використовувати лише у Х ст. в Китаї.

Алкалоїди - це органічни нітрогеноовмісні луги рослинного походження. У перекладі слово "алкалоїд" означає "подібний до лугу".

Цікаво, що саме ця рослина дала початок хімії алкалоїдів, коли Л.-Ш. Деронь виділив з опіуму - висушеного на повітрі молочного соку снодійного (опійного, як його ще називають) маку *Papaver somniferum* - суміш алкалоїдів, яку він назвав наркотином. Потім в 1805 Ф.Сертюрнер повідомив про виділення морфіну з опіуму. Він приготував кілька солей морфіну й показав, що саме наявністю морфіну обумовлюється фізіологічна дія опіуму.

В більшості країн снодійний мак використовують для отримання насіння, яке застосовують у їжу, а у деяких країнах, наприклад у Великобританії, його вирощують для отримання насіневих коробочок, які засушують та використовують у якості домашнього лікарського засіба. Листями маку натирають бородавки. Але з медичної точки зору мак снодійний - це джерело опію, а точніше алкалоїдів, які містяться у опії. Опій - це висушений на сонці молочний сік недозрілих головок опійного маку. У 50-ті роки ХХ ст. з снодійного маку було виділено 25 алкалоїдів. Їх розділили на 5 основних груп:

1. Похідні тетрагідроізохіноліну (гідрокотарнін C12H15O3N)

2. Похідні бензилізохінодіну (папаверин C20H21O4N, ксанталін C20H19O5N, dl-лауданін C20H25O4N, лауданін C20H25O4N, кодамін C20H25O4N, лауданозин C21H27O4N, наркотолін C21H21O7N,

l-наркотин C22H23O7N, гноскопін C22H23O7N, оксинаротин C22H23O8N, нарцеїн C22H27O8N)

3. Алкалоїди типу кріптопіну (протопіп C20H19O5N, криптопін C21H23O5N)

4. Алкалоїди типу морфіну (морфін C17H19O3N, кодеїн C18H21O3N, неопін C18H21O3N, ψ-морфін (C17H18O3N)2, тебаїн C19H21O3N, порфіроксин C19H23O4N)

. Алкалоїди невідомої будови (апореін C118H16O2N, реадин C21H21O6N, меконідин C21H23O4N, папаверамін C21H25O6N, лантопін C23H25O4N)

До найважливіших алкалоїдів опію належать морфін, наркотин, кодеїн, тебаїн, папаверин та нарцеїн.

Папаверин вперше був вперше виділений Мерком. Вміст його в опії складає 0,75-9% Температура плавлення папаверину 1470С. Він оптично неактивний, нерозчинний у воді, але розчиняється у гарячому спирті та хлороформі. Папаверин є слабкою основою.



Папаверин проявляє властивості третинного аміну. При його окисленні, в залежності від умов, отримується папаверинові кислота та папаверальдин, а при подальшому окислені останніх - 6,7-диметоксиізохінолінкарбон, метагеміпінова, вератрова та піридин-трикарбонова-2,3,4 кислоти.

По загальній дії на організм папаверин займає в ряді опійних алкалоїдів проміжне положення між морфіном і кодеїном Порівняно малі його дози викликають легкий сон, який не стає більш глибоким при збільшенні дози. Великі дози викликають збільшення рефлекторної збудливості й деякий тетанічний ефект. Папаверин сильніше сповільнює скорочення серця, ніж морфін і кодеїн. Зараз застосування папаверину у медицині ґрунтується на паралізуючий дії цього алкалоїду на гладку мускулатуру кишечника і кровоносних судин. Ця дія папаверину обумовлена наявністю в молекулі цієї сполуки бензольної групи. Через це у якості спазмолітичних засобів почали використовувати бензилбензоата та аналогічні ефіри, проводити фармакологічні дослідження аналогів папаверину. Результатами досліджень стала поява нових ефективних лікарських засобів, відмінних від папаверину.

Взагалі існують два типи спазмолітичних речовин: нейротропні (атропін) та міотропні (папаверин). Але майбутнє за речовинами, які володіють і міо-, і нейротропним характером. Цікаво, що папаверин, атропін та ефедрин дали початок хімії та фармакології спазмолітичних речовин.

Наркотин був вірогідно відкритий Дероном ще у 1803 р. Але з достовірністю він був описаний Робіке, який і встановив для наркотину формулу C23H25O7N, яка потім була виправлена на C22H23O7N. При вилучені морфіну і кодеїну наркотин залишається в воді у вигляді нерозчинного осаду, з якого його можна добути соляною кислотою. В осад з кислого розчину наркотин переводять бікарбонатом натрію та кристалізують з кип’ячого спирту. Наркотин оптично активний.



Наркотин майже нерозчинний у воді, погано розчиняється в холодному спирті та ефірі, легко в бензолі, ацетоні та етилацетаті. Він нерозчинний в холодних лугах та аміаку, але при нагріванні розчиняється у воді. С кислотами наркотин утворює нестійкі солі, що гідролізуються у водному розчині. Отже алкалоїд можна отримати з його розчинів в розчинених кислотах за допомогою індиферентних розчинників.

При розчиненні наркотину в сульфатній кислоті утворюється розчин зеленуватого кольору, яке потім переходить у червоно-фіолетове при нагріванні чи тривалому стоянні. Якщо до цього розчину додавати сульфатну кислоту з домішками азотної кислоти, то проявляється глибоке червоне забарвлення. При нагріванні розчину наркотину в сульфатній кислоті з галлоновою кислотою спостерігається синє забарвлення, внаслідок виділення опіанової кислоти. Для якісного визначення наркотину використовують кремневольфрамовій.

При нагріванні наркотину з водою до 150 0С чи кіпятінні з розбавленими кислотами він гідролізується до гідрокотарніну і опіанової кислоти. Аналогічне розщеплення відбувається і при окисленні чи відновленні в кислому середовищі. Розведена азотна кислота окислює наркотин до опіанової кислоти С10Н10О5 і котарніну С12Н15О4N, а при відновленні цинком та соляною кислотою виходить меконін С10Н10О4 та гідрокотарнін С12Н15О3N.

По здібності визивати судоми та анальгетичним властивостям наркотин займає проміжне положення між кодеїном та тебаїном. Прийнято вважати, що він за властивостями нагадує кодеїн, але наркотин є менш вираженим депресором і менш отруйний, ніж морфін та кодеїн. По дії на гладку мускулатуру наркотин нагадує папаверин. Деякий час його застосовували в Індії для лікування малярії, але замість нього вже давно використовують хінін. Сам наркотин не знайшов практичного застосування, але його застосовують для отримання котарніну та нарцеїну.

Нарцеїн був вперше виділений з опію у 1832 р. Пеллєт’є. На основі аналізів йому була приписана формула C23H29O9N, але потім вона була виправлена на C22H27O8N.

Нарцеїн залишається в розчинні після виділення з опію морфіну, кодеїну та наркотину. Але зазвичай цей алкалоїд синтетично отримують з наркотину. Оптично активний. Нарцеїн розчиняється в лугах з утворенням солей, які кристалізуються зі спирту при додаванні ефіру. Слабий розчин йоду зафарбовує твердий нарцеїн в синій колір. Ця синя речовина розчиняється у кип’яченій воді, утворюючи безколірний розчин, і випадає при охолоджені.



Нарцеїн може бути отриманий пропусканням пару через суміш хлорметилату наркотину з еквівалентною кількістю гідрооксиду натрію. Нарцеїн реагує з фенілгідразоном, гідроксиламіном, утворюючи відповідно фенілгідразон та ізоксизол.

Нарцеїн використовують як заспокійливий та снодійний засіб, але у чистому вигляді він виказує слабку дію.

Кодеїн вперше виділений з опію в 1883 р. В опії кількість кодеїну коливається в межах від 0,1 до 3%. Кодеїн - це не що інше як метиловий ефір морфіну. Його і отримують, в основному, метелируванням морфіну. Також його можна отримати деметиліруванням тебаїну.

Кодеїн оптично активний. Він помірно розчиняється у воді та розчині аміаку, більш розчинний у ефірі, легко розчиняється в спирті і хлороформі. Кодеїн значно краще за морфін розчиняється в анізолі і холодному бензені.

Кодеїн сильне однокислотна основа. Солі цього алкалоїду нейтральні на лакмус та метилоранж. В медицині використовується як вільна основа, так і сульфат й фосфат.



Кодеїн відрізняється від морфіну по розчинності, а також тим, що не дає фарбування із хлорним залізом і тим, що утворює з нітратною кислотою жовтий, а не червонуватий розчин. При додаванні до розчину кодеїну в сірчаній кислоті краплі розчину хлорного заліза або молибденокислого амонію й наступному слабенькому нагріванні з'являється синьо-фіолетове забарвлення, що переходить у червоне при додаванні краплі розведеної азотної кислоти. Сульфатна кислота, що містить сліди селенистої кислоти, викликає зелене фарбування, що переходить у синє, а потім знову в зелене.

За своєю дією кодеїн подібний до морфіну, але менш отруйний і його пригнічуюча дія виражена більш слабо і менш тривала. Збуджуюча дія кодеїну поширюється не лише на спинний мозок, а й на нижчі відділи головного мозку. Кодеїн проявляє виражену протикашлеву дію. В невеликих дозах він здатний викликати сон. Вплив на центр дихання та травлення менший ніж морфіну. Тому дихання уповільнюється не так сильно, як при вживанні морфіну. Випадки звикання до кодеїну трапляються дуже рідко. Кодеїн та його похідні використовуються як анальгетик та протикашлевий засіб.

Тебаїн міститься в опії, у кількості 0,1 - 1%, звідки він і був вперше виділений. Спочатку його прийняли за ізомер морфіну і називали "параморфіном", трохи пізніше цей алкалоїд отримав сучасну назву. Скоро був з’ясований його склад. Тебаїн залишається в маточнику після виділення хлоргідрату морфіну і кодеїну, звідси його можна добути у вигляді кислої виннокислої солі. Цю соль кристалізують з гарячої води, виділяють вільну основу і перекристалізовують його з розбавленого спирту. Оптично активний. Тебаїн легко розчиняється в спирті, хлороформі, бензолі, трохи гірше в ефірі, майже нерозчинний у холодній воді. З сірчаною кислотою тебаїн дає яскраво-червоне забарвлення, яке при нагріванні стає жовтим, а потім зеленим. При дії нітратної кислоти тебаїн спочатку залишається безколірним, а через декілька хвилин жовтіє.



В ряді опійних алкалоїдів тебаїн по фізіологічній дії найбільш віддалений від морфіну і є судомною отрутою, а не наркотиком. Встановлено, що він збуджує рефлекси у холоднокровних тварин, але на собак він виявляє наркотичну та противоблювотну дію. Сам тебаїн майже не застосовується у медицині. Він слугує вихідним матеріалом для отримання нових препаратів групи морфіну, таких як оксидигідрокодеінона та метилгідроморфінона.

В 1805 р. було замічено, що при розведенні водою сиропоподібної витяжки опію випадає кристалічна речовина. Ця речовина, напевно, була наркотиком чи його суміші з морфіном. Через рік у французьку Академію наук надійшла стаття, в якій був опис виділення морфіну, але основний характер морфіну тоді ще не був встановлений. Ця стаття не була надрукована до 1814 р. У цей час Сертюрнер (1803 р.) виділив з опію морфін та меконову кислоту і встановив, що морфін є першим представником нового класу речовин, який він назвав "рослинними лугами". Але спочатку морфіну було дано ім’я "морфій", на честь давньоримського міфічного бог Морфея - бога сну. Сучасна назва "морфін" була запропонована пізніше Гей-Люсаком. Склад морфіну був встановлений Лібіхом у 1831 р., який запропонував формулу C34H36O6N2. Ця формула була спрощена Лораном в 1847 р. та прийняла наступний вид C17H19O3N. Вміст морфіну у медичному опії повинен бути не менш 10%.

Морфін має гіркуватий смак. В більшості розчинниках погано розчиняється. Ця сполука оптично активна. Морфін є однокислотною основою. Його солі переважно гарно кристалізуються, нейтральні на лакмус і метилоранж. В якості індикатора було запропоновано метиловий червоний. Найбільше значення для медицини мають солі морфіну (сульфат, хлогідрат, ацетат морфіну).



Морфін забарвлює холодну сульфатну кислоту у світло рожевий колір, який при нагріванні, переходить у зелений, а потім у коричневий. З розбавленою сульфатною кислотою і йодидом калію цей алкалоїд дає коричневе забарвлення, яке темніє при додаванні розчину аміаку. З нітратною кислотою виходить помаранчево-червоне забарвлення. Розчини солей морфіну забарвлюються розчином червоної кров’яної солі (K3[Fe(CN)6]), з додавання невеликої кількості нейтрального хлорного заліза, у синій колір. При додаванні декількох крапель нейтрального розчину хлорного заліза до розчину солі морфіну виникає синє забарвлення, яке зникає при нагріванні або додаванні кислоти та спирту.

Морфін володіє як депресорними, так і стимулюючою дями на центральну нервову систему. Найбільш пригнічуються больовий та дихальний центри. Моторна функція мозку пригнічується менше. Деякі признаки збуджуючої дії можна спостерігати у ссавців, але ці прояви рідко зустрічаються у людини. У котів морфін може викликати збудження моторних центрів і навіть гострий маніакальний стан. На коней морфін майже не діє. Найбільш чутливими для морфіну є люди, на яких він виявляє характерну депресорну дію. Під впливом цього алкалоїду дихання сповільнюється, об’єм вдихувального повітря зменшується і смерть виникає в результаті зупинки дихання. Морфін чинить невелику пряму дію на кровообіг, периферичну нервову систему та мускулатуру. Швидкість проходження через їжі через травний канал падає. Зіниця скорочується до появи асфіксії, після чого вона різко розширюється. Смертельна доза для людини 0,2-0,3 г. Але якщо приймати морфін постійно, то ця доза сильно збільшується і з’являється небезпека звички пацієнта до цього алкалоїду. Сильним анальгетиком є похідне морфіну - морфін гідрохлорид. При алкіліруванні морфіну отримують ряд гомологів кодеїну, таких як етилморфін, який використовують в медицині у вигляді хлоргідрату (C19H23O3N ∙ НСІ ∙ Н2О) та бензилморфін. За силою протикашлевого та анальгезируючого ефекту гідрохлорид етилморфіну займає проміжне положення між морфіном та кодеїном.

Багато робіт присвячено питанню різній фармакологічній дії частинмолекули морфіну. Спочатку вважалося, що характерна дія морфіну обумовлена наявністю фенатренового ядра. Але ця теорія не підтвердилась. Виходячи з того, що дигідрокодеїн та дигідроморфін схожі по фізіологічній дії на вихідні алкалоїди, а тетрогідротебаїн не володіє тетанічними властивостями, здатність визивати тетанічні судоми приписали подвійному зв’язку. Існує теорія, що властивості морфіну та кодеїну пов’язані з наявністю в їх молекулі містковогогексаметиленового кільця з певним розташуванням атому азоту відносно останнього і в меншій мірі з положенням гідроксильної групи.

Багаторічні дослідження, спрямовані на пошук аналогу морфіну, який би був настільки ефективним, як і морфін, але менш токсичним і не викликав би звикання організму до морфіну - морфінізм, досягли значного успіху, але бажаний результат не був досягнутий. Були винайдені сполуки, які за певною фармакологічною дією були настільки ж ефективні як і морфін, але їх дія була більш обмежена. Тому і зараз ми вимушені у деяких випадках користуватися морфіном та іншими алкалоїдами снодійного маку, унікальними за своїми фармакологічними властивостями. Прикладом нової сполуки є створений у Германії амідон, який використовують у вигляді хлоргідрату. Амідон по аналгетичній дії дорівнює морфіну. Були проведені досліди на собаках, які підтвердили, що застосування амідолу майже не створює звички до нього, а попередні клінічні дослідження свідчать про те, що побічні дії при цьому не проявляються.



алкалоїд снодійний мак опіоїдний

Опіоїдні препарати застосовують головним чином як знеболюючий засіб, особливо при травмах, що супроводжуються сильними болючими відчуттями, при хірургічних втручаннях у до- і в післяопераційному періодах, при болях, пов'язаних із захворюваннями внутрішніх органів (інфаркт міокарда й злоякісні пухлини). Морфін здатний усувати болючі відчуття майже будь-якої інтенсивності й будь-якого походження. Найбільша ефективність морфіну спостерігається при постійних тупих болях. А ненаркотичні анальгетики ефективні головним чином при невралгічних, м'язових, суглобних болях, при головній й зубній болі. При сильному болі, пов'язаної з травмами, порожнинними оперативними втручаннями й т.п., вони практично неефективні.

Морфін іноді використовують в рентгенологічній практиці при дослідженні шлунка, дванадцятипалої кишки, жовчного міхура. Введення морфіну підвищує тонус м'язів шлунка, підсилює його перистальтику, прискорює його спорожнення й викликає розтягання дванадцятипалої кишки контрастною речовиною. Це сприяє виявленню виразки й пухлин шлунка, виразки дванадцятипалої кишки. Викликане морфіном скорочення м'язу сфінктера Одди створює сприятливі умови для рентгенологічного дослідження жовчного міхура.

Отже, алкалоїдний склад снодійного маку дуже різноманітний. Багато з цих алкалоїдів знайшли застосування у медицині. Не дивлячись на достатньо гарну вивченість алкалоїдів цієї рослини, вчені все одно не залишають їх без уваги. Тому що фармакологічні властивості алкалоїдів опійного маку унікальні та різноманітні. Вивчення механізму дії окремих елементів молекул цих алкалоїдів дозволить синтезувати нові ефективні ліки.

Список літератури

1. Генри. Химия растительных алкалоидов. - М.: Государственое научно-техническое издательство химической литературы, 1956. - 905 с.

2. Соколов В. С. Алкалоидные растения СССР. - М., Л.: Издательство Академии наук СССР, 1952. - 378 с.

. Тринус Ф. П. Фармакотеропевтический справочник. - К.: Здоровья, 1989. - 640 с.

4. Турова А.Д. Лекарственные растения СССР и их применение. - М.: Медицина, 1974. - 424 с.

5. Юнусов С. Ю. Алкалоиды. - Ташкент: Фан, 1968. - 199 с.