

**Химико-
токсикологический
анализ
наркотических
веществ**

- У разных народов существуют своеобразные опьяняющие и возбуждающие средства, в основе которых лежат местные растения, содержащие сильнодействующие соединения.

• На островах южных морей применяют напиток, вызывающий не очень тяжелое опьянение, – каву-каву. Это экстракт из корня дикого перца

Кава-кава



Piper methysticum

kava kava • kava



- В Австралии имело хождение наркотическое и стимулирующее средство из ядовитого растения, которое аборигены называли **«питури»** или **«питшери»**, относимое к семейству пасленовых. В его листьях содержится алкалоид **скополамин**, вызывающий галлюцинации.

• Листья сушили, измельчали, смешивали с золой акации и делали шарики. Эти шарики не только жевали, но вкладывали в нос или в ухо, часто передавая их от одного человека другому, пока шарик полностью не терял свой сок.



- Катта (*Celastus edulis*) – ядовитый дикорастущий кустарник. Листья его содержат ряд алкалоидов, среди которых имеются сильные стимуляторы, позволяющие преодолеть усталость, голод, сон.



• **Мак опийный** принес медицине благо, как ни одно из растений. Первым, открывшим в растении алкалоид и выделившим его в виде соли, был немецкий аптекарь Сертюнер. Фридриху Вильгельму Сертюнеру, родившемуся в 1783 г., было всего 20 лет, когда ему удалось совершить это открытие.

**Фридрих Сертюрнер, немецкий аптекарь,
впервые выделивший морфин из опиума.**



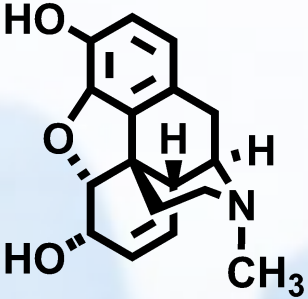
• Будучи не только химиком, но и аптекарем, молодой Сертюнер стал ловить для опытов на улицах собак, которые и стали его пациентами. Примешивая к пище собак открытый им порошок, экспериментатор убедился, что собаки не только впадают в глубокий сон, но и не чувствуют щипков, которыми он их угощал. В честь греческого бога сна Сертюнер назвал свой препарат морфием.

- Незрелые головки мака содержат млечный сок, который на воздухе затвердевает, превращаясь в белую массу, называемую опий (сырец*). В опиуме содержатся 25 алкалоидов, производных фенантрена, изохинолина, криптопина и даже неизвестного еще строения. Они составляют 20...25% общей массы опиума.

- Несколько разновидностей мака опийного культивируется в Малой Азии, Индии, Иране и Китае. Это одна из очень ранних сельскохозяйственных культур; археологические находки говорят о том, что еще в эпоху каменного века употреблялись маковые лепешки для утоления боли.

Группа

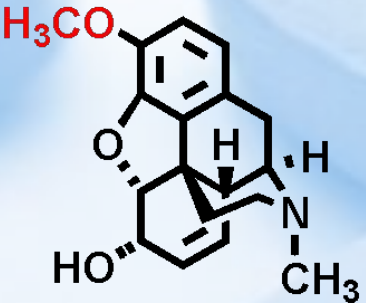
морфина.



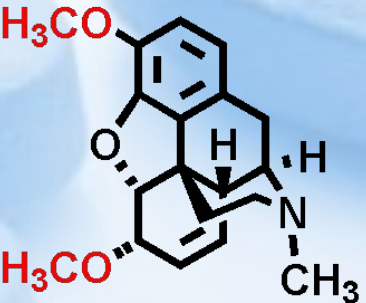
ì î ðô eí

По химической классификации – к группе производных хинолина.

Относится к наркотическим анальгетикам (болеутоляющим средствам). Обладает седативным и снотворным эффектами, стимулирует гладкую мускулатуру, однако в больших дозах вызывает рвоту, запоры, затрудняет диурез, угнетение дыхания и гипотермию. Вызывает привыкание (наркомания).



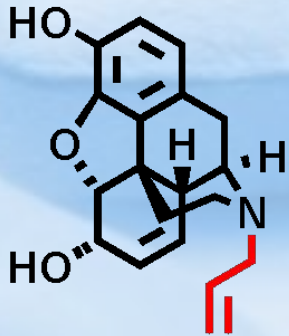
êî äâèí



òâáàèí



ãðî eí

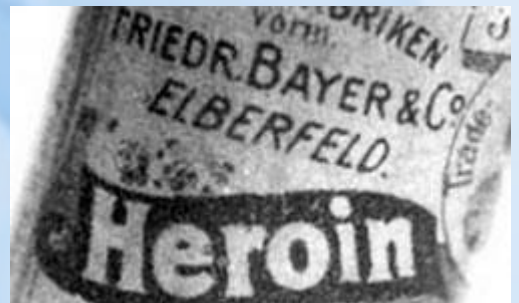


í àèî ðô eí

â î ï èè î ò 0.2 äî 6%;
ñëääí á í àðèí òè÷áñèí á
ñðääñòâí, ï ðèí áí ÿàòñÿ
ï ðî òèâ èàø èÿ

í â î áëääääò
í àðèí òè÷áñèí ääèñòàèè;
âú çú äääò èí í áóèññèè;
ÿäèÿàòñÿ áðääí í é
ï ðèí áñÿð á î ï èèí ù õ
ï ðâí àðàòàò

áí òää í èñò ï î ðô eí à;
ï ðèí áí ÿàòñÿ ï ðè
èâ÷áí èè í àðèí ï áí èè è
ï ñòòú õ í òðääèáí èÿõ
í àðèí òèèâè è





- В 1898г Феликс Хофман в качестве средства от кашля предложил диацетилморфин. **Который был выпущен фирмой Баер по торговой маркой «Героин»**



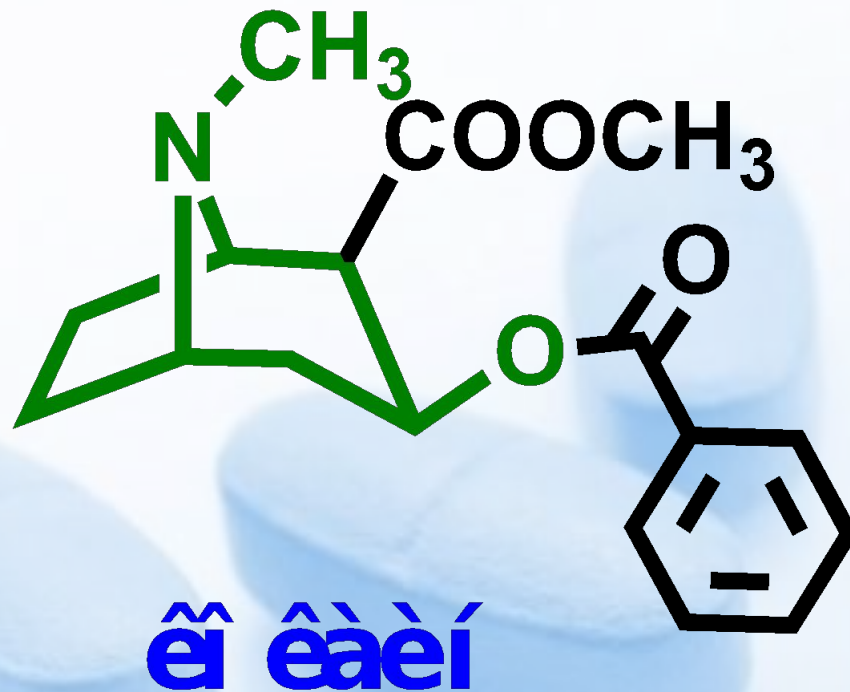
- В течение 15 лет была произведена 1 тонна чистого героина. К 1915г Баер продавала его в 22 страны. **Окончательный запрет на героин был введен лишь в 1971г.**

• В Перу, Боливии и Чили растет кустарник, листья которого горьки на вкус и ароматичны. Это знаменитое растение кока, относящееся к семейству Коковых*. Туземцы издавна считали этот кустарник священным. Среди изображений перуанских богов имеется статуя бога, держащего в руках куст кока.

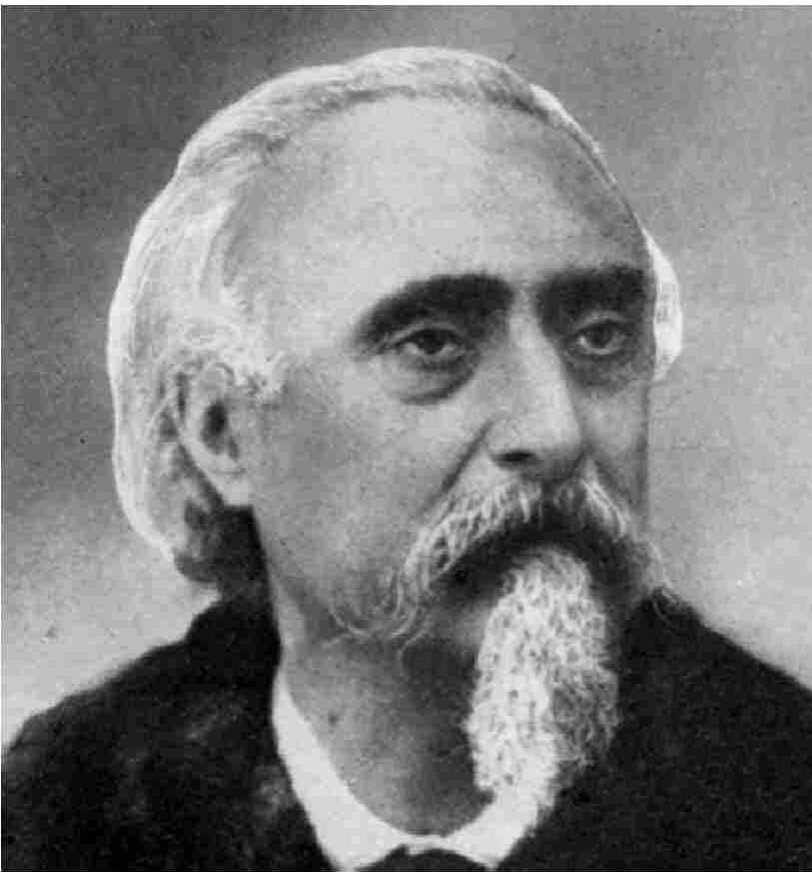
- индейцы, которые едят ее, проявляют больше силы и больше предрасположенности к труду; и множество раз удовлетворенные ею, они трудятся целый день без еды



- Швейцарский естествоиспытатель Якоб фон Чуди много лет провел в Перу и других местах Южной Америки (1837...1842). Он также предупреждал против привычки индейцев жевать кока: «...и они (индейцы) становятся стариками в пору, когда человек достигает своего возмужания».



Кокаин выделен из листьев кокаинового кустарника *Erythro-хylon coca*; обладает мощным местным обезболивающим действием, наркотик; используется при хирургических операциях глаз, носа, горла и в зубной практике.



- **Паоло Мантегацца в автоэксперименте (1859). Он прожил несколько лет в Южной Америке и написал книгу «Гигиенические и медицинские достоинства кока». В ней он описал ощущения, которые наступали при жевании листьев и при питье приготовленного из них отвара. Мантегацца подтвердил резко выраженное состояние жизнедеятельности, которое сменялось чувством довольства и**

- В 1859 г. доктор Шерцер, член австрийской экспедиции на фрегате «Новара» привез из Лимы – столицы Перу – свежие листья кока и отдал их в лабораторию известного химика Вёлера в Геттингене. Молодому химику Альберту Ниману, искавшему тему для диссертации, было предложено выделить из листьев их действующее начало. Ниман выполнил это исследование и назвал свою диссертацию **«О новом органическом основании, содержащемся в листьях кока»**. **Открытый Ниманом алкалоид получил название кокаина.**



- Однако только в 1884 г., после того как Коллер на конгрессе в Гейдельберге сообщил об анестезирующем действии кокаина на роговицу и конъюнктиву глаза, кокаин обратил на себя внимание врачей.

- Своеобразное эйфорическое действие кокаина объясняется возбуждением психических и сенсорных центров коры больших полушарий, приводящим к приятным зрительным, слуховым и тактильным ощущениям. В результате повторных приемов кокаина развивается пристрастие к нему.



- Фармакологам уже давно известны соединения, являющиеся **производными лизергиновой кислоты**. Это алкалоиды, содержащиеся в спорынье – грибке, паразитирующем главным образом на ржи.



- Доктор Гоффманн

- появилось головокружение, нарушилось внимание, появился приступ беспричинного смеха, исказились формы окружающих предметов, выглядевших «как бы в кривом зеркале». По дороге домой ему казалось, что мотоцикл не двигается, а стоит на месте, исчезли представление о времени, возможность управлять собой и казаться что он

- ДЛК – первый синтетический препарат, вызывающий в чрезвычайно ничтожной дозе – 0,001 миллиграмма на килограмм массы тела – нарушение психического состояния продолжительностью от 5 до 10 часов. В связи с этим он нашел применение как сильный наркотик, оспаривающий славу у таких старых ядов, как опий, гашиш и кокаин.



Токсико-химический анализ

Методы определения барбитуратов в биологических объектах. Объекты анализа:

- трупный материал (внутренние органы);
- биологические жидкости (кровь, моча);
- лекарственные препараты.

• **Барбитураты** - белые кристаллические вещества без запаха. Они практически нерастворимы или малорастворимы в воде, растворимы в этиловом спирте, диэтиловом эфире, этилацетате, в растворах щелочей, мало растворимы в хлороформе. Барбитураты обладают слабыми кислотными свойствами.

- **Характерным свойством барбитуратов является их способность возгоняться без разложения, что часто используется с целью очистки извлечений из биологических объектов.**

- Для анализа используют хлороформный (эфирный) экстракт, полученный из водной вытяжки из объекта при $pH=2$. Анализ на производные барбитуровой кислоты проводят, если при ТСХ-скрининге на пластинке получены пятна сине-фиолетового цвета при детектировании солями ртути (II) и раствором дифенилкарбазона в хлороформе.

- Для обнаружения индивидуальных веществ используют тонкослойную хроматографию (ТСХ) в частной системе растворителей, химический метод, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), УФ-спектрофотометрию, ИК-спектроскопию, газовую хроматографию и сочетание газовой хроматографии с масс-спектрометрией. Химический метод основан на применении реакций комплексообразования и микрокристаллоскопических реакций.

- Изолирование производных барбитуровой кислоты. 10 мл мочи в делительной воронке подкисляют 2 М раствором кислоты соляной до $\text{pH}=2$, трижды экстрагируют хлороформом по 10 мл. Хлороформные фазы отделяют и объединяют, фильтруя через безводный натрия сульфат. Органический растворитель удаляют в токе теплого воздуха.

- Хроматографическая очистка и обнаружение. Остаток растворяют в небольшом объеме (0,1-0,2 мл) хлороформа, переносят на стартовую линию хроматографической пластинки “Силуфол”. На расстоянии 2 см от анализируемой пробы в одну точку (диаметр не более 0,5 мм) последовательно вносят по 0,02 мл спиртовых растворов (1 мг/мл) барбитала, фенобарбитала и этаминала-натрия.

- Пятна подсушивают, хроматографирование проводят в системе хлороформ – н - бутанол – 25%-ный раствор аммиака (70 : 40 : 5). Камера предварительно насыщается системой растворителей в течение 20 минут. После подсушивания при комнатной температуре или в токе теплого воздуха до полного удаления растворителей, пластинки опрыскивают соответствующими реагентами.

Реагенты, используемые для проявления пластинки:

- 1. Раствор сульфата ртути (II), HgSO_4 , 5%-ный раствор.
- 2. Раствор дифенилкарбазона (ДФК), 0,02%-ный раствор (следует избегать избытка дифенилкарбазона).

- Барбитураты обнаруживают в виде сине-фиолетовых или красных пятен на исчезающем сиреневом фоне. Предел обнаружения: 1 мкг анализируемого соединения.
- При + результате хроматографического исследования проводится дополнительное обнаружение с помощью цветных тестов или микрокристаллоскопических реакций. Данные реакции проводятся с остатками после удаления органического экстрагента и проведения изолирования из новой аликвоты мочи (10 мл) .

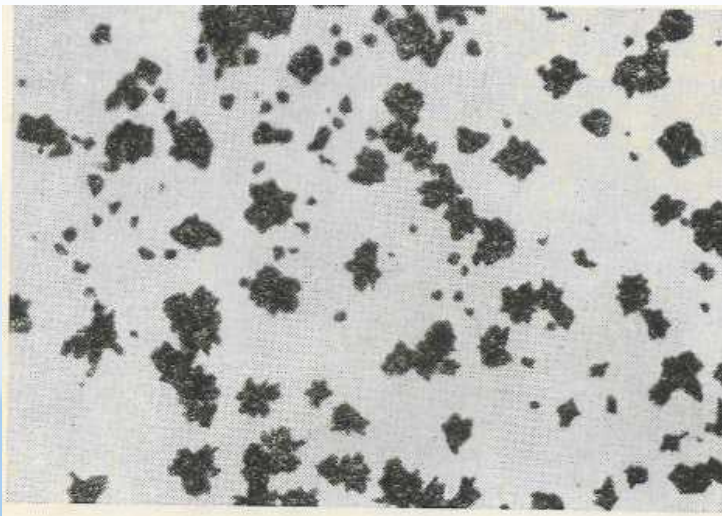
- Реакция с хлорцинк йодом. На предметное стекло наносят экстракт и испаряют досуха. К сухому остатку прибавляют 1 каплю раствора хлорцинк йода. Стекло помещают во влажную камеру. Через 10-15 мин наблюдают под микроскопом характерную форму образовавшихся кристаллов. С хлорцинк йодом этаминал образует сростки из окрашенных в коричневый или оранжево-коричневый цвет призматических кристаллов.

● Барбитал образует прямоугольные пластинки темно-красного, зеленого, фиолетового, серо-розового цветов. Фенобарбитал с хлорцинкйодом кристаллов не образует.

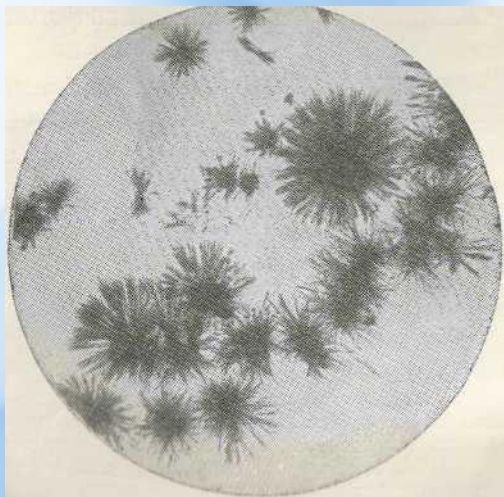
Оценка. Реакция чувствительна, является подтверждающей.

• **Цветной тест:** на фильтровальную бумагу в одну точку наносят 2-3 капли раствора барбитурата в органическом растворителе или кислого извлечения из мочи, подсушивают, затем наслаивают 1-3 капли 1 %-ного спиртового раствора нитрата кобальта, подсушивают и вносят бумагу в пары 25 %-ного раствора аммиака – пятно приобретает **красно-фиолетовое окрашивание**.

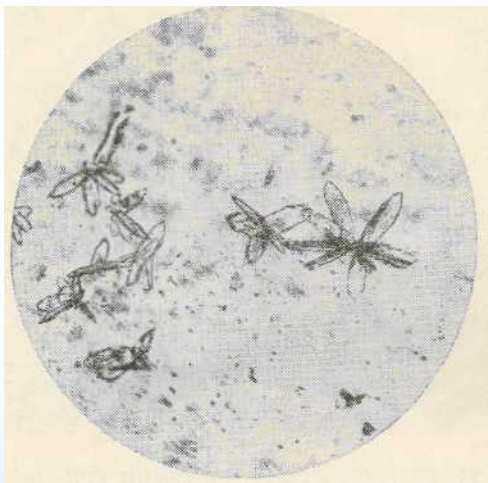
- Микрориссталлоскопическая реакция: к сухому остатку на предметном стекле добавляют одну каплю 10 %-ного раствора аммиака, а после растворения остатка одну каплю 10 %-ного раствора серной кислоты. Через 10-15 минут наблюдают характерные сростки кристаллов.



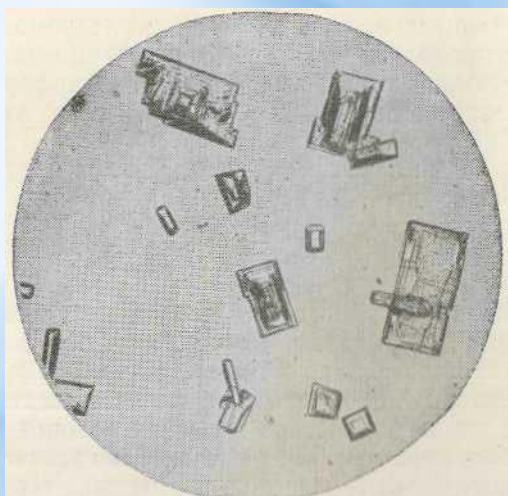
Кристаллы барбитала с
хлорцинк йодом



Кристаллы фенобарбитала



кристаллы барбитал



кристаллы барбитал

- Термин «опиаты» объединяет природные алкалоиды мака снотворного: морфин, кодеин - и полусинтетические производные морфинанового ряда: этилморфин, героин и др.
- В группу опиоидов относят различные синтетические вещества, оказывающие однотипное действие с опиатами, причем механизм действия является сходным.

- Однако наряду с индивидуальными субстанциями опийных алкалоидов или полусинтетических производных морфинанового ряда химику приходится анализировать случаи отравления исходным сырьем, вытяжками из маковой соломки, маковых семян и опия.

- В этих случаях много информации могут дать результаты определения сопутствующих алкалоидов и других веществ. Производящее растение - мак снотворный (*Papaver somniferum*), содержит несколько десятков алкалоидов, главными из которых являются морфин, кодеин, папаверин.

- Токсикологическое значение опиатов
- Прежде всего, необходимо остановиться на токсикологическом значении опия. Опий-продукт, представляет собой сгущенный млечный сок, получаемый из незрелых головок мака снотворного. Объектами исследования при отравлении опиумом (омнопоном) являются: желудок с содержимым, почки, моча, печень с желчным пузырем, селезенка, легкие в случае ингаляционного отравления.
- Морфин - один из основных представителей группы наркотических анальгетиков, используемых в медицинской практике.

Морфин

- Изолирование. 20 мл мочи подкисляют 6 М HCl до pH 2 и гидролизуют на водяной бане в течение 20 минут. Гидролизат охлаждают, добавляют 10 %-ный раствор аммиака до pH 9,0-9,5. Экстрагируют 2 раза в течение 5 минут двойным количеством смеси хлороформ – н-бутанол (9:1). Отделяют органический слой, объединяют оба извлечения для дальнейшего исследования.

- **Хроматографическая очистка и обнаружение.** Система для хроматографирования: этилацетат – этанол (метанол) – аммиак (17: 2: 1).
- В качестве метчиков наносят раствор морфина, кодеина, наркотина, папаверина. Длина пробега – 10 см.
- Реагенты, используемые для проявления пластинки.
 - 1. Реактив Марки.
 - 2. Реактив Фреде.
- Реактивы наносят капельно от старта до финиша сначала в зону метчиков, а затем в исследуемые зоны.

Соединение	Окрашивание	
	Реактив Марки	Реактив Фреде
Морфин	красно-фиолетовое	фиолетовое
Кодеин	фиолетовое	фиолетово-
Наркотин	фиолетовое	зеленое
Папаверин	фиолетовое	сине-зеленое
Омнопон	красно-фиолетовое	сине-зеленое
Героин	красно-фиолетовое	фиолетовое
		фиолетовое

- Микрористаллоскопические реакции.

Сухой остаток на предметном стекле растворяют в капле 0,1 М раствора кислоты соляной и добавляют каплю реагента.

Морфин:

- Реакция с калия иодидом, KI, 15%-ный раствор.
- Наблюдается образование белого осадка, состоящего из бесцветных игл, собранных в пучки. Предел обнаружения: 2,5 мкг морфина.

Морфин

- Реакция с ртути хлоридом, HgCl_2 , 5%-ный раствор. Наблюдаются характерные пучки из игл.

Морфин

- Реакция с солью Рейнеке.
- Образуется сиреневый осадок, содержащий кристаллы в виде сростков из пучков тонких игл.
Предел обнаружения: 2 мкг морфина.

Кодеин:

Реакция с раствором кислоты пикриновой.

- При соединении капля исследуемого раствора и насыщенного раствора пикриновой кислоты образуется желтый аморфный осадок, который при стоянии становится кристаллическим. Наблюдаются кристаллы двух видов: желтые сфероиды и пучки из бледно-желтых пластинок. Предел обнаружения: 1 мкг кодеина.

Кодеин

- **Реакция с хлоридом ртути, HgCl_2 , 5%-ный раствор.**
- При протирании предметного стекла в области капель стеклянной палочкой выделяется кристаллический осадок из иглообразных и пластинчатых кристаллов. Предел обнаружения: 13 мкг кодеина.

Производные фенотиазина

предварительная проба.

- К 2 мл мочи прибавляют 1 мл реактива FPN. При наличии в исследуемой пробе производных фенотиазина мгновенно развивается окрашивание от розового до синего в зависимости от структуры и количества соединения в исследуемой пробе.

- **Изолирование.** 5-10 мл мочи или 2 мл крови подщелачивают 50 %-ным раствором едкого натра до рН 13 и смесь кипятят в течение 10 минут на водяной бане. Полученный гидролизат охлаждают до комнатной температуры и дважды (по 20 мл) экстрагируют н-гептаном, содержащим 3 %-ный изоамиловый спирт. Гептановые извлечения из мочи объединяют, промывают водой, насыщенной гептаном, и делят на две равные части. В одной части проводится обнаружение производных фенотиазина методом тонкослойной хроматографии, а в другой – количественное определение.

Кокаин

- 50 мл мочи подкисляют HCl до pH 2 и экстрагируют 50 мл эфира для удаления кислых и нейтральных соединений.

Кокаин и его метаболиты остаются в основном в водной фазе. Водную фазу подщелачивают 25 %-ным раствором аммиака до pH 10. Экстракцию производят равным объемом смеси хлороформ: изопропанол (3:1) дважды. Объединенный экстракт упаривают досуха.

Микрокристаллоскопические реакции.

- **Реакция с раствором платинохлористоводородной кислоты.**
- Соединяют на предметном стекле капли исследуемого раствора и 10 %-ный раствора платинохлористоводородно кислоты. Из концентрированных растворов соли кокаина сразу же выпадают перистые дендриты, а из разбавленных – кристаллы в виде штыков. Предел обнаружения – 3 мкг кокаина.

Кокаин

- **Реакция с раствором калия перманганата.**
- К крупинке хлористоводородной соли кокаина прибавляют на предметном стекле каплю 1 %-ного раствора калия перманганата. При потирании стеклянной палочкой в области исследуемой капли и добавлении реактива выделяются красно-фиолетовые прямоугольные и квадратные пластинки. Предел обнаружения - 4 мкг.

Эфедрин

- **Изолирование.** 10 мл биологической пробы (мочи) доводят до рН 10 раствором карбоната натрия и трижды экстрагируют хлороформом по 10 мл. Объединенные хлороформные извлечения фильтруют через фильтр, смоченный хлороформом, и органический растворитель удаляют в выпарительной чашке досуха.

Микрокристаллоскопические реакции.

• Реакция с калия йодвисмутатом.

- При взаимодействии капле раствор эфедрина гидрохлорида и калия йодвисмутата через 10 минут наблюдается выпадение кристаллического осадка, состоящего из кристаллов двух видов: темно-красных игл и тонких оранжевых пластинок. Предел обнаружения: 1 мкг эфедрина.**

Эфедрин

- **Реакция с солью Рейнеке.**
- При взаимодействии капле раствора эфедрина гидрохлорида и 1 %-ного свежеприготовленного раствора соли Рейнеке выпадает кристаллический осадок, состоящий из тонких пластинок прямоугольной формы. Предел обнаружения: 7 мкг эфедрина.