

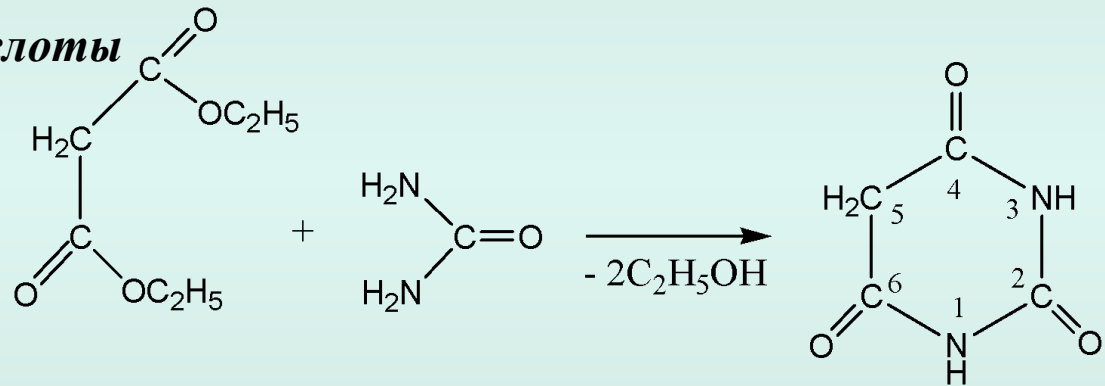
# ЛЕКЦИЯ № 7

Группа веществ, изолируемых из биологического материала  
экстракцией и сорбцией (Продолжение).

Производные барбитуровой кислоты. Небарбитуровые снотворные.  
Производные фенотиазина. Производные 1,4-бензодиазепина. Алкалоиды.

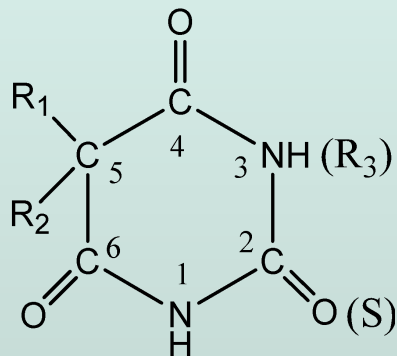
## БАРБИТУРАТЫ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ

Получение барбитуровой кислоты



малонилмочевина  
(2,4,6-триоксипиримидин)

Общая формула барбитуратов



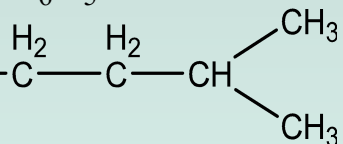
где  $R_1, R_2, R_3$  - радикалы, содержащие от 1 до 7 атомов углерода.

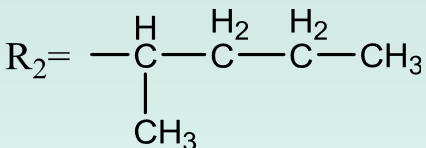
# Классификация барбитуратов

## 1) 5,5-замещенные производные (двухзамещенные)

1. Барбитал  $R_1$  и  $R_2$ - $C_2H_5$

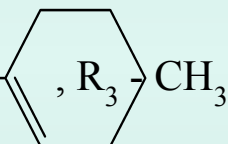
2. Фенобарбитал  $R_1$  -  $C_2H_5$ ,  $R_2$  -  $C_6H_5$

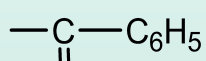
3. Барбамил  $R_1$  -  $C_2H_5$ ,  $R_2 =$  

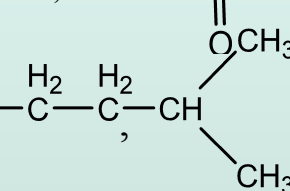
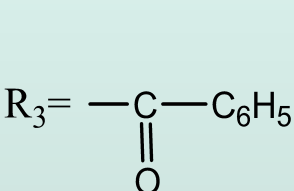
4. Этаминал-натрий  $R_1$ - $C_2H_5$ ,  $R_2 =$  

5. Бутобарбитал  $R_1$  -  $C_2H_5$ ,  $R_2$  -  $C_4H_9$

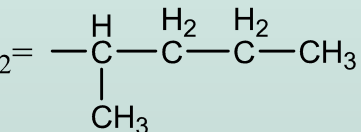
## 2) N-замещенные барбитураты (трехзамещенные)

1. Гексенал  $R_1$  -  $CH_3$ ,  $R_2 =$    $CH_3$

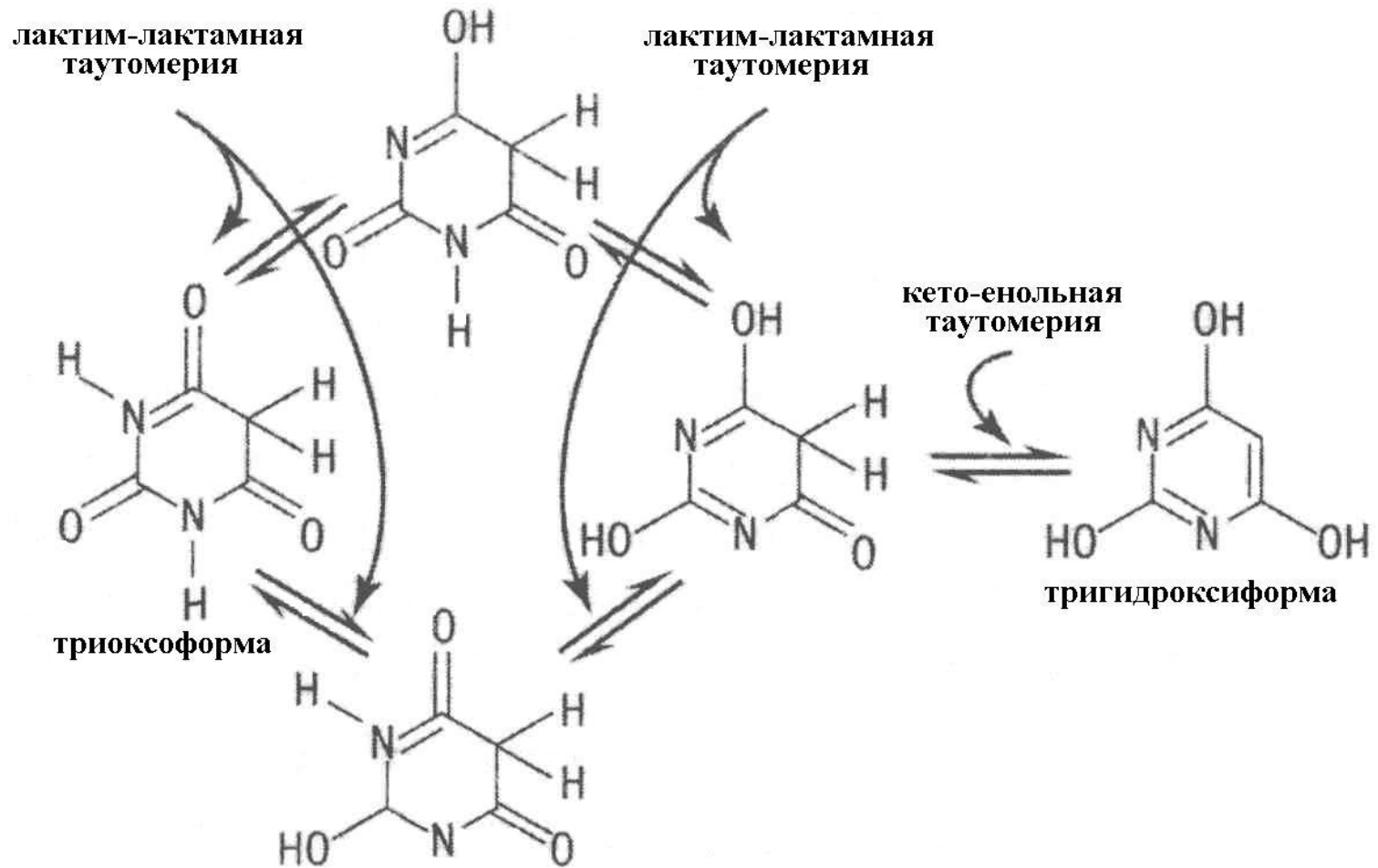
2. Бензонал  $R_1$  -  $C_2H_5$ ,  $R_2$  -  $C_6H_5$ ,  $R_3 =$  

3. Бензобамил  $R_1$ - $C_2H_5$ ,  $R_2 =$  ,  $R_3 =$  

## 3) Тиобарбитураты

Тиопентал-натрий  $R_1$ - $C_2H_5$ ,  $R_2 =$  

# Лактим-лактаминная и кето-енольная таутомерия барбитуратов



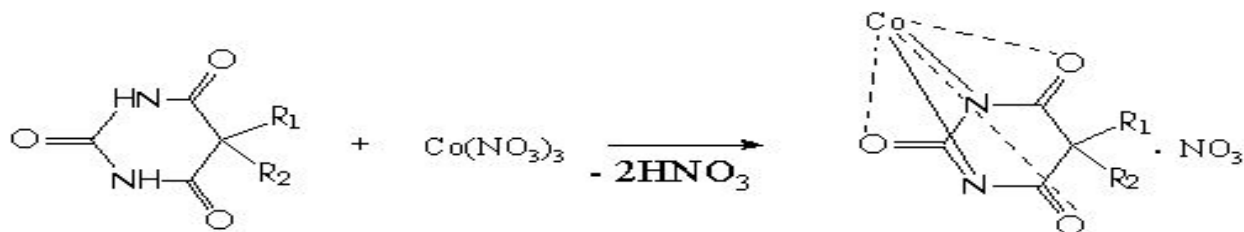
## Химико-токсикологическое исследование

1. Изолирование из объекта
2. Очистка полученного извлечения
3. Идентификация
4. Количественное определение

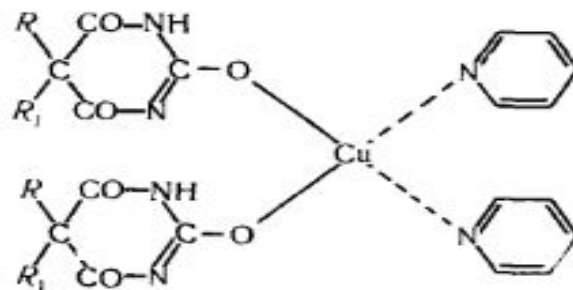
# Идентификация барбитуратов

## Химические методы:

1. С солями кобальта в щелочной среде (образуется комплекс состава  $\text{Co}(\text{NH}_3)_6\text{OHBarb}_2$  красно-фиолетового цвета)



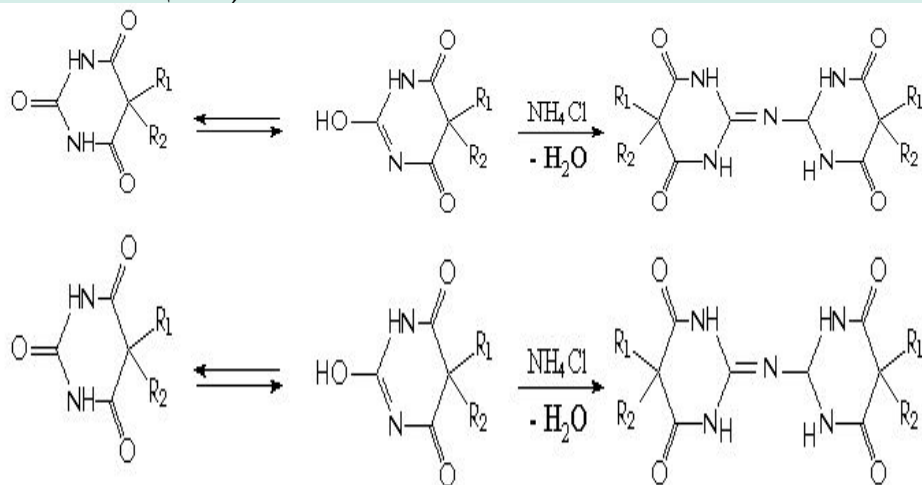
2. С солями меди в присутствии пиридина (образуется комплекс состава  $\text{CuPyr}_2\text{Barb}_2$  красно-фиолетового цвета (тиобарбитураты – зеленого цвета)



3. С солями ртути в присутствии дифенилкарбазона (ДФК) (образуют комплексные соединения, окрашенные в сине-фиолетовый цвет)

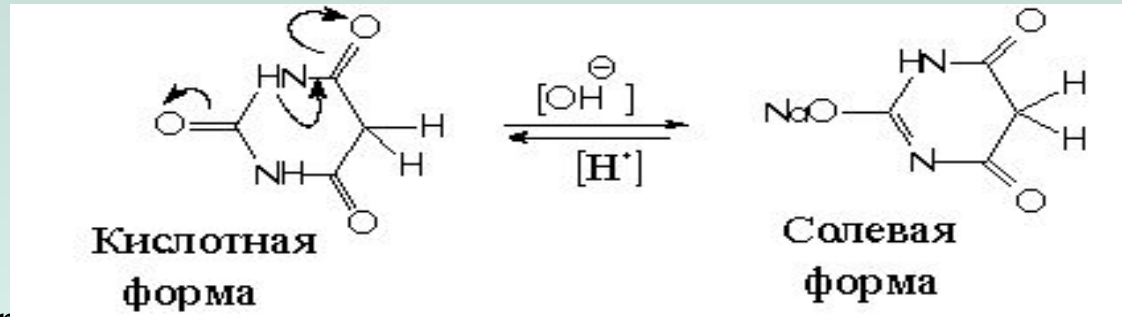
4. Мурексидная проба

красное ок



## Микрокристаллоскопический анализ

1. С хлорцинкйодом
2. С железойодидным комплексом
3. С меднойодидным комплексом
4. Меднопиридиновым реактивом
5. Выделение кислотной формы барбитурата



## Физико-химические методы анализа

1. ТСХ и ВЭТСХ. Хроматографирование ведут на закрепленном слое силикагеля в системах растворителей:
  - 1) хлороформ-ацетон (9:1) - для разделения N - замещенных и 5,5-замещенных производных, система является общей в скрининге лекарственных веществ кислого и нейтрального характера.
  - 2) толуол - ацетон — этанол - 25% раствор аммиака (45:45:7,5:2,5) (применяется в экспресс- анализе интоксикаций)
  - 3) хлороформ - н-бутанол - 25% раствор аммиака (70:40:5) – в качестве частной системы для разделения 5,5 -замещенных барбитуратов.Детектирование: дифенилкарбазоном (ДФК) и  $\text{HgSO}_4$ . В местах расположения барбитуратов возникают красно- или сине-фиолетовые пятна. Идентификация проводится по величине  $R_f$  (отношение длины пробега вещества к длине пробега растворителя по сравнению с метчиками).
2. Спектроскопическое исследование

## Количественное определение барбитуратов

### **5,5-замещенные производных:**

- 1.Имидная форма (рН=2) не абсорбирует в УФ области
- 2.Имидольная форма (рН=10) обладает характерным поглощением  $\lambda_{\max}=240$  нм
- 3.Диимидольная форма обладает характерным поглощением  $\lambda_{\max}=255-260$ нм.

### **Трехзамещенные производные:**

Имеют лишь одну ионизированную форму (имидольную), поэтому их поглощение не меняется с переходом от рН 10 к рН 13, и они обладают одним максимумом в щелочной среде при длине волны 245 нм.

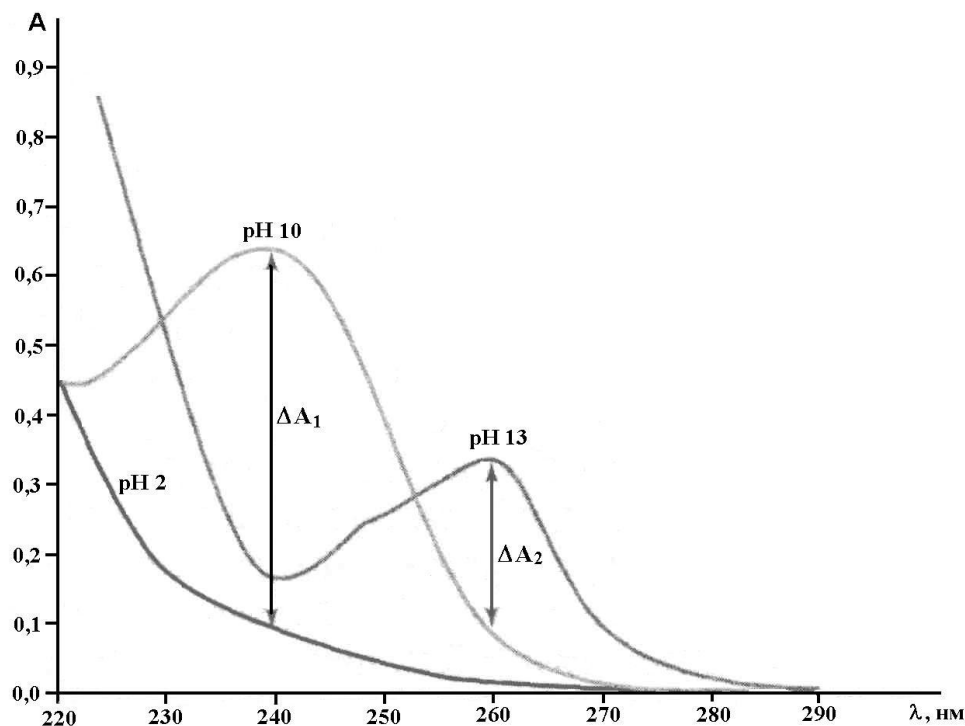
### **Тиобарбитураты:**

Имеют два максимума в кислом растворе (239 и 290 нм), в щелочном при рН=10 также два максимума (255 и 310 нм) и при рН 13 - один (310нм).

Таким образом, УФ-спектроскопия дает возможность дифференцировать барбитураты в зависимости от типа замещения в пиримидиновом кольце на:

- 1.Двузамещенные (рН 2 - нет max, рН 10 - 240 нм, рН 13 -255-260 нм)
- 2.Трехзамещенные (рН 2 - нет max, рН 10 и рН 13 -245 нм)
- 3.Тиобарбитураты (рН 2 - 239 нм и 290 нм, рН 10 - 255 и 310 нм, рН 13 -310нм).

# Количественное определение барбитуратов



**I вариант** – по разности абсорбций в щелочном - pH 10 и кислом - pH 2 растворах при  $\lambda=240$  нм.

**II вариант** – по разности абсорбций в щелочных – pH 13 и pH 10 растворах при  $\lambda=260$  нм.

Рис. Спектр поглощения 5,5-дизамещенных барбитуратов при различных значениях pH

**I вариант**

$$D_{\text{pH } 10} = D_{\text{б-та}}^{10} + D_{\text{примесей}}^{10}, \lambda=240 \text{ нм} \quad D_{\text{pH } 2} = D_{\text{б-та}}^2 + D_{\text{примесей}}^2$$

$$\Delta D = D_{\text{pH } 10} - D_{\text{pH } 2} = (D_{\text{б-та}}^{10} + D_{\text{примесей}}^{10}) - D_{\text{примесей}}^2$$

$$D_{\text{примесей}}^{10} = D_{\text{н}}^2 \quad \Delta D = D_{\text{б-та}}^{10}$$

**II вариант**

$$D_{\text{pH } 13} = D_{\text{б-та}}^{13} + D_{\text{н}}^{13}, \lambda=260 \text{ нм} \quad D_{\text{pH } 10} = D_{\text{б-та}}^{10} + D_{\text{н}}^{10}$$

$$\Delta D = D_{\text{pH } 13} - D_{\text{pH } 10} = (D_{\text{б-та}}^{13} + D_{\text{н}}^{13}) - (D_{\text{б-та}}^{10} + D_{\text{н}}^{10})$$

$$D_{\text{н}}^{13} = D_{\text{н}}^{10} \quad \Delta D = D_{\text{б-та}}^{13} - D_{\text{б-та}}^{10}$$

# Токсикокинетика барбитуратов

## Всасывание.

Все барбитураты - слабые кислоты ( $pK_a = 7,2-8,0$ ), при физиологическом значении pH легко всасываются в желудке и тонком кишечнике способом пассивной диффузии.

## Распределение.

Барбитураты распределяются по тканям и биологическим жидкостям организма

Факторы, влияющие на концентрацию барбитуратов в организме:

1. Степень ионизации молекул (при физиологическом значении pH)
2. Жирорастворимость (липофильность) - N-замещенные более липофильны.
3. Степень связывания с белками
4. Интенсивность кровотока и др.

## Метаболизм.

1). Окисление радикалов в 5-ом положении до спиртов, кислот и кетонов

2). Потеря радикала у атома N в случае 3-х замещенных производных и превращение их в дизамещенные производные:

а) деметилирование гексенала

б) дебензоилирование бензонала и бензобамила и превращение их в фенобарбитал и кислотную форму барбамила. соответственно.

3). Десульфирование тиобарбитуратов

4). Гидролиз (распад пиримидинового кольца)

## Выделение.

Наиболее устойчивый – барбитал (на 65-85% выводится в неизменённом (нативном) состоянии с мочой).

Барбамил, этаминал-Na, бутобарбитал почти полностью разрушаются в печени и выводятся почками лишь в виде следов (10%).

Гексенал и тиопентал полностью разрушаются в печени (при введении терапевтических доз) и выводятся в виде метаболитов.



## Токсикодинамика (развитие отравлений)

### 4 клинических синдрома:

1. Коматозное состояние и другие неврологические расстройства (оглушённость, сон, отсутствие рефлексов)
2. Нарушение дыхания.
3. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы.
4. Трофические расстройства и нарушение функций почек.

### Токсичность

Смертельная доза барбитуратов - одномоментный прием 10 лечебных разовых доз каждого из препаратов или их смеси с различными индивидуальными различиями (фенобарбитал -2,0, этаминал-На -1,0). Иногда доза достигает 4 и даже 6-10 г (барбитал).

# АЛКАЛОИДЫ В ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ

*Алкалоиды - органические азотистые основания сложного состава, встречающиеся в растениях (реже в животных организмах) и обладающие сильным фармакологическим действием.*

## Классификация алкалоидов:

1. Производные пиридина, пиперидина и хинолизидина (жидкие алкалоиды):
  - а) моноциклические (кониин, ареколин)
  - б) бициклические (анабазин, никотин)
  - в) полициклические (пахикарпин)
2. Производные тропана (пиперидил-пирролидина): атропин, гиосциамин, скополамин, кокаин
3. Производные хинолина ( $\alpha, \beta$ -бензопиридина): хинин
4. Производные изохинолина ( $\beta, \gamma$ -бензопиридина): (группа опийных алкалоидов):
  - а) производные фенантренизохинолина (морфин, кодеин, дионин, апоморфин, героин)
  - б) производные бензилизохинолина (папаверин, наркотин)
5. Производные индола (бензопиррола): стрихнин, бруцин, резерпин
6. Производные пурина: кофеин, теобромин, теофиллин
7. Производные 1-метилпирролизидина: саррацин, платифиллин
8. Ациклические алкалоиды: эфедрин
9. Алкалоиды стероидоподобного строения: вератрин
10. Алкалоиды неустановленного строения: аконитин

## *Химико-токсикологическое исследование на алкалоиды:*

1. Изолирование алкалоидов из биологического объекта.
2. Очистка полученного извлечения от сопутствующих (балластных) веществ.
3. Идентификация алкалоидов.
4. Количественное определение.

## Идентификация выделенных алкалоидов

*План судебно-химического исследования:*

- а) Общеалкалоидные осадительные реакции в качестве предварительных групповых проб.
- б) ТСХ-скрининг.
- в) Частные реакции на отдельные алкалоиды - реакции окрашивания и микрокристаллические реакции.
- г) Снимают спектральные характеристики алкалоидов в УФ и ИК- областях спектра.
- д) Для некоторых алкалоидов проводят фармакологические пробы.

## **Общеалкалоидные осадительные реактивы:**

1. Реактивы, дающие с алкалоидами простые соли:
  - раствор таннина, пикриновая, пикролоновая и некоторые другие органические кислоты.
2. Реактивы, дающие с алкалоидами комплексные соединения.
  - а) реактивы, содержащие в своем составе металлоиды:
    - 1)  $I_2/KI$  - реактив **Бушарда-Вагнера**
    - 2)  $H_3PO_4 / 12MoO_3$  - фосфорномолибденовая кислота (реактив **Зонненшейна**)
    - 3)  $H_3PO_4 / 12WO_3 / 2H_2O$  - фосфорновольфрамовая кислота (реактив **Шейблера**)
  - б) реактивы, содержащие в своем составе металлы:
    - 1)  $BiI_3/KI$  - реактив **Драгендорфа** ( $K[BiI_4]$ )
    - 2)  $CdI_2/KI$  - реактив **Марме** ( $K_2[CdI_4]$ )
    - 3)  $HgI_2/KI$  - реактив **Майера** ( $K_2[HgI_4]$ )
    - 4)  $H_2[PtCl_6]$  - платинохлористоводородная кислота
    - 5)  $H[AuCl_4]$  - золотохлористоводородная кислота

## **ТСХ-скрининг алкалоидов**

Хроматографирование ведут на закрепленном слое силикагеля в системах растворителей:

- диоксан - хлороформ - ацетон - 25% раствор аммиака (47,5: 45: 5: 2,5)
- толуол - ацетон - этанол - 25% раствор аммиака (45: 45: 7,5: 2,5) (в экспресс-анализе интоксикаций, вариант ВЭТСХ).

Детектирование: реактивом Драгендорфа. В зонах расположения веществ появляются красно-оранжевые пятна. Идентификация проводится по величине  $R_f$  (отношение длины пробега вещества к длине пробега растворителя по сравнению с метчиками).

**Реакции окрашивания** основаны на следующих процессах:

- а) отнятие воды (дегидратация) под действием концентрированной серной кислоты (вератрин, бруцин и др.)
- б) окисление алкалоидов (кофеин - мурексидная проба, хинин - таллейохинная проба)
- в) одновременное окисление и отнятие воды (реакция с дихроматом калия в присутствии концентрированной серной кислоты на стрихнин)
- г) конденсация с альдегидами (реактив Марки с опиийными алкалоидами)

Чаще всего для реакций окрашивания используются:

1. Конц. серная кислота
2. Конц. азотная кислота
3. Конц. серная кислота + конц. азотная кислота (реактив **Эрдмана**)
4. Конц. серная кислота + формальдегид (реактив **Марки**)
5. Конц. серная кислота + молибденовая кислота (реактив **Фреде**)
6. Конц. серная кислота + ванадиевая кислота (реактив **Манделина**)

Реакции окрашивания выполняются с основаниями алкалоидов.

***Микрокристаллические реакции:***

- а) с пикриновой кислотой,
- б) с пикролоновой кислотой,
- в) с платинохлористоводородной кислотой -  $\text{H}_2\text{PtCl}_6$
- г) с золотохлористоводородной кислотой -  $\text{HAuCl}_4$ ,
- д) с солями тяжелых металлов,
- е) с комплексными йодидами.

## УФ – спектроскопия

Производные пиридина имеют максимум при длине волны 260 нм, хинолина (изохинолина) - при 250, 290, 310 нм, индола - 260 (255) и 300 нм, пурина - 220, 260 и 270 нм.

## Фармакологические пробы

1. При доказательстве **атропина** капают водный раствор испытуемого вещества в глаз кошки. При наличии атропина наблюдается характерное стойкое расширение зрачка.
2. Стрихнин и никотин, нанесенные на спинку лягушки, вызывают ее гибель в характерной позе («молящаяся лягушка» - стрихнин, «сидящая» - никотин).

## Количественное определение алкалоидов

1. Определение в УФ-области (200-400 нм) проводится по специфическому поглощению (абсорбции) самого алкалоида при наличии у него хромофорной системы.
2. Определение в видимой области (400-800 нм) основано на измерении абсорбции окрашенных комплексов алкалоидов с кислотными реагентами (пикриновой кислотой, тропеолином-00, метиловым оранжевым, бромфеноловым синим и т.п.).

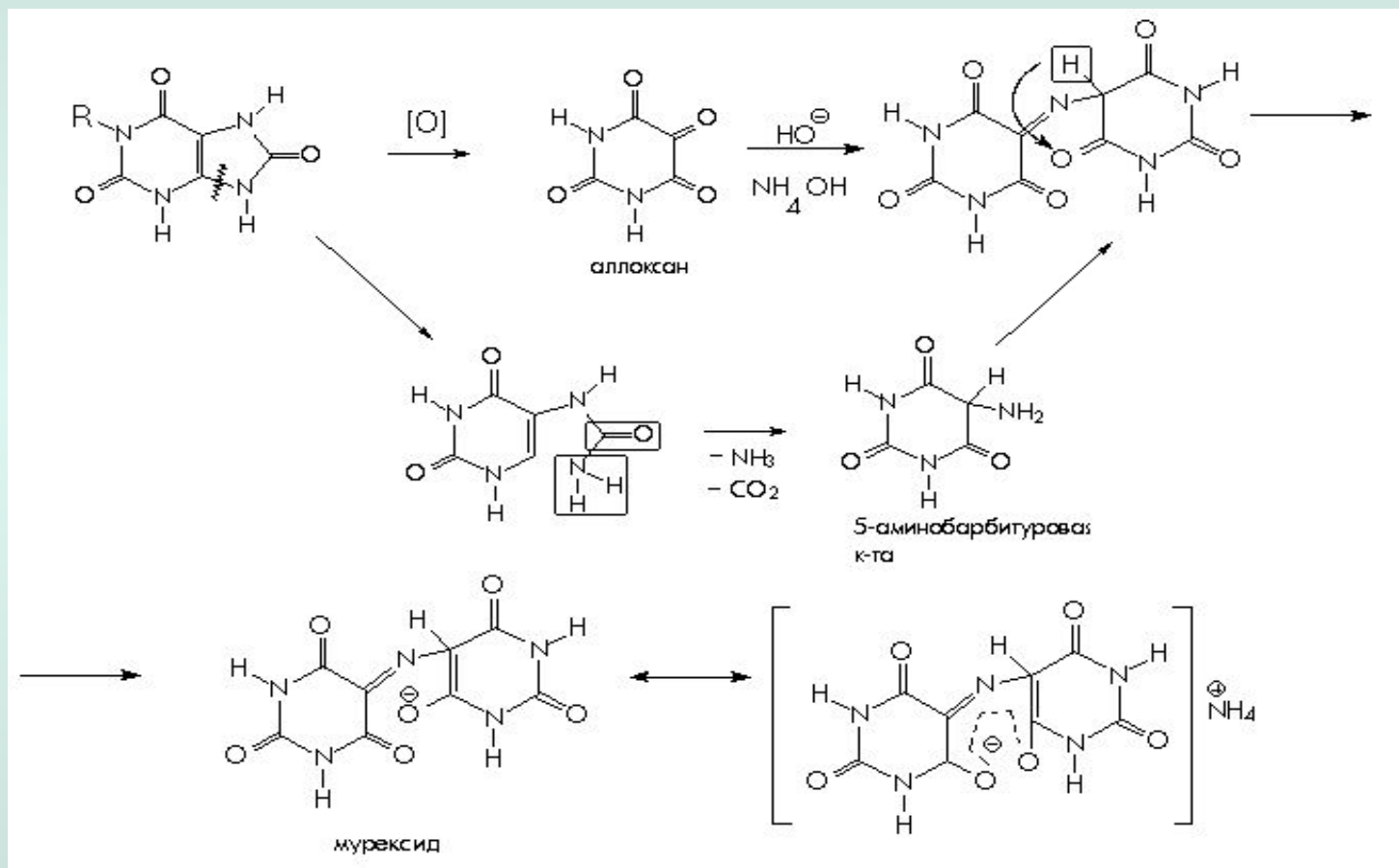
Окрашенные ионные ассоциаты могут быть экстрагированы из водной фазы органическим растворителем (экстракционно-фотометрическое определение).

Окрашенные продукты могут быть получены также в реакциях окисления, восстановления, конденсации, азотосочетания и некоторых других.

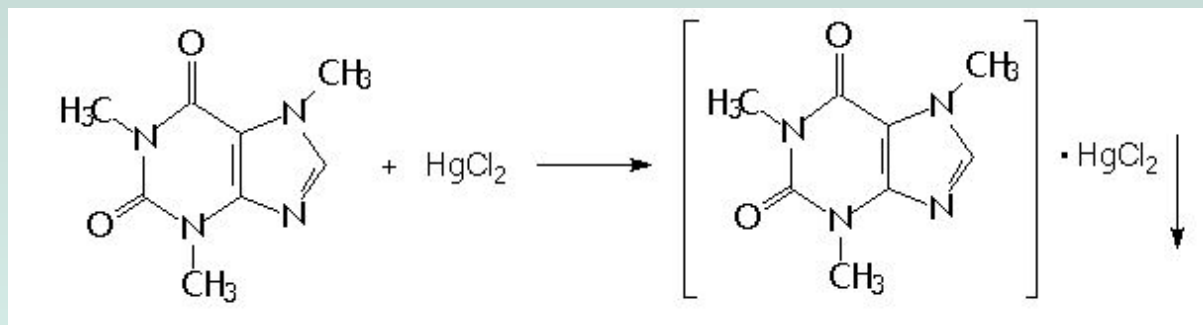
# КАЧЕСТВЕННОЕ ОБНАРУЖЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АЛКАЛОИДОВ

## КОФЕИН, ТЕОБРОМИН

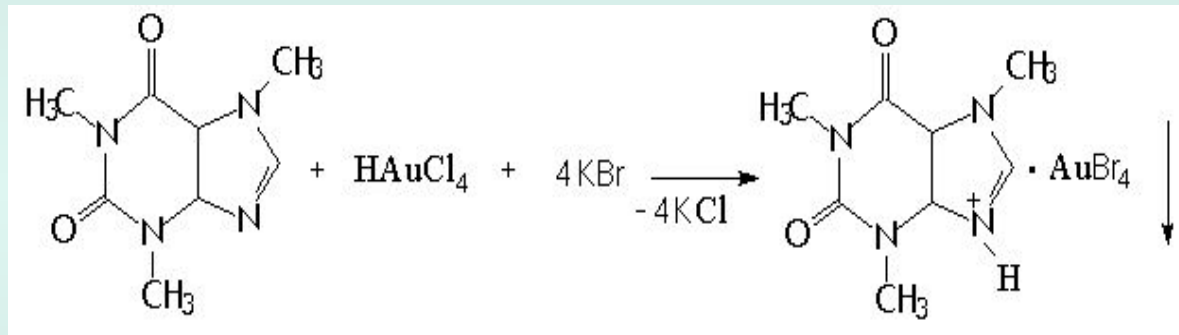
1. Общая реакция: образование мурексида: (пурпурно-фиолетовое окрашивание)



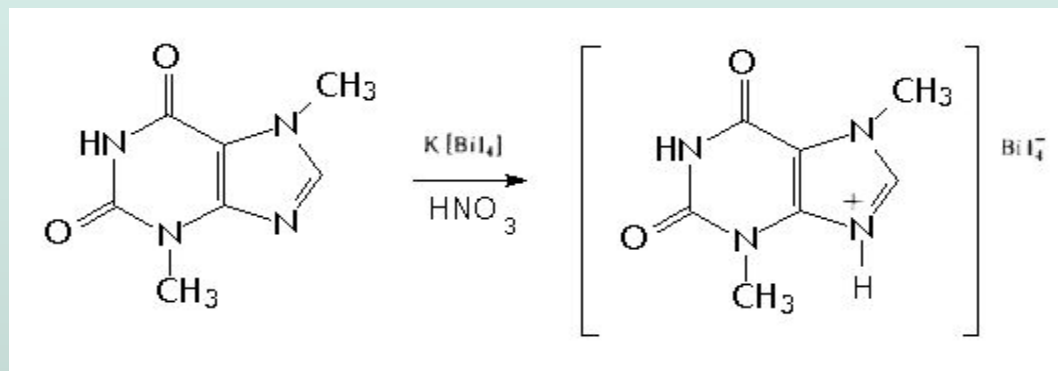
2. Реакция кофеина с хлоридом окисной ртути: (длинные шелковистые, бесцветные иглообразные кристаллы)



3. Реакция кофеина с раствором золотобромистоводородной кислоты (оранжево-красный цвет осадка)



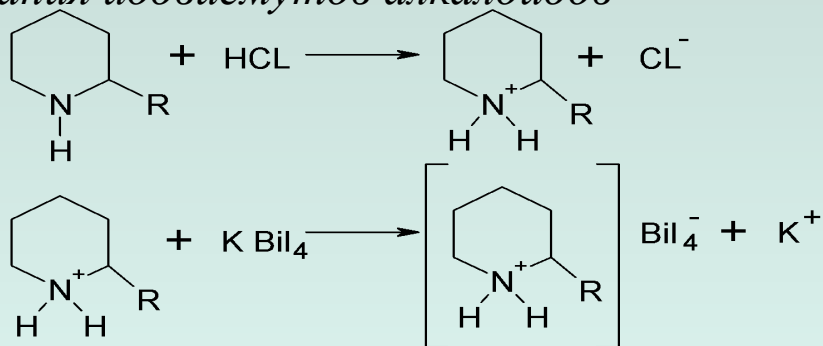
4. Реакция теобромина с раствором йодвисмутата калия (игольчатые кристаллы темно-красного цвета, собранные в пучки)





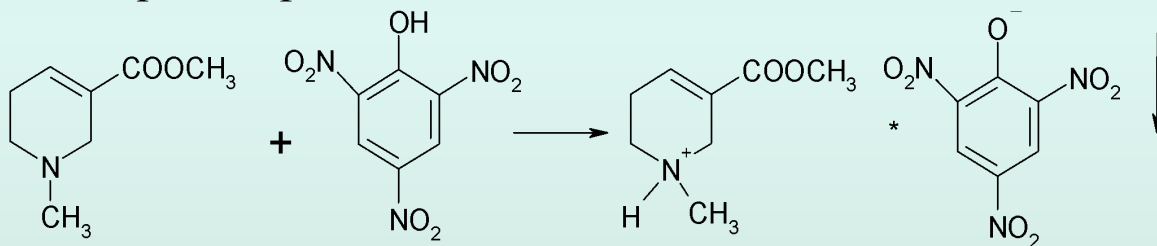
# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА И ПИПЕРИДИНА *КОНИИН, АРЕКОЛИН, НИКОТИН И АНАБАЗИН*

## 1. Реакция образования йодвисмутов алкалоидов

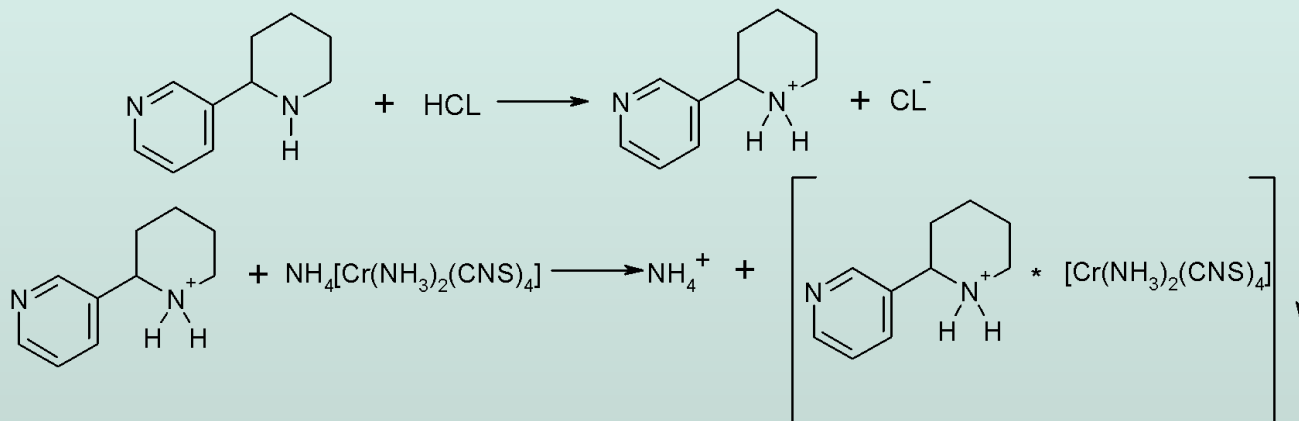


## 2. Реакция получения сублимата хлоргидрата конина

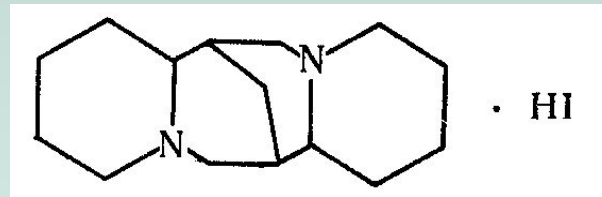
## 3. Реакция образования пикрата ареколина и никотина



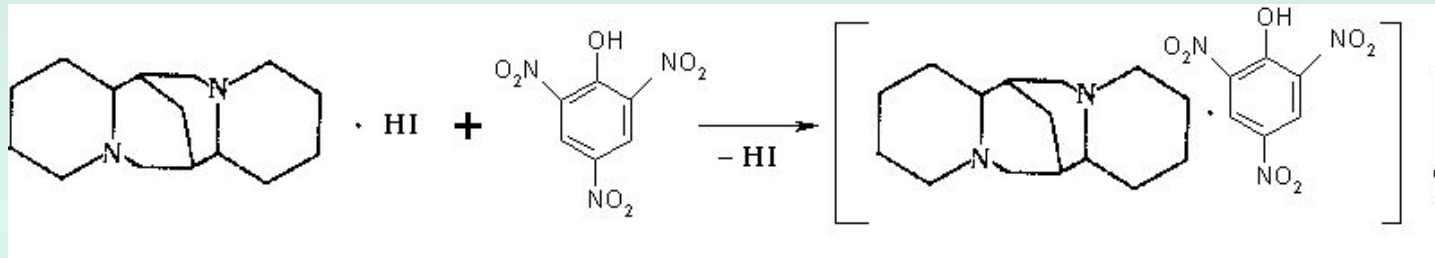
## 4. Реакция образования рейнеката никотина и анабазина



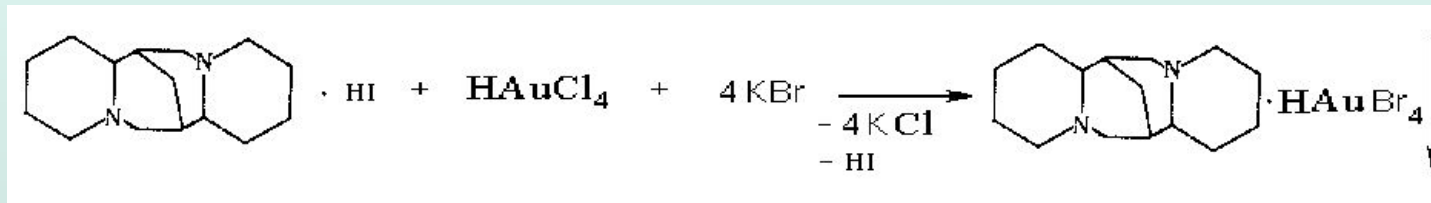
# ПАХИКАРПИН



1. Реакция с раствором йода в йодиде калия
2. Реакция с роданидным комплексом кобальта
3. Реакция с пикриновой кислотой



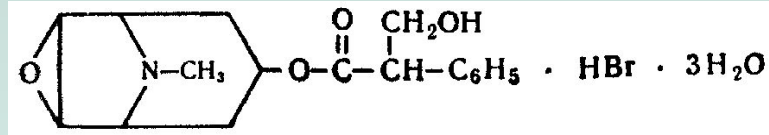
4. Реакция с золотобромистоводородной кислотой



5. Реакция окисления бромом (реакция Коча)
6. Реакция на йодистоводородную кислоту

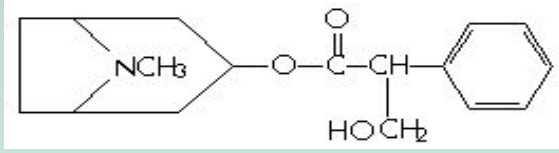
# ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

## СКОПОЛАМИН

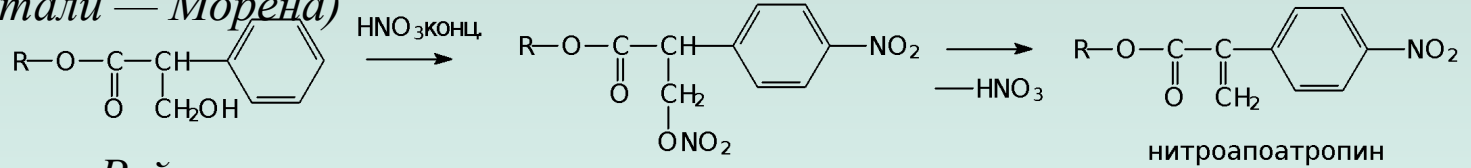


1. Реакция Витали — Морена
2. Реакция с солью Рейнеке
3. Реакция образования бромоаурата

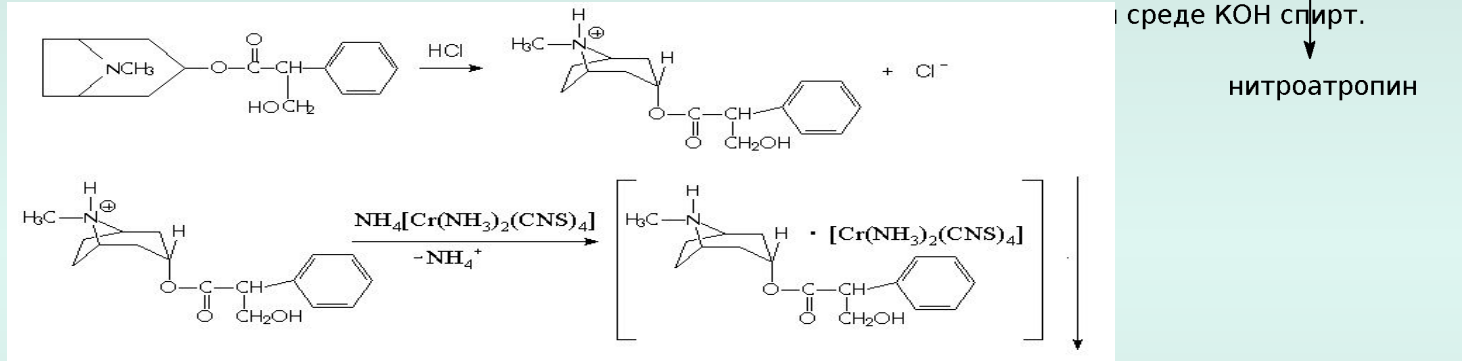
# АТРОПИН



1. Реакция перевода атропина в полинитропроизводное и доказательство последнего (реакция Витали — Морена)

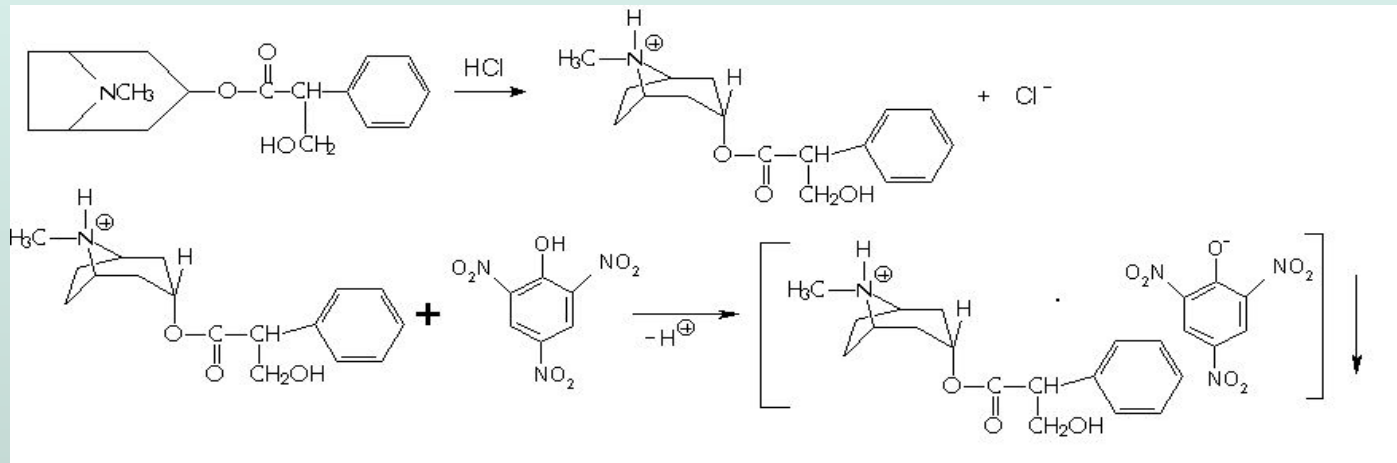


2. Реакция с солью Рейнке

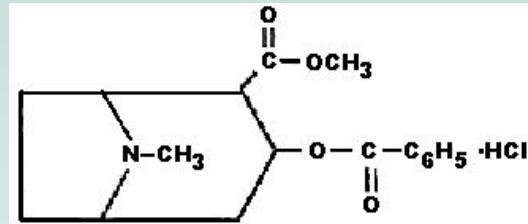


3. Реакция с бромной водой

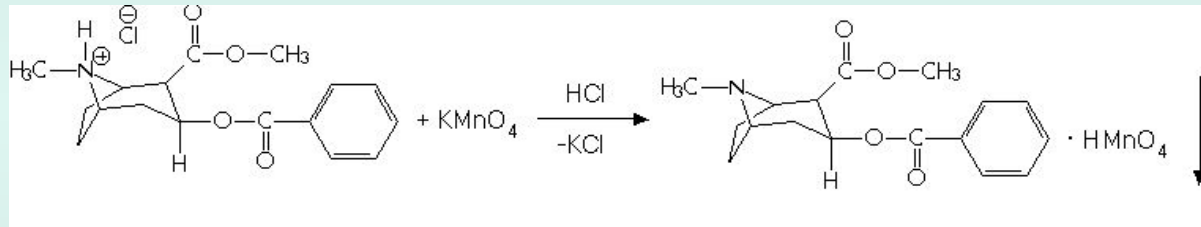
4. Реакция с пикриновой кислотой



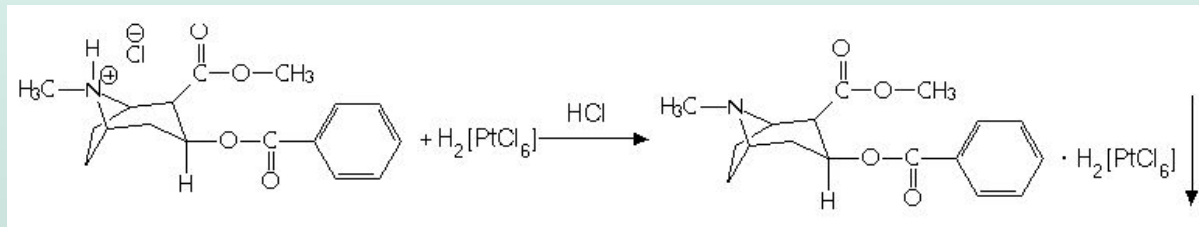
# КОКАИН



## 1. Реакция образования перманганата кокаина

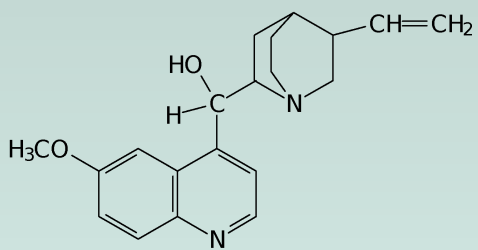


## 2. Реакция образования хлороплатината кокаина



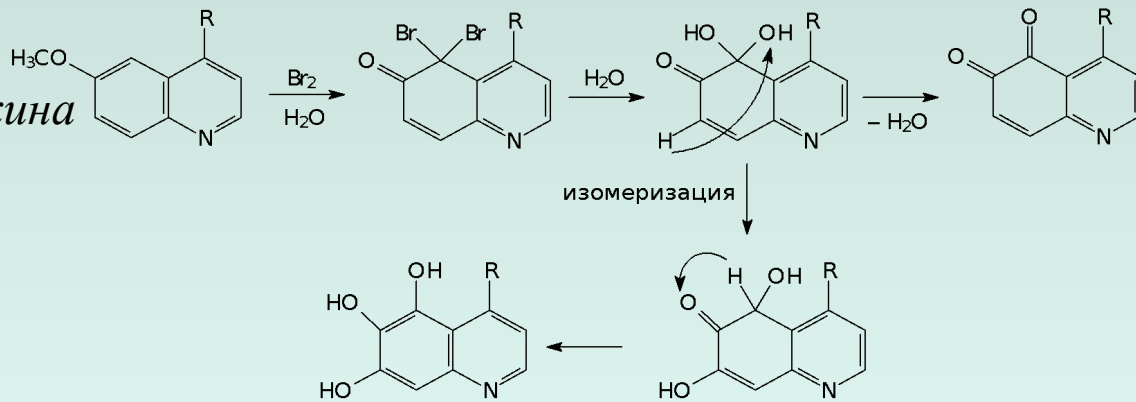
# ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

## ХИНИН

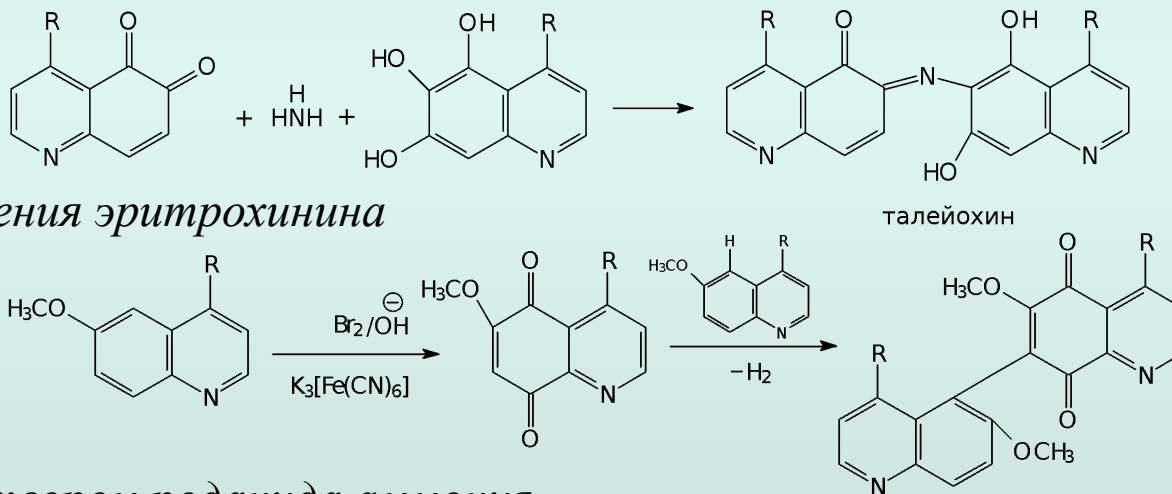


1. Реакция флуоресценции

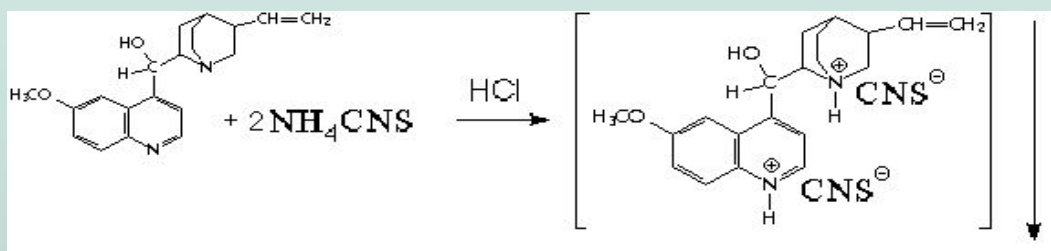
2. Реакция образования таллейохина



3. Реакция получения эритрохинина

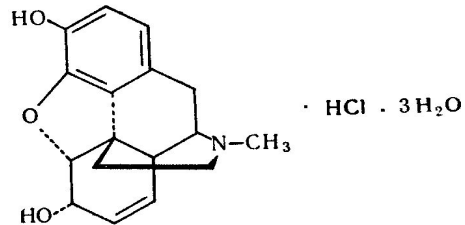


4. Реакция с раствором роданида аммония

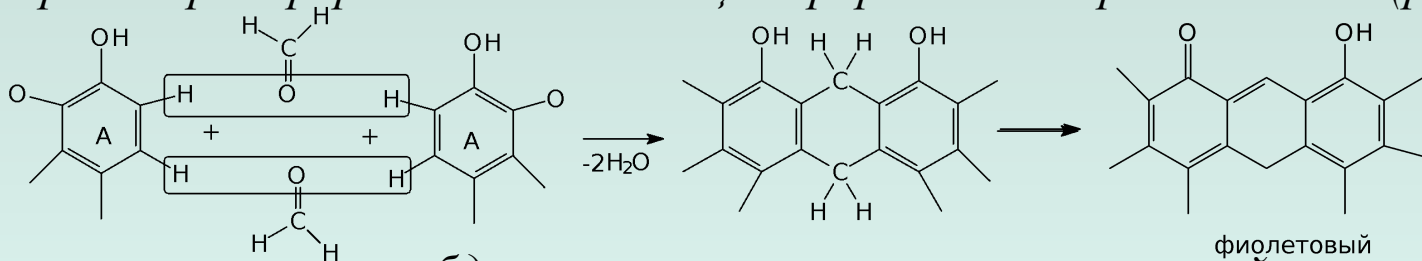


# ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

## МОРФИН



1. Реакция с раствором формальдегида в концентрированной серной кислоте (реактив Марки)



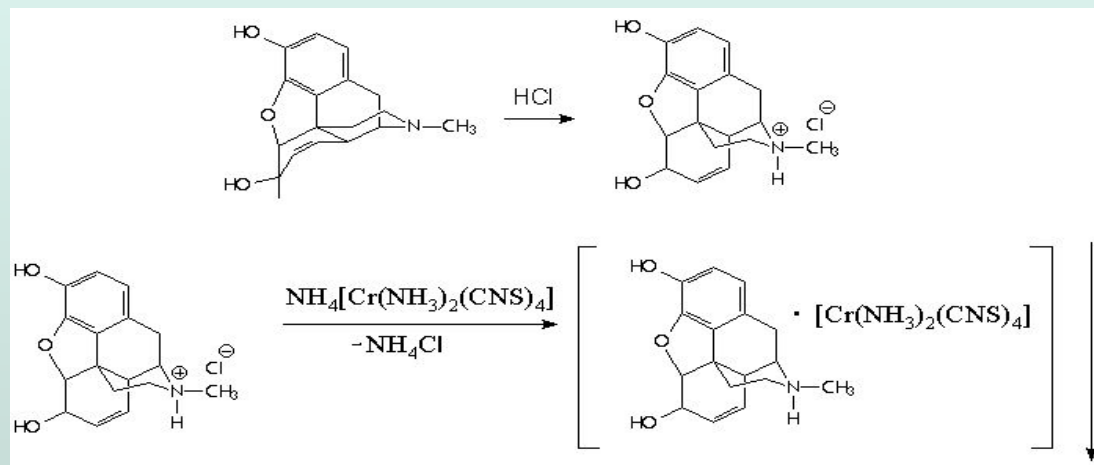
2. Реакция с раствором молибдата аммония в концентрированной серной кислоте (реактив Фреде)  $(\text{NH}_4)_2\text{MoO}_7$

3. Реакция с ванадатом натрия в концентрированной серной кислоте (реактив Манделина)

4. Реакция с хлоридом окисного железа

5. Реакция, с раствором йодида кадмия.

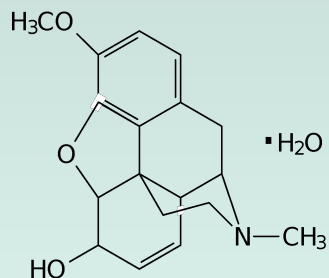
6. Реакция с солью Рейнеке



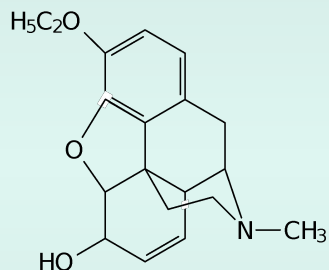
7. Раствором хлорида окисной ртути

# КОДЕИН, ЭТИЛМОРФИН, АПОМОРФИН

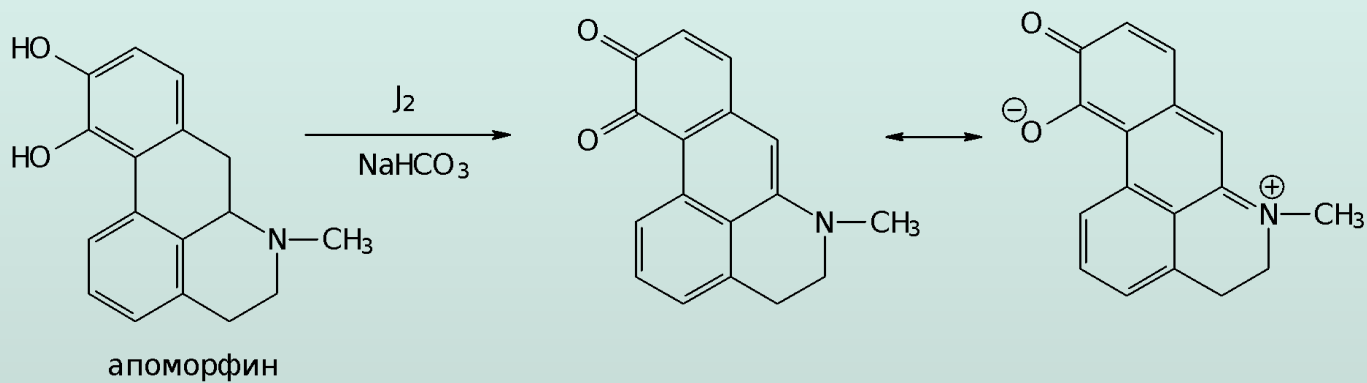
## 1. Реакция кодеина с раствором йодида кадмия



## 2. Реакция этилморфина с раствором хлорида окисной ртути

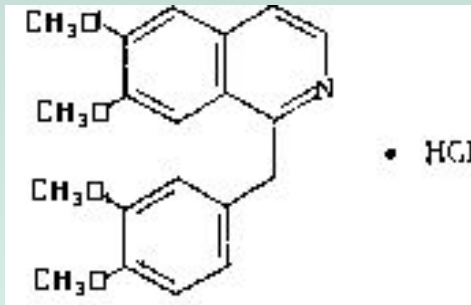


## 3. Реакция Пеллагри на апоморфин

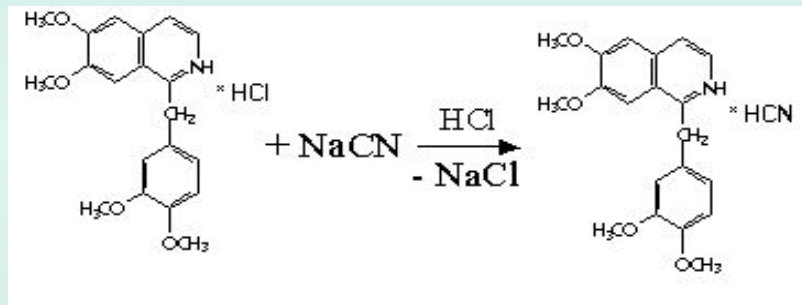




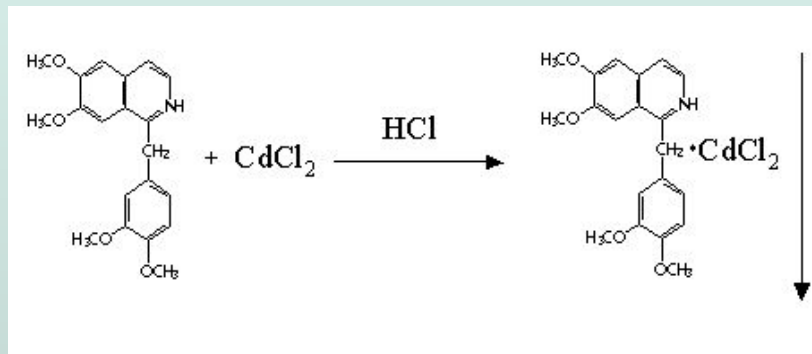
# ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛИЗОХИНОЛИНА ПАПАВЕРИН И НАРКОТИН ПАПАВЕРИН



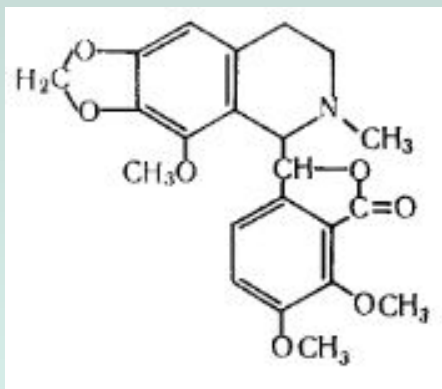
## 1. Реакция с цианидом натрия



## 2. Реакция с раствором хлорида кадмия

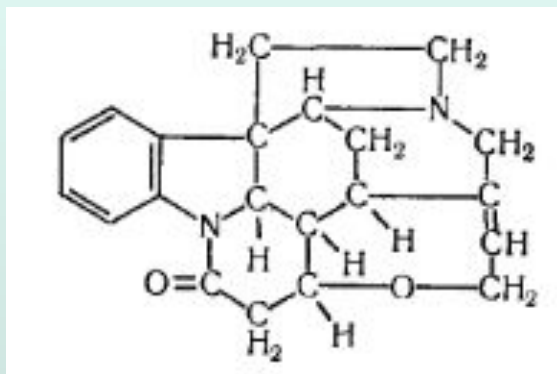


## ***НАРКОТИН***



1. *Реакция с концентрированной серной кислотой*
2. *Реакция с реактивом Эрмана*

## ***ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА*** ***СТРИХНИН***



1. *Реакция окисления бихроматом калия в концентрированной серной кислоте*
2. *Реакция с ванадатом натрия в концентрированной серной кислоте*
3. *Реакция с платино-хлороводородной кислотой*
4. *Реакция с раствором пикриновой кислоты*