

Байзолданов Т.



ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

2 часть

Байзолданов Т.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

2 часть



Э ВЕРО
Алматы, 2021

УДК 615.9 (075.8)

ББК 52.84 я 73

Б

Рецензенты:

Р.Д. Дильбарханулы - доктор фарм. наук, профессор модуля
«фармацевт-технолог» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

К.У. Ушбаев - доктор фарм. наук, профессор, генеральный директор АО
«Фармация»

Б Байзолданов Т.

Токсикологическая химия: учебник/Т. Байзолданов,-Алматы: Эверо,
2021.-268 с.

ISBN 978-601-310-684-7

В учебнике освещены общие вопросы токсикологической химии, ее основные разделы, а также организация судебно-медицинской службы РК, приведена классификация токсикологически важных веществ в зависимости от способа изолирования их из биологического и из других объектов, представляемых как вещественное доказательство. Описаны общие и конкретные методики изолирования, обнаружения и количественного определения ядовитых соединений.

Приведены краткие описания наиболее часто применяемых в практике химико-токсикологических исследований современных аналитических методов.

Учебник предназначен для студентов (магистрантов, докторантов) фармацевтических факультетов медицинских институтов и фармацевтических академий. Может быть использован судебно-медицинскими экспертами-химиками экспертных учреждений, а также сотрудниками химических лабораторий санитарно-химической, экологической, наркологической и других служб.

УДК 615.9 (075.8)

ББК 52.84 я 73

Утверждено Учебно-методическим советом КазНМУ
им. С.Д. Асфендиярова.

Протокол №6 от «27» марта 2015 г.

ISBN 978-601-310-684-7

© Байзолданов Т., 2021

© Эверо, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|---------|
| < нін он сокращенный Ннедіпис | 9 11 |
| І пивы (І ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ 22 1. ИИ НИ »1 '141« КОГО МАТЕРИАЛА МЕТОДАМИ ДИСТИЛЛЯЦИИ ніл РІ ГОШКЛ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ) | |
| 1 Перегонка с водяным паром веществ, не смешивающихся с оі раіічсііно смешивающихся с водой | 23 |
| 2. Перегонка с водяным паром веществ, образующих с водой 23 пзеотропные смеси | |
| І Аппараты для перегонки с водяным паром | 26 |
| І І Набора горная установка аппарата для перегонки с водяным паром | 26 |
| 1.2. Аппарат для перегонки с водяным паром, снабженный водо- отделителем | 29 |
| І І Влияние pH среды на перегонку химических соединений с 30 аодяным паром | |
| 3.4. Перегонка ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного биологического материала | 31 |
| 1.5. Перегонка ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного, а затем из подщелоченного биологического материала | 32 |
| 16. Фракционная перегонка веществ, содержащихся в дистиллятах | 33 |
| 4 Отдельные представители ядовитых веществ, изолированных из Гііологивеского материала | 34 |
| 4 І Кислот* синильная | 34 |
| 4 І І < Ііміружі іііе кислоты синильной и цианидов | 36 |
| 4.2. Формшп дсіід | 39 |
| 4.2.1. Обнаружение формальдегида | 40 |
| 4.3. Спирт метиловый | 44 |
| 4.3.1. Обнаружение спирта метилового химическими методами | 46 |
| 4.4. Спирт этиловый | 49 |
| 4.4.1. Обнаружение спирта этилового химическими методами | 52 |
| 4.4.2. Обнаружение спирта этилового в напитках и растворах методом газожидкостной хроматоірафії (ГЖХ) | 55 |
| 4.4.3. Количественное определение спирта этилового в крови и моче методом газожидкостной хроматоірафії | 57 |
| 4.4.4. Методика количественного определение спирта этилового в крови и моче | 58 |
| 4.5. Спирт изоамиловый | 59 |
| 4.5.1. Обнаружение спирта изоамилового химическими методами | 60 |

| | |
|--|-----|
| 4.6. Ацетон | 62 |
| 4.6.1. Обнаружение ацетона химическими методами | 63 |
| 4.7. Фенол | 65 |
| 4.7.1. Обнаружение фенола химическими методами | 67 |
| 4.8. Крезолы | 69 |
| 4.8.1. Обнаружение крезолов химическими методами | 71 |
| 4.9. Хлороформ | 71 |
| 4.9.1. Обнаружение хлороформа химическими методами | 72 |
| 4.10. Хлоралгидрат | 75 |
| 4.10.1. Обнаружение хлоралгидрата химическими методами | 76 |
| 4.11. Углерода тетрахлорид | 77 |
| 4.11.1. Обнаружение углерода тетрахлорида химическими методами | 78 |
| 4.12. Дихлорэтан | 79 |
| 4.12.1. Обнаружение 1, 2-дихлорэтана химическими методами | 80 |
| 4.13. Реакции позволяющие отличить хлорпроизводные друг от друга | 82 |
| 4.14. Кислота уксусная | 83 |
| 4.14.1. Обнаружение кислоты уксусной химическими методами | 84 |
| 4.15. Этиленгликоль | 86 |
| 4.15.1. Обнаружение этиленгликоля химическими методами | 88 |
| 4.16. Тетраэтилсвинец | 89 |
| 4.16.1. Изолирование ТЭС из биологического материала | 90 |
| 4.16.2. Обнаружение ионов свинца химическими методами | 91 |
| 4.17. Методика проведения экспертного исследования на 92 вещества, изолируемые с водяным паром, используемая в химико-токсикологических лабораториях ЦСМ МЗ РК | |
| | |
| Глава 7. ГРУППА ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА МЕТОДАМИ ЭКСТРАКЦИИ И СОРБЦИИ | 94 |
| 1. Обзор методов выделения группы ядовитых веществ, изолируемых из биологического материала методами экстракции и сорбции | 94 |
| 1.1. Изолирование алкалоидов подкисленным спиртом (Метод Стаса — Отто) | 95 |
| 1.2. Изолирование алкалоидов подкисленной водой (метод А.А. Васильевой) | 96 |
| 1.3. Факторы, влияющие на изолирование алкалоидов и других азотистых оснований (синтетические лекарственные средства) из биологического материала | 97 |
| 1.4. Очистка вытяжек из биологического материала от примесей | 102 |
| 1.5. Экстракция алкалоидов и других токсических веществ из вытяжек | 103 |

| | |
|---|-----|
| } Обнаружение ядовитых веществ, изолируемых подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом | 106 |
| 2.1. Реакции осаждения и выполнение реакций осаждения | 106 |
| 2.2. Цветные реакции и выполнение цветных реакций | 108 |
| 2.1 Минрокристаллоскопические реакции | 111 |
| 2.1 Количественное определение токсических веществ, | 112 |
| и и тиреуемых подкисленной водой или подкисленным спиртом | |
| 2 V Методы выделения токсических веществ из биологического материала, основанный на изолировании их этиловым спиртом и водой, подкисленные кислотами на современном этапе | 113 |
| 2.6. Метод выделения «лекарственных» ядов по Стасу-Отто | 113 |
| 2.7. Метод выделения фенотиазинов из биологических объектов по Р. М.Саломатину | 116 |
| 2.8. Методы выделения токсических веществ из биологического материала, изолируемых подкисленной водой на современном этапе. | 117 |
| Методы выделения «лекарственных» ядов по А.А. Васильевой | |
| 2.4. Метод выделения алкалоидов по В.Ф. Крамаренко | 118 |
| 2.10. Метод изолирование из биологического материала «лекарственных» ядов нейтральным ацетоном | 120 |
| 2.11. Метод изолирование из биологического материала «лекарственных» ядов по Степанова-Швайковой | 121 |
| 2.12. Изолирование наркотических и одурманивающих веществ из мочи твердофазной экстракцией | 122 |
| 2.13. Методы выделения барбитуратов из биологического материала | 123 |
| 2.14. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной щавелевой кислотой | 123 |
| 2.15. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной серной кислотой | 123 |
| 2.16. Изолирование барбитуратов подщелоченной водой | 124 |
| 2.17. Новые направления производства химико-токсикологических исследований на группу веществ, изолируемых экстракцией с полярными растворителями | 124 |
| 2.18. Модифицированный метод А.А. Васильевой | 125 |
| 2.19. Модифицированный метод Стасса- Отто | 126 |
| 2.20. Некоторые теоретические положения методов изолирования токсических веществ, подкисленных водой и подкисленным спиртом | 127 |
| 2.21. Методы изолирования токсических соединений из биологического материала экстракцией органическими растворителями | 129 |
| 2.22. Изолирование фосфорсодержащих пестицидов (тиофос, трихлорметафос-3, карбофос, хлорофос) из биологического материала | 130 |

| | |
|---|------------|
| 2.23. Изолирование хлорорганических производных из биологических объектов | 130 |
| 2.24. Изолирование производных карбаминовой кислоты (севина) из внутренних органов | 131 |
| 2.25. Изолирование синтетических пиретроидов из биологических объектов | 131 |
| 2.26. Изолирование органических соединений ртути биологических объектов | 132 |
| Глава 8. ВЕЩЕСТВА, ЭКСТРАГИРУЕМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ КИСЛЫХ ВОДНЫХ ВЫТЯЖЕК | 133 |
| 1. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной щавелевой кислотой | 133 |
| 2. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной серной кислотой | 134 |
| 3. Изолирование барбитуратов подщелоченной водой | 135 |
| 4. Барбитураты и методы их исследования | 136 |
| 4.1. Методы обнаружения барбитуратов химическими методами | 137 |
| 4.2. Обнаружение барбитуратов по спектрам поглощения в УФ-области | 140 |
| 4.3. Обнаружение барбитуратов методом хроматографии в тонком слое сорбента | 141 |
| 4.4. Проведение ТСХ-скрининга веществ кислотного характера | 142 |
| 4.5. Количественное определение барбитуратов | 144 |
| 4.6. Исследование отдельных представителей барбитуратов | 148 |
| 4.6.1. Барбамил | 148 |
| 4.6.2. Барбитал | 150 |
| 4.6.3. Фенобарбитал | 151 |
| 4.6.4. Бутобарбитал | 153 |
| 4.6.5. Этаминал-натрий | 155 |
| 4.6.6. Бензонал | 157 |
| 4.6.7. Гексенал | 159 |
| 5. Алкалоиды, производные пурина | 160 |
| 5.1. Кофеин (1,3,7-триметилксантин) | 161 |
| 6. Алкалоиды производные индола | 164 |
| 6.1. Стрихнин | 164 |
| 6.2. Бруцин | 166 |
| 6.3. Резерпин | 168 |
| 7. Некоторые синтетические вещества, экстрагируемые хлороформом из кислой водной вытяжки и имеющие токсикологическое значение | 169 |
| 7.1. Антипирин | 170 |
| 7.2. Амидопирин | 171 |
| 7.3. Ноксирон | 173 |

| | |
|--------------------------|-----|
| 7.4. Салициловая кислота | 176 |
| 7.5. Фенацетин | 178 |

Глава 9. ВЕЩЕСТВА, ЭКСТРАГИРУЕМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ ПОДЩЕЛОЧЕННЫХ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

| | |
|---|-----|
| 1. Общая часть | 181 |
| 1.1. Алкалоиды | 182 |
| 2. Алкалоиды, производные пиридина и пиперидина | 191 |
| 2.1. Анабазин (α-пиперидин-Р-пиридин) | 191 |
| 2.2. Никотин (пиридин-3-N- метилпирролидин) | 192 |
| 2.3. Пахикарпин | 193 |
| 3. Алкалоиды — производные тропана | 195 |
| 3.1. Атропин | 195 |
| 3.2. Скополамин | 196 |
| 3.3. Кокаин | 197 |
| 4. Индивидуальные реакции обнаружения алкалоидов группы тропана | 198 |
| 4.1. Атропин | 198 |
| 4.2. Скополамин | 199 |
| 4.3. Кокаин | 199 |
| 5. Алкалоиды, производные хинолина | 200 |
| 5.1. Хинин | 200 |
| 5.2. Обнаружение хинина | 201 |
| 6. Алкалоиды, производные изохинолина | 202 |
| 6.1. Опиум и опнопон | 202 |
| 6.2. Опии | 203 |
| 6.2.1. Морфин | 206 |
| 6.2.2. Кодеин | 209 |
| 6.2.3. Папаверин | 210 |
| 6.2.4. Наркотин | 211 |
| 6.2.5. Меконная кислота | 212 |
| 6.2.6. Меконин | 214 |
| 7. Синтетические производные морфина | 215 |
| 7.1. Апоморфин | 215 |
| 7.2. Дионин | 216 |
| 7.3. Героин | 216 |
| 8. Индивидуальные реакции обнаружения | 220 |
| 8.1. Морфин | 220 |
| 8.2. Кодеин, папаверин и некоторые другие производные морфина | 222 |
| 9. Алкалоиды, других групп имеющие токсикологическое значение | 225 |
| 9.1. Стероидные алкалоиды | 226 |
| 9.1.1. Определение соланина в трупном материале | 227 |
| 9.2. Алкалоиды аконита | 229 |
| 9.3. Алкалоиды йохимбе | 231 |

| | |
|---|-----|
| Глава 10. НЕКОТОРЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ, 232 ИЗОЛИРУЕМЫЕ ХЛОРОФОРМОМ ИЗ ПОДЩЕЛОЧЕННОЙ ВЫТЯЖКИ, ИМЕЮЩИЕ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ | |
| 1. Общая характеристика препаратов фенотиазинового ряда | 232 |
| 2. Реакции и методы исследования препаратов производных фенотиазина | 233 |
| 3. Оптическая спектроскопия производных фенотиазина | 234 |
| 4. Применение тонкослойной хроматографии для обнаружения производных фенотиазина | 235 |
| 5. Методы количественного определения производных фенотиазина | 236 |
| 6. Методы изолирования из объектов | 236 |
| 7. Аминазин и методы исследования | 237 |
| 8. Дипразин и методы исследования | 239 |
| 9. Тизерцин и методы исследования | 240 |
| 10. Препараты, производные 1,4-бензодиазепина | 242 |
| 10.1. Хлордиазепоксид и методы исследования | 244 |
| 10.2. Диазепам и методы исследования | 247 |
| 10.3. Нитразепам и методы исследования | 249 |
| 10.4. Оксазепам и методы исследования | 251 |
| Глоссарии | 253 |
| Список рекомендуемой литературы | 263 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНЫ

Использованные сокращения и термины

- ААС Атомно-абсорбционная спектрометрия
АЭС-ИСП — Атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой
БОВ — Боевые отравляющие вещества
БХ — Бумажная хроматография
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВЭЖХ — Высокоэффективная жидкостная хроматография
ВЭТСХ — Высокоэффективная тонкослойная хроматография
ВЭТТ — Высота, эквивалентная теоретической тарелке
ГАХ — Газоадсорбционная хроматография
ГЖХ — Газожидкостная хроматография
ГСО — Государственный стандартный образец
ГХ — Газовая хроматография
ДОК — Допустимая остаточная концентрация
ЖЖХ — Жидкость-жидкостная хроматография
ЖКТ — Желудочно-кишечный тракт
ЖХ — Жидкостная хроматография
ИБ — Индекс безопасности
ИИ — Ионизирующее излучение
ИСО — Международная организация по стандартизации
ИСП — Индуктивно-связанная плазма
ИФА — Иммуноферментный анализ
ИХА — Иммунохроматографический анализ
ККСА — Количественная корреляция структура-активность
МИД — Мощность поглощенной дозы
МС — Масс-спектрометрия
МТД — Максимальная терапевтическая доза
НПВС — Нестероидные противовоспалительные средства
ОСО — Отраслевой стандартный образец
ОФХ — Обращенно-фазовая хроматография
ОЭС — Оптико-эмиссионная спектрометрия
ПДК — Предельно допустимая концентрация
ПИД — Плазменно-ионизационный детектор
ПФИА — Поляризационный флуороиммуно-анализ

РГХ — Реакционная газовая хроматография
РИА — Радиоиммунный анализ
СИ — Международная система единиц измерений
СМЭ — Судебно-медицинская экспертиза
СОП — Стандартный образец предприятия
ТЖХ — Твердожидкостная хроматография
ТД Д — Термолюминесцентная дозиметрия
ТСХ — Тонкослойная хроматография
ФИА — Флуоресцентный иммуноанализ
ФОП — Фосфорорганические препараты
ФОС — Фосфорорганические соединения
ФЭУ — Фотоэлектронный умножитель
ХОП — Хлорорганические препараты
ХОС — Хлорорганические соединения
ХТА — Химико-токсикологический анализ
ХТИ — Химико-токсикологическое исследование
ЦНС — Центральная нервная система

ВВЕДЕНИЕ

§ 1. ПРЕДМЕТ И ЗАДАЧИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ, ЕЕ СВЯЗЬ С ДРУГИМИ ДИСЦИПЛИНАМИ

Но всех случаях насильственной смерти или смерти при невыясненных обстоятельствах, а также при подозрении на криминальное (суицидальное) отравление людей, согласно уголовно-процессуальному кодексу (УПК) Республики Казахстан (РК) назначается производство судебно-медицинской экспертизы трупов. Для установления факта отравления и выяснения полной картины смерти судебно-медицинские эксперты-танатологи привлекают судебно-медицинских экспертов других профилей, в частности экспертов-химиков, которые компетентны решать задачу обнаружения и количественного определения во внутренних органах трупов, биологических жидкостях и в других представленных объектах токсические вещества, производя химическое исследование применяя научно обоснованные, стандартизованные и специальные методы анализа.

Этот вид исследований называется химико-токсикологическим анализом (ХТА), а теоретическую основу его составляет *токсикологическая химия*.

Токсикологическая химия - наука, изучающая методы изолирования, обнаружения и количественного определения токсических веществ из объектов биологического и иного происхождения, представленных в качестве вещественных доказательств. Основной задачей токсикологической химии как науки является разработка новых и совершенствование существующих, теоретически обоснованных методов ХТА токсичных веществ в различных объектах.

Токсикологическая химия возникла из потребностей судебно-медицинской токсикологии, изучающей умышленные, случайные и другие отравления. Судебно-медицинская токсикология является одним из разделов судебной медицины.

Раздел токсикологической химии, направленный на изучение вопросов изолирования, обнаружения и количественного определения токсичных веществ из внутренних органов и биологических жидкостей трупа, традиционно называли *судебной химией*.

Когда судебно-медицинский эксперт-химик проводил исследование представленных объектов из трупа или биологических жидкостей живого человека по *постановлениям* органов дознания, то эта деятельность называлась *судебно-химической экспертизой*, а когда исследование проводился по направлению судебно-медицинских экспертов или представителей других юридических лиц - *судебно-химическим исследованием*. В *настоящем* эти термины заменены на — *химико-токсикологическая экспертиза (исследование)*. Документ, содержащий результаты этих исследований, называется *заключением экспертизы*.

С развитием химии, химической промышленности и фармации увеличилось число фармацевтических препаратов и веществ, применяемых в медицине и в различных отраслях народного хозяйства, которые обладают токсичностью. При нарушении экологических требований производства сточные воды и выбросы в атмосферу промышленных предприятий, могут загрязнять окружающую среду и стать источником отравляющих людей и животных.

Число токсических веществ значительно увеличивается за счет широкого применения ядохимикатов (пестицидов) для борьбы с вредителями сельскохозяйственных культур. Ядохимикаты накапливаются в молоке и тканях животных, поедающих растения, обработанные этими веществами. Употребление людьми молока и мяса таких животных, а также продукты таких растений может быть причиной отравлений.

В *настоящем* широко используются различные жидкости для обеспечения нормальной работы двигателей не только наземных и воздушных транспортных средств, но космических и для других целей. Жидкости, применяемые в технике и в быту, при неумелом обращении с ними также могут быть причиной отравлений.

Таким образом, традиционные объекты судебно-химического анализа (органы трупов, биологические жидкости, остатки пищи, лекарственные вещества) пополнились новыми объектами, к числу которых относятся предметы домашнего обихода, ядохимикаты, технические жидкости, пищевые добавки, косметические средства и др.

В связи с расширением номенклатуры исследуемых соединений и объектов исследования судебная химия получила название *токсикологической химии*.

Токсикологическая химия является прикладной наукой, которая объединяет две фундаментальные дисциплины - токсикологию (от греч. *toxikon* - яд, *logos* - учение) науку, изучающую свойства ядов и физических факторов, механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравлений. А методы химических наук позволяют изучать механизмы воздействия химических агентов и физических факторов на биологические объекты различного иерархического уровня - от молекулярного до организма человека. В результате в значительной степени расширились возможности токсикологической химии выполнять исследования значительно большего числа токсических веществ в объектах, содержащих эти вещества, чем судебная химия. Однако *судебная химия* остается одним из больших и важных разделов токсикологической химии выполняющей задачи судебно-следственных органов с целью защиты и реализации конституционных прав человека — жить и трудиться на благо общества и себя.

Многообразие направлений токсикологии: экспериментальная, клиническая, промышленная, профессиональная (транспортная, военная, ветеринарная, фармацевтическая и др.), окружающей среды - объясняет разнообразие объектов исследования и задач токсикологической химии.

В настоящее время токсикологическую химию подразделяет на два основных раздела: биохимический и аналитический.

Биохимическая токсикология изучает токсикодинамику и токсикокинетику ксенобиотиков и их метаболитов: механизмы формирования токсического эффекта в системе токсикант—рецептор, скорости и механизмы поступления, распределения, биотрансформации, элиминации и экскреции токсикантов и их метаболитов.

Аналитическая токсикология разрабатывает методы ХТА для определения токсикантов в разнообразных объектах. При этом большое внимание уделяется подготовке объекта к анализу (пробоподготовке). Пробоподготовка заключается в выделении (изолировании) ксенобиотика из анализируемого объекта и его концентрировании в пробе. Например, определение токсичных веществ в биожидкостях (моча, кровь, слюна, спинномозговая жидкость), органах и тканях (печень, почки, кости, волосы, ногти),

рвотных массах и других выделениях человека, остатках лекарств, пище, напитках требует тщательного обдумывания операций по подготовке пробы для анализа и выполнения ее. В зависимости от природы токсичного вещества и биоматериала для извлечения используют экстракцию, дистилляцию (перегонку), диализ, микродиффузию, минерализацию.

Своевременное решение этих задач позволяет определить причину отравления (диагностика) и оказать быструю помощь (лечение) при отравлении (клиническое направление токсикологической химии). Клиническая картина отравления и предварительная диагностика позволяют определить направление поиска токсиканта.

В результате химико-токсикологического исследования удается определить вещество или группу веществ, вызвавших отравление, провести диагностику, определить фазу отравления и эффективно осуществить *детоксикацию*.

Химико-токсикологическое исследование должно осуществляться в предельно сжатые сроки, поскольку *отравление как заболевание химической этиологии* требует неотложной терапии. *Ненаправленный анализ*, т.е. поиск неизвестного яда, требует значительно большего времени, чем *направленный анализ*, базирующийся на определении природы токсиканта на начальном этапе химико-токсикологического исследования.

Большое значение в борьбе с преступностью имеет методы токсикологической химии, которые устанавливают наличие ядовитых веществ в исследуемых объектах. Заключение судебно-медицинских экспертов-химиков и химиков-токсикологов о наличии и количестве ядов в исследуемых объектах оказывают помощь судебным экспертам, врачам (для установления причин отравлений, разработки рекомендации лечения и профилактики отравлений), судебным следственным органам в раскрытии преступлений, укреплении социалистической законности и правопорядка.

Заключения химиков-токсикологов, гигиенистов, фармакологов и специалистов других отраслей науки о высокой токсичности отдельных фармацевтических препаратов и веществ, применяемых в народном хозяйстве, являются основанием для постановки вопроса об изъятии этих веществ из употребления или об изменении условий хранения и порядка отпуска их населению.

Результаты химико-токсикологических и санитарно-гигиенических исследований воздуха и сточных вод промышленных предприятий, содержащих токсические вещества, используются органами для выработки защитных мер по охране населения.

Данные о токсичности отдельных химических веществ используются для санитарно-просветительной работы среди населения, и для применения правил обращения с токсическими веществами и разработки мероприятий, направленных на предупреждение их равнений этими соединениями.

На современном этапе развития токсикологической химии перед ней ставятся следующие задачи:

1. Разработка новых и усовершенствование уже применяемых методов изолирования токсических веществ и их метаболитов из жидких и твердых объектов.

2. Разработка эффективных методов очистки вытяжек, полученных из объектов химико-токсикологического анализа.

3. Внедрение в практику химико-токсикологического анализа новых чувствительных и специфических реакций и методов (хроматографии, спектроскопии и др.) обнаружения токсических веществ и их дериватов, выделенных из соответствующих объектов.

4. Разработка и внедрение в практику химико-токсикологического анализа чувствительных, легко воспроизводимых и точных методов количественного определения токсических веществ и их метаболитов.

5. Изучение метаболизма токсических веществ в организме и разработка способов их анализа.

Таким образом, токсикологическая химия — это наука, которая разрабатывает новые и совершенствует уже существующие методы изолирования, обнаружения и количественного определения ядовитых веществ и их дериватов в различных объектах, дает научно-теоретическое обоснование методов их химико-токсикологического анализа.

В основе теоретических разработок и практическом применении методов ХТА определенная роль принадлежит связи с другими фундаментальными и прикладными науками.

Реакции и методы аналитической химии широко используются в токсикологической химии для обнаружения и количественного определения ядов.

Результаты химико-токсикологического анализа используются судебными медиками для установления яда, вызвавшего отравление, и причин смерти.

Токсикологическая химия связана с фармакологией, изучающей действие лекарственных препаратов, и токсикологией, которая изучает действие ядов на организм людей и животных. В некоторых случаях фармакологические пробы используются в химико-токсикологическом анализе для обнаружения ядов.

Отдельные фармацевтические препараты могут быть причиной отравлений. Для обнаружения этих препаратов при химико-токсикологическом анализе в ряде случаев применяются методы фармацевтического анализа. При химико-токсикологическом анализе частей растений, вызвавших отравление, применяются фармакогностические методы.

Токсикологическая химия связана с биологической химией и рядом других дисциплин, которые изучают процессы метаболизма лекарственных веществ и ядов.

Кроме этого, в настоящее время много химико-токсикологических исследований проводится с целью определения наркотических веществ. Последние из биологического материала выделяются методом экстракции с полярными растворителями. При таком способе выделения наркотических веществ наряду с ними изолируются многие лекарственные препараты, обладающие сильным биологическим действием на живой организм, а также пестициды. Однако в практической деятельности эксперт-химик всё еще руководствуется перечнем веществ, приведенных в приложении к приказу №1021 МЗ СССР от 25.12.73 г, согласно которому исследование проводится на производные барбитуровой кислоты (барбитал, фенобарбитал, барбамил, этаминал, циклобарбитал, бензонал и др.), ноксирон, алкалоиды (морфин, кодеин, этилморфин, героин, гидрокодон, папаверин, стрихнин, атропин, гиосциамин, скополамин, кокаин, пахикарпин, анабазин, никотин, синтетические лекарственные вещества основного характера (промедол, аминазин, дипразин, тизерцин, мажептил, трифтазин, имизин и его аналоги и др.).

Однако ряд новых токсических веществ, представляющих химико-токсикологический интерес, не охвачен действующим перечнем, и давно возникла необходимость расширения этого

списка, **который**, без сомнения, еще будет расширяться. Это потребует необходимости обобщения имеющихся данных и представления новых сведений по химико-токсикологическому анализу той группы ядов и их **новых** отдельных представителей в доступном виде для наших переселенных специалистов.

2. КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК ВОЗНИКНОВЕНИЯ И РАЗВИТИЯ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Становление токсикологической химии имеют далекие корни. Ясно одно, что становление токсикологической (вначале судебной) химии как науки связано со становлением и развитием судебной медицины. Для Республики Казахстан становление и развитие токсикологической химии связано с Советским периодом деятельности МЗ СССР. Этому свидетельствуют документы, изданные Наркомздравом совместно с прокуратурой РСФСР (1934 г) «Правила судебно-медицинского и судебно-химического исследования вещественных доказательств»; принятое 1939 г. Советом Народных Комиссаров СССР постановление «О мерах укрепления и развития судебно-медицинской экспертизы»; утвержденная в 1952 г. Министерством здравоохранения СССР по согласованию с Прокуратурой СССР, Министерством юстиции и Министерством государственной безопасности СССР «Инструкция о производстве судебно-медицинской экспертизы в СССР»; Приказ изданное, министром здравоохранения СССР 1962 г «О мерах улучшения судебно-медицинской экспертизы в СССР» и др.

Большая роль в дальнейшем развитии судебной химии принадлежит ряду ученых нынешнего СНГ и высшим фармацевтическим учебным заведениям.

В 1920 г. на химико-фармацевтическом факультете Второго Московского университета и в Петроградском химико-фармацевтическом институте были созданы первые кафедры судебной химии, которые стали центром научных исследований в области судебно-химического анализа и центром подготовки экспертов-химиков. Несколько позже кафедры судебной химии были созданы и в других институтах.

Кафедру судебной химии в Ленинградском химико-фармацевтическом институте на протяжении ряда лет возглавлял проф. Л. Ф.

Ильин (1872—1937). Он автор ряда работ по судебной химии. Под его руководством выполнено несколько диссертаций.

В развитии судебной химии определенная роль принадлежит отдельным ученым: проф. Н. И. Кромер (1866—1941) Пермский фармацевтический институт, проф. Н. А. Валяшко (1871 — 1955) консультант химического отделения Харьковского научно-исследовательского института судебной экспертизы Министерства юстиции. Проф. А. В. Степанов (1872—1946) создал и возглавил кафедру судебной химии в Московском фарминституте. Научная и педагогическая деятельность А. В. Степанова относится к судебной и органической химии. Он разработал метод определения хлорпроизводных органических соединений, который и в настоящее время широко используется при анализе органических галогенсодержащих веществ. А. В. Степанов предложил метод минерализации биологического материала смесью нитрата аммония и серной кислоты. Им были опубликованы работы, посвященные судебно-химическому анализу, издан учебник по судебной, органической и аналитической химии. Его учебник «Судебная химия» издавался четыре раза.

С 1937 по 1978 г кафедру судебной химии в Московском фармацевтическом институте (затем на факультете Первого Московского мединститута) возглавляла профессор М. Д. Швайкова (1905—1978)—ученица проф. А. В. Степанова.

Область научных исследований М. Д. Швайковой велика. Совместно с проф. А. В. Степановым она предложила скоростной метод выделения алкалоидов из пищевых продуктов растительного происхождения. М.Д. Швайкова является основоположником применения метода микрористаллоскопии в судебно-химическом анализе, под ее руководством выполнены также исследования в области судебно-химического анализа «мегаллических ядов», алкалоидов, барбитуратов и многих других токсических соединений. Это является большим вкладом в развитие химико-токсикологического анализа.

Большая роль в развитии судебной медицины и судебной химии принадлежит Научно-исследовательскому институту судебной медицины МЗ СССР, который был организован в 1932 г.

Сотрудниками химического отдела, под руководством А.Ф. Рубцова, этого института разработан метод количественного

научных кадров. Это, прежде всего Ушбаев Кенесбай Ушбаевич подготовившего 25 кандидатов и докторов наук (в т.ч. доктора фарм. наук, проф. Байзолданова Т.), Бейсембаев Э.М. который предложил для практики судебно-химического исследования оригинальный метод выделения растительных алкалоидов из биологического материала и многие другие. На той же кафедре под руководством проф. В. И. Поповой защищено четыре кандидатские диссертации. Под руководством доцента А. Ф. Рубцова защищено девять кандидатских диссертаций. Такое же количество диссертаций защищено в Ташкентском фармацевтическом институте под руководством проф. Л. Т. Икрамова. На кафедре токсикологической химии Ташкентского фармацевтического института выполнен ряд исследований, посвященных в основном анализу ядохимикатов.

Исследования в области анализа токсических веществ выполняются на кафедрах токсикологической химии фармацевтических и других институтов.

Становлению выдающихся ученых в области токсикологической химии в СССР способствовали труды и школы Российских ученых в числе которых:

А.П. Нелюбин (1785—1858), который по образованию был врачом и фармацевтом. Он заведовал кафедрой фармации в Медико-хирургической академии. Богатый опыт в области судебно-химического анализа А. П. Нелюбин обобщил в работе «Правила для руководства судебного врача при исследовании отравления», опубликованной в 1824 г. в Военно-медицинском журнале. Был автором руководства «Общая и частная судебно-медицинская и полицейская химия с присовокуплением общей токсикологии или науки о ядах и противоядных средствах».

Проф. А.А. Иовский (1796—1857). Он автор книги «Руководство к распознаванию ядов, противоядий и важнейшему определению первых как в организме, так и вне оною посредством химических средств, названных реактивами»,

Проф. Ю. К. Трапп (1814—1908) автор книг по судебной химии. «Руководство для первых пособий при отравлении и для химического исследования ядов», и «Наставление к судебно-химическому исследованию»,

Профессор Дрезденского (в настоящее время Тартуского) университета Г. Драгендорф (1836—1898). Он предложил реактив для обнаружения алкалоидов, разработал метод выделения их биологическим материалом, основанный на их растворении в воде, подкисленной серной кислотой. Драгендорф издал учебник «Судебно-химическое открытие ядов» и был первым ученым, который из фармации выделил судебную химию и читал ее как самостоятельную дисциплину.

Ряд работ в области судебной химии выполнил Г. В. Струве (1822—1908), который был специалистом широкого профиля. Его работы посвящены развитию судебной, аналитической и биологической химии. Г. В. Струве предложил реакции обнаружения соединений мышьяка и фосфора с молибдатом, усовершенствовал способы обнаружения цианидов, морфина, стрихнина и некоторых других алкалоидов. В XIX ст. ряд важных исследований в области судебной химии выполнили ученые, которые работали в других областях химии. К ним относятся: Т. С. Ловиц, Н. Н. Зинин, Д. И. Менделеев и др.

Глава 6. ЯДОВИТЫЕ ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПЕРЕГОНКОЙ С ВОДЯНЫМ ПАРОМ

В группу ядовитых веществ, изолируемых из биологического материала с водяным паром вошли «летучие яды». Под термином «летучие яды» подразумевают класс токсичных органических веществ высокой липофильности и летучести. Это свойство летучести ядовитых веществ послужило основанием для создания метода изолирования перегонкой с водяным паром.

При перегонке с водяным паром понижается температура кипения перегоняемых соединений по сравнению с чистым его образцом и устраняется опасность их термического разложения. Это особенно важно, когда объектом перегонки взят биологический материал способный к разложению при воздействии высокой температуры.

Метод нашел широкое применение в химико-токсикологическом анализе. С помощью этого метода производится изолирование большой группы ядовитых веществ из биологического материала. К этой - группе веществ относятся представители различных классов химических соединений: кислота синильная, некоторые спирты алифатического ряда, альдегиды, кетоны, кислоты карбоновые, галогенопроизводные углеводов алифатического ряда, бензол, фенолы, amino- и нитропроизводные ароматического ряда и некоторые другие вещества. Некоторые токсичные вещества (анабазин, никотин, ареколин, салициловая кислота и др.) могут быть изолированы из биологического материала перегонкой с водяным паром, однако в химико-токсикологической практике для них рекомендовано изолирование из биологического материала другими методами (экстракция подкисленной водой или подкисленным спиртом).

Способность химических соединений перегоняться с водяным паром зависит от их физических свойств. С водяным паром перегоняются некоторые жидкости, практически не смешивающиеся или ограниченно смешивающиеся с водой, а также вещества, образующие с водой азеотропные смеси. Известны ядовитые соединения (спирт метиловый, ацетон, кислота уксусная,

• и ислнгликоль и др.), которые смешиваются с водой и перегоняются с водяным паром, но не образуют азеотропных смесей.

1 Перегонка с водяным паром веществ, не смешивающихся или ограниченно смешивающихся с водой

Жидкости, не смешивающиеся друг с другом, образуют два иона. При нагревании смеси таких жидкостей давление пара каждой жидкости будет таким же, как и давление пара ее в чистом виде, независимо от наличия другой жидкости. Каждая жидкость в смеси будет вести себя так, как будто отсутствует другая жидкость. Общее давление пара смеси P таких жидкостей будет равно сумме парциальных давлений паров обоих компонентов p_1 и p_2 при данной температуре. Смесь начнет кипеть тогда, когда при данной температуре сумма давлений насыщенных паров обоих ее компонентов станет равной внешнему (атмосферному) давлению. Например, при перегонке хлороформа с водяным паром жидкость начинает кипеть при температуре 56°C , ниже чем температура кипения хлороформа - $61,2^\circ\text{C}$ и воды - 100°C в отдельности.

После перегонки с водяным паром жидкостей, не смешивающихся с водой, получаются дистилляты, которые разделяются на два слоя (водный слой и слой перегнанной жидкости). Однако в ряде случаев после перегонки с водяным паром дистилляты не разделяются на два слоя. Это имеет место тогда, когда при перегонке образуются азеотропные смеси.

2. Перегонка с водяным паром веществ, образующих с водой азеотропные смеси

Азеотропными называются такие смеси, у которых пар, находящийся в равновесии с жидкостью, в данных условиях обладает тем же составом, что и сама жидкая смесь. Состав азеотропной смеси совпадает с составом пара, находящегося с ней в равновесии. Поэтому азеотропные смеси перегоняются при постоянной пониженной температуре чем в отдельности, а следовательно, они не могут быть разделены перегонкой в данных условиях. Азеотропные смеси также называются постоянно

кипящими или нераздельно кипящими смесями. Например, спирт амиловый имеет $T_{\text{кип.}} 137.8^{\circ}\text{C}$, азеотропная смесь с водяным паром начинает кипеть при 95.8°C .

Состав азеотропных смесей, которые образуются при перегонке некоторых токсикологически важных соединений с водяным паром, приведен в табл. 1.

Таблица 1.
Двухкомпонентные азеотропные смеси, содержащие воду (первый компонент) и соответствующее вещество (второй компонент).

| Второй компонент азеотропной смеси | | Азеотропная смесь | |
|------------------------------------|--|--|---------------------------|
| Название второго компонента | Температура кипения $^{\circ}\text{C}$ | Температура кипения $^{\circ}\text{C}$ | Содержание воды, % (макс) |
| Анилин | 184.3 | 75.0 | 81.8 |
| Бензол | 80.2 | 69.25 | 8.8 |
| 1,2-Дихлорэтан | 83.5 | 71.6 | 8.2 |
| 1,4-Диоксан | 101.3 | 87.2 | 18.0 |
| Эфир дизтиловый | 34.5 | 34.1 | 1.3 |
| Кислота масляная | 162.4 | 99.7 | 81.5 |
| о-Крезол | 191.0 | 99.1 | 90.8 |
| м-Ксилол | 139.1 | 94.5 | 40.0 |
| Нафталин | 218.0 | 98.8 | 84.0 |
| Никотин | 246.0 | 99.8 | 97.5 |
| Нитробензол | 210.8 | 98.6 | 88.0 |
| Пиридин | 115.3 | 93.6 | 41.3 |
| Сероуглерод | 46.5 | 43.6 | 2.0 |
| Спирт амиловый | 137.8 | 95.8 | 54.4 |
| бутиловый | 117.4 | 92.7 | 42.5 |
| изоамиловый | 132.0 | 95.1 | 49.6 |
| изобутиловый | 107.0 | 89.8 | 33.0 |
| изопропиловый | 82.5 | 80.1 | 12.0 |
| пропиловый | 97.5 | 87.6 | 28.3 |
| этиловый | 78.3 | 78.2 | 4.0 |
| Толуол | 110.6 | 85.0 | 20.2 |
| Фенол | 182.0 | 99.5 | 90.8 |
| Хлоралгидрат | 97.7 | 95.0 | 7.0 |
| Хлороформ | 61.2 | 56.2 | 2.6 |
| Углерод четыреххлористый | 76.7 | 66.0 | 4.1 |
| Этилацетат | 77.1 | 70.4 | 8.5 |

Азеотропные смеси могут образовываться не только при перегонке не смешивающихся или ограниченно смешивающихся с водой жидкостей. В состав азеотропных смесей вместо воды могут входить другие жидкости. Состав, температура кипения некоторых таких жидкостей и их азеотропов приводятся в табл. 2.

Таблица 2.

Азеотропные смеси, образующиеся при перегонке двух органических растворителей, не содержащих воду

| Компоненты | | Точки кипения, °С | | Содержание компонента А в азеотропной (смеси), % (макс.) | |
|-----------------|-----------|-------------------|--------------|--|------|
| А | Б | Компонента А | Компонента Б | Азеотропного раствора | |
| Спирт метиловый | Бензол | 64.7 | 80.2 | 58.3 | 39.2 |
| Спирт этиловый | Бензол | 78.3 | 80.2 | 68.24 | 32.4 |
| Спирт этиловый | Хлороформ | 78.3 | 61.16 | 59.4 | 7.0 |
| Сероуглерод | Ацетон | 16.25 | 56.25 | 39.25 | 66 |

Образование азеотропных смесей значительно затрудняет разделение токсических веществ на компоненты путем простой или фракционной перегонки. Этими методами азеотропные смеси разделить невозможно. Разделение азеотропных смесей можно улучшить путем перегонки при пониженном или повышенном давлении. Это можно показать на примере перегонки спирта этилового с водяным паром. В процессе этой перегонки при атмосферном давлении образуется азеотропная смесь, кипящая при 79.2°C, в которой содержится 96 % (макс.) спирта этилового. Если над раствором понизить давление до 100 мм рт.ст., то содержание спирта этилового в азеотропной смеси увеличится до 99.6%, а температура кипения понизится до 34.2 °С.

Для разделения азеотропных смесей на компоненты могут быть использованы химические методы. С помощью этих методов можно

удалить воду из 96 % спирта этилового и получить абсолютный спирт. Для этой цели к 96 % спирту этиловому прибавляют металлический натрий, который взаимодействует с водой, содержащейся в указанном спирте этиловом. После перегонки полученной жидкости отгоняется абсолютный спирт этиловый.

Кроме бинарных известны и тройные азеотропные смеси. Иногда для разделения азеотропной смеси на ее компоненты прибавляют третий компонент. Так, например, при добавлении бензола к азеотропной смеси спирта этилового и воды образуется двухслойная смесь, кипящая при 64.9 °С и давлении 101.3 кПа. При этом отгоняется бензол и вода, а в остатке получается абсолютный спирт этиловый.

3. Аппараты для перегонки с водяным паром

Все аппараты для перегонки с водяным паром имеют следующие конструктивные детали: парообразователь, колба для перегонки, холодильник, приемник и водяная баня и газовая горелка (электрическая плитка).

3.1. Лабораторная установка аппарата для перегонки с водяным паром

В химико-токсикологических лабораториях для перегонки ядовитых веществ с водяным паром применяют аппарат, представленный на рис. 1.

Этот аппарат состоит из парообразователя 1, колбы для перегонки 2, холодильника 3, приемника 4 и водяной бани 5.

В качестве парообразователя безопасно применять металлический сосуд, имеющий стеклянную водомерную и пароотводную трубки. А в лабораторных условиях в качестве парообразователя может быть использована круглодонная колба вместимостью 1.5—2 л, которую закрывают пробкой с двумя отверстиями. В одно отверстие вставляют предохранительную стеклянную трубку, доходящую почти до дна колбы, а во второе отверстие вставляют изогнутую под прямым углом стеклянную трубку для отвода пара из парообразователя в колбу для перегонки. Нижний конец этой трубки должен выступать ниже пробки на 0.5—

I IM Подготовленный таким образом парообразователь, через I н| и « I модную трубку, соединяют с колбой для перегонки, I и н ржищую смесь, из которой отгоняют вещества, перегоняемые с шпионам пиром. В качестве колбы для перегонки применяют нОбычнүмі круглодонную колбу, которую закрывают пробкой с дну ми оінсрс I яями. В одно отверстие вставляют стеклянную трубку дни іогдніісіія с парообразователем. Эта трубка должна быть II IOI Ну III под прямым углом и доходить почти до дна колбы. Во внірос оііерсгге в пробке вставляют изогнутую под прямым углом оійодную трубку, с помощью которой колбу для перегонки • и* линияют с холодильником Либиха, к концу которого через пробку присоединяют аллонж для отекания в приемник перегнанной жид- копи.

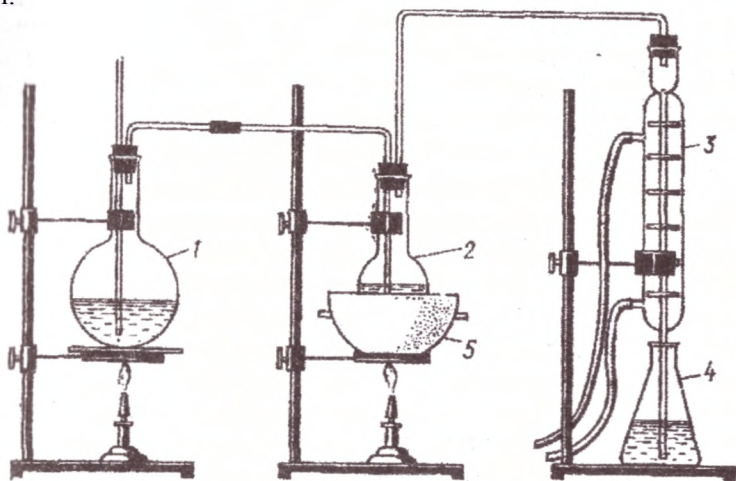


Рис. 1. Аппарат для перегонки ядовитых веществ с водяным паром.

В перегонную колбу вносят смесь, из которой необходимо отогнать летучие вещества с водяным паром. Эта смесь должна шпимать одну треть или не больше половины объема колбы для перегонки. Затем колбу для перегонки соединяют с парообразовани- ем, содержащим кипящую воду, и с холодильником Либиха. I После этого приступают к перегонке ядовитых веществ с водяным паром. В процессе перегонки водяной пар, поступающий из парообразователя, может конденсироваться в перегонной колбе. В

результате этого будет увеличиваться объем жидкости в этой колбе. Чтобы во время перегонки уменьшить возможность конденсации водяного пара в колбе для перегонки, ее нагревают на кипящей водяной бане. Даже при этом условии в колбе для перегонки до некоторой степени может увеличиваться объем жидкости за счет частичной конденсации водяного пара.

После окончания перегонки летучих веществ с водяным паром, от парообразователя отсоединяют колбу для перегонки и только после этого прекращают нагревание парообразователя и колбы. Если прекратить нагревание парообразователя, к которому присоединена колба для перегонки, то в парообразователе образуется вакуум, в результате чего содержимое колбы для перегонки будет перебрасываться в парообразователь. При неосторожном обращении с прибором во время разъединения нагретого парообразователя, содержащего кипящую воду, и колбы для перегонки может произойти ожог рук водяным паром. Поэтому разъединять указанные части аппарата для перегонки с водяным паром нужно очень осторожно.

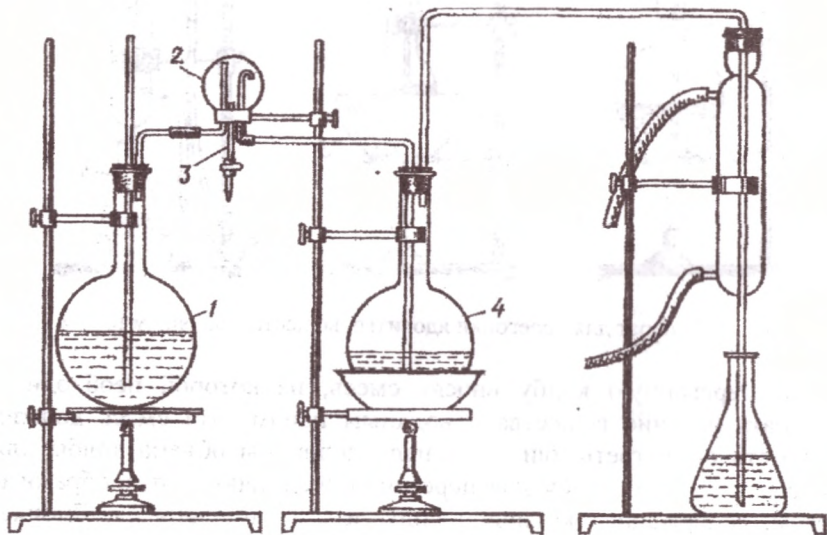


Рис.2. Аппарат для перегонки с водяным паром, снабженный водоотделителем

3.2. Аппарат для перегонки с водяным паром, снабженный водоотделителем

И отличие от аппарата для перегонки летучих веществ с тошным паром, применяемого в химико-токсикологическом лилии к' (см рис. 1.), в химических лабораториях для этой цели иримспню! аппараты, снабженные водоотделителями (I іrm и оулонителями). Этот аппарат отличается от приведенного Ni-nііі' аппарата для перегонки с водяным паром наличием водооіделителя, расположенного между парообразователем и колбой для перегонки (рис. 2).

Водоотделитель 2 представляет собой низкогорлую колбу вместимостью 200—250 мл, закрытую пробкой с тремя отверсшми. В одно отверстие вставляют стеклянную трубку, через которую поступает водяной пар из парообразователя 1, во второе— «ісклянную трубку, через которую из водоотделителя поступает во диной пар в колбу для перегонки 4, в третье—водосливную с нжлянную трубку 3, на которую одевают кусок резинового шланга с зажимом. Эта трубка служит для спускания из водоуловителя воды, поступающей из парообразователя в виде брызг и образующейся в результате конденсации водяного пара. Воду, накопившуюся в водоотделителе в процессе перегонки, время от времени спускают через водосливную трубку.

После окончания перегонки летучих веществ с водяным паром открывают зажим на водосливной трубке, через которую в аппарат поступает воздух. В результате этого уравнивается давление во всех частях аппарата для перегонки с водяным паром. После этого прекращают нагревание парообразователя и через несколько минут' отсоединяют от него колбу для перегонки.

При использовании аппарата для перегонки с водяным паром, снабженным водоуловителем, не происходит увеличение объема жидкости в колбе для перегонки. При уменьшении или прекращении нагревания парообразователя не перебрасывается содержимое колбы для перегонки в парообразователь и исключается возможность ожога рук парами воды при разъединении колбы и парообразователя с кипящей водой.

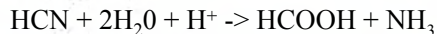
Перегонка летучих веществ с водяным паром с помощью аппарата, снабженного водоуловителем, производится так же, как и с помощью аппарата без водоуловителя.

3.3. Влияние pH среды на перегонку химических соединений с водяным паром

Вещества, перегоняемые с водяным паром, принадлежат к различным классам химических соединений. По химическим свойствам их можно подразделить на вещества кислого, основного и нейтрального характера. В связи с этим, эти соединения необходимо переводить в недиссоциированное (молекулярное) состояние.

Вещества кислого характера перегоняются с водяным паром из кислой среды, а вещества основного характера будут перегоняться из щелочной и частично из слабокислой среды. Вещества нейтрального характера перегоняются как из кислой, так и из щелочной среды. Причем некоторые вещества нейтрального характера перегоняются из щелочной среды в больших количествах, чем из кислой среды. Амфотерные соединения перегоняются с водяным паром из кислой и щелочной среды аналогично веществам нейтрального характера. Однако амфотерные соединения в максимальных количествах перегоняются при pH, соответствующем изоэлектрической точке этих соединений. Для подкисления биологического материала перед перегонкой из него летучих ядов с водяным паром, применяют щавелевую или винную кислоту. Применение для этой цели сильных минеральных кислот в большинстве случаев является нежелательным.

При подкислении биологического материала минеральными кислотами с водяным паром перегоняется фенол, который поступил в организм извне и вызвал отравление, а также фенол, образовавшийся в кишечном тракте (в результате разложения белковых веществ пищи), а затем вступивший в реакцию конъюгации с сульфатами. Если биологический материал подкислить щавелевой или кислотой винной, то разложение конъюгата фенола с сульфатами не произойдет, а перегоняться будет только фенол, поступивший в организм извне и вызвавший отравление. Под влиянием минеральных кислот могут разлагаться кислота синильная и ее соли с образованием кислоты муравьиной:



Иногда и в некоторых случаях для подкисления биологического материала, при котором отгоняют ядовитые вещества с водяным паром, применяют минеральные кислоты (фосфорную или серную). И если в носовой полости, то кислоты применяют для подкисления биологического материала, исследуемого на наличие кислоты уксусной, которая относительно хорошо диссоциирует на ионы и в небольшом количестве перегоняется с водяным паром. При иодкислении биологического материала минеральными кислотами подавляется диссоциация кислоты уксусной, которая в основном идет и недиссоциированное состояние и хорошо перегоняется с водяным паром.

1.4. Перегонка ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного биологического материала

И в химико-токсикологических лабораториях ЦСМ МЮ РК для определения одной из групп ядовитых веществ применяют описанный ниже метод, основанный на перегонке их с водяным паром из подкисленного биологического материала. Перегонку ядовитых веществ с водяным паром производят с помощью аппарата, представленного на рис. 2.

100 г биологического материала (внутренних органов трупа или других объектов биологического происхождения) тщательно измельчают ножницами, вносят в круглодонную колбу аппарата для перегонки с водяным паром, прибавляют воду до получения кашицеобразной массы, которую подкисляют насыщенным водным раствором кислот щавелевой или винной до pH 2.0 — 2.5 (емкость колбы для перегонки не должно превышать 1/3 ее объема). После подкисления содержимого колбы ее сразу же закрывают пробкой, снабженной двумя стеклянными трубками. Через одну трубку,ходящую почти до дна колбы, колбу для перегонки присоединяют к парообразователю с кипящей водой. Через другую, изогнутую почти под прямым углом, стеклянную трубку колбу присоединяют к холодильнику Либиха, охлаждаемому холодной водой. На конец холодильника Либиха при помощи пробки одевают аллонж для стекания дистиллята в приемник. После соединения всех частей аппарата приступают к перегонке летучих веществ с водяным паром, из биологического материала. При этом

вода в парообразователе и в водяной бане, в которую установлена колба для перегонки, должна быть нагрета до кипения.

Первую порцию дистиллята в количестве 3 мл собирают в приемник, содержащий 2—3 мл 2 %-го раствора натрия гидроксида. При этом конец аллонжа должен быть погружен в указанный раствор щелочи. Собранный в раствор щелочи дистиллят используют для обнаружения в нем цианидов. Затем в конические колбы вместимостью 50 мл собирают 1—2 порции дистиллята по 25 мл.

Если в обоих дистиллятах реакции на соответствующие вещества положительные, то перегонку продолжают до тех пор, пока реакции дистиллятов на эти вещества не станет отрицательной. После окончания перегонки разъединяют парообразователь и колбу для перегонки, а затем прекращают нагревание парообразователя и водяной бани.

Полученные дистилляты исследуют на наличие представителей отдельных веществ этой группы ядов. Учитывая незначительную растворимость в воде некоторых из них (спирт изоамиловый, анилин, фенол, крезолы), их концентрируют экстрагированием из дистиллятов органическими растворителями (эфиром диэтиловым или хлороформом).

С помощью описанного выше метода из биологического материала перегоняются незначительные количества тетраэтилсвинца, этиленгликоля и кислоты уксусной. Поэтому для исследования биологического материала на наличие этих веществ применяются специальные методы, приведенные ниже.

Для количественного определения обнаруженных веществ берут новую порцию биологического материала и отгоняют из него вещества, которые затем определяют количественно.

3.5. Перегонка ядовитых веществ с водяным паром из подкисленного, а затем из подщелоченного биологического материала

Учитывая, что из подкисленного биологического материала не все летучие ядовитые вещества перегоняются с водяным паром, предложен метод, согласно которому перегонку этих веществ производят последовательно из подкисленных, а затем из подщелоченных объектов биологического происхождения. Перегонку летучих ядовитых веществ с водяным паром производят при помощи аппаратов, представленных на рис. 1 или на рис. 2.

Иоді оіонку аппарата, порядок перегонки и сбор дистиллятов и! подкисленного биологического материала производят также как уыміпо выше. Полученные дистилляты используют для оГілружсня летучих ядов, перегоняемых с водяным паром из и» hi чі среды. В первой порции дистиллята, собранного в раствор inn I hi и гидроксида, определяют наличие кислоты синильной (цнппидов). В последующих дистиллятах, собранных в колбы вместимостью 50 мл, определяют наличие ядовитых веществ, мнорме перегоняются с водяным паром из кислых растворов. Эти вещества перегоняются примерно в такой последовательности: кислота синильная, фосфор желтый, эфир диэтиловый, хлороформ, пистон, спирты алифатического ряда, нитробензол, кислоты муравьиная и уксусная, хлоралгидрат, формальдегид, сероуглерод, кислота салициловая и др.

І Юсле отгонки ядовитых веществ из подкисленного биологического материала в охлажденную перегонную колбу с биологическим материалом небольшими порциями прибавляют 5 % модный раствор натрия гидроксида до щелочной реакции (по лакмусу). Колбу для перегонки закрывают своей пробкой, помещают на кипящую водяную баню, присоединяют к парообразователю с кипящей водой и к холодильнику Либиха, а іатсм производят перегонку. При этом собирают 3—4 порции дистиллятов (по 10—15 мл) в конические колбы вместимостью 50 мл, содержащие по 5 мл 0.1 М кислоты хлороводородной. В процессе перегонки конец аллонжа должен быть погружен в указанный раствор кислоты хлороводородной.

Полученные дистилляты исследуют на наличие анилина, пиридина, ареколина, кониина, никотина, анабазина, эфедрина, фенамина и ряда других веществ основного и нейтрального характера.

3.6. Фракционная перегонка веществ, содержащихся в дистиллятах

После перегонки с водяным паром концентрация ядовитых веществ в дистиллятах может быть незначительной. В ряде случаев и дистиллятах содержатся ядовитые вещества, концентрация которых находится ниже предела их обнаружения. Кроме этого, с водяным паром могут перегоняться летучие примеси, являющиеся

продуктами гнилостного разложения биологического материала. Эти примеси могут давать некоторые реакции, применяемые для обнаружения ядов, Летучих с водяным паром.

Учитывая указанное выше, в отдельных случаях дистилляты подвергают фракционной (дробной) перегонке. С помощью фракционной перегонки можно разделить смеси веществ на отдельные компоненты или на небольшие группы компонентов, имеющих близкие температуры кипения. После фракционной перегонки получаются более концентрированные растворы соответствующих веществ, чем в дистилляте, полученной перегонкой.

Фракционную перегонку производят в колбах, снабженных дефлегматорами. Для более полного разделения жидкостей по температурам кипения вместо дефлегматоров применяют фракционные колонки.

Таким образом, в химико-токсикологическом анализе метод фракционной (дробной) перегонки применяется для выделения из смесей некоторых веществ, перегоняющихся с водяным паром, а также для очистки и концентрирования этих веществ.

Способы фракционной перегонки подробно описаны в ряде практических руководств по органической и физической химии.

Кроме вышеописанных методов перегонки ядовитых соединений из объектов исследования может быть использована и метод сухой дистилляции для веществ возгоняемых при высокой температуре (фенол, бензойная кислота, отдельные хлорорганические пестициды). Однако этот метод не нашел применения в химико-токсикологическом анализе.

4. Отдельные представители ядовитых веществ, изолированных из биологического материала перегонкой с водяным паром

4.1. Кислота синильная

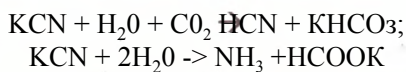


Кислота синильная (кислота циановодородная) — газ или бесцветная жидкость (т. кип. 25.6°C, т. пл. -13.3°C, плотность 0.699 г/см³), имеет запах горького миндаля, легко смешивается с водой и с рядом органических растворителей. При температуре 13,3°C

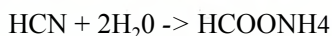
Min поIа синильная, образует волокнистую кристаллическую массу. К итога синильная является слабой кислотой. Ее вытесняют из I iiiigii даже углекислота и слабые органические кислоты.

I) свободном состоянии в природе кислота синильная не ipречается. Она встречается в виде химических соединений, к ни IIу которых относятся гликозиды (амигдалин, пруназин, дуррин и ар .) Амигдалин содержится в семенах горького миндаля, him точках персиков, абрикосов, слив, вишен, в листьях лавровишни и др. >гот гликозид под влиянием фермента эмульсина, а также под iiiияиием кислот разлагается на глюкозу, бензальдегид и кислоту • и н ильную. Пруназин содержится в пенсильванской вишне, а дуррин — в просе. Синильная кислота может образовываться при I прении целлулоида. Следы этой кислоты содержатся в табачном дыме.

Соли кислоты синильной (цианиды) легко гидролизуются в иоде. При хранении водных растворов цианидов при доступе углерода диоксида они разлагаются:



В водных растворах разлагаются не только цианиды, но и сама кислота синильная:



Применение. Действие на организм. Кислота синильная и ее соли применяются для синтеза ряда органических соединений, при добыче золота, для дезинфекции и дезинсекции, для борьбы с ирсчителями растений и т. д. Из соединений синильной кислоты, применяемых в народном хозяйстве, большое значение имеют натрия и калия цианиды.

Кислота синильная и ее соли очень ядовиты. По токсичности кислота синильная превосходит многие известные яды. Поэтому с кислотой синильной и ее солями следует обращаться очень осторожно. Следует помнить, что от прибавления сильных кислот к цианидам сразу же выделяется кислота синильная, которая может быть причиной тяжелых, а иногда и смертельных отравлений.

($> 11 \text{ Kin} > i < \ll \text{ill}$ м мшуг давать и различные соединения кислоты синиль-
ii«iii (хдорциан, бромциан и др.). Отмечены случаи отравления
пудей семенами миндаля. По данным М. Д. Швайковой (1975),
смерть у взрослых может наступить при поедании 40—60 штук, а у
детей— 10—12 штук семян миндаля. При вдыхании больших
концентраций кислоты синильной смерть может наступить
мгновенно от остановки дыхания и сердца. Учитывая высокую
токсичность кислоты синильной и ее солей, работать с ними в
лаборатории можно только в вытяжном шкафу с хорошей
вентиляцией.

Кислота синильная угнетает внутриклеточные железосодер-
жащие дыхательные ферменты. При угнетении цитохромоксидазы
кислотой синильной клетки организма не усваивают кислород,
поступающий с кровью. В результате этого наступает клеточное
кислородное голодание, несмотря на то, что кровь насыщена
кислородом. Цианиды также могут блокировать гемоглобин крови,
нарушая его функции.

Кислота синильная может поступать в организм с вдыхаемым
воздухом и частично через неповрежденную кожу, а цианиды —
через пищевой канал.

Метаболизм. Метаболитом кислоты синильной является
тиоцианат (роданид), который образуется в организме при конъюга-
ции цианидов с серой под влиянием фермента роданазы.

4.1.1. Обнаружение кислоты синильной и цианидов химическими методами

Изолирование кислоты синильной и цианидов из биологиче-
ского материала производят перегонкой с водяным паром. Для этой
цели собирают 3—5 мл первого дистиллята в пробирку
содержащую 2 мл 2 % раствора натрия гидроксида. Поскольку
кислота синильная быстро разлагается в организме, исследование
биологического материала на наличие этой кислоты и ее солей
желательно проводить сразу же после вскрытия трупов.

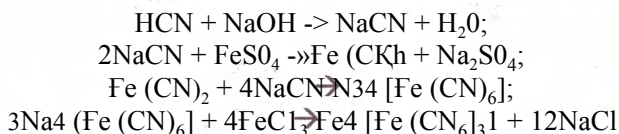
При отравлении кислотой синильной и цианидами на химико-
токсикологическое исследование берут желудок с содержимым,
печень и почки. Ввиду быстрого разложения кислоты синильной и
цианидов в тканях организма эти яды можно обнаружить в
содержимом желудка и не обнаружить в паренхиматозных органах.

Ирм заключении об отравлении кислотой синильной и циани-
 шми (на основании результатов химико-токсикологического ана-
 ми hi (мюлогического материала) следует учитывать то, что цианиды
 и небольших количествах (около 6 мкг%) могут быть в моче лиц, не
 юдигрѓишшихся воздействию этих соединений. В моче курящих
 юин'кч ино цианидов может быть почти в 3 раза больше, чем в
 кроим некурящих. В крови цианиды могут образовываться и
 но< мерено.

Для обнаружения синильной кислоты в дистилляте применяют
 несколько реакций, из которых наиболее доказательной является
 реакция образования берлинской лазури. Другие описанные ниже
 реакции используют как вспомогательные, а также для
 обнаружения цианидов в порошках, жидкостях и в других объектах.

Реакции на синильную кислоту и ее соли выполняют под тягой.

Реакция образования берлинской лазури. От прибавления
 хслеза(II) сульфата к щелочному раствору цианидов, образуется
 железа (II) цианид, который при взаимодействии с избытком
 цианидов, а затем с сульфатом или хлоридом железа (III) образует
 берлинскую лазурь:



При образовании берлинской лазури происходят и побочные
 реакции между солями железа и щелочью (образуются железа
 гидроксиды).

Для растворения осадка железа гидроксидов и нейтрализации
 избытка щелочи прибавляют кислоту до кислой реакции среды,
 большой избыток прибавленной кислоты может замедлить процесс
 образования берлинской лазури.

Предел обнаружения: 20 мкг кислоты синильной в 1 мл рас-
 твора. Предельная концентрация 1 : 100000.

При количествах кислоты синильной, превышающих 30 мкг в 1
 мл, образуется синий осадок. При наличии 20—30 мкг кислоты
 синильной в 1 мл раствора появляется зеленая или голубоватая
 окраска. При малых количествах кислоты синильной в растворах

синяя окраска появляется только через 24—48 ч. При длительном отсутствии синего осадка или синей окраски к смеси прибавляют 5 % раствор бария хлорида. При этом выпадает осадок бария сульфата и происходит соосаждение берлинской лазури.

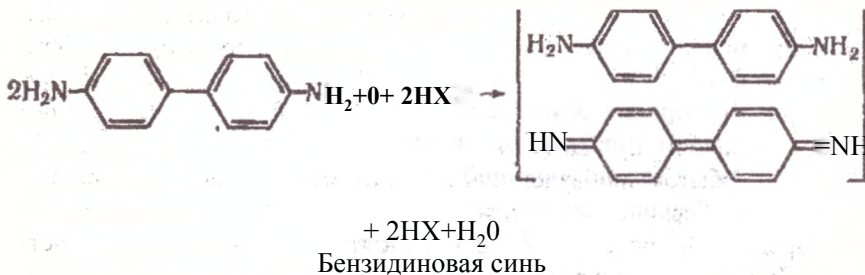
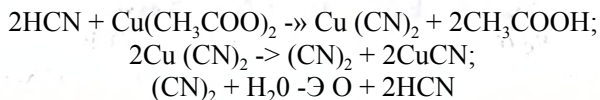
Осадок берлинской лазури может быть представлен судебно-следственным органам как доказательство наличия кислоты синильной или цианидов в исследуемых объектах.

Реакция образования железа роданида. Эта реакция основана на том, что при нагревании цианидов с раствором аммония полисульфида образуется роданид, от прибавления к которому раствора железа(III) хлорида появляется кроваво-красная окраска:



Предел обнаружения: 10 мкг кислоты синильной в 1 мл.

Реакция образования бензидиновой сини. Соли меди(II) с цианидами образуют дистиан $(\text{CN})_2$, при взаимодействии которого с водой выделяется кислород, окисляющий бензидин. Продуктом окисления бензидина является бензидиновая синь:



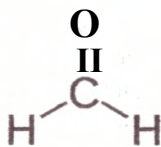
Для выполнения этой реакции пользуются индикаторной бумагой, смоченной смесью растворов меди (II) ацетата и бензидина.

И колбу вносят 2—3 мл исследуемого раствора, к которому прибавляют 1 мл 10% раствора кислоты винной. Колбу сразу же закрывают пробкой, к которой прикреплена влажная индикаторная бумага. Затем колбу нагревают несколько минут на водяной бане. При наличии синильной кислоты или ее солей в пробе бумага синееет.

Реакция с кислотой пикриновой. От прибавления кислоты пикриновой и щелочи к цианидам образуется соль кислоты и юпурпуровой, имеющая красную окраску:

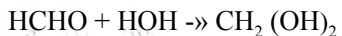
Обнаружение цианидов методом микродиффузии. Кислоту синильную и ее соли можно обнаружить методом микродиффузии, который основан на реакции с пиридином и кислотой барбитуровой. Возможность обнаружения цианидов методом микродиффузии (см. гл. 5. 1 ч.)

4.2. Формальдегид



Формальдегид (альдегид кислоты муравьиной) - газ, хорошо растворимый в воде, обладающий острым специфическим запахом. Водный раствор, содержащий 36.5—37.5 % формальдегида, называется формалином. Формальдегид образуется при неполном сгорании метана, при окислении спирта метилового и т. д. Газообразный формальдегид при комнатной температуре легко полимеризуется с образованием параформальдегида. Известно несколько продуктов полимеризации газообразного формальдегида. Один из полимеров формальдегида называется триоксиметилен $(\text{CH}_2\text{O})_3$. Он имеет температуру плавления 63-64°C. В водных растворах также образуется параформальдегид, относящийся к полнооксиметиленам, являющиеся продуктами полимеризации значительно большего числа молекул формальдегида. Параформальдегид при нагревании, особенно в присутствии кислот, частично деполимеризуется с образованием газообразного формальдегида.

Формальдегид изолируют из биологического материала путем перегонки с водяным паром. Однако этим методом перегоняется только незначительная часть формальдегида. Считают, что формальдегид в водных растворах находится в виде гидрата (метиленгликоля), который трудно отгоняется с водяным паром:



Применение. Действие на организм. Формальдегид широко используется в промышленности для получения пластических масс и феноло-формальдегидных смол, дубления кож, консервирования анатомических препаратов, получения гексаметилентетрамина, синтетического каучука, протравливания зерна, обработки помещений, тары с целью дезинфекции.

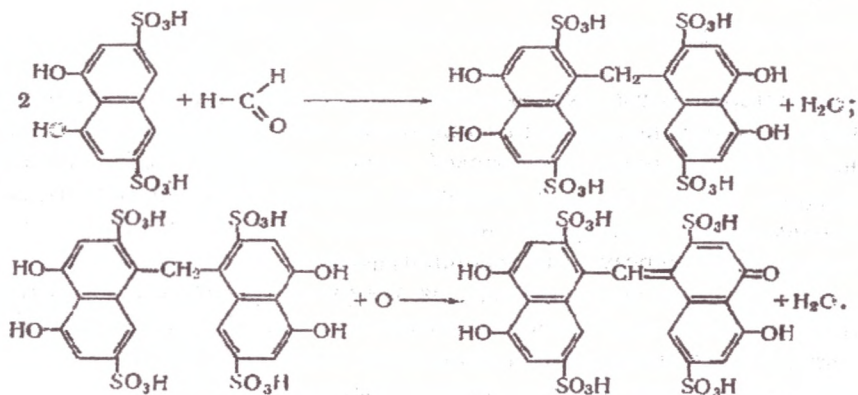
Формальдегид также проявляет антисептическое и дезодорирующее действие. При вдыхании небольших количеств формальдегида он раздражает верхние дыхательные пути. При вдыхании больших концентраций формальдегида может наступить внезапная смерть в результате отека и спазма голосовой щели. При попадании формальдегида в организм через рот могут наступить некротические поражения слизистой оболочки рта, пищевого канала, появляется слюнотечение, тошнота, рвота, понос. Формальдегид угнетает центральную нервную систему, в результате этого может произойти потеря сознания, появляются судороги. Под влиянием формальдегида развиваются дегенеративные поражения печени, почек, сердца и головного мозга. Формальдегид оказывает влияние на некоторые ферменты. 60—90 мл формалина являются смертельной дозой.

Метаболизм. Метаболитами формальдегида являются спирт метиловый и кислота муравьиная, которые в свою очередь, подвергаются дальнейшему метаболизму с выделением углекислоты и воды.

4.2.1. Обнаружение формальдегида химическими методами

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения формальдегида $\text{H}-\text{CHO}$ применяют реакции с кислотой хромотроповой, кислотой фуксинсернистой, с раствором кодеина в кислоте серной, с резорцином и др.

Реакция с кислотой хромотроповой. Кислота хромотроповая (1,8-диоксинафталин-3,6-дисульфокислота) с формальдегидом в присутствии кислоты серной дает фиолетовую окраску. При взаимодействии формальдегида с кислотой хромотроповой, кислота серная концентрированная одновременно является водоотнимающим средством и окислителем. Вначале кислота серная вызывает конденсацию формальдегида с кислотой хромотроповой, а затем окисляет образовавшийся продукт конденсации:



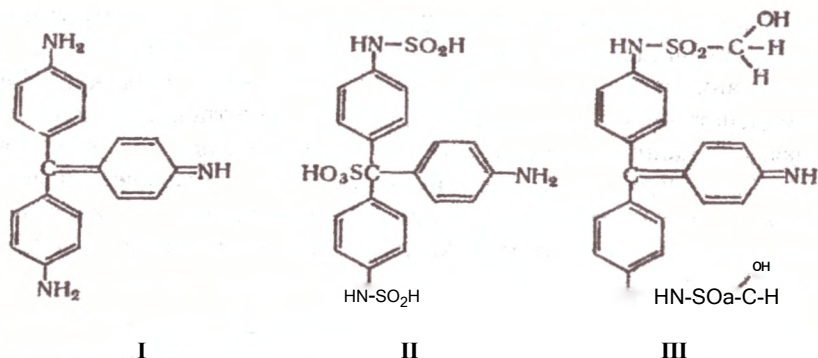
Для успешного протекания указанной выше реакции требуется кислота серная, концентрация которой должна быть не ниже 72 %.

Предел обнаружения: 1 мкг формальдегида в пробе.

Не дают этой реакции альдегиды уксусной, пропионовой и масляной кислот, хлоралгидрат и др. Эту реакцию дают вещества, которые при гидролизе, дегидратации или окислении образуют формальдегид.

Реакция с кислотой фуксинсернистой. Кислота фут инсернистая (реактив Шиффа) с формальдегидом дает синюю или сине-фиолетовую окраску.

Для приготовления кислоты фуксинсернистой берут раствор ндрифуксина (I), имеющий красную окраску, прибавляют водный рас I пор серы (IV) оксида или пропускают газообразный газ сернистый. При этом образуется кислота фуксинсернистая (II), не имеющая окраски. Эта кислота с альдегидами образует хиноидный крт и млн» (III) розового цвета:



Раствор иногда окрашивается не сразу, а через 10—15 мин. Окраска может появляться не только под влиянием формальдегида, но и под влиянием окислителей (хлор, азота оксиды, кислород воздуха и др.). Поэтому появление окраски через 30 мин после прибавления реактивов не должно рассматриваться как положительный результат реакции на формальдегид.

Эта реакция неспецифична для обнаружения формальдегида. Ее дают ацетальдегид, нитробензальдегид и др. Не дает указанной окраски хлоралгидрат. В сильнокислой среде (рН 0.7) с кислотой фуксинсернистой реагирует только формальдегид. При рН 2.7 с кислотой фуксинсернистой реагирует ацетальдегид, фурфурол и др.

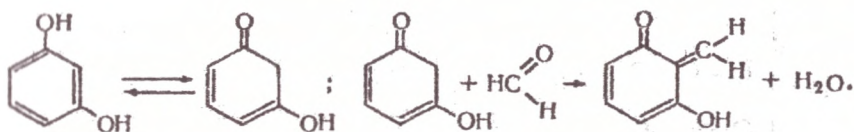
Реакция с метиловым фиолетовым. Метиловый фиолетовый, который аналогично фуксину предварительно обесцвеченный натрия сульфитом, с формальдегидом дает сине-фиолетовую окраску.

Эта реакция неспецифична для обнаружения формальдегида. Ее дают и некоторые другие альдегиды.

Реакция с кодеином и кислотой серной. При нагревании формальдегида с кодеином в присутствии кислоты серной концентрированной появляется синяя окраска. Эта реакция основана на том, что под влиянием кислоты серной концентрированной от кодеина отщепляется метоксильная группа, в результате чего образуется морфин, содержащий фенольную группу. При взаимодействии морфина с формальдегидом появляется синяя окраска.

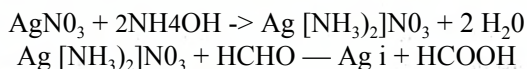
Предел обнаружения: 0.02 мкг формальдегида.

Реакция с резорцином. Альдегиды реагируют с резорцином в его таутомерной форме (кетоформе) с образованием розовый или малиновой окраски соединения:



Эту реакцию дают альдегид уксусный, акролеин, фурфурол и ДР-

Реакция восстановления ионов серебра. Из аммиачного раствора солей серебра формальдегид выделяет металлическое серебро:

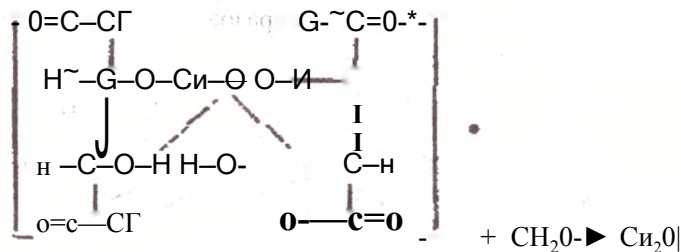


Эта реакция успешно протекает при pH 8 - 9 . Нагревание пробирки должно быть умеренным. При высокой температуре «серебряное зеркало» не образуется, а выпадает бурый осадок серебра.

Кроме формальдегида эту реакцию дают и некоторые другие восстанавливающие вещества.

Реакция с реактивом Фелинга. При нагревании реактива Фелинга (реактив медноартратный) с формальдегидом выпадает осадок меди оксида или меди гидроксида. Меди оксид(I) имеет черную окраску. Окраска меди гидроксида(II) зависит от размера частиц. Очень мелкие частицы имеют голубовато-зеленую окраску, а крупные — красную. Поэтому при взаимодействии реактива Фелинга с восстановителями в большинстве случаев выпадает желтый или красный осадок.

В реактиве Фелинга, который представляет собой смесь меди сульфата(II), щелочи и сегнетовой соли, медь входит в состав комплексного иона:

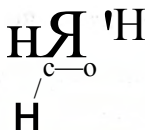


Реактив Фелинга

Эта реакция не специфична. Кроме формальдегида ее дают и другие альдегиды алифатического ряда, восстанавливающие сахара и др.

Обнаружение формальдегида методом микродиффузии. Для обнаружения формальдегида в тканях, крови и моче используется метод микродиффузии, основанный на реакции с кислотой хромотроповой. (см. гл.5, 1 ч.).

4.3. Спирт метиловый



Спирт метиловый (метанол) — бесцветная жидкость (т. кип. 64.5°C, плотность 0.79 г/см³), смешивающаяся во всех соотношениях с водой и многими органическими растворителями. Спирт метиловый ядовит, он горит бледно-голубым некопящим пламенем, с кальция хлоридом дает соединение CaCl₂·4CH₃OH, а с бария оксидом образует кристаллы BaO·2CH₃OH. Спирт метиловый по запаху и вкусу почти не отличается от этилового. Известны случаи отравления спиртом метиловым, ошибочно принятым вместо этилового.

В природе спирт метиловый в свободном состоянии почти не встречается. Распространены его производные — эфирные масла, сложные эфиры и др. Раньше спирт метиловый получали путем

« ухой перегонки дерева. Поэтому и до сих пор неочищенный спирт мсі иловый, полученный сухой перегонкой дерева, называют *бревесным спиртом*. В настоящее время спирт метиловый получают синтетический.

Применение. Действие на организм. Спирт метиловый широко используется в промышленности как растворитель лаков, красок, как исходное вещество для получения хлористого метила, диметилсульфата, формальдегида и ряда других химических соединений. Он применяется для денатурации спирта этилового, входит в состав антифриза.

Спирт метиловый может поступать в организм через пищевой канал, а также с вдыхаемым воздухом, содержащим пары этого спирта. В незначительных количествах спирт метиловый может проникать в организм и через кожу. Токсичность спирта метилового зависит от обстоятельств отравления и индивидуальной восприимчивости. Под влиянием спирта метилового происходит поражение сетчатки глаза и зрительного нерва, а иногда наступает неизлечимая слепота. Появление слепоты ряд авторов объясняют не действием спирта метилового, а действием его метаболитов (формальдегида и кислоты муравьиной). Спирт метиловый нарушает окислительные процессы и кислотно-щелочное равновесие в клетках и тканях. В результате этого наступает ацидоз. Отравление спиртом метиловым в ряде случаев заканчивается смертью. Опасность появления слепоты возникает уже после приема 4—15 мл спирта метилового. Смертельная доза принятого внутрь спирта метилового составляет 30—100 мл. Смерть наступает в результате остановки дыхания, отека головного мозга и легких, коллапса или уремии. Местное действие спирта метилового на слизистые оболочки проявляется сильнее, а наркотическое действие — слабее, чем у спирта этилового.

Одновременное поступление метилового и этилового спиртов в организм уменьшает токсичность метилового спирта. Это объясняется тем, что этиловый спирт уменьшает скорость окисления метилового спирта почти на 50 %, а следовательно, и уменьшает его токсичность.

Метаболизм. Спирт метиловый, поступивший в организм, распределяется между органами и тканями. Наибольшее количество его накапливается в печени, а затем в почках. Меньшие количества

этого спирта накапливаются в мышцах, жире и головном мозгу. Метаболитом спирта метилового является формальдегид, который окисляется до кислоты муравьиной. Часть этой кислоты разлагается до углерода (ГV) оксида и воды. Некоторое количество спирта метилового, не подвергшегося метаболизму, выделяется с выдыхаемым воздухом. Он может выделяться с мочой в виде глюкуронида. Однако с мочой могут выделяться и небольшие количества неизмененного спирта метилового. Спирт метиловый окисляется в организме медленнее, чем спирт этиловый.

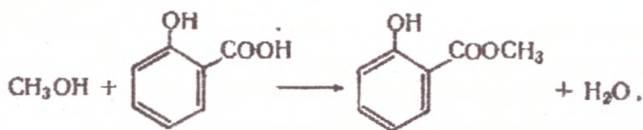
При заключении об отравлении спиртом метиловым следует иметь в виду, что в организме (в норме) может содержаться 0.01—0.3 мг % спирта метилового и около 0.4 мг % кислоты муравьиной.

4.3.1. Обнаружение спирта метилового химическими методами

Учитывая летучесть спирта метилового при изолировании его из биологического материала путем перегонки с водяным паром, приемник для дистиллята необходимо охлаждать холодной водой или льдом. Полученный дистиллят в большинстве случаев содержит незначительные количества спирта метилового. Поэтому этот дистиллят подвергают двух- или трехкратной перегонке с дефлегматором. Только после дефлегмации в дистилляте определяют наличие спирта метилового.

Для обнаружения спирта метилового применяют ограниченное число реакций на этот спирт. Большинство из них проводят после перевода его в формальдегид. Наличие спирта метилового можно доказать реакцией с кислотой салициловой.

Реакция образования метилового эфира кислоты салициловой. Часть дистиллята или другого исследуемого раствора с метиловым спиртом с кислотой салициловой в присутствии кислоты серной концентрированной образует метиловый эфир кислоты салициловой, ощущаемый характерным запахом.



При помощи этой реакции можно обнаружить 0.3 мг спирта метилового в пробе.

Эта реакция неспецифична, так как при указанных выше условиях спирт этиловый с кислотой салициловой образует этиловый эфир, запах которого напоминает запах метилового эфира м-нолы салициловой.

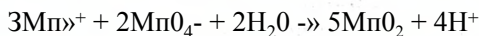
Окисление спирта метилового. Большинство реакций обнаружения спирта метилового основано на окислении его до формальдегида и определении последнего при помощи реакций окрашивания.

Прежде чем приступить к окислению спирта метилового до формальдегида, необходимо проверить наличие этого альдегида в исследуемом растворе.

Для окисления спирта метилового в формальдегид применяют калия перманганат или другие окислители:



При взаимодействии ионов марганца с избытком калия перманганата может образоваться марганца(IV) оксид.



Для связывания избытка калия перманганата и марганца(V) оксида прибавляют натрия сульфит или другие восстановители (натрия гидросульфит, кислоту щавелевую и др.).

Имеется несколько вариантов реакции окисления спирта метилового. Выбор этих вариантов зависит от содержания спирта метилового в пробе и от объема исследуемого раствора.

Обнаружение спирта метилового после его окисления. После окисления спирта метилового до формальдегида, последний определяют при помощи реакции с кислотой хромотроповой, кислотой фуксинсернистой и с резорцином. Эти реакции описаны выше.

Из этих реакций специфической на спирт метиловый (после его окисления) является реакция с кислотой хромотроповой. Не дают той реакции спирты этиловый, пропиловый, бутиловый, амиловый

и изоамиловый. Некоторые вещества, содержащие спиртовые группы, при выполнении указанной реакции могут давать желтую или коричневую окраску.

Метод микродиффузии. Обнаружение спирта метилового возможна также с помощью метода микродиффузии

Предварительная проба на спирты метиловый и этиловый в моче и крови. В моче и крови спирта метилового можно обнаружить при помощи описанной ниже предварительной пробы. К 1 мл мочи прибавляют 1 мл 10 % раствора калия дихромата в 50% растворе кислоты серной. Появление зеленой окраски указывает на наличие спиртов метилового и этилового в моче. При наличии 150 мг % этих спиртов в моче окраска появляется в течение 10 с, а при количествах, превышающих 75 мг %, — в течение 45 с.

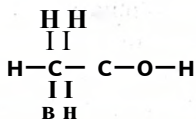
Поскольку такую реакцию дают некоторые другие спирты и соединения, способные окисляться калия дихроматом, то положительные результаты этой реакции необходимо подтвердить другими предварительными пробами, которые описаны ниже.

Дополнительные исследования:

а) 5 мл крови или 10 мл мочи вносят в аппарат для перегонки ядовитых веществ с водяным паром и производят перегонку. Собирают первые 5 мл дистиллята, в котором определяют наличие спирта метилового или этилового с помощью реакции с 50 % раствором кислоты серной и натрия салицилата. Появление, характерного запаха метилсалицилата или этилсалицилата при нагревании указанной смеси на водяной бане указывает на наличие соответствующего спирта в дистилляте;

б) часть указанного выше дистиллята в щелочной среде с раствором йода в калия йодиде образует желтые кристаллы и появление специфического запаха йодоформа свидетельствует о том, что в моче или в крови содержится спирт этиловый. Ацетон дает такую же реакцию, как и спирт этиловый. Этой реакции не мешает наличие спирта метилового в дистилляте. Положительные результаты реакций окисления на спирты и отрицательный результат настоящей реакции подтверждает наличие метилового спирта в исследуемых крови и моче.

4.4. Спирт этиловый



Спирт этиловый (этанол, алкоголь этиловый, спирт винный) — бесцветная, летучая жидкость с характерным запахом, жгучая на вкус (пл. 0.813—0.816 г/см³, т. кип. 77.0—77.5 °С). Спирт этиловый горит синеватым пламенем, смешивается во всех соотношениях с водой, эфиром диэтиловым и многими другими органическими растворителями, перегоняется с водяным паром.

Спирт этиловый получают путем брожения крахмалсодержащих продуктов (зерно, картофель), фруктов, сахара и т. д. Полученный брожением спирт этиловый отгоняют и получают спирт-сырец, который очищают путем ректификации. Спирт-сырец и самогон, изготовленные в домашних условиях, содержат некоторое количество сивушных масел, состав и свойства которых будут описаны ниже. Сивушные масла относительно медленно метаболизируются в организме. Поэтому продолжительность действия их на организм большая, чем спирта этилового.

Применение спирта этилового. Спирт этиловый широко используется в промышленности как растворитель и исходный продукт для получения многих химических соединений. Этот спирт используется в медицине как дезинфицирующее средство и как детоксирующее вещество при отравлений метиловым спиртом.

В химических лабораториях он применяется как растворитель, входит в состав многих спиртных напитков.

Действие на организм и токсичность. Спирт этиловый может поступать в организм несколькими путями: при приеме внутрь, при внутривенном введении, а также через легкие в виде паров с вдыхаемым воздухом.

Поступивший в организм спирт этиловый действует на кору головного мозга. При этом наступает опьянение с характерным алкогольным «возбуждением». Это возбуждение не является результатом усиления возбудительного процесса, а возникает из-за ослабления процесса торможения. Таким образом, под влиянием

алкоголя проявляется преобладание процессов возбуждения над процессами торможения. В больших дозах спирт этиловый вызывает угнетение функций как спинного, так и продолговатого мозга. При этом может наступить состояние длительного глубокого наркоза с потерей рефлексов и угнетением жизненно важных центров. Под влиянием спирта этилового может наступить смерть в результате паралича дыхательного центра.

О токсичности спирта этилового свидетельствует наличие случаев острых отравлений. По статистике острые отравления спиртом этиловым в нашей стране занимают первое место (около 60%) среди отравлений другими токсическими веществами. Алкоголь не только вызывает острые отравления, но и способствует скоростижной смерти от других заболеваний (прежде всего, от заболеваний сердечно-сосудистой системы).

Степень токсичности спирта этилового зависит от дозы, концентрации его в напитках, от наличия в них сивушных масел и других примесей, прибавляемых для придания напиткам определенного запаха и вкуса. Ориентировочно смертельной дозой для человека считается 6—8 мл чистого спирта этилового на 1 кг массы тела. В пересчете на всю массу тела это составляет 400—500 мл спирта этилового. Однако, эта доза может изменяться в зависимости от чувствительности к спирту этиловому, условий его приема (крепость напитков, наполненность желудка пищей) и т. д. У одних лиц смерть может наступить после приема 100—150 г чистого спирта этилового, в то время как у других лиц смерть не наступает и после приема 600—800 г этого спирта.

Длительное злоупотребление этиловым спиртом приводит к хроническому отравлению (алкоголизм). Повторные приемы алкоголя приводят к развитию привыкания, в результате которого малые дозы этого спирта перестают вызывать прежнее эйфорическое состояние. Чтобы вызвать эйфорическое состояние, таким лицам со временем требуется повышенная доза спирта этилового. Одновременно с привыканием вырабатывается пристрастие, а затем развивается алкогольная зависимость (алкоголизм), которая характеризуется тягостными переживаниями без употребления алкоголя и сильным желанием повторных его приемов.

В результате длительных приемов этилового спирта происходит ряд тяжелых нарушений функций организма: может наступить цирроз печени, перерождение сердечной мышцы и почек, стойкое

рт широкие сосуды лица (особенно сосудов носа), дрожание
 I. Ишиноцинии, буйный бред (белая горячка), перерождение
 му...ных и женских половых желез, в результате чего от
 итоншикой рождаются дети с умственной и физической
 in ■ i(< m I hi очноегью. Кроме этого, алкогольное опьянение часто яв-
 <«и II и причиной несчастных случаев в быту, на производстве,
 • 11 • 111 • ннриг и г д. Значительное число нарушений законности и
 iiчич I v нагний совершается в состоянии алкогольного опьянения.

I ни им образом, алкоголизм является большим социальным
 том. I которым необходимо вести решительную борьбу.

Распределение этилового спирта в организме. Спирт этиловый
 in равномерно распределяется в тканях и биологических жидкостях
 нriиинима. Это зависит от количества воды в органе или
 биологической жидкости. Количественное содержание спирта
 и илового прямо пропорционально количеству воды и обратно
 пропорционально количеству жировой ткани в органе. В организме
 I одержится около 65 % воды от общей массы тела. Из этого
 количества 75— 85 % воды содержится в цельной крови. Учитывая
 большой объем крови в организме, в ней накапливается
 imачительно большее количество спирта этилового, чем в других
 органах и тканях. Поэтому определение спирта этилового в крови
 имеет большое значение для оценки количества этого спирта,
 поступившего в организм. Имеется определенная зависимость
 между количеством спирта этилового в крови и моче. В первые I—
 2 ч после приема спирта этилового (спиртных напитков)
 концентрация его в моче несколько ниже, чем в крови. В период
 элиминации, через некоторое время после приема алкоголя, содер-
 жание спирта этилового в моче, взятой катетером из мочеточника,
 превышает содержание его в крови. Эти данные имеют большое
 значение для установления времени, прошедшего с момента приема
 спирта этилового до момента исследования.

Большое значение в диагностике опьянений и отравлений
 спиртом этиловым имеют результаты количественного определения
 этого спирта, которые выражают в промилле (‰), что означает
 I тысячную долю.

При оценке результатов количественного определения спирта
 этилового в крови необходимо учитывать, что этот спирт может
 образовываться при гнилостном разложении трупов. При гниении в
 крови трупов может образовываться от ничтожных количеств

до 2.4 ‰ спирта этилового. В первые 2—3 сут после смерти спирт этиловый в определенной степени разлагается под влиянием алкогольдегидразы, которая в это время еще сохраняет ферментативную активность.

В отличие от крови в моче трупов образование спирта этилового не происходит. Поэтому для оценки степени опьянения производят определение спирта этилового как в крови, так и в моче.

Выводы о степени опьянения и о смертельных отравлениях спиртом этиловым делают на основании результатов определения этого спирта в крови. При обнаружении в крови менее 0.3 ‰ спирта этилового делают вывод об отсутствии влияния этого спирта на организм. Легкое опьянение характеризуется наличием в крови 0.5—1.5 ‰ спирта этилового. При опьянении средней степени в крови обнаруживается 1.5—2.5 ‰, а при сильном опьянении— 2.5—3.0 ‰ спирта этилового. При тяжелом отравлении в крови содержится 3—5 ‰, а при смертельном отравлении — 5—6 ‰ спирта этилового.

Метаболизм. Часть спирта этилового (2—10%) выделяется из организма в неизменном виде с мочой, выдыхаемым воздухом, потом, слюной, калом и т. д. Остальное количество этого спирта подвергается метаболизму. Причем метаболизм спирта этилового может происходить несколькими путями. Определенное количество спирта этилового окисляется с образованием воды и углерода (IV) оксида. Несколько большее количество этого спирта окисляется до альдегида уксусного, а затем до кислоты уксусной.

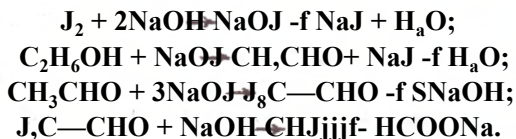
Если ввести в организм тетурам (антабус), циамид и некоторые другие вещества, то происходит задержка превращения альдегида уксусного в кислоту уксусную. Это приводит к накоплению альдегида уксусного в организме, который вызывает отвращение к алкоголю.

4.4.1. Обнаружение спирта этилового химическими методами

При исследовании органов трупов (желудок с содержимым, печень, почки и др.) на наличие этилового спирта его отгоняют с водяным паром. Обнаружение этилового спирта в дистилляте производят при помощи описанных ниже реакций.

Mr mix) микродиффузии. Этиловый спирт можно обнаружить м< йодом микродиффузии, который описан выше (см. гл. 5, 1 ч.).

Гз акция образования йодоформа. При нагревании этилового I раствором йода и щелочью образуется йодоформ' (CHJ3), мм. Iним специфический запах:

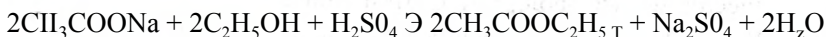


При относительно больших количествах спирта этилового в пробе образуются кристаллы йодоформа, имеющие форму шее I иугольников и звездочек.

II редел обнаружения: 0.04 мг спирта этилового в 1 мл раствора. >ii реакция неспецифична на спирт этиловый. Ее дают ацетон, кислота молочная и др.

Реакция этерификации. Для этерификации спирта этилового применяют натрия ацетат и бензоил хлористый.

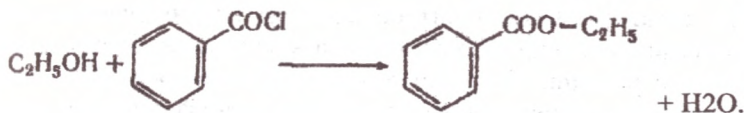
1) Реакция образования эфира уксусно-этилового. Спирт и иловый с натрия ацетатом в присутствии кислоты серной образует уксусно-этиловый эфир, имеющий характерный запах:



Предел обнаружения: 15 мкг спирта этилового в 1 мл раствора.

Запах уксусно-этилового эфира более отчетливо ощущается, если содержимое пробирки вылить в 20—25-кратный объем воды.

2) *Реакция образования этилбензоата.* При взаимодействии спирта этилового с бензоилхлоридом (бензоилом хлористым) образуется этилбензоат, имеющий характерный запах:



Распознаванию запаха этилбензоата мешает избыток бензоил хлорида, имеющего неприятный запах. Поэтому для разложения избытка бензоилхлорида прибавляют раствор щелочи



Запах этилбензоата лучше ощущается после нанесения нескольких капель реакционной смеси на кусочек фильтровальной бумаги. Реакции мешает спирт метиловый, так как запах этилбензоата напоминает запах эфира бензойнометилового.

3) *Реакция образования ацетальдегида.* Спирт этиловый окисляется калия дихроматом, калия перманганатом и некоторыми другими окислителями до ацетальдегида:



При наличии спирта этилового в исследуемом растворе появляется запах ацетальдегида. При этой реакции может образовываться и некоторое количество кислоты уксусной. Побочная реакция образования кислоты уксусной понижает чувствительность реакции обнаружения ацетальдегида.

Окисление спирта этилового и обнаружение его по ацетальдегиду. Ацетальдегид, образующийся при окислении спирта этилового, можно обнаружить при помощи реакции с натрия нитропруссидом и морфолином. С этой целью 2—3 капли раствора, содержащего ацетальдегид, наносят на капельную (фарфоровую) пластинку или на фильтровальную бумагу и прибавляют каплю реактива (свежеприготовленная смесь равных объемов 20 % водного раствора морфолина и 5 % водного раствора натрия нитропруссида). При наличии ацетальдегида в растворе появляется синяя окраска.

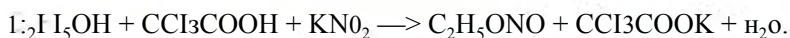
Предел обнаружения: 1 мкг ацетальдегида в пробе.

Эту реакцию дают акролеин и некоторые другие альдегиды. Реакцию с морфолином и нитропруссидом натрия дает альдегид пропионовый только при высокой его концентрации. Формальдегид не дает этой реакции. Поэтому реакцию окисления спирта этилового до ацетальдегида и обнаружение его с морфолином и натрия нитропруссидом можно использовать для различия спиртов метилового и этилового.

Предварительная проба на наличие спирта этилового в моче и крови. Эта проба подробно описана выше.

4.1.1.2. Обнаружение спирта этилового в напитках и растворах методом азожид костной хроматографии (ГЖХ)

Принцип обнаружения химических соединений с помощью метода ГЖХ описан в ряде источников литературы. Для обнаружения этилового спирта в растворах, напитках и в других жидкостях в качестве эталонного вещества применяют 95 % спирт этиловый и новый. Перед введением в дозатор газового хроматографа этот спирт переводят в более летучее, чем этиловый спирт (т. кип. 78 °С), соединение — этилнитрит (т. кип. 17 °С). Для этого к спирту прибавляют натрия или калия нитрит и кислоту трихлоруксусную:



Образовавшийся этилнитрит, который находится над жидкостью в газообразном состоянии, вводят в газовый хроматограф и производят хроматографирование.

Условия хроматографирования:

хроматограф, снабженный катарометром (или пламенно-ионизационным детектором);

металлическая колонка длиной 100 см, диаметром 0,6 см;

твердый носитель: сферохром, хезасорб или другие носители;

неподвижная жидкая фаза: полиэтиленгликоль (мол. масса 1000—1500), нанесенный на твердый носитель в количестве 12 %;

температура термостатов колонки и детектора 75 °С, температура дозатора комнатная;

газ-носитель: азот, пропускаемый колонку хроматографа со скоростью 50—60 мл/мин;

ток детектора 60—100 мА;

скорость движения диаграммной ленты 720 мм/ч.

Методика обнаружения спирта этилового в напитках и растворах. Во флакон из-под пенициллина вносят 0,5 мл 50%-го раствора трихлоруксусной кислоты и 0,5 мл водного раствора палонного вещества (95%-го этилового спирта, разбавленного водой с таким расчетом, чтобы концентрация его составляла 3—4‰). Флакон закрывают резиновой пробкой, которую закрепляют специальным приспособлением (фиксатором). Затем с помощью

шприца через резиновую пробку во флакон вводят 0,25 мл 30 %-го раствора нитрита натрия. Содержимое флакона в течение 1 мин хорошо взбалтывают и с помощью другого сухого шприца набирают 3 мл газообразной фазы, находящейся над жидкостью. Эту газообразную фазу, содержащую этилнитрит, вводят в дозатор хроматографа и производят хроматографирование. При этом записывают время удерживания этилнитрита.

После окончания хроматографирования эталонного вещества производят точно такой же опыт с исследуемым раствором, в котором предполагается наличие этилового спирта.

Совпадение времени удерживания вещества в обеих пробах (в пробе с эталонным и исследуемым веществом) указывает на идентичность этих веществ.

Методика обнаружения этилового спирта в крови и моче. Методика обнаружения этилового спирта в крови и моче аналогична методике обнаружения этого спирта в напитках и растворах. Сначала производят хроматографирование и определение времени удерживания этилового спирта, являющегося эталонным веществом. Это определение производят так, как указано при описании методики определения этого спирта в напитках и растворах. Затем приступают к определению этилового спирта в крови или в моче.

Во флакон из-под пенициллина вносят 0,5 мл исследуемой крови или мочи и 0,5 мл 50 %-го раствора трихлоруксусной кислоты. Флакон закрывают резиновой пробкой, которую закрепляют специальным фиксатором. После этого во флакон через резиновую пробку с помощью шприца вводят 0,25 мл 30 %-го раствора нитрита натрия. Содержимое флакона хорошо взбалтывают в течение одной минуты. Затем из флакона другим шприцем набирают 3 мл газообразной фазы, которую вводят в дозатор хроматографа и хроматографируют. Если совпадает время удерживания эталонного вещества и вещества, содержащегося в крови или в моче, делают вывод о наличии этилового спирта в исследуемых биологических жидкостях.

При обнаружении этилового спирта в моче или в крови методом газожидкостной хроматографии производят количественное определение этого спирта в указанных объектах.

4.4.3. Количественное определение спирта этилового в крови и моче методом газожидкостной хроматографии

Для количественного определения спирта этилового в крови и моче применяют метод внутреннего стандарта, как один из методов газожидкостной хроматографии. Согласно этому методу, к крови или к моче, в которых определяют количественное содержание спирта этилового, прибавляют внутренний стандарт. В качестве внутреннего стандарта применяют спирт пропиловый. Содержащийся в крови или моче спирт этиловый (т. кип. 78°C), а также пропиловый (т. кип. 97.5°C), прибавленный в качестве внутреннего стандарта, переводят в более летучие соединения (в этилнитрит с т. кип. 17°C и пропилнитрит с т. кип. 46—48°C). Смесь этилнитрита и пропилнитрита вводят в дозатор хроматографа и проводят хроматографирование. При этом на хроматограмме обнаруживаются два пика, один из которых соответствует спирту этиловому (этилнитрит), а второй — спирту пропиловому (пропилнитрит). Затем рассчитывают отношение площади или высоты пика спирта этилового (этилнитрит) к площади или высоте пика внутреннего стандарта — спирта пропилового (пропилнитрит).

Расчет количественного содержания спирта этилового в крови или в моче производят по калибровочному графику.

Построение калибровочного графика. Сначала готовят серию стандартных растворов, содержащих 2, 3, 4 и 5 ‰ спирта этилового, и раствор внутреннего стандарта, содержащий 4 ‰ спирта пропилового. В несколько флаконов из-под пенициллина вносят по 2 мл раствора, содержащего по 4 ‰ спирта пропилового. В каждый флакон прибавляют по 2 мл раствора спирта этилового различной концентрации (2, 3, 4 и 5‰). Содержимое флаконов хорошо перемешивают, а затем берут по 1 мл смеси спиртов из каждого флакона и переносят в другие флаконы из-под пенициллина. В каждый флакон прибавляют по 0.5 мл 50 % раствора кислоты трихлоруксусной. Флаконы закрывают резиновыми пробками, которые закрепляют фиксаторами. Затем с помощью шприца через резиновую пробку во флаконы вносят по 0.25 мл 30 % раствора натрия нитрита. Содержимое флаконов взбалтывают в течение одной минуты. После этого с помощью другого сухого шприца из флаконов отбирают по 3 мл газообразной фазы, которую вводят в дозатор хроматографа, и хроматографируют.

Условия хроматографирования указаны выше при описании способа обнаружения спирта этилового в напитках и растворах.

На хроматограммах измеряют площадь или высоту каждого пика. Затем находят отношение площади или высоты пика спирта этилового (этилнитрит) к площади или высоте пика внутреннего стандарта (пропилнитрита). Учитывая, что при этом для разных концентраций спирта этилового получаются величины, незначительно отличающиеся друг от друга, их умножают на 100 и результаты умножения наносят на ось ординат калибровочного графика. На ось абсцисс калибровочного графика наносят значение концентраций спирта этилового (в %о). Находят точки пересечения линий перпендикуляров от каждой концентрации этилового спирта и соответствующей ему площади или высоты пика. По найденным точкам пересечения проводят прямую, которая максимально проходит через эти точки. Полученная кривая служит калибровочным графиком, используемый для расчета количественного содержания этилового спирта в объектах исследования.

4.4.4. Методика определения количества спирта этилового в крови и моче

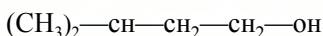
Во флакон из-под пенициллина вносят 2 мл раствора внутреннего стандарта (спирта пропилового, концентрация которого составляет 4%о), прибавляют 2 мл крови или мочи, подлежащей исследованию на наличие спирта этилового. Содержимое флакона хорошо взбалтывают, а затем 1 мл жидкости (смеси крови или мочи с внутренним стандартом) переносят в другой флакон из-под пенициллина и прибавляют 0.5 мл 50 % раствора кислоты трихлоруксусной. Флакон закрывают резиновой пробкой, которую закрепляют фиксатором. При помощи шприца через пробку во флакон вносят 0.25 мл 30% раствора натрия нитрита. Содержимое флакона взбалтывают в течение одной минуты. Затем при помощи другого сухого шприца отбирают из флакона 3 мл газообразной фазы, которую переносят в дозатор хроматографа, и проводят хроматографирование.

На хроматограмме измеряют площади или высоты пиков и рассчитывают отношение площади или высоты пика спирта

м илового к шющади или высоте пика внутреннего стандарта. На основании этого отношения, умноженного на 100, по калибровочному графику рассчитывают содержание спирта этилового в крови или в моче (в %о).

При определении спирта этилового в крови найденную по калибровочному графику концентрацию спирта умножают на 0.95, а найденную концентрацию спирта в моче умножают на 1.05.

4.5. Спирт изоамиловый



Спирт изоамиловый $(\text{CH}_3)_2\text{—CH—CH}_2\text{—CH}_2\text{—OH}$ (2-метилбутанол-4 или изобутилкарбинол) представляет собой оптически неактивную жидкость (т. кип. 132.1 °С, пл. 0.814 г/см³ при 20 °С), имеющую неприятный запах.

Спирт изоамиловый (2-метилбутанол-4) является главной составной частью сивушных масел. В состав сивушных масел входят также оптически активный спирт изоамиловый $\text{CH}_3\text{—CH}_2\text{—CH—}(\text{CH}_3)\text{—CH}_2\text{—OH}$ (2-метилбутанол-1), спирт изобутиловый и нормальный спирт пропиловый. Кроме этих спиртов в сивушных маслах в незначительных количествах содержатся жирные кислоты, их эфиры и фурфурол. Наличием 2-метилбутанола-4 в сивушных маслах объясняется его резкий неприятный запах и высокая токсичность. Спирт изоамиловый (2-метилбутанол-4) является побочным продуктом спиртового брожения углеводов, содержащихся в свекле, картофеле, фруктах, зернах пшеницы, ржи, ячменя и других сельскохозяйственных культурах.

Основным продуктом спиртового брожения является спирт этиловый, содержащий определенное количество сивушных масел. Однако при спиртовом брожении сивушные масла образуются не за счет углеводов, а за счет аминокислот, являющихся продуктами гидролиза белков. Так, в условиях спиртового брожения спирт изоамиловый (2-метилбутанол-4) образуется из лейцина, а оптически активный спирт изоамиловый (2-метилбутанол-1) — из изолейцина. Для освобождения от сивушных масел спирта-сырца, полученного при спиртовом брожении, производят ректификацию этого спирта. Ниже будет рассмотрено применение и действие на организм только 2-метилбутанола-4.

Применение. Действие на организм. Спирт изоамиловый применяется в промышленности как растворитель, а также используется для приготовления эссенций, имеющих приятный фруктовый запах. Некоторые из этих эссенций применяются в парфюмерии. Спирт изоамиловый используется для получения амилацетата, применяемого для приготовления нитроцеллюлозных лаков. Этот спирт используется для получения амилнитрита, нашедшего применение в медицине.

Спирт изоамиловый в 10—12 раз токсичнее, чем этиловый. Он действует на центральную нервную систему, обладает наркотическими свойствами. При приеме спирта изоамилового появляется головная боль, тошнота, рвота. Симптомы отравления проявляются уже после приема внутрь 0.5 г спирта изоамилового. Смерть может наступить после приема внутрь 10—15 г этого спирта. Отмечены случаи смертельных отравлений самогоном и другими спиртоводочными изделиями кустарного производства, которые содержат спирт изоамиловый и другие компоненты си-вушных масел.

Метаболизм. Часть дозы спирта изоамилового, поступившего в организм, превращается в альдегид кислоты изовалериановой, а затем в изовалериановую кислоту. Некоторое количество неизмененного спирта изоамилового и указанных выше метаболитов выделяются из организма с мочой и с выдыхаемым воздухом.

4.5.1. Обнаружение спирта изоамилового химическими методами

Для изолирования спирта изоамилового из объектов биологического происхождения применяют метод перегонки с водяным паром. Исследование дистиллятов на наличие спирта изоамилового производят для решения вопроса об отравлении самогоном, спиртом-сырцом или другими суррогатами спирта этилового. Обнаружение спирта изоамилового проводят по реакции Комаровского, основанную на переводе высших спиртов в окрашенные соединения при помощи ванилина, бензальдегида, м-диметиламинобензальдегида, альдегида салициловой кислоты и других ароматических альдегидов. Кроме реакции Комаровского для обнаружения спирта изоамилового используется реакция окис-

лепим его до кислоты изовалериановой и реакция образования и юамилацетата.

Все указанные реакции дают положительный эффект только в оисугинии моды или при наличии небольших ее количеств в смеси реагирующих веществ. Поэтому перед выполнением перечи пенных реакций из дистиллята спирт изоамиловый экстрагирую! ифиром диэтиловым. Эфирную вытяжку разделяют на четыре чаеи, каждую из которых помещают в фарфоровую чашку, а затем вымаривают. В полученных остатках определяют наличие спирта и там илового.

Реакция с салициловым альдегидом. Спирт изоамиловый с альдегидом салициловым в присутствии кислоты серной концентрированной дает окраску (реакция Комаровского). По одним данным, при этой реакции кислота серная концентрированная отнимает воду от спирта изоамилового, в результате чего образуется изоамилен $(\text{CH}_3)_2\text{—CH—CH} = \text{CH}_2$, который взаимодействует с альдегидом салициловым. Согласно другим данным, кислота серная концентрированная окисляет спирт изоамиловый. Образовавшийся при этом альдегид кислоты изовалериановой вступает в реакцию конденсации с альдегидом салициловым.

Появление розово-красной окраски указывает на наличие спирта изоамилового в пробе. При больших количествах спирта изоамилового окраска жидкости появляется без нагревания.

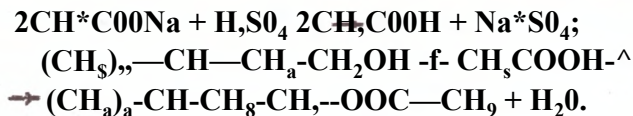
Эту реакцию дают спирты, содержащие более трех атомов углерода в молекуле. Не дают этой реакции спирты метиловый и этиловый.

Реакция с п-диметиламинобензальдегидом. Спирт изоамиловый с п-диметиламинобензальдегидом в присутствии кислоты серной концентрированной дает темно-красную окраску (реакция Комаровского).

При разбавлении жидкости водой окраска переходит в фиолетовую.

Эту реакцию не дают спирты метиловый и этиловый. Ее дают высшие спирты.

Реакция образования iСюамилацетата. Эта реакция основана на том, что при взаимодействии натрия ацетата со спиртом изоамиловым в присутствии кислоты серной концентрированной образуется изоамилацетат, имеющий запах грушевой эссенции:

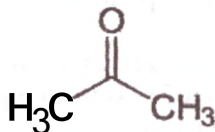


Этот запах становится более выраженным, если в конце реакции к смеси реагирующих веществ прибавить 20—25-кратный объем воды.

Реакция окисления спирта изоамилового. Спирт изоамиловый под влиянием калия перманганата в присутствии кислоты серной концентрированной окисляется до альдегида изовалериановой кислоты $(\text{CH}_3)_2\text{---CH---CH}_2\text{---CHO}$, а затем до кислоты изовалериановой $(\text{CH}_3)_2\text{---CH---CH}_2\text{---COOH}$

Для этого смесь нагревают на кипящей водяной бане в течение 1—2 мин. После этого появляется слабый запах альдегида кислоты изовалериановой, а затем — запах кислоты изовалериановой.

4.6. Ацетон



Ацетон $\text{CH}_3\text{---CO---CH}_3$ (диметилкетон, пропанон) — бесцветная подвижная жидкость (т. кип. 56.3°C) с характерным запахом. Он смешивается с водой, спиртом этиловым и эфиром диэтиловым во всех соотношениях. Из водных растворов ацетон высаливается натрием хлоридом, кальцием хлоридом, калием карбонатом (жидкость разделяется на два слоя). Ацетон хорошо растворяет соли многих неорганических кислот и ряд органических соединений. Ацетон получают при сухой перегонке дерева, каменного угля, а также путем синтеза.

Применение. Действие на организм. Ацетон широко используется в промышленности как растворитель для извлечения ряда веществ, для перекристаллизации химических соединений, химической чистки, получения хлороформа и т. д. Пары ацетона тяжелее

ісчдухіі Но ному в помещеннях, в котрых происходит испарение ісчеіоші, соідаеіся опасность офавления при вдыхании его паров.

По фпрмпкологии веским свойствам ацетон относится к числу вешее-1 іт. проявляющих наркотическое действие. Он обладает іумуііінініми свойствами. Ацетон медленно выводится из орга- іііііп (Он может поступать в организм с вдыхаемым воздухом, а ыкже через пищевой канал и кожу. После поступления ацетона в кровь чаегь его переходит в головной мозг, селезенку, печень, поджелудочную железу, почки, легкие и сердце. Содержание ацетона в указанных органах несколько меньше, чем в крови.

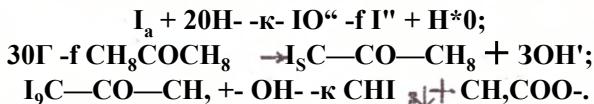
Метаболит. Незначительная часть ацетона, поступившего в орілізм, превращается в углерода(IV) оксид, который выделяется і выдыхаемым воздухом. Часть ацетона выделяется из организма в пси імснном виде с выдыхаемым воздухом и через кожу, а часть — і мочой.

і При заключении об офавлении ацетоном следует иметь в виду, что определенное количество его может быть в крови и в моче лиц, страдающих диабетом и некоторыми другими заболеваниями. Кроме этого, ацетон является метаболитом спирта изопропилового.

4.6.1. Обнаружение ацетона химическими методами

И химико-токсикологическом анализе для обнаружения ацетона применяют реакции с растворами йода, натрия нифопруссиды, фурфурола, о-ни фобензальдегида и метод микродиффузии.

Реакция образования йодоформа. При взаимодействии ацетона с раствором йода в щелочной среде образуется йодоформ:

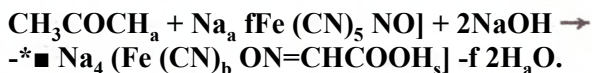


Йодоформ представляет собой желтый осадок с характерным запахом, а его кристаллы имеют характерную форму.

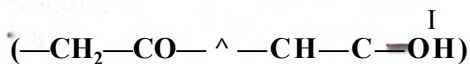
Предел обнаружения: 0.1 мг ацетона в пробе.

Эту реакцию дает и спирт этиловый.

Реакция с натрия нитропруссидом. Ацетон с натрия нитропруссидом в щелочной среде дает интенсивно-красную окраску. При подкислении кислотой уксусной окраска переходит в красно-фиолетовую:



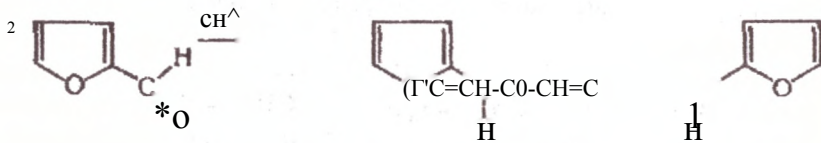
С натрия нитропруссидом окрашенные соединения образуют вещества, содержащие енолизируемые СО-группы



Кетоны, в молекулах которых отсутствуют метальные или метиленовые группы, связанные с СО-группами, не дают этой реакции.

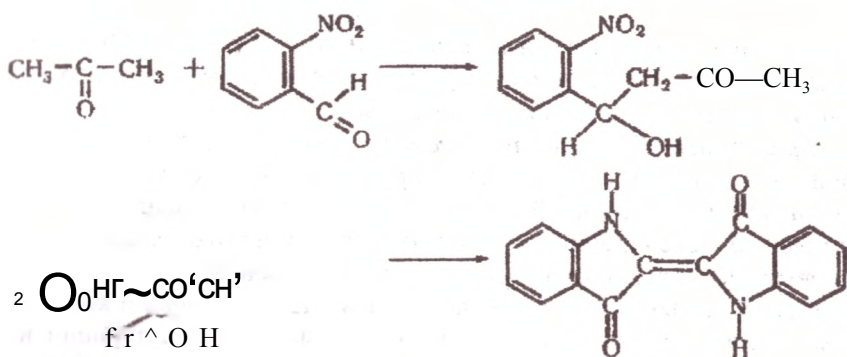
Таковую же окраску с натрия нитропруссидом дает метилэтилкетон. Другие окраски с этим реактивом дают ацетофенон, ацетилацетон, эфир ацетоуксусный, диацетил, альдегид коричный и др.

Реакция с фурфуолом. Эта реакция основывается на способности ацетона конденсироваться с фурфуолом и некоторыми другими альдегидами (ванилин, альдегид салициловый) с образованием окрашенных соединений:



Эта реакция неспецифична для обнаружения ацетона. Ее дают некоторые альдегиды и кетоны.

Реакция с о-нитробензальдегидом. При взаимодействии ацетона с о-нитробензальдегидом в щелочной среде образуется индиго, имеющий синюю окраску:



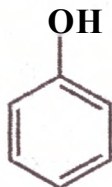
Малые количества ацетона с о-нитробензальдегидом реагируют медленно. При этом сначала появляется желтая окраска, переходящая в желто-зеленую, а затем в зелено-синюю. Образовавшееся при этой реакции индиго хорошо экстрагируется хлороформом, который приобретает синюю окраску.

Предел обнаружения: 100 мкг ацетона в пробе.

При указанных выше условиях спиртовые растворы ацетона дают сине-красную окраску. о-Нитробензальдегид также дает окраску с ацетофеноном, ацетилацетоном, диацетилом, эфиром ацетоуксусным, ацетальдегидом и др.

Метод микродиффузии. Для обнаружения ацетона применяют метод микродиффузии, основанный на реакции с альдегидом кислоты салициловой.

4.7. Фенол



Фенол представляет собой тонкие длинные игольчатые кристаллы или бесцветную кристаллическую массу со своеобразным запахом. На воздухе постепенно розовеет. Фенол

растворяется в воде в соотношении 1:20, в отношении 1:20 легко растворяется в спирте этиловом, эфире диэтиловом, хлороформе, жирных маслах, растворах едких щелочей.

Применение. Действие на организм. Фенол применяется в медицинской практике как дезинфицирующее средство. Он широко используется в химической промышленности для получения многих химических соединений (красителей, пластических масс, фармацевтических препаратов, средств защиты растений).

Фенол всасывается в кровь через слизистые оболочки и кожу, а затем распределяется в органах и тканях. Фенол, поступивший в организм через пищевой канал, вызывает боли в желудке, рвоту, понос, иногда с примесями крови. Моча отравленных фенолом имеет оливковый или оливково-черный цвет. При пероральном поступлении в организм 10—15 г фенола наступает смерть. После вскрытия трупов лиц, отравленных фенолом, наибольшее количество его можно найти в почках, затем в печени, сердце, крови и головном мозгу.

Метаболизм. Часть фенола в организме связывается с белками, а часть — подвергается окислению с образованием гидрохинона и пирокатехина. Несвязанный фенол и его метаболиты (гидрохинон и пирокатехин) выделяются с мочой в виде конъюгатов с кислотой серной и кислотой глюкуроновой.

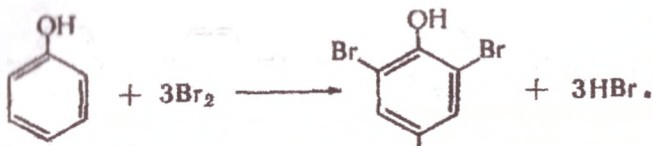
Изолирование фенола из биологического материала. Фенол, содержащийся в трупном материале, изолируют путем перегонки с водяным паром, как и другие вещества этой группы. В ряде случаев возникает необходимость производить обнаружение и количественное определение фенола в моче.

В моче людей и животных, отравленных фенолом, он может находиться в несвязанном виде и в виде конъюгатов с кислотой серной или кислотой глюкуроновой. Для изолирования несвязанного фенола из мочи ее подкисляют слабым раствором кислоты уксусной, а затем фенол отгоняют с водяным паром. Дистиллят, в который может переходить как фенол, так и часть кислоты уксусной, нейтрализуют натрием гидрокарбонатом, а затем из дистиллята фенол экстрагируют органическим растворителем. Полученную вытяжку используют для обнаружения и количественного определения фенола.

4.7.1. Обнаружение фенола химическими методами

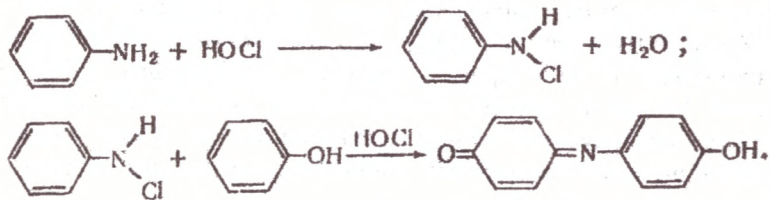
Для обнаружения фенола используется часть третьего дистиллята, который вносят в делительную воронку, прибавляют раствор натрия гидрокарбоната до щелочной реакции. Содержимое делительной воронки 2—3 раза взбалтывают с новыми порциями эфира до илового остатка по 10 мл. Эфирные вытяжки соединяют вместе и при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 2—3 мл воды. Полученный раствор используют для обнаружения фенола при помощи реакций образования гребромфенола, индофенола, а также реакций с железом(III) хлоридом, реактивом Миллона и др.

Реакция с бромной водой. От прибавления бромной воды к фенолу выпадает осадок гребромфенола:



Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 3).

Индофеноловая реакция. При окислении смеси фенолов и аминов (в том числе и аммиака) образуются индофенолы, имеющие соответствующую окраску:



Индофенол

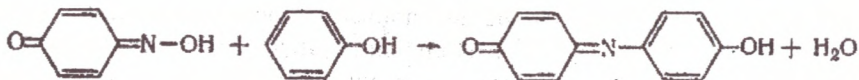
При выполнении индофеноловой реакции в качестве окислителей могут быть использованы натрия гипохлорит, известь хлорная, хлорная или бромная вода, водорода пероксид и др. Окислителем также может быть кислород воздуха.

Появление грязно-фиолетовой окраски в реакционной смеси указывает на наличие фенола в пробе. После прибавления аммиака появляется устойчивая синяя окраска.

Индофеноловую реакцию дают фенолы, имеющие фенольную группу в свободном параположении, крезолы и другие соединения, содержащие фенольную группу.

Приготовление реактива (см. Приложение 1, реактив 10).

Реакция Либермана. Эта реакция также основана на образовании индофенола. В качестве реактивов на фенолы применяют натрия нитрит и кислоту серную. При взаимодействии натрия нитрита и кислоты образуется кислота азотистая, которая с фенолом образует п-нитрозофенол, при изомеризации которого образуется п-хиноидоксим. При взаимодействии хиноидоксима с избытком фенола образуется индофенол, имеющий синюю окраску:

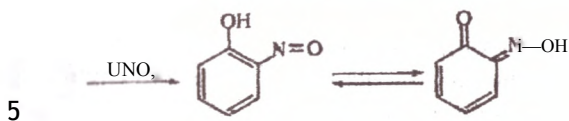


Синяя окраска, которая может переходить в красную, а затем в зеленую, указывает на наличие фенола в пробе. Реакцию Либермана дают некоторые фенолы, эфиры фенолов, тиофен и др. Не дают этой реакции нитрофенолы, паразамещенные фенолы и др.

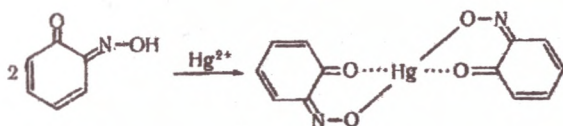
Реакция с железа(III) хлоридом. От прибавления железа(III) хлорида к фенолу появляется синяя или сине-фиолетовая окраска, которая исчезает от прибавления воды, спирта и кислот.

Железа(III) хлоридом дают окраску крезолы, оксипиридины, оксихинолин и ряд других веществ, содержащих фенольные группы. Состав и окраска образующихся соединений зависят от природы исследуемых веществ, растворителей и pH среды, о-Крезол и п-крезол с железа(III) хлоридом дают синюю окраску, а п-крезол — красно-фиолетовую.

Реакция с реактивом Миллона. При взаимодействии фенола с реактивом Миллона (смесь нитратов одно- и двухвалентной ртути, содержащая азотистую кислоту) появляется красная или оранжевая окраска. При малых количествах фенолов возникает желтая окраска. Нагревание ускоряет эту реакцию. Вероятно, что при этой реакции вначале образуется 2-нитрозофенол, который переходит в 1,2-хинонмоноксим:



1,2-Хинонмонооксим с ионами ртути образует окрашенное инуэрикомплексное соединение:



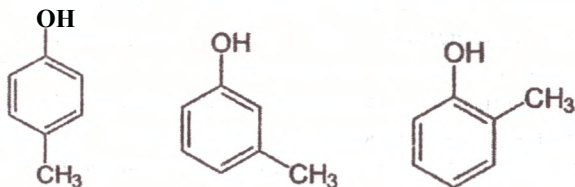
Эту реакцию дают некоторые фенолы, анилин, эфиры фенолов, которые при нагревании образуют фенол. Эта реакция часто используется для обнаружения пара-замещенных фенола, которые не могут быть обнаружены при помощи реакции Либермана.

Реакция с бензальдегидом. При нагревании фенолов в кислой среде с бензальдегидом (как и с рядом других альдегидов) образуется бесцветный продукт конденсации, при окислении которого возникает окраска. Кислота серная концентрированная при этой реакции играет роль дегидратирующего и конденсирующего вещества, а также роль окислителя.

Эту реакцию дают фенол и о-крезол. Другие крезолы не дают **ной реакции.**

XI, пин) микродиффузии. Этот метод, основанный на реакции с рг.ікі ином «Рол и на Чиокальто, применяется для обнаружения фенола в моче, крови и гомогенатах тканей.

4.8. Крезолы



Крезолы $\text{HO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$ (метилфенолы, метилоксибензолы) являются производными фенола, в котором один атом водорода

замещен металлической группой. В зависимости от положения металлической группы по отношению к фенольной группе крезолы подразделяются на о-крезол, м-крезол и п-крезол.

о-Крезол — кристаллы, имеющие характерный запах (т.пл.30,9°C), труднорастворимый в воде, легко растворимый в этиловом спирте, ацетоне, бензине, бензоле, хлороформе, в растворах едких щелочей. Он не растворяется в растворах карбонатов щелочных металлов и в аммиаке.

м-Крезол — жидкость (т. ил. 10,9°C), ж-Крезол растворяется в различных растворителях так же, как и о-крезол.

п-Крезол — призматические кристаллы (т. пл. 34 °C), которые растворяются почти так же, как и о-крезол.

Применение. Действие на организм. Крезолы содержатся в каменноугольной смоле. Они используются для получения смол, красителей, дезинфицирующих средств и т. д. Смесь трех изомеров крезолов является составной частью креозота (очищенной буковой древесной смолы). Смесь крезолов входит в состав креолина (смесь технического мыла и неочищенных крезолов) и лизола (смесь крезолов с калийным мылом). Лизол применяется для дезинфекции медицинского инструментария, а креолин используется в ветеринарии как дезинфицирующее средство.

Пары крезолов проникают в организм через легкие. Жидкие крезолы могут поступать в организм через пищевой канал, слизистые оболочки и через кожу. После поступления в организм крезолы распределяются в тканях и органах, в которых еще можно обнаружить их через 12—14 ч после всасывания в кровь. Действие крезолов на организм подобно действию фенола. Однако раздражающее и прижигающее действие крезолов на кожу выражено сильнее, чем у фенолов.

Метаболизм. Небольшое количество крезолов в организме подвергается окислению. Из о- и м-крезолов образуются диокситолуолы, а п-крезол превращается в 3, 4-диокситолуол и п-оксибензойную кислоту. Как несвязанные крезолы, так и указанные выше метаболиты выделяются из организма почками в виде конъюгатов с сульфатами и кислотой глюкуроновой. Незначительное количество крезолов, поступивших в организм, выделяется в несвязанном виде с выдыхаемым воздухом.

4.8.1. Обнаружение крезолов химическими методами

Крезолы дают большинство цветных реакций, применяемых для обнаружения фенола. Однако отдельные крезолы можно отличить друг от друга и от фенола при помощи некоторых указанных ниже качественных реакций.

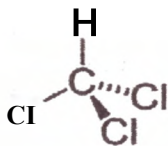
о-Крезол можно обнаружить при помощи реакции Либермана, индофеноловой реакции, реакций с железа(III) хлоридом, бензальдегидом и реактивом Миллона. Для отличия о-крезола от м- и п-крезолов применяют реакции с бензальдегидом и железа(III) хлоридом. Реакцию с бензальдегидом дает только о-крезол. Другие крезолы не дают этой реакции. При взаимодействии о-крезола с железа(III) хлоридом возникает синяя окраска, а м-крезол с этим реактивом дает красно-фиолетовую окраску.

м-Крезол, как и о-крезол, дает индофеноловую реакцию, реакцию Либермана, реакции с железа(III) хлоридом и реактивом Миллона. Однако м-крезол не дает реакции с бензальдегидом. При взаимодействии м-крезола с железа(III) хлоридом возникает красно-фиолетовая окраска. Другие крезолы с этим реактивом дают синюю окраску.

п-Крезол дает окраску с железа(III) хлоридом и реактивом Миллона. Этот крезол не дает окраски с бензальдегидом, а также не дает индофеноловой реакции и реакции Либермана.

Выполнение перечисленных выше реакций приведено при **описании** способов обнаружения фенола.

4.9. Хлороформ



Хлороформ (трихлорметан) CHCl₃ — бесцветная прозрачная летучая жидкость с характерным запахом. Смешивается с эфиром диэтиловым, спиртом этиловым и другими органическими растворителями, слабо растворяется в воде (см. табл. 1). Под влиянием света, воздуха, влаги и нагревания хлороформ постепенно

разлагается. При этом могут образовываться фосген, кислоты муравьиная и хлороводородная.

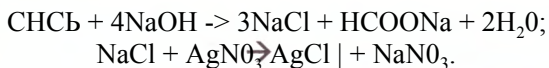
Применение. Действие на организм. Хлороформ широко используется в химической промышленности и в химических лабораториях как растворитель. Раньше он применялся в медицине для наркоза. В настоящее время хлороформ в смеси с другими лекарственными препаратами используется для растирания. Пары хлороформа легко проникают в организм с вдыхаемым воздухом. Хлороформ действует на центральную нервную систему, вызывая наркоз. Он накапливается в тканях, богатых жирами. При больших количествах хлороформа, поступившего в организм, могут появляться дистрофические изменения во внутренних органах, особенно в печени. При отравлении хлороформом смерть наступает от остановки дыхания.

Метаболизм. Хлороформ, поступивший в организм, быстро исчезает из крови. Через 15—20 мин с выдыхаемым воздухом в неизменном виде выделяется 30—50 % хлороформа. В течение часа через легкие выделяется до 90 % хлороформа, поступившего в организм. Однако еще и через 8 ч в крови можно обнаружить незначительные количества хлороформа. Часть хлороформа подвергается биотрансформации. При этом в качестве метаболитов образуются углерода(IV) оксид и хлороводород. При химикотоксикологических исследованиях основными объектами анализа на наличие хлороформа в организме являются выдыхаемый воздух, богатые жирами ткани трупов и печень.

4.9.1. Обнаружение хлороформа химическими методами

Хлороформ, содержащийся в дистилляте, можно обнаружить по наличию хлора в его молекуле, а также при помощи реакции Фудживара, образования изонитрила, реакций с резорцином, с реактивом Фелинга и др. Большинство этих реакций дают и некоторые другие хлорсодержащие вещества, имеющие токсикологическое значение.

Реакция отщепления хлора. При нагревании хлороформа со спиртовым раствором щелочи происходит отщепление атомов хлора, которые можно обнаружить при помощи реакции с серебром нитратом:

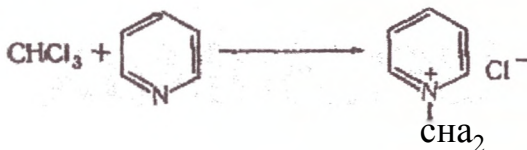


Перед выполнением этой реакции необходимо убедиться в том, что в исследуемом растворе (дистилляте) и в реактивах отсутствуют ионы хлора.

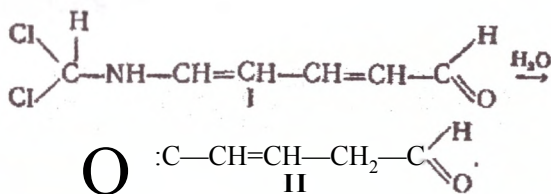
Появление белого творожистого осадка, растворимого в аммиаке указывает на наличие хлороформа в исследуемом растворе.

Эта реакция не специфична. Ее дают хлоралгидрат, углерод четыреххлористый, дихлорэтан и др.

Реакция Фудживара. Хлороформ и ряд других галогенсодержащих соединений можно обнаружить при помощи реакции Фудживара, которая основана на взаимодействии этих веществ с пиридином в присутствии щелочи. При взаимодействии хлороформа с пиридином и щелочью образуется полиметиновый краситель. При этой реакции вначале образуется соль гшридиния:



Год влиянием щелочи соль пиридиния превращается в производное глутаконового альдегида (I), при гидролизе которого образуется глутаконовый альдегид (II), имеющий окраску:



Описано два варианта реакции Фудживара. При использовании первого варианта наблюдают окраску образовавшегося глутаконового альдегида. При втором варианте этой реакции к образовавшемуся глутаконовому альдегиду прибавляют аромати-

ческий амин или другое соединение, содержащее подвижный атом водорода, а затем наблюдают окраску.

Эта реакция не специфична. Кроме хлороформа ее дают хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан, кислота трихлоруксусная кислота, трихлорэтилен и др.

Реакция с резорцином. При нагревании хлороформа с резорцином в присутствии щелочи появляется розовая или малиново-красная окраска.

Параллельно выполняют «холостой» опыт.

Эту реакцию кроме хлороформа дают углерод четыреххлористый, хлоралгидрат и др. Не дает этой реакции дихлорэтан

Реакция образования изонитрила. При нагревании хлороформа с аминами первичными и щелочью образуется изонитрил (карбиламин), имеющий неприятный запах:



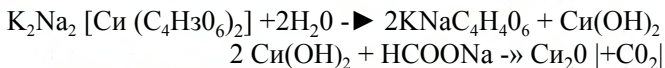
Эту реакцию дают углерод четыреххлористый, хлоралгидрат и др. Дихлорэтан не дает этой реакции.

Изонитрильную реакцию выполняют под тягой. Для разложения изонитрила в использованных для выполнения реакций пробирках их кипятят с 10 % раствором кислоты серной.

Реакция с реактивом Фелинга. При взаимодействии хлороформа со щелочью образуется соль муравьиной (формиатной) кислоты:



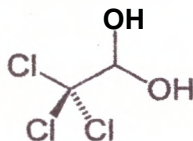
Реактив Фелинга, содержащий внутриклеточное соединение $\text{K}_2\text{Na}_2 [\text{Si} (\text{C}_4\text{H}_3\text{O}_6)_2]$, которое образуется при взаимодействии ионов меди (II) с сегнетовой солью, при нагревании окисляет муравьиную кислоту и ее соли. В результате реакции выпадает красного цвета осадок меди(I) оксида:



Кроме хлороформа эту реакцию дают хлоралгидрат, формальдегид, альдегид уксусный. Не дают этой реакции 1, 2-дихлорэтан, дихлорэтил, углерод четыреххлористый и др.

Предварительная проба на хлороформ и другие хлорпроизводные в моче. Для обнаружения хлороформа и других хлорпроизводных в моче применяют предварительную пробу, основанную на реакции Фудживара. В пробирку вносят 1 мл мочи, прибавляют 1 мл 30 % раствора натрия гидроксида и 1 мл свежеперегнанного пиридина. Содержимое пробирки взбалтывают и наивревают на кипящей водяной бане в течение 2 миМ Появление розовой или красной окраски указывает на наличие в моче хлороформа или других трихлорпроизводных углеводородов. При этом необходимо производить «холостой» опыт, как как пары некоторых веществ, которые могут находиться в воздухе, тоже дают эту реакцию.

4.10. Хлоралгидрат



Хлоралгидрат $\text{Cl}_3\text{C}-(\text{OH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, или $\text{Cl}_3\text{C}-\text{CHO} \cdot \text{H}_2\text{O}$, — бесцветные кристаллы или мелкокристаллический порошок с характерным острым запахом и слегка горьковатым вкусом, растворяется в воде, спирте этиловом, эфире диэтиловом и хлороформе. Хлоралгидрат гигроскопичен и медленно улетучивается на воздухе.

Применение. Действие на организм. Ранее хлоралгидрат применялся в медицине как успокаивающее, снотворное и анальгезирующее средство. В больших дозах хлоралгидрат может вызывать отравление. По токсическому действию хлоралгидрат близок к хлороформу. Он применялся при психических возбуждениях и как противосудорожное средство при столбняке, эклампсии и при других заболеваниях. В определенных дозах хлоралгидрат применялся как снотворное средство.

Метаболизм. Хлоралгидрат быстро всасывается в кровь из пищевого канала. В организме он подвергается метаболизму. Метаболитами хлоралгидрата являются трихлорэтанол и кислота трихлоруксусная. Считают, что токсическое действие хлоралгидрата на организм объясняется образованием трихлорэтанола. Кислота трихлоруксусная в организме может образовываться двумя путями: непосредственно из хлоралгидрата и из трихлорэтанола. Трихлорэтанол из организма выделяется с мочой в виде глюкуронида. После смерти, наступившей в результате отравления хлоралгидратом, определенное количество его в неизмененном виде можно обнаружить в печени и желудке.

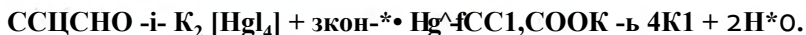
4.10.1. Обнаружение хлоралгидрата химическими методами

Хлоралгидрат дает все реакции, которые в химико-токсикологическом анализе применяются для обнаружения хлороформа. Это объясняется тем, что применяемые в химико-токсикологическом анализе реакции на хлороформ производятся в присутствии щелочи, под влиянием которой хлоралгидрат разлагается с выделением хлороформа:



Для отличия хлоралгидрата от хлороформа может быть использована реакция с реактивом Несслера. Эту реакцию дает хлоралгидрат, содержащий альдегидную группу. Не дает этой реакции хлороформ.

Реакция с реактивом Несслера. При взаимодействии хлоралгидрата с реактивом Несслера выделяется свободная ртуть:

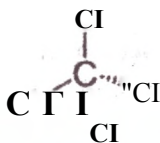


Эту реакцию не дают хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и хлористый этилен. С реактивом Несслера дают реакцию альдегиды и некоторые другие восстанавливающие вещества.

Отличие хлоралгидрата от хлороформа. Кроме реакции с реактивом Несслера для отличия хлоралгидрата от хлороформа может быть использована следующая проба: дистиллят, полученный после перегонки ядовитых веществ с водяным паром, проверяют на наличие хлорпроизводных углеводов с помощью реакций на хлороформ. При наличии хлорпроизводных часть дистиллята 2—3 раза взбалтывают с новыми порциями эфира диэтилового (по 5 мл). Эфирные вытяжки соединяют и фильтруют через сухой фильтр. Фильтрат собирают в фарфоровую чашку и выпаривают эфир диэтиловый при комнатной температуре. Если в дистилляте был хлороформ, то при выпаривании эфира диэтилового он улетучивается вместе с этим растворителем. При наличии хлоралгидрата в дистилляте после выпаривания эфирной вытяжки он остае'з'ся в фарфоровой чашке. Для подтверждения наличия хлоралгидрата в остатке к нему прибавляют 5—7 капель воды. Полученный раствор подвергают исследованию на наличие хлоралгидрата при помощи описанных выше реакций (реакция Фудживара, реакция образования изонитрила, реакция с реактивом Фелинга и др.).

Предварительная проба на хлоралгидрат в моче. Для этой цели применяют описанную выше предварительную пробу, основанную на реакции Фудживара.

4.11. Углерод четырех хлористый



Углерод четыреххлористый (углерода тетрахлорид) CCl_4 — прозрачная жидкость со своеобразным запахом (т. кип. $75\text{—}77^\circ\text{C}$). Он смешивается в любых соотношениях с ацетоном, бензолом, бензином, сероуглеродом и другими органическими растворителями. В воде при 20°C растворяется около 0.1 %. Углерода тетрахлорид широко применяется в промышленности как растворитель жиров, смол, каучука. Он используется как консервант при обработке меха, а также применяется для удаления

жирных пятен из одежды. Углерода тетрахлорид входит в состав жидкостей для наполнения огнетушителей. Тяжелые пары углерода тетрахлорида нарушают контакт горящих предметов с кислородом воздуха. Это приводит к прекращению процесса горения. Однако при высокой температуре в результате разложения углерода тетрахлорида могут образовываться фосген и другие ядовитые вещества, вызывающие отравление. Углерода тетрахлорид применяется в ветеринарии в качестве противоглистного средства.

Углерода тетрахлорид поступает в организм при вдыхании его паров, а также может поступать через неповрежденную кожу и пищевой канал. Углерода тетрахлорид неравномерно распределяется в организме. Количество его в ткани, богатой жирами, в несколько раз больше, чем в крови. Содержание углерода тетрахлорида в печени и в костном мозгу значительно выше, чем в легких. В эритроцитах крови трупов содержание углерода тетрахлорида примерно в 2 раза больше, чем в плазме. Он обладает наркотическим действием, поражает центральную нервную систему. Поступление в организм больших его доз вызывает тяжелые дистрофические изменения в печени, почках, сердце и в других органах. Смертельная доза углерода тетрахлорида составляет 30—60 мл.

Метаболизм. Углерода тетрахлорид быстро выделяется из организма. Уже через 48 ч после поступления в организм его нельзя обнаружить в выдыхаемом воздухе. Его метаболитами являются хлороформ и углерода(IV) оксид.

4.11.1. Обнаружение углерода тетрахлорида химическими методами

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения углерода тетрахлорида CCl_4 в дистиллятах применяют ряд реакций, большинство которых дают и другие хлорпроизводные углеводородов.

Реакция отщепления хлора. Углерода тетрахлорид можно обнаружить по наличию в его молекуле атомов хлора. Выполнение этой реакции описано выше. Реакция Фудживара. При нагревании CCl_4 с пиридином в присутствии щелочи появляется красная окраска.

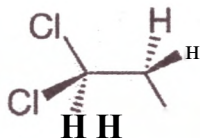
л»• акция образования изонитрила. Углерода тетрахлорид при ншимодействии с анилином образует изонитрил, имеющий неприятный запах.

Реакция с резорцином. При нагревании CCl_4 с резорцином в присутствии щелочи появляется розовая или малиново-красная окраска.

Реакция с 2,7-диоксинафталином. Для обнаружения углерода тетрахлорида в дистиллятах, а также в различных технических жидкостях, содержащих указанный препарат, проводят реакцию с 2,7-диоксинафталином, при которой появляется светло-бурая окраска, переходящая в зелено-желтую.

При этой реакции хлороформ дает темно-красную окраску.

4.12. Дихлорэтан



Известны два изомера дихлорэтана ($C_2H_4Cl_2$): 1,1-дихлорэтан и 1,2-дихлорэтан.

1.1- Дихлорэтан (этилиден хлористый) CH_3CHCl_2 — бесцветная жидкость (плотность 1.189 г/см³ при 10 °С), кипящая при температуре 58 °С. 1,2-Дихлорэтан (этилен хлористый) $Cl-CH_2-CH_2-Cl$ — жидкость (плотность 1.252 г/см³ при 20 °С), кипящая при температуре 83.7 °С. В промышленности 1,2-дихлорэтан более широко используется, чем 1.1- дихлорэтан.

1.2- Дихлорэтан слабо растворяется в воде, хорошо растворяется в большинстве органических растворителей. Он стоек к действию кислот и щелочей. Воспламеняется с трудом. Технический 1.2-дихлорэтан содержит примесь трихлорэтилена $Cl-CH=CCl_2$.

Применение. Действие на организм. 1,2-Дихлорэтан является более токсичным, чем 1,1-дихлорэтан. В промышленности 1,2-дихлорэтан используется как растворитель жиров, восков, смол, парафинов и других веществ,- Его применяют и в химических лабораториях для экстракции многих органических веществ из водных растворов. 1,2-Дихлорэтан используется для извлечения

жира из шерсти животных, для химчистки одежды. Пары 1,2-дихлорэтана проникают в организм через дыхательные пути. Этот препарат в жидком состоянии может проникать в организм через неповрежденную кожу. Известны случаи отравления 1,2-дихлорэтаном, ошибочно принятым внутрь вместо спиртных напитков. Картина отравления 1,2-дихлорэтаном подобна картине отравления углерода тетрахлоридом. 1,2-Дихлорэтан вызывает поражение центральной нервной системы, печени, почек и сердечной мышцы.

После приема токсической дозы 1,2-дихлорэтана внутрь наблюдаются рвота, понос, боли в области печени, вздутие живота, уремия. 15—50 мл 1,2-дихлорэтана в большинстве случаев вызывают смерть. В литературе имеются сведения о том, что 1,2-дихлорэтан оказывает канцерогенное и мутагенное действие на организм (Р. Лудевиг и К. Лос, 1983).

Выделение дихлорэтана из биологического материала. Выделение дихлорэтана из биологического материала производится путем перегонки с водяным паром. На исследование берут первые порции дистиллята. В тех случаях, когда имеются специальные указания провести исследование биологического материала на наличие 1,2-дихлорэтана, получают около 300 мл дистиллята, который подвергают повторной перегонке и собирают первые 200 мл дистиллята. Этот дистиллят дважды подвергают перегонке с дефлегматором. Последний дистиллят (объемом 10 мл), полученный при отгонке жидкости с дефлегматором, подвергают исследованию на наличие 1,2-дихлорэтана.

4.12.1. Обнаружение 1, 2-дихлорэтана химическими методами

В химико-токсикологическом анализе для обнаружения дихлорэтана (1,2-дихлорэтана) $C1-CH_2-CH_2-C1$ применяют ряд реакций, которые дают и другие хлорпроизводные углеводов. Кроме общих реакций на хлорпроизводные углеводов для обнаружения 1,2-дихлорэтана используются и некоторые специфические реакции.

Реакция Фудживара. При нагревании 1,2-дихлорэтана с пиридином в присутствии щелочи появляется красная окраска. Выполнение этой реакции производится так, как указано выше.

Реакции отщепления атомов хлора. При нагревании дихлоридов со щелочью отщепляются атомы хлора, которые можно обнаружить при помощи реакции с серебром нитратом. Однако отщепление атомов хлора от молекул 1,2-дихлорэтана при нагревании с водным раствором щелочи происходит труднее, чем от молекул хлороформа, хлоралгидрата и др.

В. А. Назаренко и М. Б. Лапкина (1952) показали, что значительно легче отщепляются атомы хлора от молекул дихлорэтана, если нагреть его с раствором щелочи или натрия карбоната под давлением (в запаянной ампуле):



При наличии в пробе дихлорэтана содержимое ампулы с серебром нитратом в азотнокислой среде образует белый творожистый осадок серебра хлорида.

Эту реакцию дают хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, 1,1-дихлорэтан (хлористый этилиден $\text{CH}_2=\text{CHCl}_2$) и др.

Реакция образования этиленгликоля и обнаружение его после перевода в формальдегид. Эта реакция основана на том, что при нагревании дихлорэтана с раствором натрия карбоната в запаянной ампуле образуется этиленгликоль (см. выше).

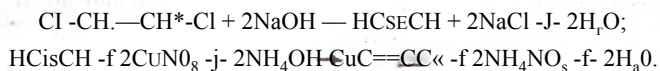
При взаимодействии этиленгликоля с калия периодатом KIO_4 образуется формальдегид:



Формальдегид, который образуется при указанной реакции, определяют при помощи реакций с кислотой хромотроповой или фуксинсернистой.

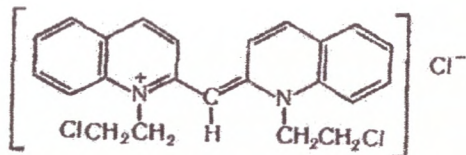
Не дают этой реакции хлороформ, хлоралгидрат, углерода тетрахлорид, 1,1-дихлорэтан и др.

Реакция образования меди(I) ацетиленида. При нагревании 1,2-дихлорэтана в запаянной ампуле с раствором натрия гидроксида образуется ацетилен, который при взаимодействии с солями меди(I) дает меди(I) ацетиленид (медь ацетиленистую), имеющий розовую или вишнево-красную окраску:



Не дают этой реакции хлороформ, хлоралгидрат и углерода тетрахлорид.

Реакция с хинолином. Для обнаружения 1,2-дихлорэтана в технических жидкостях применяют реакцию с хинолином. При нагревании дихлорэтана с хинолином образуется цианиновый краситель;



Кроме 1,2-дихлорэтана при нагревании с хинолином дают окраску этил хлористый, бромистый и йодистый. Не дают окраски хлороформ, хлоралгидрат, углерода тетрахлорид, 1,1-дихлорэтан (этилиден хлористый) и др.

Для отличия 1,2-дихлорэтана от х-лороформа, хлоралгидрата и углерода тетрахлорида могут быть использованы изонитрильная реакция, реакции с резорцином и реактивом Фелинга. Этих реакций 1,2-дихлорэтан не дает.

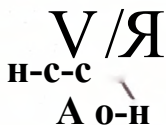
4.13. Реакции, позволяющие отличить хлорпроизводные друг от друга

Выше описаны реакции, при помощи которых можно обнаружить хлороформ, хлоралгидрат, углерода тетрахлорид и 1,2-дихлорэтан. Некоторые из этих реакций являются общими для обнаружения всех перечисленных препаратов. Однако эти препараты отличаются друг от друга тем, что каждый из них дает отдельные реакции, которых не дают другие препараты (табл. 4). Пользуясь указанными свойствами отдельных препаратов, их можно отличить друг от друга.

| I In шипим репкциM | Исследуемые вещества | | | |
|--|----------------------|-------------------|-------------------------|------------|
| | хлоро- форм | Хлорал- гидрат | углерода тетрахлорид | Дихлорэтан |
| Г.ли» ним (шцсшюмия «пора | + | + | + | + |
| Реакции Фудживара | + | + | + | + |
| Реакции образования и ioiнгфида | + | + | + | - |
| Г. и. щим с резорцином | + | + | + | - |
| IYнмций с реактивом Фсинмга | + | + | | |
| Реакции с реактивом I Поелера | - | + | - | - |
| Реакция с образования тиленгликоля | - | - | - | + |
| Реакция образования меди(I) ацетиленида | - | - | - | + |
| Реакция с хинолином | - | - | - | + |
| Реакция с 2,7- диоксинафталином | + | - | + | - |

Примечание. Знаком плюс (+) обозначены положительные результаты реакций, знаком минус (—) отрицательные результаты реакций.

4.14. Кислота уксусная



Безводная кислота уксусная (ледяная) CH_3COOH представляет собой бесцветную гигроскопическую жидкость или бесцветные кристаллы с резким запахом. Она смешивается с водой, спиртом этиловым и эфиром диэтиловым во всех соотношениях. Эта кислота перегоняется с водяным паром.

Применение. Действие на организм. Кислота уксусная применяется для синтеза красителей, получения ацетата целлюлозы, ацетона и многих других веществ. В виде уксуса и эссенции уксусной она применяется в пищевой промышленности и в быту для приготовления пищи. Отмечены случаи отравления кислотой уксусной (главным образом эссенцией уксусной), принятой внутрь. 10—20 г эссенции уксусной или 200—300 мл уксуса является смертельной дозой. Кислота уксусная оказывает действие на кровь и почки. При контакте с кожей кислота уксусная ледяная вызывает ожоги и образование пузырьков.

Метаболизм. Метаболитом кислоты уксусной является ацетальдегид, превращающийся частично в спирт этиловый и частично разлагающийся с образованием углерода(IV) оксида и воды.

Кислота уксусная относится к веществам, изолируемым из объектов перегонкой с водяным паром. В отличие от других веществ этой группы кислоту уксусную отгоняют из объектов биологического происхождения, подкисленных 10 % раствором кислоты серной или фосфорной.

Перегонку кислоты уксусной производят до отрицательной реакции дистиллята на наличие этой кислоты. Ввиду ее летучести дистиллят собирают в сосуд, содержащий 0.1 М раствор натрия гидроксида. В дистилляте ацетат-ионы определяют при помощи перечисленных ниже реакций

4.14.1. Обнаружение кислоты уксусной химическими методами

Реакция с железа(III) хлоридом. От прибавления хлорида железа (III) к ацетат-ионам появляется красная окраска, обусловленная образованием железа ацетата основного:



При нагревании окрашенного раствора происходит гидролиз, в результате которого выпадает бурый осадок гидроксида железа(III).

Предел обнаружения: 1.25 мг ацетат-ионов в 1 мл дистиллята.

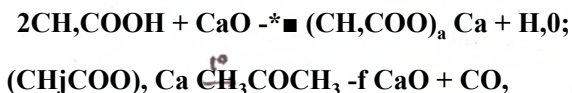
Реакция с лантана нитратом и йодом. При взаимодействии ацетат-ионов с лантана нитратом $\text{La}(\text{NO}_3)_3$ в присутствии йода и

аммиаки раствор приобретает темно-синюю окраску или выпадает белого же цвета осадок. Появление этой окраски или осадка обусловлено адсорбцией йода лантана ацетата основным. Подобную окраску дают и пропионаты.

11 редел обнаружения: 500 мкг ацетат-ионов в 1 мл.

>ЮП реакции мешают сульфаты, фосфаты и катионы, дающие с аммиаком осадки.

Реакция образования индиго. При нагревании уксусной кислоты и ни ацетатов с солями кальция образуется ацетон:

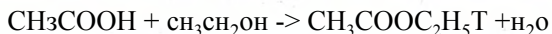


Образовавшийся ацетон в присутствии щелочей взаимодействует с о-нитробензальдегидом. При этом образуется ряд промежуточных продуктов. Конечным продуктом реакции является индиго. Уравнение этой реакции приведено выше.

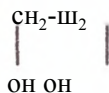
Для выполнения данного испытания около половины дистиллята вносят в пробирку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют смесь равных количеств кальция оксида и кальция карбоната. Отверстие пробирки накрывают фильтровальной бумагой, смоченной свежей 10% отовленным раствором I в 5% о-нитробензальдегида в 5%-%м растворе натрия гипосульфита. Пробирку нагревают на пламени газовой горелки до прокалывания ее содержимого. При наличии ацетат-ионов в исследуемом растворе на бумаге, пропитанной раствором о-нитробензальдегида, появляется синее пятно (окраска индиго).

Эту реакцию дают соединения, при гидролизе которых образуется группа $\text{CH}_3\text{CO}-$. К таким соединениям относятся диацетил и др.

Реакция образования эфира уксусно-этилового. При нагревании ацетатов со спиртом этиловым в присутствии кислоты серной концентрированной образуется эфир уксусноэтиловый (этилацетат), обнаруживаемый по специфическому запаху этил ацетата. Химизм реакции:



4.15. Этиленгликоль



Этиленгликоль (НО—СН₂—СН₂—ОН) является одним из представителей двухатомных спиртов, имеющих токсикологическое значение. Это бесцветная маслянистая жидкость (т. кип. 197°С) сладковатого вкуса. Этиленгликоль смешивается с водой во всех соотношениях, плохо растворяется в диэтиловом эфире, хорошо — в этиловом спирте. Этиленгликоль перегоняется с водяным паром.

Применение. Действие на организм. Этиленгликоль используется в технике в качестве смазки для шарикоподшипников и особенно в качестве антифриза (смеси жидкостей, применяемой для предотвращения замерзания воды, охлаждающей моторы автомобилей). Технический этиленгликоль иногда подкрашивают в винно-красный или другой цвет. Этиленгликоль может поступать в организм через пищевой канал и кожу. В связи с малой летучестью этиленгликоля только незначительные количества его могут поступать в организм с вдыхаемым воздухом. После поступления этиленгликоля в организм он действует как сосудистый и протоплазматический яд, подавляющий окислительные процессы и вызывающий дегенеративные изменения сосудов.

Метаболизм. Метаболизм этиленгликоля является сложным. Основной путь метаболизма этого препарата состоит в том, что он окисляется до альдегида гликолевой кислоты НО—СН₂—СНО, который дальше окисляется до гликолевой кислоты НО—СН₂—СООН, разлагающейся на оксид углерода (IV) и муравьиную кислоту. Часть этиленгликоля в организме превращается в щавелевую кислоту, которая может быть причиной повреждения почек в результате отложения оксалата а почечных канальцах. Остальные метаболиты и часть неизмененного этиленгликоля выделяется из организма с мочой.

Выделение этиленгликоля из биологического материала. Метод выделения этиленгликоля из объектов химико-токсикологического анализа предложен М. Б. Лапкиной и В. А. Назаренко. Этот метод основан на использовании бензола как селективного переносчика

этиленгликоля из объектов в дистиллят. Бензол совместно с парами этиленгликоля и небольшим количеством водяного пара переносится в дистиллят. Вода, которая перегоняется при этом, практически содержит весь этиленгликоль.

На исследование берут печень трупа, в которой после отравления содержится больше этиленгликоля, чем в других органах. При острых отравлениях этиленгликолем исследованию подвергают и желудок с содержимым. Методика изолирования этиленгликоля из биологического материала описана ниже. Для изолирования этиленгликоля пользуются аппаратом, представленным на рис. 5.

К 10 г печени или содержимого желудка прибавляют 5 г кристаллической щавелевой кислоты, смесь растирают до получения тонкой кашицы, переносят в круглодонную колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 50 мл бензола. Колбу закрывают вертикально поставленным холодильником 3, снабженным приспособлением 2 для улавливания воды. Затем колбу устанавливают на водяную баню и нагревают. Пары бензола и увлекаемые им вода и этиленгликоль конденсируются в холодильнике и попадают в специальное приспособление. Поскольку в этом приспособлении (насадке) бензол (плотностью 0,879) находится сверху воды, он стекает в колбу. Вода и находящийся в ней этиленгликоль остаются в насадке. После окончания отгонки разбирают прибор и пипеткой из насадки отбирают необходимое для анализа количество жидкости.

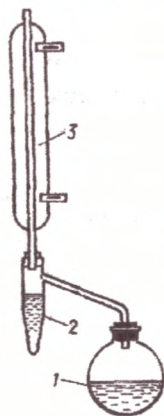
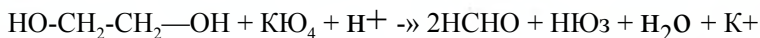


Рис. 5. Аппарат для изолирования этиленгликоля

4.15.1. Обнаружение этиленгликоля химическими методами

Для обнаружения этиленгликоля применяют цветные и микрокристаллоскопические реакции.

Реакция окисления этиленгликоля перйодатом и обнаружение образовавшегося формальдегида. Эта реакция основана на окислении этиленгликоля перйодатом натрия или калия, В результате указанной реакции образуется формальдегид, который можно обнаружить при помощи фуксинсернистой кислоты:

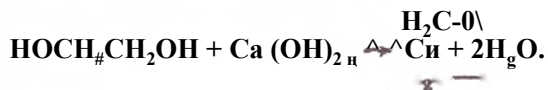


При выполнении этой реакции избыток ионов йодата и перйодата связывают раствором сернистой кислоты, а затем прибавляют фуксинсернистую кислоту. Реакция формальдегида с фуксинсернистой кислотой описана выше (см. 4.2.1.).

При наличии этиленгликоля через 3—20 мин появляется красно-фиолетовая или розовая окраска.

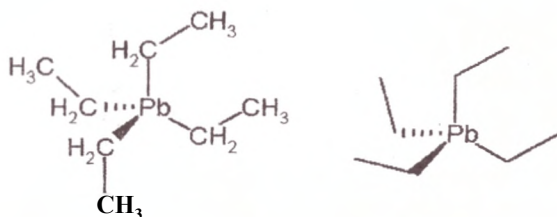
Окисление этиленгликоля кислотой азотной и обнаружение кислоты щавелевой. При многократном выпаривании этиленгликоля с кислотой азотной образуется кислота щавелевая, которая с солями кальция образует кристаллы кальция оксалата, имеющие характерную форму. Эти кристаллы в ряде случаев появляются через 2—3 суток.

Реакция с меди(II) сульфатом. От прибавления меди(II) сульфата и щелочи к этиленгликолю образуется соединение, имеющее синюю окраску:



Эту реакцию применяют для исследования этиленгликоля в технических жидкостях.

4.16. Тетраэтилсвинец



Тетраэтилсвинец (ТЭС) $(C_2H_5)_4Pb$ — прозрачная бесцветная жидкость (т. кип. 195—200°C с разложением), имеющая раздражающий запах. Очень разбавленные растворы ТЭС имеют приятный фруктовый запах. ТЭС почти нерастворим в воде, легко растворяется в бензине, хлороформе, спирте этиловом, эфире диэтиловом и в ряде других органических растворителей. Он так же хорошо растворяется в жирах и маслах. ТЭС перегоняется с водяным паром. Он горит на воздухе, образуя желтовато-белый дым. ТЭС разлагается под влиянием высокой температуры, солнечных, ультрафиолетовых и рентгеновских лучей. Он начинает разлагаться при 135°C, а при 400°C разлагается со взрывом. Под влиянием кислот и галогенов ТЭС разлагается с образованием триэтил- и диэтилпроизводных свинца, а при дальнейшем разложении образуются неорганические соли свинца.

Применение. Действие на организм. ТЭС составляет свыше 50 % так называемой этиловой жидкости, которую прибавляют к бензину или керосину как антидетонатор. Бензин и керосин, к которым прибавлен ТЭС (этиловая жидкость), называются этилированными. Жидкость, применяемую для этилирования бензина или керосина, подкрашивают в красный, оранжевый или синий цвет. ТЭС, этиловая жидкость, этилированные бензин и керосин являются токсичными. ТЭС и содержащие его жидкости вызывают отравление после поступления их в организм с вдыхаемым воздухом или через неповрежденную кожу. Наблюдается расстройство центральной нервной системы: появляется головная боль, состояние возбуждения, бессонница, расстройство зрения, судороги. Смерть наступает в течение первых 2-5 суток. Если смерть не наступила, то в дальнейшем развиваются признаки хронического отравления свинцом.

4.16.1. Изолирование ТЭС из биологического материала.

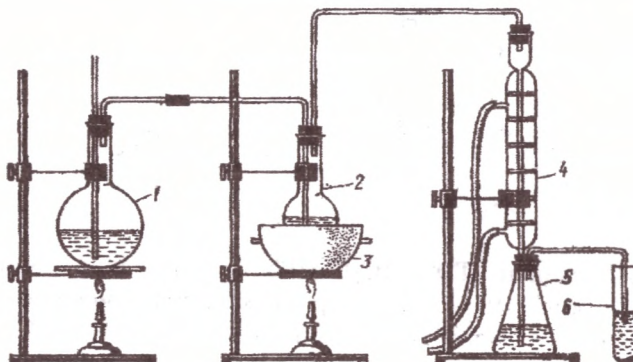
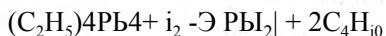


Рис. 4. Аппарат для обнаружения тетраэтилсвинца:

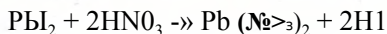
- 1-парообразователь; 2 — колба для исследуемых объектов;
 3 — водяная баня; 4 — холодильник; 5 — приемник для дистиллята;
 6 — уловитель паров тетраэтилсвинца.

Органы трупов, подлежащие исследованию на наличие ТЭС, измельчают и вносят в колбу аппарата для перегонки ядовитых веществ с водяным паром, (рис. 4). Дистиллят собирают в приемник и уловитель, в которые вносят по 30 мл насыщенного спиртового раствора йода. Затем производят перегонку ТЭС с водяным паром, собирая 50—100 мл дистиллята.

После окончания перегонки ТЭС с водяным паром содержимое приемника и уловителя соединяют и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. При этом ТЭС разлагается раствором йода:



После отстаивания жидкости в течение 30 мин ее переносят в фарфоровую чашку и на водяной бане выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 50%-м растворе азотной кислоты. Полученный раствор снова выпаривают досуха. При этом образуется нитрат свинца:



Сухой остаток, содержащий свинца нитрат, растворяют в воде и исследуют на наличие ионов свинца.

Описанный метод позволяет выделить 0.3 мг ТЭС из 100 г биологического материала. Исследование биологического материала на наличие ТЭС производят сразу же после получения соответствующих объектов. Не обнаружив ТЭС в биологическом материале его подвергают исследованию на наличие продуктов разложения этого препарата. С этой целью содержимое колбы, из которой производилась отгонка ТЭС, вносят в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане почти досуха. Оставшийся при этом биологический материал разрушают смесью серной к азотной кислот, а затем минерализат исследуют на наличие ионов свинца (см. гл. 13).

При исследовании пищевых продуктов растительного происхождения и одежды на наличие ТЭС из этих объектов его изолируют путем настаивания с органическими растворителями.

4.16. 2. Обнаружение ионов свинца химическими методами

Для обнаружения ионов свинца, образующихся в результате разложения ТЭС, применяют реакции с калия йодидом, калия хроматом, сероводородной водой и др. Выполнение этих реакций описано ниже (см. гл. 13).

Обнаружение ТЭС в нефтепродуктах. Обнаружение ТЭС в нефтепродуктах основано на том, что при облучении этих продуктов УФ-лучами происходит разложение ТЭС. Образовавшиеся при этом ионы свинца определяют при помощи дитизона и других реакций на свинец (см. гл. 13).

При испытании с дитизоном на фильтровальную бумагу наносят 1—2 капли исследуемого нефтепродукта. В течение 30—40 с бумагу облучают УФ-лучами. Затем на бумагу наносят каплю свежеприготовленного 0.1 % раствора дитизона в хлороформе.

В присутствии ТЭС на бумаге появляется темно-красное пятно свинца дитизоната. При отсутствии соединений свинца бумага остается зеленой.

Если бензин или керосин сильно окрашены, то их предварительно обесцвечивают взбалтыванием с активированным углем.

4.17. Методика проведения экспертного исследования на вещества, изолируемые с водяным паром, используемая в химико-токсикологических лабораториях ЦСМ МЗ РК

(Методические рекомендации подготовлены сотрудниками РГКП «Центр судебной медицины» МЗ РК, химико-токсикологический отдел, составитель: Жуматаева Г.С.).

Согласно правил организации и производства судебно-медицинской экспертизы из токсикологически важных веществ данной группы обязательными к исследованию относятся: синильная кислота и её соединения, метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый, амиловый спирты, формальдегид, хлороформ, углерод четырёххлористый, дихлорэтан, ацетон

При проведении химико-токсикологического анализа эксперт может использовать любые из описанных методик исследования в зависимости от наименований представленных образцов их количества, с учётом фазы распределения искомого вещества.

1. Предварительная проба на метиловый и этиловый спирты в моче и крови.

В моче и крови метиловый спирт можно обнаружить при помощи описанной ниже предварительной пробы. К 1 мл мочи прибавляют 1 мл 10 % раствора дихромата калия в 50% растворе серной кислоты. Появление зеленой окраски указывает на наличие метилового и этилового спиртов в крови и моче. При наличии 150 мг % этих спиртов в моче окраска появляется в течение 10 сек. а при количествах, превышающих 75 мг %, — в течение 45 сек.

Поскольку такую реакцию дают некоторые другие спирты и соединения, способные окисляться дихроматом калия, положительные результаты этой реакции необходимо подтвердить другими предварительными пробами.

2. Предварительное газохроматографическое исследование.

В качестве предварительной пробы, необходимо провести газохроматографическое исследование непосредственно из объектов исследования.

Сущность метода заключается, в исследовании парогазовой фазы, образующейся в герметично закрытых сосудах в результате повышения температуры при наличии легко летучих соединений.

Обязательной является предварительная стандартизация оборудования с помощью стандартных веществ, парогазовые

пробы которых протестированы в тех же условиях, что и исследуемые образцы

Стандарты. Растворы уксусного альдегида, этилового спирта, ацетона, хлороформа, дихлорэтана, а также метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового, бутилового, изоамилового, амилового спиртов, содержащие искомые соединения в концентрациях 0,5 мг/л.

ВНИМАНИЕ: Раствор формальдегида. Разбавить 1 мл свободного от метанола водного раствора формальдегида (340—3Х0 г/кг) до 1 л очищенной водой.

Приборы и посуда. Газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором, колонка насадочная или капиллярная. Водяная баня. Флаконы с резиновыми пробками и фиксаторами. Газоплотный шприц.

Условия газохроматографического исследования: хроматограф: Температура колонки, испарителя, расход газов-носителей гелия, воздуха, водорода, время анализа устанавливается в зависимости от чипа колонки.

Ход анализа.

В пенициллиновые флаконы помещают 2 мл биологической жидкости, (или 5 г средней пробы гомогенизата ткани органа). Флакон закрывают резиновой пробкой, пробку фиксируют к горловине флакона.

Флакон помещают в предварительно разогретую водяную баню с температурой 80°C на пять минут, предварительно нагретым до 50°C шприцем отбирают 2 мл (для насадочной колонки) или 100 мкл (для капиллярной колонки) парогазовой фазы и вводят в испаритель газового хроматографа.

Оценка результатов. При отсутствии на полученных хроматограммах пиков, по времени удерживания идентичных пикам стандартных искомым веществ, даётся заключение о необнаружении в пробе уксусного альдегида, этилового спирта, ацетона, хлороформа, дихлорэтана, формальдегида, а также метилового, этилового, изопропилового, пропилового, изобутилового, бутилового, изоамилового, амилового спиртов.

При обнаружении пиков, идентичных по времени удерживания пикам указанных выше веществ, необходимо провести дальнейшее исследование.

Глава 7.

ГРУППА ЯДОВИТЫХ ВЕЩЕСТВ, ИЗОЛИРУЕМЫХ ИЗ БИОЛОГИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА МЕТОДАМИ ЭКСТРАКЦИИ И СОРБЦИИ

В настоящее время наиболее многочисленную группу ядовитых веществ составляют алкалоиды, их синтетические аналоги, барбитураты и другие вещества, обладающие кислотными свойствами, для изолирования которых из биологического материала применяют этиловый спирт или воду, подкисленные или подщелоченные соответствующими кислотами или щелочами.

На первом этапе развития судебной (токсикологической) химии основными объектами исследования были органы трупов лиц, отравленных «металлическими ядами» и препаратами, полученными из ядовитых растений (настойками, отварами, экстрактами и др.). Химический состав этих препаратов долгое время был не изучен.

В 1806 г. Ф. Сертюнер из опийного мака получил морфин, который был первым алкалоидом, выделенным из растений в чистом виде. Затем в первой половине XIX ст. из растений были выделены и другие алкалоиды (хинин, никотин, атропин, аконитин, теобромин, гармин и др.). С этого времени начинается разработка методов выделения алкалоидов из органов и тканей трупов.

1. Обзор методов выделения группы ядовитых веществ, изолируемых из биологического материала методами экстракции и сорбции

Первым методом предложенный для целей химико-токсикологического анализа на данную группу ядовитых веществ был метод выделения морфина из трупного материала, путем кипячение с водой предложенный Лассаном в 1823 г.

Метод изолирования алкалоидов из биологического материала подкисленным спиртом в 1851 г. впервые предложил Ж.С. Стас. Позже в 1856 г Ф. Отто предложил способ очистки спиртовых вытяжек, полученных по методу Стаса. Метод Стаса, модифицированный Ф. Отто, в литературе получил название *метод Стаса—Отто*. Все последующие методы, разработанные в разные

Методы и методики с учеными проводились на примерах алкалоидов. В данной главе методы химико-токсикологического анализа ядовитых соединений, большей частью являются общими методами. В связи с этим объекты исследования принято называть «лекарственными» ядами, а природные алкалоиды и их синтетические аналоги по отношению к ним и другие.

Методом подкисленной щавелевой кислотой, для изолирования алкалоидов из пищевых продуктов растительного происхождения в 1841 г. применили М. Д. Швайкова и А. В. Степанов. В 1949 г. А. А. Митин использовала принцип метода М. Д. Швайковой и А. В. Степанова для изолирования алкалоидов из органов трупов водой, щипов пенном щавелевой кислотой. В совершенствование методов и нитрование подкисленной водой большой вклад внесли многие химики, в т. ч. Уэсли и Эрдман в 1861 г. применившие воду, подкисленную соляной кислотой; Г. Драисдорф в 1865 г. предложивший метод, изолирования алкалоидов из биологического материала в теплой водой, подкисленной серной кислотой. Согласно предложенной методике алкалоиды экстрагируют последовательно, вначале из кислой затем из щелочной вытяжки. Экстракты исследуют на наличие теобромину, наркотина, папаверина, бруцина и других алкалоидов. В дальнейшем развитие методов изолирования алкалоидов большой вклад внесли группа советских ученых В. Ф. Крамаренко, М. Д. Швайкова, А. А. Васильева и др.

1.1. Изолирование алкалоидов спиртом (Метод Стаса — Отто)

Метод Стаса — Отто на протяжении многих десятилетий подвергался различным модификациям. Эти модификации касаются: взятия навески, выбора кислот и щелочей, применяемых при выделении алкалоидов из биологического материала, способов очистки вытяжек от примесей, и т. д. Для подкисления этилового спирта вместо щавелевой кислоты предложены винная, серная, соляная и уксусная кислоты. Для подщелачивания алкалоидных вытяжек, из которых экстрагируют алкалоиды, предложены гидроксид натрия и гидроксид бария. Вместо диэтилового эфира

для экстракции алкалоидов из подщелоченных вытяжек предложены хлороформ, бензол, амиловый спирт и другие несмешивающиеся с водой органические растворители.

1.2. Изолирование алкалоидов подкисленной водой (метод А.А. Васильевой)

Подкисленная вода для изолирования алкалоидов из биологического материала, ввиду доступности, экономичности, безвредности предложенные Усляр и Эрдман в 1861 г нашел широкое применение на практике химико-токсикологического анализа. В качестве подкисляющего агента предлагались серная, фосфорная, винная, уксусная и другие кислоты.

Согласно методу А.А. Васильевой, трупный материал измельчают и заливают водой, подкисленной щавелевой кислотой. Вытяжку процеживают через марлю. Процеженную кислую водную вытяжку взбалтывают с хлороформом, который отделяют от водной фазы. После этого кислую водную вытяжку подщелачивают и взбалтывают с хлороформом. В хлороформной вытяжке определяют наличие алкалоидов.

Первые методы изолирования ядовитых веществ из биологического материала подкисленным этиловым спиртом и подкисленной водой, предложенные вначале второй половины XIX ст., применялись только для выделения алкалоидов. Начиная с конца XIX ст. в медицинскую практику все больше начали внедряться синтетические фармацевтические препараты, отдельные представители которых в ряде случаев были причиной отравлений. Для выделения этих синтетических препаратов из биологического материала специальные методы не разрабатывались, а применялись методы, ранее предложенные для исследования алкалоидов.

Все описанные выше методы выделения алкалоидов из биологического материала имеют ряд недостатков. Согласно этим методам, изолирование алкалоидов и синтетических азотсодержащих ядовитых веществ основного характера производилось без учета влияния рН экстрагирующих, жидкостей (подкисленного этилового спирта или подкисленной воды) на степень выделения исследуемых веществ из биологического материала. Не учитывалось влияние рН среды на экстракцию примесей из алкалоидных

вытяжек и на экстракцию алкалоидов и их синтетических аналогов из предварительно очищенных вытяжек. Выбор органических растворителей для экстракции примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, а также для экстракции алкалоидов и других веществ из вытяжек производился эмпирически (В.Ф.Крамаренко 1989 г).

13. Факторы, влияющие на изолирование алкалоидов и других азотистых оснований (синтетические лекарственные средства) из биологического материала

При анализе использования предложенных ранее методов выделения алкалоидов из биологического материала установлены влияние различных факторов на степень изолирования токсических веществ.

1. Одним из факторов, влияющие на степень изолирования алкалоидов при выделении их из биологического материала является значение рН

Рядом ученых - А.М. Петрунысина и М.Л. Петрунькин (1928), М.А. Лисицин (1931), Х.Ш. Казаков (1957) и другими показаны, что связывание алкалоидов с белками в организме происходит в зависимости от рН среды.

Белковые вещества, как производные аминокислот, являются амфотерными соединениями. В зависимости от рН среды они могут диссоциировать как кислоты и как основания. Следовательно, в живом организме имеются необходимые условия для взаимодействия белковых веществ с алкалоидами и с другими токсикантами. Установлены, что, при этих значениях рН вещества с основными свойствами связываются с белками при рН, находящемся выше их изоэлектрической точки, а вещества кислотного характера (например: салициловая кислота, препараты барбитуровой кислоты) могут связываться с белками ниже их изоэлектрической точки.

В. Ф. Крамаренко с сотрудниками установили, что соединения белковых веществ с большинством алкалоидов, их синтетических аналогов и других азотистых соединений основного характера разлагаются кислотами при рН=2...3. В связи с этим во всех методах, которые применяются в химико-токсикологическом анализе для изолирования алкалоидов и других азотистых осно-

ваний, в настоящее время экстрагирующие жидкости подкисляют до $pH = 2,5...3,0$.

2. Следующим фактором, влияющим на степень изолирования токсических веществ, природу и количества примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, является экстрагирующая жидкость.

К экстрагирующим, жидкостям, применяемым для изолирования ядовитых веществ из биологического материала, предъявляется ряд требований. Эти жидкости должны хорошо проникать в клетки и ткани биологического материала; разрушать связи между ядами и белковыми веществами в тканях; хорошо растворять соли ядовитых веществ, которые образуются в биологическом материале под влиянием кислот, входящих в состав экстрагирующих, жидкостей; растворять как можно меньшие количества примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки.

Способность экстрагирующих, жидкостей, применяемых для изолирования ядовитых веществ, проникать в ткани трупов, подлежащих исследованию на наличие ядов, зависит от содержимого клеток и тканей исследуемого биологического материала. Известно, что во внутриклеточной жидкости содержится около 50, а во внеклеточной — около 20 % воды. В мышцах находится 75—78, а в печени — 70—75 % воды. В связи с наличием большого количества воды в клетках и тканях органов трупов в эти клетки могут проникать вода и смешивающиеся с водой органические растворители. Проникновению в биологический материал органических растворителей, несмешивающихся с водой, препятствует вода, находящаяся в клетках и тканях органов трупов. Поэтому органические растворители, несмешивающиеся с водой, не пригодны или малоприспособны для изолирования токсических веществ из органов трупов. Они могут применяться для извлечения физиологически активных веществ из высушенного растительного материала и других объектов, содержащих незначительное количество влаги.

3. На степень изолирования алкалоидов и других азотистых соединений основного характера из биологического материала оказывает влияние природа кислоты, применяемой для подкисления воды и этилового спирта. В зависимости от природы кислоты,

содержащейся и экстрагирующей жидкости, ядовитые вещества, находящиеся в биологическом материале, превращаются в нем в гонимые кислоты. Чем лучше растворяются соли ядовитых веществ в экстрагирующей жидкости, тем легче изолируются эти яды биологическим материалом. Это можно показать на примере морфина. Цепочка морфина хорошо растворяется в воде (1:2,5). Хуже растворяется в воде тартрат (1:10), затем сульфат (1:21) и гидрохлорид (1:40) морфина. В этиловом спирте лучше растворяется гидрохлорид и ацетат морфина (1:100), чем сульфат и гидрохлорид (1:1000) этого алкалоида.

Исодинаковой растворимостью солей морфина в воде и этиловом спирте объясняется различная степень изолирования этого алкалоида из биологического материала указанными экстрагирующими жидкостями. При изолировании морфина водой, подкисленной серной кислотой, из биологического материала выделяются большие количества этого алкалоида, чем при изолировании его этиловым спиртом, подкисленным винной или сорной кислотой.

В некоторых источниках литературы указывается на непригодность минеральных кислот для подкисления воды и этилового спирта, применяемых для изолирования алкалоидов из биологического материала. Это мотивируется тем, что минеральные кислоты могут разлагать алкалоиды, являющиеся сложными эфирами, а также подвергать гидролизу белковые вещества, содержащиеся в биологическом материале, загрязняя алкалоидные вытяжки продуктами гидролиза белков (пептидами, аминокислотами и др.).

Известно, что при выделении алкалоидов и других токсических веществ из биологического материала его настаивают с подкисленной водой (при $\text{pH} = 2\text{--}3$) в течение двух-трех часов. Экспериментальные данные показывают, что за такое время не происходит гидролиз биологического материала и алкалоидов, являющихся сложными эфирами. Даже для частичного гидролиза белков требуются относительно жесткие условия (более высокая концентрация кислоты и длительное нагревание). Поэтому растворы разбавленных минеральных кислот, имеющие $\text{pH} = 2\text{--}3$, как и растворы органических кислот с таким же значением pH , могут применяться для изолирования алкалоидов (в том числе и сложных эфиров) из биологического материала.

Возникают определенные затруднения при выборе экстрагирующей жидкости для изолирования метаболитов из биологического материала. Большинство ядовитых веществ в организме подвергается биотрансформации. В результате этого ядовитые вещества, поступившие в организм, частично или полностью превращаются в их метаболиты. Поэтому для установления причин отравлений в ряде случаев необходимо производить обнаружение и количественное определение не только ядовитых веществ, но и их метаболитов (кокаин и экгонин, героин и 6- моноацетил морфин и морфин).

Растворимость большинства ядовитых веществ в подкисленной воде или в подкисленном этиловом спирте отличается от растворимости их метаболитов в указанных экстрагирующих жидкостях. Поэтому иногда трудно подобрать экстрагирующую жидкость, обеспечивающую совместное изолирование ядовитых веществ и их метаболитов из одной навески биологического материала. В этих случаях ряд авторов рекомендуют производить изолирование ядовитых веществ и их метаболитов из двух навесок биологического материала. Из одной навески изолируют ядовитое вещество, а из другой — метаболиты.

4. При изолировании ядовитых веществ подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом в вытяжки из биологического материала совместно с ядовитыми веществами переходят примеси белков, продуктов их гидролиза (пептидов, аминокислот), липидов и ряда других соединений.

Состав и количественное содержание примесей, переходящих в вытяжки, зависят от состава и степени гнилостного разложения биологического материала, от природы экстрагирующей жидкости, рН среды и от некоторых других факторов.

Известно, что в дистиллированной воде белковые вещества растворяются в незначительных количествах. От прибавления к воде кислот или оснований растворимость белковых веществ повышается. Таким образом, подкисление воды, применяемой для изолирования ядовитых веществ, способствует увеличению количества белковых веществ в вытяжках из биологического материала. Гидратация молекул белковых веществ также повышает их растворимость в воде. Гидратированные молекулы белковых веществ легче переходят в водные растворы, чем негидратированные.

И подкисленную воду переходят и отдельные аминокислоты, являющиеся продуктами гидролиза белковых веществ, в трупном спирте. С увеличением длины углеродной цепи в молекулах аминокислот растворимость их в воде понижается, а растворимость в этаноле и в спирте повышается. Поэтому в кислые водные вытяжки из биологического материала в основном переходят аминокислоты, имеющие относительно короткую цепь углеродных атомов, а в нейтральные спиртовые вытяжки наоборот.

Липиды, в виду их нерастворимости в воде, практически не переходят в кислые водные вытяжки из биологического материала. Однако в подкисленный этиловый спирт из биологического материала в основном переходят липиды, часть белковых веществ, некоторые аминокислоты и другие примеси.

К числу липидов относятся: жиры, жирные кислоты, воски, стероиды, простые спирты, фосфолипиды, липопротеиды, холестерин и ряд других веществ.

С небольшим исключением белковые вещества не растворяются в этаноле. Под влиянием этилового спирта и других органических растворителей, смешивающихся с водой (метиловый спирт, ацетон и др.), происходит денатурация белков. От прибавления этилового спирта к биологическому материалу понижается степень гидратации белковых веществ, уменьшается их растворимость.

Растворимость белковых веществ и их осаждение в значительной степени зависят от диэлектрической проницаемости растворителей. Диэлектрическая проницаемость этилового спирта ($D = 4$) ниже, чем у воды ($D = 80$). При понижении диэлектрической проницаемости растворителей силы притяжения между молекулами растворенных веществ возрастают. В результате этого под влиянием этилового спирта происходит агрегация молекул белковых веществ, понижается их растворимость и происходит выпадение в осадок (см. методы Стаса-Отто и Е.М. Саломатина).

Кроме природы растворителей, их диэлектрической проницаемости и рН среды на растворимость белковых веществ, влияет ионная сила растворов, зависящая от всаливающей и высаливающей концентрации электролитов в этих растворах.

При изолировании ядовитых веществ подкисленным спиртом может происходить денатурация белковых веществ на поверхности

кусочков биологического материала. В результате этого создаются затруднения для проникновения этилового спирта в биологический материал и для практически полного извлечения из него исследуемых веществ этим спиртом.

Кроме всего, эффективность перехода токсического вещества из тканей биологического материала в экстрагирующую жидкость регулируется законами диффузионного процесса. К ним относятся: площадь поверхности контакта экстрагирующей жидкости с биологическим материалом (достигается измельчением тканей до оптимальных размеров); температура, перемешивание, кратность извлечений и его продолжительность и др.

До настоящего времени остается не изученным вопрос о загрязнении вытяжек, полученных при настаивании гнилостного биологического материала с подкисленной водой и подкисленным этиловым спиртом. Это объясняется тем, что в гнилоственном биологическом материале содержится значительное число продуктов гниения, принадлежащих к различным классам химических соединений. Число и состав этих соединений зависят от сроков и условий гниения биологического материала. При изолировании токсических веществ из гнилостного биологического материала продукты гниения в зависимости от их растворимости могут переходить как в подкисленную воду, так и в подкисленный этиловый спирт.

Многие продукты гнилостного разложения биологического материала дают такие же реакции, как и некоторые ядовитые вещества. Поэтому при исследовании гнилостного биологического материала на наличие ядовитых веществ, требуется тщательная очистка водных и спиртовых вытяжек от примесей, являющихся продуктами гниения объектов биологического происхождения.

1.4. Очистка вытяжек из биологического материала от примесей

Вытяжки, полученные настаиванием биологического материала с подкисленной водой или с подкисленным этиловым спиртом, всегда содержат определенное количество примесей белковых веществ, аминокислот, липидов и других соединений, мешающих обнаружению и количественному определению ядовитых веществ,

ПШШДМНЦХСМ II них вытяжках. В связи с этим вытяжки из биологического материала подвергают очистке от примесей.

Известно несколько способов очистки вытяжек. Для этой цели применяется фильтрование, центрифугирование, осаждение, экстракция и ряд физико-химических методов (см.гл.5).

Необходимо отметить, что методы очистки вытяжек, основанные на осаждении примесей, имеют и некоторые недостатки. Ионы металлов и примесей могут адсорбироваться на своей поверхности отдельные, подлежащие исследованию, токсические вещества. Адсорбция токсических веществ осадками примесей может быть одной из причин потерь исследуемых веществ в ходе химико-токсикологического анализа.

Экстракция примесей из вытяжек. В химико-токсикологическом анализе для очистки вытяжек из биологического материала метод экстракции применяется более часто, чем другие методы. При помощи метода экстракции можно очистить вытяжки от липидов, аминокислот, продуктов их декарбоксилирования и дезаминирования, а также от ряда других примесей. Экстракция примесей из вытяжек успешно проходит только тогда, когда правильно выбран несмешивающийся с водой органический растворитель и установлено соответствующее значение pH среды, из которой извлекают примеси. При неправильно выбранном pH среды совместно с примесями может экстрагироваться и определенное количество исследуемого вещества. Экстракция примесей должна производиться при таком значении pH среды, при котором не экстрагируются исследуемые вещества, находящиеся в вытяжках.

1.5. Экстракция алкалоидов и других токсических веществ из вытяжек

В современном химико-токсикологическом анализе экстракция является одним из основных методов выделения алкалоидов и других токсических веществ из вытяжек, биологических жидкостей (мочи, крови), промывных вод желудка и ряда других объектов. Теоретические основы методов экстракции описаны выше (см.гл.5).

Алкалоиды и другие токсические вещества, изолированные из биологического материала, долгое время подразделяли на две группы: вещества, экстрагирующиеся органическими растворителями

телями, несмешивающимися с водой, из кислых вытяжек, и вещества, экстрагирующиеся теми же растворителями из подщелоченных вытяжек. Однако такое подразделение ядовитых веществ на две группы является условным. Большинство ядовитых веществ, изолируемых из биологического материала подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом, в определенной степени экстрагируется несмешивающимися с водой органическими растворителями как из кислой, так и из щелочной среды.

Впервые на кафедре токсикологической и аналитической химии Львовского медицинского института, а затем и на ряде кафедр других институтов изучена зависимость степени экстракции свыше пятидесяти алкалоидов, их синтетических аналогов и других ядовитых веществ от рН среды и природы органических растворителей.

Влияние рН среды и природы органических растворителей на экстракцию некоторых алкалоидов приведено в табл. 1

Данные, приведенные в табл. 1 подтверждают известное правило, согласно которому большинство алкалоидов экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды. Однако почти все алкалоиды в определенной степени экстрагируются и из кислых растворов.

Для каждого алкалоида имеется область значений рН, при которой он экстрагируется несмешивающимися с водой органическими растворителями в максимальных количествах. В дальнейшем этот интервал значений рН будем называть *областью максимума экстракции*. Известны алкалоиды (колхицин, кофеин, наркотин, теобромин и др.), область максимума экстракции которых находится в кислой среде или на границе кислой и щелочной сред. Однако в определенных количествах эти алкалоиды экстрагируются и из щелочной среды. Алкалоиды, область максимума экстракции которых находится в щелочной среде, частично экстрагируются и из кислой среды. Область максимума экстракции некоторых алкалоидов и других ядовитых веществ зависит от природы органических растворителей, применяемых для извлечения этих веществ из водных растворов и от характера вытяжек из биологического материала.

Таблица 1.

Зависимость степени экстракции некоторых алкалоидов от рН среды и природы органических растворителей

| Алкалоид | Органический растворитель | рН начала,экстракции | Интервал рН соответствующий максимуму экстракции | Максимальное количество экстрагируемого алкалоид, % | Автор |
|-------------|---------------------------|----------------------|--|---|------------------|
| Анабазин | Хлороформ | 1,9 | 9,7—11,7 | 94—95 | Байк С. И. |
| | Дихлорэтан | 1,9 | 9,7—11,7 | 61—71 | |
| | Диэтиловый эфир | 2,4 | 9,2—11,7 | 21—23 | |
| | Бензол | 3,5 | 9,7—11,7 | 60—70 | |
| Галантамин | Хлороформ | 3,0 | 8,0—10,0 | 97—99 | Михно В. В. |
| | Дихлорэтан | 4,0 | 9,0—10,0 | 91-94 | |
| | Диэтиловый эфир | 5,0 | 10,0-11,0 | 37—38 | |
| Кокаин | Хлороформ | 5,0 | 9,0—10,0 | 84—88 | Крамаренко В. Ф. |
| | Хлороформ | 3,0 | 7,0—8,5 | 80—83 | |
| | Диэтиловый эфир | 4,0 | 8,0—8,5 | 57-62 | |
| Колхицин | Хлороформ | 4,0 | 7,0—8,5 | 68—70 | Светличная В. И. |
| | Хлороформ | 1,5 | 4,0—8,0 | 90—96 | |
| | Дихлорэтан | 1,5 | 4,0—7,0 | 91—93 | |
| Кофеин | Бензол | 1,5 | 4,0—8,0 | 20—25 | Шкадова А.И. |
| | Хлороформ | 1,8 | 4,0—5,5 | 96—98 | |
| | Дихлорэтан | 1,8 | 4,0—5,5 | 82—86 | |
| Наркотин | Диэтиловый эфир | 1,8 | 4,0—5,5 | 3~^ | Рокач З. С. |
| | Хлороформ | 1,0 | 4,0—7,0 | 91—93 | |
| | Дихлорэтан | 1,0 | 5,0—7,0 | 76—78 | |
| Платифиллим | Диэтиловый эфир | 2,4 | 5,0—7,0 | 83-85 | Егорова Э.И. |
| | Хлороформ | 4,0 | 9,0—12,0 | 91—94 | |
| | Дихлорэтан | 5,0 | 9,0—12,0 | 90—93 | |
| Секуренин | Диэтиловый эфир | 6,0 | 9,0—12,0 | 66—70 | Михно В.В. |
| | Хлороформ | 3,0 | 7,0—9,0 | 43—47 | |
| | Дихлорэтан | 3,0 | 7,0—9,0 | 48—50 | |
| Скополамин | Диэтиловый эфир | 4,0 | 9,0—10,0 | 45—46 | Акопян О.А. |
| | Хлороформ | 5,0 | 8,8—10,5 | 88—90 | |
| | Диэтиловый эфир | 6,7 | 9,8—10,5 | 40—43 | |
| Теобромин | Бензол | 4,9 | 9,0—10,0 | 76—78 | Шкадова А.И. |
| | Хлороформ | 2,1 | 4,0- 7,0 | 32—37 | |
| | Дихлорэтан | 2,1 | 6,1—8,0 | 12—22 | |
| | Диэтиловый эфир | 2,1 | 4,0-7,0 | 4-6 | |

Исследователями установлено, что указанные выше закономерности экстракции касаются не только алкалоидов, но и их синтетических аналогов, являющихся азотсодержащими органическими веществами основного характера.

Для обеспечения полноты извлечения «лекарственных» ядов кислого, нейтрального и основного характеров из растворов необходимо экстрагировать их при рН, находящемся в области максимума экстракции, пользуясь органическими растворителями, обеспечивающими извлечение максимальных количеств этих веществ.

Степень экстракции токсических веществ, не обладающих основными или кислотными свойствами, в основном зависит от природы органических растворителей и не зависит (или мало зависит) от рН среды.

Расчет степени экстракции, константы распределения и числа повторных экстракций, необходимых для практически полного извлечения исследуемых веществ из растворов, следует производить при помощи формул, приведенных выше (см. гл. 5).

2. Обнаружение ядовитых веществ, изолируемых подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом

К числу ядовитых веществ, которые изолируются из биологического материала подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом, в основном относятся алкалоиды, их синтетические аналоги, барбитураты и некоторые другие вещества, обладающие кислотными свойствами. Для обнаружения их применяют реакции осаждения, цветные реакции, физические, физико-химические методы анализа, а в ряде случаев проводят фармакологические пробы и фармакогностический анализ.

2.1. Реакции осаждения и выполнение реакций осаждения

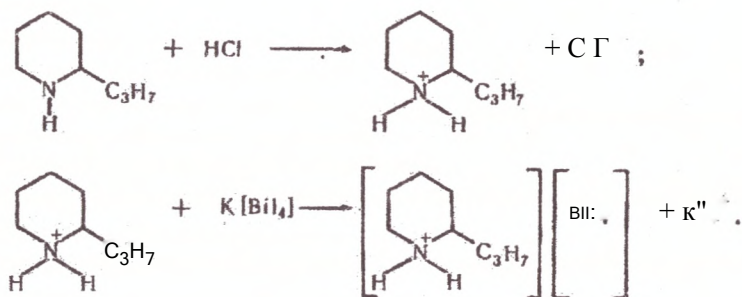
Переведение алкалоидов и их синтетических аналогов в осадки является одним из методов обнаружения этих веществ в химико-токсикологическом анализе. С этой целью применяются реактивы группового осаждения алкалоидов. К таким реактивам относятся:

кислоты, комплексные соединения, гидролизные. Например, танин, никриновая, никролоновая и др. К комплексным соединениям, являющимся осадками и нового осаждения алкалоидов, относятся: реактив Рушараа (рапиор йода в йодиде калия), реактив Драгендорфа (и йодид висмута калия), реактив Майера (тетрайодмеркуроат папин), плагинохлористоводородная кислота и др. Из пчорополикислот в качестве реактивов группового осаждения алкалоидов и азотистых оснований и аминов применяются: фосфорно-молибденовая кислота (реактив Зонншейна), фосфорно-вольфрамовая кислота (реактив Шейблера), кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана) и др.

Почти все реактивы группового осаждения с алкалоидами, их синтетическими аналогами и другими органическими веществами основного характера дают аморфные осадки.

При использовании гетерополикислот и органических кислот в качестве реактива группового осаждения алкалоидов и их синтетических аналогов с исследуемыми веществами образуются соответствующие соли. Если в качестве реактивов группового осаждения на указанные вещества применяются комплексные соединения (реактивы Бушарда, Майера, Драгендорфа и др.), то образуются осадки, являющиеся ионными ассоциатами.

Образование ионных ассоциатов алкалоидов с одним из реактивов группового осаждения алкалоидов (реактивом Драгендорфа) на примере кониина можно представить следующим уравнением:



Реактивы группового осаждения алкалоидов также дают осадки с белковыми веществами и продуктами их гидролиза. Таким образом, реакции токсических веществ с реактивами группового

осаждения алкалоидов являются не специфичными. Эти реакции могут быть использованы в качестве предварительных проб на наличие алкалоидов и других азотсодержащих органических веществ основного характера, выделенных из биологического материала. При положительных результатах этих проб необходимо проводить дальнейшее исследование веществ, выделенных из биологического материала, на наличие отдельных алкалоидов и других азотистых оснований с помощью соответствующих реакций и методов. Поэтому в химико-токсикологическом анализе большое значение имеют отрицательные результаты реакций с реактивами группового осаждения алкалоидов. При отрицательных результатах этих реакций из плана химико-токсикологического анализа можно исключить исследование алкалоидов и других азотистых оснований.

Только в редких случаях алкалоиды и некоторые азотистые вещества основного характера с реактивами группового осаждения образуют характерной формы кристаллические осадки. Образование таких осадков может быть использовано для обнаружения соответствующих алкалоидов и других веществ по форме кристаллов их осадков с групповыми реактивами.

Выполнение реакций осаждения. Несколько капель хлороформной вытяжки из как из щелочной, так и из кислой среды наносят на предметное стекло и при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухой остаток на предметном стекле растворяют в 1—2 каплях 0,01 М раствора хлороводородной кислоты. Рядом с этим раствором на предметное стекло наносят каплю одного из реактивов группового осаждения алкалоидов. Эти капли соединяют друг с другом при помощи стеклянной палочки. Появление осадка или мути указывает на наличие в исследуемом растворе алкалоидов или других азотсодержащих органических веществ основного характера.

2.2. Цветные реакции и выполнение цветных реакций

Для обнаружения алкалоидов и других «лекарственных» ядов в основном используются цветные реакции. Химизм большинства этих реакций не изучен. Реактивы, применяемые для обнаружения алкалоидов при помощи цветных реакций, относятся к различным

И. ним им химических соединений. Для этой цели применяются щелочные серная и азотная кислоты, а также смеси серной и азотной кислот с другими соединениями.

Серной концентрированной кислотой наркотин дает окраску (мелкозернистая окраска, через несколько суток переходящая в мелкозернистую красную), тебаин - (крово-красная окраска, переходящая в мелкозернистую) и другие алкалоиды. С азотной концентрированной кислотой бруцин дает окраску (крово-красная окраска, переходящая в оранжевую, а затем в желтую), морфин - (крово-красная окраска, переходящая в оранжево-желтую) и некоторые другие алкалоиды.

Для обнаружения алкалоидов и других азотистых оснований применяют реактив Эрмана (смесь концентрированной азотной и серной кислот), реактив Манделина (серная концентрированная кислота, содержащая кислоту ванадиевую), реактив Марки (серная концентрированная кислота, содержащая формальдегид), реактив Фреде (серная концентрированная кислота, содержащая кислоту молибденовую) и др.. Реакции отдельных алкалоидов с этими реактивами приводятся в табл. 2.

Токсические вещества кислотными свойствами также обнаруживаются цветными реакциями. Например, окрашенные соли железа или образование мурексида соединений барбитуровой кислоты и др., описываемые в соответствующих разделах.

Выполнение цветных реакций. Часть хлороформной вытяжки из кислоты и щелочной среды вносят в фарфоровые чашки или в углубления на фарфоровых пластинках. Хлороформ выпаривают досуха. На сухие остатки наносят по капле соответствующих реактивов. При положительных реакциях, для сравнения идентичности полученных окрасок, проводят контрольные опыты с растворами чистых соединений.

Кроме перечисленных выше реактивов, дающих окраску с алкалоидами и другими веществами этой группы ядов, для обнаружения токсических веществ в химико-токсикологическом анализе применяются многие реактивы. Реакции этих соединений с ядовитыми веществами приводятся при описании способов обнаружения соответствующих токсических веществ.

Таблица. 2

Цветные реакции обнаружения некоторых алкалоидов и других соединений
(по М. Д. Швайковой)

| Исследуемые вещества | Окраска, возникающая при взаимодействии с реактивами | | | |
|----------------------|--|---|---|--|
| | Манделина | Марки | Фреде | Эрдмана |
| Апоморфин | Сине-зеленая | Фиолетовая, переходящая в черно-зеленую | Грязно-зеленая, переходящая в синюю | Красная |
| Бруцин | Красная, переходящая в желтую | | Красная, переходящая в желтую | Красная, переходящая в желтую |
| Героин | Фиолетовая | Красная, переходящая в фиолетовую | Фиолетовая, переходящая в грязно-зеленую, а затем в розовую | |
| Дикаин | Зеленая | Синяя, переходящая в сине-фиолетовую | Зеленая, переходящая в синюю. | |
| Кодеин | Зеленая, переходящая в синюю | Зеленая с синеватым оттенком | Зеленая, переходящая в синеватую | |
| Морфин | Фиолетовая | Фиолетовая | Фиолетовая | Красная, переходящая в желтую |
| Наркотин | Красная, переходящая в бурую, а затем в фиолетовую | Фиолетовая, переходящая в зеленую, а затем в желтую | Сине-зеленая, при нагревании переходящая в вишнево-красную | Красная, переходящая в фиолетово-красную |
| Папаверин | Сине-фиолетовая | Фиолетовая | Зеленая | Красная |
| Стрихнин | Фиолетовая, переходящая в сине-фиолетовую, затем в красную | | | |
| Тебаин | | | Кроваво-красная, переходящая в желтую | Кроваво-красная, переходящая в желтую |

2.1. Микрорисаллоскопические реакции

Дим обнаружения ряда алкалоидов и других токсических веществ группы в химико-токсикологическом анализе при помощи микрорисаллоскопических реакций. Эти реакции основаны на осаждении исследуемых веществ с помощью различных реактивов и на определении формы образующихся кристаллов.

При использовании микрорисаллоскопических реакций для идентификации токсических веществ могут возникать определенные затруднения. Главным затруднением является то, что форма образующихся кристаллов зависит от многих факторов, к числу которых относятся: концентрация исследуемого вещества, концентрация реактива, соотношение объемов растворов исследуемого вещества и реактива, температура, рН среды, наличие примесей, полиморфизм образующихся кристаллов и т.д. В связи с указанными выше, трудно учесть влияние такого большого числа факторов на форму образующихся кристаллов. Поэтому при микрорисаллоскопических реакциях должны выполняться лица, имеющие необходимые знания в области кристаллохимии и кристаллографии.

Физические и физико-химические методы. В химико-токсикологическом анализе для обнаружения алкалоидов и других веществ, которые извлекаются из биологического материала подкисленной водой или подкисленным этиловым спиртом, применяется ряд физических и физико-химических методов. Для этой цели используются методы хроматографии на бумаге, в тонких слоях сорбентов, газожидкостной хроматографии, спектроскопии в УФ- и ИК-областях, электрофореза, микро диффузии и др. Условия обнаружения отдельных токсических веществ с помощью перечисленных выше методов описаны в соответствующих разделах этой книги.

Фармакологические (физиологические) пробы. Некоторые ядовитые вещества при действии на организм животных вызывают характерные физиологические реакции. Так, например, атропин, введенный в глаз кошки, вызывает расширение зрачка, После нанесения раствора никотина на спинку лягушки она принимает характерную позу. То же касается и стрихнина. При нанесении его

на спинку лягушки появляются тетанические судороги, а затем лягушка принимает позу «гимнаста», характерную для действия стрихнина.

Фармакологические испытания ядовитых веществ, выделенных из биологического материала и хорошо очищенных с помощью соответствующих методов, должны выполнять специалисты — фармакологи, имеющие специальные познания в этой области и владеющие техникой эксперимента.

2.4. Количественное определение токсических веществ, изолируемых подкисленной водой или подкисленным спиртом

Количественное определение токсических веществ, выделенных из биологического материала, является заключительным этапом химико-токсикологического анализа. Количественное определение токсических веществ производится после их идентификации. При идентификации могут быть обнаружены токсические вещества, которые приняты умершим перед смертью в терапевтических дозах (с лечебной целью) и не были причиной отравления. Дозу яда, поступившего в организм и вызвавшего отравления организма, можно оценить только на основании результатов количественного определения.

В химико-токсикологическом анализе для количественного определения токсических веществ, выделенных из биологического материала и из других объектов, применяются чувствительные фотоколориметрические, спектрофотометрические, газохроматографические и некоторые другие методы. Ввиду малой чувствительности гравиметрических и титриметрических методов они практически не применяются в химико-токсикологическом анализе. Выделенные из биологического материала вещества, которые подвергаются количественному определению, должны быть хорошо очищены от белковых соединений, продуктов их разложения, образующихся в трупном материале, и от других примесей.

Несмотря на большое значение результатов количественного определения ядовитых веществ, выделенных из биологического материала, для решения вопроса об отравлениях в ряде случаев результаты этих определений могут быть занижены. Это объясняется рядом причин.

Токсические вещества в организме в определенной степени подвергаются метаболизму. Вещества, вызвавшие отравление, неравномерно распределяются в органах и тканях организма. В одних органах эти вещества находятся в больших количествах, чем в других, а в некоторых органах и тканях эти вещества могут отсутствовать. Поэтому результаты химико-токсикологического анализа зависят от правильного выбора органов и тканей, направляемых на исследование. Количество выделяемых веществ, переходящих в вытяжки из биологического материала, зависит от применяемого метода выделения токсических веществ из соответствующих объектов. Количество токсических веществ, выделенных из биологического материала, зависит и от степени гнилостного разложения исследуемых объектов. Влияние указанных выше факторов на выделение токсических веществ необходимо учитывать при оценке результатов количественного определения ядов, выделенных из биологического материала в ходе химико-токсикологического анализа.

2.5. Методы выделения токсических веществ из биологического материала, изолируемых подкисленной водой или подкисленным спиртом на современном этапе

На современном этапе при производстве химико-токсикологической экспертизы биологического материала на группу «лекарственных» ядов применяют различные варианты изолирования подкисленным спиртом или подкисленной водой. Различие вариантов изолирования касается: подбора экстрагентов, подкисляющих и подщелачивающих агентов; способов очистки вытяжек; количества навесок и др.

2.6. Метод выделения «лекарственных» ядов по Стасу-Отто

Выделения «лекарственных» ядов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, называется методом Стаса — Отто. В литературе описан ряд недостатков этого метода. В связи с этим первоначальный вариант метода не применяется в современном химико-токсикологическом анализе, а применяется его отдельные модификации. Одна из них приводится ниже.

100 г тщательно измельченного биологического материала вносят в широкогорлую колбу вместимостью 500 мл, заливают этиловым (96°) спиртом до покрытия им твердых частиц исследуемого объекта. Смесь биологического материала и этилового спирта подкисляют 10 %-м спиртовым раствором щавелевой кислоты. Содержимое колбы периодически перемешивают стеклянной палочкой. Через некоторое время проверяют рН содержимого колбы и при необходимости прибавляют 10 %-й спиртовой раствор щавелевой кислоты до рН=2...3.

Колбу слегка закрывают пробкой, оставляют на сутки в теплом месте (25 - 30°С) при периодическом перемешивании ее содержимого. После этого кислую спиртовую вытяжку сливают с биологического материала. Настаивание биологического материала с новыми порциями этилового спирта, подкисленного 10%-м раствором щавелевой кислоты до рН = 2...3, производят еще 3—4 раза (в течение суток каждый раз). *В связи с тем, что этиловый спирт подавляет диссоциацию щавелевой кислоты, для измерения рН содержимого колбы берут 5 капель жидкости, находящейся в колбе, выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 5 капель воды и определяют рН раствора универсальной индикаторной бумагой.*

Кислые спиртовые вытяжки из биологического материала соединяют и переносят в фарфоровую чашку. Биологический материал переносят на фильтр и промывают этиловым спиртом. Этиловый спирт, которым промывают биологический материал, присоединяют к полученным вытяжкам. Объединенные спиртовые вытяжки упаривают до густоты сиропа на водяной бане, нагретой до 40° С. К сиропобразной жидкости при перемешивании стеклянной палочкой по каплям прибавляют этиловый спирт (96%) до прекращения выпадения примесей в осадок. Образовавшийся осадок отфильтровывают, фильтр промывают этиловым спиртом. Фильтрат снова упаривают на водяной бане до густоты сиропа, как указано выше. Из сиропобразного остатка примеси осаждают этиловым спиртом. Упаривание спиртовых фильтратов и осаждение примесей этиловым спиртом из сиропобразной жидкости проводят многократно (до прекращения осаждения примесей от прибавления этилового спирта).

1 Очищенной водой образуют сироповидную жидкость и при этом образуется осадок, его отфильтровывают.

Кипящую водную жидкость переносят в делительную воронку, добавляют к ней 15 мл хлороформа и легко взбалтывают в течение 2 минут. Затем добавляют еще 2—3 раз взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 15 мл). Хлороформные вытяжки из водной спиртовой жидкости соединяют и исследуют на наличие ядовитых соединений, экстрагирующихся органическими растворителями из кислой среды (салицилаты, барбитураты, слабые кислоты и др.).

В делительной воронке кислую жидкость подщелачивают раствором аммиака до $\text{pH} = 9 \dots 10$. Из этой подщелаченной жидкости алкалоиды и другие токсические вещества 1—2 раза экстрагируют новыми порциями хлороформа (по 10—15 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и исследуют на наличие алкалоидов и некоторых других токсических веществ основного характера (алкалоиды и синтетические азотистые лекарственные средства).

Описанный выше метод выделения токсических веществ из биологического материала, основанный на изолировании их этиловым спиртом, подкисленным щавелевой кислотой, является трудоемким. Для выделения токсических веществ из биологического материала с помощью этого метода требуется 8—10 рабочих дней. На один анализ расходуется около 500 мл этилового спирта. В связи с большим количеством операций, связанных с осаждением примесей из вытяжек, в ходе химико-токсикологического анализа могут теряться определенные количества ядовитых веществ, адсорбирующихся примесями.

Несмотря на указанные выше недостатки метода изолирования токсических веществ подкисленным этиловым спиртом, этот метод является эффективным для выделения ядовитых соединений из гнилого биологического материала.

2.7. Метод выделения фенотиазинов из биологических объектов по Е.М. Саломатину

Экстракция подкисленным спиртом из биологического материала подробно изучил Е.М. Саломатин при исследовании производных фенотиазина в биологических объектах. Обладая слабыми основными свойствами, производные фенотиазина при рН к 2-3 образуют ионизированную форму, а при рН >7 - неионизированную, которая используется для выделения фенотиазинов из биологического материала в гидрофильную среду (первый случай), и для отделения и исследования фенотиазинов из гидрофильной среды органическим растворителем (второй случай).

Производные фенотиазина представляют собой белые (или со слабым желтоватым, сероватым, кремовым оттенком) кристаллические вещества. Они легко окисляются (даже кислородом воздуха) и темнеют. Соли производных фенотиазина хорошо растворимы в воде, этаноле, практически нерастворимы в диэтиловом эфире. Основания представляют собой сиропообразную массу, которая плохо растворима в воде, но хорошо - в этаноле, хлороформе, диэтиловом эфире, этилацетате. Производные фенотиазина - вещества основного характера, который обусловлен наличием в структуре молекулы гетероциклического атома азота и третичного атома азота в алифатическом радикале.

Используя эти свойства, удалось выделить и очистить от примесей анализируемые соединения и их основные метаболиты - сульфоксиды. *В качестве биологического материала могут быть представлены* - желудок с содержимым, мозг, почка, печень с желчным пузырем, кровь и моча.

Схема метода: 1 -й этап. Объект заливают 96% этиловым спиртом, подкисляют щавелевой кислотой до рН=2-3 и настаивают 3 раза по 2 ч. Спиртовые вытяжки упаривают при 40°C до густоты сиропа. В остатке осаждают белки 96% спиртом, фильтруют и выпаривают досуха. Очищенный остаток растворяют в 100 мл воды, нагретой до температуры 40-60°C, охлаждают и фильтруют.

2-й этап. Фильтрат экстрагируют дважды диэтиловым эфиром при рН 2-3. Затем водную фазу подщелачивают 50% раствором гидроксида натрия и вновь экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные вытяжки взбалтывают с 0,5 М раствором

111 it >it Kin'OM.I и полученный кислый водный экстракт
о. I и кн. iy in I для обнаружения производных фенотиазина.

<V »ний метода По данным автора, метод позволяет достичь
м и ' ими т.поп ни іракции при изолировании и уменьшить потери
и лві мы* игіці ІВ как при изолировании, так и при экстракции.

! и Мi ніды выделения токсических веществ из биологического мйеринла, изолируемых подкисленной водой на современном этапе

Метод выделения «лекарственных» ядов по А. А. Васильевой.

П современном химико-токсикологическом анализе для изо-
лирования алкалоидов и других токсических веществ из биоло-
гического материала используется вода, подкисленная щавелевой
кислотой. Несмотря на отдельные недостатки этот метод сыграл
определенную роль в истории развития химико-токсикологического
анализа. Ниже приводится описание современного метода
выделения алкалоидов и других токсических веществ из
биологического материала.

100 г мелко измельченного трупного материала вносят в колбу
емкостью 500 мл, заливают 200 мл воды, подкисленной
насыщенным водным раствором щавелевой кислоты до $\text{pH} = 2,0 \dots 2,5$. Смесь биологического материала и подкисленной воды
оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании содержимого
колбы. Через 2 часа кислую водную вытяжку сливают с трупного
материала, который еще раз в течение часа настаивают с водой,
подкисленной щавелевой кислотой до $\text{pH} = 2,5$, а затем кислую
водную вытяжку сливают с трупного материала. Кислые водные
вытяжки соединяют и процеживают через двойной слой марли.
Процеженную вытяжку подвергают центрифугированию.
Надосадочную жидкость из центрифужного стакана переносят в
делительную воронку. Эту жидкость 3—4 раза взбалтывают с
новыми порциями хлороформа (по 15—20 мл). Хлороформные
вытяжки из кислой среды соединяют и исследуют на наличие
токсических веществ, которые экстрагируются хлороформом из
кислой среды.

Оставшуюся в делительной воронке кислую водную вытяжку подщелачивают 25 %-м раствором аммиака до $\text{pH} \approx 9-10$ и 3—4 раза взбалтывают с хлороформом (порциями по 15—20 мл). Хлороформные вытяжки из щелочной среды соединяют и исследуют на наличие алкалоидов, их синтетических аналогов и других органических веществ основного характера.

Описанный выше метод, основанный на изолировании токсических веществ водой, подкисленной щавелевой кислотой, имеет ряд преимуществ перед методом изолирования этих веществ этиловым спиртом, подкисленным той же кислотой. При изолировании алкалоидов и других токсических веществ подкисленной водой в несколько раз сокращается время анализа. Для выделения токсических веществ с помощью этого метода не требуется применение этилового спирта. Однако описанный выше метод изолирования токсических веществ непригоден для выделения из биологического материала соединений, нерастворимых в подкисленной воде. Кроме этого, данный метод ограниченно пригоден для выделения токсических веществ из загнившего биологического материала.

2.9. Метод выделения алкалоидов по В.Ф. Крамаренко

Метод выделения алкалоидов разработанный В. Ф. Крамаренко выполняется следующим образом: 100 г измельченных органов трупов вносят в стакан вместимостью 250—500 мл и заливают 0,02 М раствором серной кислоты до зеркальной поверхности и создают среду соответствующую $\text{pH} 2,5$. Содержимое стакана оставляют на 2 ч при периодическом перемешивании, а затем процеживают через марлю. Твердые частицы биологического материала а еще дважды настаивают с новыми порциями 0,02 М раствора серной кислоты, доводя pH до 2,5 и настаивая в течение часа.

Объединенные кислые водные вытяжки из биологического материала центрифугируют. Надосадочную жидкость сливают, а остаток в центрифужном стакане еще раз настаивают 0,2 М раствором серной кислоты. Объединенные надосадочные жидкости (центрифугат А) подвергают дальнейшему исследованию.

1. При исследовании загнившегося биологического материала на наличие токсических веществ к центрифугату А прибавляют

к I tin шлничскийИ сульфат аммония до насыщения жидкннн Через I J ч образующийся осадок нримссей отделяюи ои жидкое и и цпприфугиронанием. Надосадочную жидкость слиианп с осадка и нрпосрміоі сспонь кислотности этой жидкости. При необходимости i n/тем it. доиодиг до рН = 2,0...2,5 прибавлением 10%-го раствора . . и ми лоы Подкисленную до рН = 2,0...2,5 жидкость дважды и ii hi и I i. iniію с диэтиловым эфиром (по 40 мл). Эфирные вытяжки, ■ и и ||*,щис примеси, отделяют от кислой водной фазы и в аальіейінсм не исследуют.

Кислую водную фазу подщелачивают 20 % -м раствором I гидроксида натрия до рН = 8,5...9,0 и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа, взятый для каждой экстракции, должен быть в три раза меньше объема водной фазы). Хлороформные вытяжки соединяют, профильтровывают и на водяной бане отгоняют хлороформ до небольшого объема (10—15 мл). (клавшийся хлороформ выпаривают на воздухе досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты. В полученном растворе определяют наличие алкалоидов.

Если раствор сухого остатка в 0,1 М растворе хлороводородной кислоты имеет бурую окраску или содержит окрашенные взвешенные частицы, то его 1—2 раза взбалтывают с равным объемом изоамилового спирта. Этот спирт, содержащий примеси, отделяют от кислой водной фазы, в которой определяют наличие алкалоидов и других токсических веществ.

2. При исследовании незагнившего биологического материала осаждение примесей из вытяжек сульфатом аммония не производится. Центрифугат А дважды взбалтывают с диэтиловым эфиром по 30 мл. Эфирные вытяжки отделяют и в дальнейшем не исследуют. Кислую водную фазу подщелачивают 20%-м раствором гидроксида натрия до рН = 8,5...9,0 и 3 раза взбалтывают с хлороформом (объем хлороформа для каждой экстракции должен быть в 3 раза меньше, чем объем водной фазы). Хлороформные вытяжки объединяют, и хлороформ отгоняют на водяной бане до небольшого объема (10—15 мл). Оставшийся хлороформ на воздухе выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0.1М раствора кислоты хлороводородной. В полученном растворе определяют наличие алкалоидов и других токсических веществ.

3. В тех случаях, когда биологический материал подвергают исследованию на наличие ядовитых веществ, экстрагирующихся из кислых водных вытяжек, центрифугат А доводят 20 %-м раствором гидроксида натрия до $pH = 4..5$ и 3 раза взбалтывают с хлороформом. Хлороформные вытяжки объединяют и отгоняют хлороформ, как указано выше. Сухой остаток растворяют в 10 мл 0,1М раствора кислоты хлороводородной. В этом растворе определяют наличие ядовитых веществ, экстрагирующихся из кислой среды.

Таблица 3

Сравнительная оценка методов изолирования алкалоидов (по данным В.Ф.Крамаренко)

| Алкалоид | Процент изолирования по методу | | |
|---------------|--------------------------------|-----------------|------------|
| | Стаса-Отго | Васильевой | Крамаренко |
| Морфии | 18-21 | 21-24 | 47-51 |
| Кодеин | 24-26 | 33 ^ю | 59-63 |
| Кокаин | 17-19 | 25-32 | 53-56 |
| Хинин | 14-18 | 23 ^н | 63-69 |
| Пахикарпин | 19-22 | 54-58 | 66-70 |
| Стрихнин | 22-26 | 30-34 | 50-56 |
| Скополамин | 11-16 | 35-39 | 61-66 |
| Бруцин | 29-32 | 27-33 | 51-55 |
| Атропин | 22-27 | 31-37 | 59-64 |
| Время анализа | 7-8 дней | 4-6ч | 4-6ч |

Сравнение приведенных методов (см. табл. 4) позволяет провести выбор условий изолирования в зависимости от конкретных условий.

2.10. Метод изолирование из биологического материала «лекарственных» ядов нейтральным ацетоном

Метод разработан В. А. Карташовым доктором фармацевтических наук, профессором, выпускником фармацевтического факультета Алматинского государственного медицинского института. В качестве экстрагента им предложен

амфифилими. ион >ш I пори гель ацетон, который способен смешиваться как с иодом, щелочи и гликозидами.

Схема методики

1-й этап. Гомогенизированный биологический материал четырехкратно и экстрагируют ацетоном последовательно 10,0; 5,0; 5,0 и 5,0 мл с помощью аппарата для встряхивания, каждый раз в течение 5 мин. Затем пробы центрифугируют при 2,5 тыс. об./мин в течение 5 мин. Ацетоно-водный экстракт смешивают с 4 г высушенного карбоната калия. Ацетоновый слой отделяют, добавляют 20 мл 0,5 М раствора хлороводородной кислоты и 10 мл n-гексана, встряхивают. Органическую фазу, содержащую гидрофобные примеси, отбрасывают.

2-й этап. Водную фазу экстрагируют эфиром, эфир испаряют и анализируют на вещества кислотного характера. Оставшийся водный раствор подщелачивают 25% раствором аммиака до pH=9-10, добавляют 3 г хлорида натрия (для высаливающего эффекта) и экстрагируют диэтиловым эфиром. Эфир испаряют и остаток исследуют на вещества основного характера. *Оценка метода.* Способ позволяет получать достаточно чистые экстракты. В процессе гомогенной экстракции анализируемые вещества практически не теряются. При реэкстракции потери веществ не превышают 5-6%.

2.11. Метод изолирование из биологического материала «лекарственных» ядов по Степанова-Швайковой

1-й этап. Навеску растительного объекта массой 5 г заливают водой очищенной (1:12), подкисляют щавелевой кислотой до pH=2-2,5 и настаивают 2 ч. Водную вытяжку центрифугируют в течение 30 мин при 3000 об./мин. Прозрачную жидкость отделяют от осадка.

2-й этап. Центрифугат экстрагируют последовательно хлороформом при pH=2, затем при pH=10 после подщелачивания 25% раствором аммиака.

Каждый хлороформный экстракт исследуются в отдельности на группу «лекарственных» ядов.

2.12. Изолирование наркотических и одурманивающих веществ из мочи твердофазной экстракцией

Этот метод является альтернативой жидкостной экстракции. Он основан на сорбции токсических веществ на синтетических смолах, модифицированных силикагелях, активированном угле и др. Авторами метода являются Т.И. Бурькина и Б.Н. Изотов. В качестве сорбента ими предложен полисорб-1 (сополимер стирола и дивинилбензола). Метод разработан для выделения, очистки и концентрирования наркотических и одурманивающих веществ из мочи. Ядовитые вещества сорбируются на полисорбе, а затем элюируются соответствующим элюентом.

Схема метода:

Для изолирования веществ кислотного характера мочу (50 мл) подкисляют до $\text{pH} = 2$ хлороводородной кислотой и смесь пропускают через колонку с сорбентом со скоростью 1,5-2 мл/мин. Для изолирования веществ основного характера к 50 мл мочи добавляют раствор аммиака до $\text{pH} = 8-9$ и также пропускают через колонку с сорбентом.

Вещества с кислотными и нейтральными свойствами, которые удерживаются гидрофобными группами сорбента, элюируют растворителями средней полярности. Оптимальными элюентами являются этилацетат или смесь ацетона и этилацетата. Вещества основного характера, удерживаемые катионообменными группами сорбента в протонированной форме, элюируются смесью хлороформа и изопропанола (9:1 или 4:1). Органические растворители (элюенты) удаляют при 40°C под током азота. Сухой остаток анализируют. Чувствительность метода находится в пределах 0,06-0,4 мкг вещества в 1 мл мочи.

Оценка метода. Метод сорбции (твердофазной экстракции) позволяет упростить методику подготовки объекта к анализу, обрабатывать до 5 и более проб мочи одновременно, повысить чувствительность обнаружения токсических веществ, получить более чистые извлечения, практически исключить присутствие в элюатах веществ, определяющих запах мочи.

В 50 мл мочи методом сорбции можно определить: морфина 20 мкг, кодеина 2-5 мкг, аминазина, дипразина, промедола, пиперазина

4-5 мкг, наркотина 10 мкг, амитриптилина 8-10 мкг, диазепама 5-10 мкг.

2.13. Методы выделения барбитуратов из биологического материала

Для выделения барбитуратов из биологического материала долгое время применялись методы, которые были разработаны для выделения алкалоидов. Однако ясно то, что для выделения барбитуратов из объектов биологического происхождения целесообразно применять специальные методы.

2.14. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной щавелевой кислотой

Оптимальные условия изолирования барбитуратов из биологического материала водой, подкисленной щавелевой кислотой, и способ очистки полученных вытяжек разработала М. Д. Швайкова с сотрудниками.

Измельченный биологический материал настаивается водой подкисленной щавелевой кислотой при рН 2,0. Получают кислую вытяжку, которая экстрагирует в делительной воронке хлороформом, хлороформный экстракт сливают в другую делительную воронку и рекстрагируют 0,1 М раствором гидроксида натрия. Щелочной водный раствор, содержащий натриевые соли барбитуратов отделяют от хлороформной фазы и подкисляют раствором хлороводородной кислоты до рН = 2. Данный кислый раствор экстрагируют хлороформом и в этой вытяжке определяют наличие и количественное содержание барбитуратов.

2.15. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной серной кислотой

Метод выделения барбитуратов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ водой, подкисленной серной кислотой, разработала В. И. Попова. Согласно этому методу, биологический материал настаивают с водой, подкисленной серной

кислотой ($\text{pH} = 2\text{...}3$). Полученные вытяжки освобождают от примесей методом гель-хроматографии и в полученных элюатах барбитураты концентрирует экстракцией хлороформом. Сухие остатки от хлороформного экстракта используют для идентификации и количественного определения барбитуратов при помощи соответствующих реакций и методов. Метод обеспечивает хорошую очистку барбитуратов, выделенных из биологического материала.

2.16. Изолирование барбитуратов подщелоченной водой

Подщелоченную воду для изолирования барбитуратов из биологического материала впервые применил П. Валов. Для осаждения примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, он использовал вольфрамат натрия. В настоящее время известно несколько модификаций метода Валова. Основными стадиями метода является: настаивание водой подщелоченной 10 % раствором гидроксида натрия; отделение водной вытяжки центрифугированием; осаждение примесей добавлением 10 %-го раствора вольфрамата натрия и 1 М раствора серной кислоты (до $\text{pH} = 2$). После отделения осадка центрифугат, содержащий барбитураты основания экстрагируют диэтиловым эфиром.

2.17. Новые направления производства химико-токсикологических исследований на группу веществ, изолируемых экстракцией с полярными растворителями

Начиная с конца 1960 г. появилось много работ, указывающих на возможность использования в химико-токсикологических исследованиях небольшой по своей массе биологический материал.

Этому способствовало то, что используемые инструментальные методы анализа обладают высокой чувствительностью, а также, в некоторых случаях, производится направленный анализ или же эксперт ориентирован на содержание яда в организме.

Как правило, в таких случаях, обстоятельствах для экстракции токсического вещества рекомендовано следующее количество биоматериала:

1. Концентрация анализируемого вещества около 0,1 мг % - 50 мл мочи или крови, 50 г ткани.

2. Концентрация ядов - около 1 мг % - 3 мл мочи (крови) или 5 г ткани.

3. Концентрация токсического вещества 10 мг % - 1 мл мочи (крови) или 1 г ткани.

Эти количества достаточны при экстракционном методе с 50% эффективностью при чувствительности аналитической методике около 5 мкг.

При анализе неизвестного яда в практике судебно-химических экспертиз принято брать для анализа 100 мл мочи (крови) или 50 г биологической ткани.

Первые опыты в этом направлении были сделаны на кафедре I МММ им. И. М. Сеченова (зав кафедрой Б.Н. Изотов). Сейчас имеются много таких работ. Например, в Алтайском Государственном медицинском институте на кафедре токсикологической химии И. Л. Карташовым и его сотрудниками модифицированы и разработаны, а также внедряются в практику химико-токсикологической экспертизы работы с малой навеской, которые приведены выше.

2.18. Модифицированный метод А.А. Васильевой

К 5 г измельченной ткани печени или почки в пенициллиновом флаконе вместимостью 20 мл прибавляют 10 мл 10 % раствора щавелевой кислоты, тщательно перемешивают, измеряют рН, который должен быть равен 1,0...2,0 при необходимости добавляют насыщенный раствор щавелевой кислоты. Пробу оставляют при комнатной температуре на 1 час, при периодическом встряхивании флакона через 5-10 минут, или пробу помещают в аппарат для встряхивания. Через 1 час центрифугируют при 2,5 тыс. об/мин в течение 5 минут. Надосадочную жидкость (рН≈1,0...2,0) осторожно сливают в другой пенициллиновый флакон, куда добавляют 10 мл эфира, закрывают пробкой, энергично встряхивают в течение 2 минут и центрифугируют в вышеописанных условиях. Эфирное извлечение отделяют от водной фазы, фильтруют через складчатый фильтр в фарфоровую чашку и выпаривают эфир при комнатной температуре досуха. Водную фазу после извлечения эфиром подщелачивают

25% раствором аммония гидроксида до $pH \approx 10,0$, добавляют 10 мл хлороформа и экстрагируют также, как с эфиром. Хлороформный экстракт отделяют центрифугированием, фильтруют в фарфоровую чашку, хлороформ выпаривают при температуре не выше $40^{\circ}C$. Остаток исследуют на вещества с основными свойствами.

2.19. Модифицированный метод Стасса - Отто

К 5 г измельченной ткани печени или почки в пенициллиновом флаконе вместимостью 20 мл прибавляют 8 мл спирта и 2 мл 10% спиртового раствора щавелевой кислоты ($pH \approx 2,0 \dots 3,0$). Содержимое флакона перемешивают, контролируют значение pH ($1,0 \dots 2,0$), встряхивают и центрифугируют. Экстракты сливают и операцию извлечения повторяют дважды. Спиртовые извлечения объединяют, выпаривают на водяной бане при $60^{\circ}C$ до густоты сиропа и проводят осаждение белков абсолютным этанолом 2 раза. После выпаривания спиртовых извлечений к остаткам прибавляют 5 мл теплой воды, встряхивают и центрифугируют. Водное извлечение сливают ($pH \approx 2,0 \dots 3,0$) и дважды экстрагируют эфиром, используя каждый раз по 10 мл. Эфирные экстракты отделяют и выпаривают досуха. Сухой остаток в фарфоровой чашке тщательно обрабатывают горячей водой ($80-90^{\circ}C$) 2 раза по 5 мл, фильтруя каждую порцию через ватный тампон в пенициллиновый флакон. После охлаждения к жидкости добавляют насыщенный раствор щавелевой кислоты до $pH \approx 1,0 \dots 2,0$ и экстрагируют 10 мл эфира. Эфирное извлечение отделяют и фильтруют через складчатый фильтр в пенициллиновый флакон с надписью «экстракт из кислого раствора».

Водную фазу подщелачивают 25% раствором аммония гидроксида ($pH \approx 9,0 \dots 10,0$) и проводят экстракцию последовательно 10 мл эфира, а затем 10 мл хлороформа. Органическую фазу в обоих случаях отделяют, объединяют, выпаривают досуха. Сухой остаток фарфоровой чашки тщательно обрабатывают 0,1 М раствором хлороводородной кислоты 3 раза по 5 мл, фильтруя каждую порцию через ватный тампон во флакон. К жидкости добавляют 25% раствор аммония гидроксида до $pH \approx 10,0$ и экстрагируют 10 мл хлороформа. Хлороформный экстракт отделяют и фильтруют через складчатый фильтр в пенициллиновый флакон с надписью «экстракт из щелочного раствора».

2.20. Некоторые теоретические положения методов и юлиронапин токсических веществ, подкисленных водой и подкисленным спиртом

Изучение процессов изолирования, а также анализ практики применения методов выделения токсических соединений из биологического материала экстракцией подкисленной водой или подкисленным спиртом позволяет сделать следующие выводы:

1. На степень изолирования токсического вещества из биологического материала влияет различные факторы. Одним из факторов, влияющие па степень изолирования алкалоидов при выделении их из биологического материала является значение рН, при которой происходит связывание токсического вещества с белками и аминокислотами.

2. Ридом ученых — А. М. Петрунькина и М. Я. Петрунькин (192X), М. А. Лисицин (1931), X. Ш. Казаков (1957), И.Ф.Крамаренко (1982) и другими показаны, что связывание алкалоидов с белками в организме происходит в зависимости от рН среды.

3. Белковые вещества, как производные аминокислот, в зависимости от рН среды могут диссоциироваться как кислоты и как основания. Следовательно, в живом организме имеются необходимые условия для взаимодействия белковых веществ с токсическими веществами основного характера (алкалоиды и их синтетические аналоги) и с другими токсикантами кислотного характера (барбитураты, салицилаты).

4. Установлены, что токсические вещества с основными свойствами (алкалоиды и их синтетические аналоги) связываются с белками при рН, находящееся выше их изоэлектрической точки, а вещества кислотного характера (например: салициловая кислота, препараты барбитуровой кислоты) могут связываться с белками ниже их изоэлектрической точки.

5. Для полноты выделения исследуемого токсического вещества необходимо разрушение продуктов, образованных определенными химическими взаимодействиями ядов с белковыми и другими веществами живой или трупной ткани. В результате исследований, проведенных В.Ф.Крамаренко и сотрудниками, это достигается подкислением среды извлечения биологического материала дор $N_2=2,0.. 2,5$.

6. К жидкостям, применяемым для извлечения ядовитых веществ из биологического материала, предъявляется ряд требований - они должны:

- хорошо проникать в клетки и ткани биологического материала; разрушать связи между ядами и белковыми веществами;
- хорошо растворять соли ядовитых веществ, которые образуются в биологическом материале под влиянием кислот или щелочей, входящих в состав экстрагирующих жидкостей;
- растворять наименьшие количества примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки.

7. Обоснования применения минеральных кислот в некоторых методиках подвергаются сомнению, так как они могут разлагать алкалоиды и другие «лекарственные» яды, являющиеся сложными эфирами, а также гидролизовать белковые вещества, содержащиеся в биологическом материале, загрязняя вытяжки. Однако этот вопрос, по мнению исследователей, требует экспериментального подтверждения т.к. за относительно короткое время настаивания с разбавленными кислотами, указанные выше процессы могут и не произойти.

8. Изолирование ядовитых веществ и их метаболитов производится из двух навесок биологического материала, т.к. условия выделения нативных соединений могут не подходить для выделения метаболитов, так как они отличаются от исходных веществ некоторыми физическими свойствами (например, растворимость при выделении эгонина).

9. При специальных заданиях химико-токсикологический анализ производится частными методами. К ним относятся метод выделения алкалоидов подкисленной серной кислотой, метод, основанный на применении подщелоченной воды для изолирования натриевых солей барбитуратов, примененный болгарским ученым П. Валовым, метод выделения меконовой кислоты, эгонина и др.

10. Как видно из текстов приведенных выше методик изолирования алкалоидов, встречаются случаи неиспользования отдельных экстрактов в процессе выделения алкалоидов. Например, в методе В.А. Крамаренко, эфирное извлечение из подкисленной вытяжки отбрасывается и не исследуется. Однако мы в нашей практической деятельности неоднократно убеждались в том, что нельзя выбрасывать ни одного полученного экстракта, так как в них могут быть обнаружены токсические вещества.

11. Кроме всего, эффективность перехода токсического вещества и » тканей биологического материала в экстрагирующую жидкость регулируется законами диффузионного процесса. К ним относятся: площадь поверхности контакта экстрагирующей жидкости с биологическим материалом (достигается измельчением кшей до оптимальных размеров); температура, перемешивание, кратность извлечений и его продолжительность и др.

12. На качества извлечения оказывает влияние состояние биологического материала. Извлечения из гнилостных материалов больше загрязнены примесями различного происхождения, которое предполагает применения специальных методов очистки вытяжек из биологического материала.

2.21. Методы изолирования токсических соединений из биологического материала экстракцией органическими растворителями

Большую группу ядов составляют органические ядохимикаты, применяемые в сельском хозяйстве (пестициды). Наиболее часто в химико-токсикологической практике встречаются следующие пестициды:

- *фосфорсодержащие пестициды* - производные фосфорной, тиофосфорной, дитио-фосфорной и фосфоновой кислот: тиофос, трихлорметафос-3, карбофос, хлорофос;
- *хлорорганические производные* - гексахлорциклопексан, гептахлор;
- *производные карбаминовой кислоты* - севин;
- *органические соединения ртути* - алкилртутные соли;
- *синтетические пиретроиды*.

В настоящее время не существует единого, универсального метода изолирования ядохимикатов из различных объектов, нет и общей схемы очистки полученных экстрактов. Даже среди определенной группы отдельные соединения могут изолироваться из объекта различными методами, хотя для большинства веществ этой группы общим свойством является растворимость в органических растворителях. Чаще всего рекомендуются индивидуальные методы изолирования пестицида для каждого объекта (воздух, пищевые продукты растительного происхождения, почва, кровь, моча, внутренние органы, масла и др.). Методы

очистки пестицидов, выделенных из биологических объектов, также разнообразны. Среди них перегонка с водяным паром, рекстракция, кристаллизация, хроматография в тонком слое сорбента, ионообменная хроматография и др.

2.22. Изолирование фосфорсодержащих пестицидов (тиофос, трихлорметафос-3, карбофос, хлорофос) из биологического материала

При изолировании первых трех пестицидов биологический объект смешивают с водой до кашицеобразной массы и настаивают с хлороформом или бензолом 3 раза по 4 и 2 ч. Экстракты объединяют, фильтруют, выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в небольшом объеме органического растворителя и исследуют.

При изолировании хлорофоса схема метода включает 2 этапа:

1-й этап. Биологический объект заливают водой, подкисленной серной кислотой, до $pH=2-2,5$ и настаивают 3 раза по 2 и 1 ч. Водные вытяжки центрифугируют, надосадочную жидкость отделяют.

2-й этап. Центрифугат экстрагируют хлороформом 30 мл 4 раза, растворитель упаривают и в остатке проводят обнаружение и количественное определение хлорофоса и его основного метаболита - дихлоруксусного альдегида.

2.23. Изолирование хлорорганических производных из биологических объектов

Изолирование хлорорганических производных пестицидов из биологических объектов основано на свойстве липофильности. В связи с этим навеска объекта исследования смешивают водой до кашицеобразной массы, подкисляет раствором щавелевой кислоты до $pH = 2$ и подвергают экстрагированию органическими растворителями несмешивающие с водой.

Изолирования летучих представителей данной группы, например, гексахлорциклогексана проводят методом перегонки с водяным паром. Для этого навеску биологического объекта смешивают с водой до кашицеобразной массы, подкисляют раствором

іцііічн іой кіслом.і до рН 2 і падвергаюць перагонку с вадзяным міром. Халадільнік прамываюць дзіэтыловым эфірам, дыстылят ім ірлгіруюць дні іловым эфірам. Аб'ядуныя эфірныя мм і мжкі прамываюць вадой, іспаряюць і астаток аналізуюць.

Ізаляраванне гептахлора із ввутрэнніх арганав трупа. Пры іормнлсніі гептахлорам аб'ектамі ісследаванія явяляюцца печынь і пчыкі. Навеску аб'екта смешіваюць с вадой да кашыцеабразнай масы і настаіваюць с гексанам ілі эфірам 3 разо па 30 міМ (К і, ідуныя гексановыя экстракты взыбалтываюць с насышчэнным растворам сульфата натрыя в 20% сернай кіслоте до палуученія бецветнай ваднай фазы (очыстка) ілі абрабатуваюць беводным сульфатам натрыя. Очышчэнныя гексановыя вытыжкі аналізуюць.

Для выдзеленія гептахлора із біалагічэскіх жідкостей навеску крові ілі мочы экстрагіруюць дзіэтыловым эфірам ілі гексанам трыжды. Экстракты аб'ядунаюць і смешіваюць с беводным сульфатам натрыя, арганічэскі растворытель іспаряюць і астаток ісследуюць на гептахлор.

2.24. Ізаляраванне прызводных карбаінівай кіслоты (севіна) із ввутрэнніх арганав

Навеску аб'екта смешіваюць с вадой до кашыцеабразнай масы і настаіваюць с бензолам 3 разо па 4 і 2 ч. Бензолныя вытыжкі аб'ядунаюць і выпарываюць досуха. Сухой астаток растворываюць в спірте і аналізуюць на севін і яго асновнай метаболіт а-нафтол.

2.25. Ізаляраванне сінтетычэскіх піретроідав із біалагічэскіх аб'ектав

Пры атравленіі сінтетычэскімі піретроідамі аб'ектамі ісследаванія могуць быць кровь, моча, пчыкі, селезенка, желудок, тонкы кішечнік. Пры напавленном аналізе ізаляраванне вклучаець два этапа:

1-й этап. Піретроіды экстрагіруюць із аб'екта гексанам, петролейным эфірам ілі смесью гексана і ацетона 9:1 ілі 7:3 путем взыбалтыванія в течеіне 10 мін. Экстракт очыщаюць от прымесей ледяной смесью ацетон-вода (2:1). Вадны раствор фільтруюць.

2-й этап. Экстракцию пиретроидов из полученного фильтрата проводят с помощью н-гексана.

При ненаправленном анализе изолирование включает также два этапа:

1-й этап. Настаивают объект с водой, подкисленной хлороводородной кислотой, до $\text{pH}=2-3$, центрифугируют и отделяют надосадочную жидкость.

2-й этап. Центрифугат экстрагируют органическим растворителем (диэтиловым эфиром, хлороформом).

2.26. Изолирование органических соединений ртути биологических объектов

Объектами исследования при отравлениях могут быть печень, почки, моча и кровь. Изолирование соединений ртути включает следующие этапы:

1-й этап. Навеску объекта настаивают с 3 М раствором хлороводородной кислоты 2 раза по 30-60 мин, затем смесь центрифугируют.

2-й этап. Надосадочную жидкость экстрагируют хлороформом.

Для изолирования соединений ртути из мочи вначале к объекту добавляют концентрированную хлороводородную кислоту и настаивают 30 мин. Затем проводят трехкратно экстракцию хлороформом.

Глава 8.

III ИСКЛЮЧЕНИЕ, ЖЕСТРАГИРУЕМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИМИ ИЛИ ИОННЫМИ ИЗ КИСЛЫХ ВОДНЫХ ВЫТЯЖЕК

1. К числу токсических веществ относятся барбитураты, психотропные препараты и некоторые другие азотистые соединения ионного характера с сильным фармакологическим действием на организм человека: например, алкалоиды с седативными свойствами — кофеин, теобромин, теofilлин, наркотин, стрихнин и бруцин, метоксибензойная кислота и метонин, пикриновая кислота, фенацетин, синтетические препараты группы пиразола — антипирин, амидопирин, препараты группы 1,4 — пентозина, ноксирон и др.

Из числа приведенных токсикантов большую группу, применяемых в медицинской практике составляют производные барбитуровой кислоты имеющих большое токсикологическое значение. К сожалению, барбитураты находят не медицинское применение наркоманами в связи с чем их токсикологическое значение возрастает.

Для выделения барбитуратов из биологического материала долгое время применялись методы, которые были разработаны для выделения алкалоидов. Однако в настоящее время для химико-токсикологической экспертизы на барбитураты из объектов биологического происхождения предложены специальные методики.

1. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной щавелевой кислотой

Оптимальные условия изолирования барбитуратов из биологического материала водой, подкисленной щавелевой кислотой, и способ очистки полученных вытяжек разработала М. Д. Швайкова с сотрудниками. Согласно этому методу, в коническую колбу или стакан вносят 100 г тщательно измельченных органов трупов, прибавляют 200 мл воды, подкисляют насыщенным водным раствором щавелевой кислоты до $pH = 2$ (по универсальному индикатору) и оставляют на 2 ч при частом перемешивании. Затем содержимое колбы переносят в стакан для центрифугирования

вместимостью 500 мл и центрифугируют в течение 30 мин (3000 об/мин). Центрифугат сливают с осадка и процеживают через **ваііііі** тампоМ Процеженную жидкость собирают в делительную воронку и проверяют рН этой жидкости. В случае необходимости жидкость доводят до рН = 2. Содержимое делительной воронки взбалтывают с тремя порциями хлороформа (по 20, 15 и 15 мл) в течение 5 мин. Если образуется эмульсия, то ее разрушают центрифугированием.

Хлороформные вытяжки соединяют, доводят хлороформом до 50 мл и переносят в делительную воронку, в которую прибавляют 25 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия, и взбалтывают. Водную фазу отделяют от хлороформной вытяжки. Эту вытяжку взбалтывают с двумя порциями воды по 1,5 мл. Первую и вторую порции воды (по 1,5 мл), которыми промывали хлороформные вытяжки, присоединяют к щелочной водной фазе. Потом водную фазу подкисляют хлороводородной кислотой до рН = 2, вносят в делительную воронку и взбалтывают с двумя новыми порциями хлороформа (по 20 мл) в течение 5 мин. Хлороформные вытяжки соединяют и доводят хлороформом до 50 мл. В этих вытяжках определяют наличие и количественное содержание барбитуратов.

2. Изолирование барбитуратов водой, подкисленной серной кислотой

Метод выделения барбитуратов из биологического материала, основанный на изолировании этих веществ водой, подкисленной серной кислотой, разработала В. И. Попова. Согласно этому методу, биологический материал настаивают с водой, подкисленной серной кислотой (рН = 2...3). Полученные вытяжки освобождают от примесей методом гель-хроматографии. Для этой цели используется гель сефадекса G = 25.

В стакан вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 80 мл 0,02 М раствора серной кислоты, перемешивают и проверяют рН среды. При необходимости смесь доводят до рН = 2...3 (по универсальному индикатору) 30 %-м раствором серной кислоты. Смесь биологического материала и подкисленной воды настаивают в течение 2 ч при частом перемешивании. Затем вытяжку сливают, а биологический материал еще 2 раза настаивают

т мінімми порціями 0,02 М раствора серной кислоты (но 80 мл) в м-чгмис І ч. Кислые водные вытяжки соединяют, процеживают и сорп сложенную в фи слоя марлю и центрифугируют в течение 21 И) мин.

І Ідпді лдочную жидкость (ценфифугат) сливают с осадка и <111111.1101 оі примесей методом гель-хроматографии. Этот метод о(н'< ііічнінісі хорошую очистку барбитуратов, выделенных из іііііііі ічст-кого материала.

После очистки вытяжек из биологического материала с помощью метода гель-хроматографии получают большие объемы ипоаіов, в одном миллилифе которых содержатся малые количества барбитуратов. Поэтому барбитураты, находящиеся в штатах, подвергают экстракционному конценфированию. С этой целью объединенные кислые элюаты 3 раза взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 50 мл) в течение 7 мин. Хлороформные имгяжки, полученные после каждой эксфакции, соединяют и на водяной бане при 70°C отгоняют из них 120—130 мл хлороформа. <)сіавшуюся упаренную хлороформную вытяжку при комнатной температуре выпаривают досуха. Сухие остатки используют для идентификации и количественного определения барбитуратов при помощи соответствующих реакций и методов.

3. Изолирование барбитуратов подщелоченной водой

Подщелоченную воду для изолирования барбитуратов из биологического материала впервые применил П. Валов. Для осаждения примесей, переходящих из биологического материала в вытяжки, он использовал вольфрамат нафия. В настоящее время известно несколько модификаций метода Валова. Одна из модификаций метода Валова, предложенная М. Д. Швайковой с софудниками, приводится ниже.

В стакан или в коническую колбу вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 180 мл воды и 20 мл 10 %-го раствора гидроксида нафия. Содержимое стакана (или колбы) оставляют на 30 мин при частом перемешивании, а затем ценфифугируют в течение 30 мин (3000 об/мин). От осадка отделяют надосадочную жидкость (ценфифугат), к которой прибавляют 120 мл 10 %-го раствора вольфрамата нафия и 1 М раствор

серной кислоты (до pH = 2). Жидкость нагревают на кипящей водяной бане в течение 20 мин, а затем подвергают центрифугированию (30 мин). Центрифугат сливают с осадка и процеживают через ватный тампон, смоченный водой. Процеженную жидкость собирают в делительную воронку. Тампон промывают водой (10 мл). Промывную воду тоже выливают в делительную воронку. К процеженной жидкости прибавляют равный объем диэтилового эфира и взбалтывают в течение 15 мин. Эфирный слой отделяют и взбалтывают с 50 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия. Щелочной водный слой отделяют, подкисляют 25 %-м раствором серной кислоты до pH = 2 и взбалтывают с равным объемом диэтилового эфира. Полученную при этом эфирную вытяжку используют для обнаружения и количественного определения барбитуратов.

4. Барбитураты и методы их исследования

В современной медицине применяется около 30 барбитуратов (производных барбитуровой кислоты) под различными торговыми названиями. Барбитураты представляют собой группу веществ, имеющих большое токсикологическое значение, так как обладают способностью избирательного токсического действия на ЦНС, что приводит к угнетению всех ее основных функций. Сама барбитуровая кислота (молонил мочевины) не применяется в медицине, но широко используются ее производные.

Барбитуровая кислота со щелочами образует соли. Кислотные свойства барбитуровой кислоты обусловлены наличием атомов водорода в NH-группах, находящихся рядом карбонильной группой



Применяемые в медицине барбитураты являются 5,5-замещенными (барбитал, барбитал, фенобарбитал и др.) и 1,5,5-замещенными (гексенал, гексобарбитал, бензонал и др.) производными барбитуровой кислоты.

По механизму действия на организм человека различают барбитураты длительного действия (8-12 ч) - фенобарбитал; среднего действия (6-8 ч) - барбитал, барбитал-натрий, барбамил; короткого действия (4-6 ч) - этаминал-натрий.

Кроме того, барбитураты входят в состав таких препаратов как тардил, белласпон порошки Серейского, вероден, бромитал, андипал, дипасалин, камфатал и др.

Барбитураты легко всасываются в пищеварительном тракте (желудок и тонкая кишка) способом пассивной диффузии, причем этот процесс значительно ускоряется в присутствии алкоголя.

Барбитураты распределяются по всем тканям и биологическим жидкостям организма, однако концентрация их может быть различной в зависимости от некоторых факторов: жирорастворимости, степени связи с белками, степени ионизации молекул, интенсивности кровотока в тканях и пр. Связь барбитуратов с белками плазмы в количественном отношении находится в следующем виде: барбамил - 50-60%; этаминал натрий - 50-55%; фенобарбитал - 15%. В основном физиологическую активность препарата определяет свободная фракция барбитуратов. Чем меньше связь барбитуратов с белками плазмы, тем в большей степени они выделяются с мочой в неизменном виде.

Длительный прием барбитуратов вызывает развитие толерантности к ним. Это зависит от стимуляции активности микросомальных ферментов печени и снижения чувствительности со стороны ЦНС. Смертельной дозой барбитуратов считается одномоментный прием внутрь около 10 лечебных разовых доз каждого из препаратов или их смеси с большими индивидуальными различиями (фенобарбитал - 2,0 г, этаминал-натрия - 1 г)

4.1. Методы обнаружения барбитуратов химическими методами

Для обнаружения барбитуратов применяются цветные реакции, реакции осаждения, микрокристаллоскопические реакции, методы хроматографии. УФ- и ИК-спектроскопии и др.

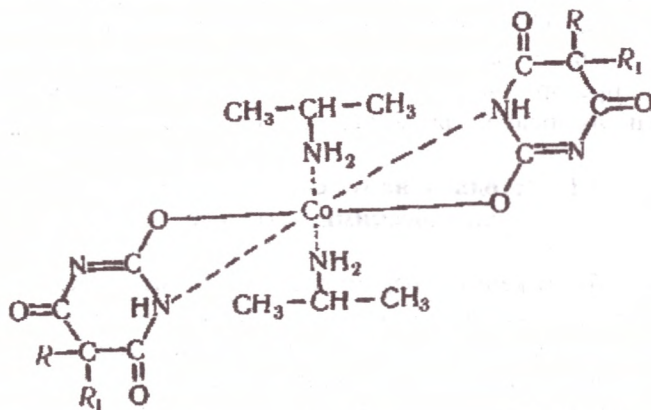
Предварительная проба. Для обнаружения барбитуратов в моче применяют предварительную пробу, основанную на реакции этих веществ с ацетатом кобальта и гидроксидом лития.

В делительную воронку вносят 50 мл мочи, к которой по каплям прибавляют 10 % раствор серной кислоты до pH $\approx 4... 5$ и 50 мл диэтилового эфира. Содержимое делительной воронки взбалтывают. После разделения фаз отделяют эфирную вытяжку. Водную фазу еще раз взбалтывают с 50 мл диэтилового эфира

Эфирные вытяжки соединяют и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл хлороформа. К хлороформному раствору прибавляют 2 капли свежеприготовленного 1% раствора ацетата кобальта в метиловом спирте и несколько капель свежеприготовленного 1%-го раствора гидроксида лития в метиловом спирте. После прибавления каждой капли указанных реактивов жидкость взбалтывают. Появление голубой окраски указывает на наличие барбитуратов в моче.

Кислотная форма барбитуратов со многими реактивами образует кристаллический осадок, возможно по типу двойных солей или ионных ассоциатов.

Реакция барбитуратов с изопропиламином и солями кобальта.
Для обнаружения барбитуратов Парри (1924 г.) предложил реакцию, основанную на взаимодействии этих веществ с солями кобальта и аммиаком. Позднее другие исследователи аммиак заменили изопропиламином. При взаимодействии барбитуратов с изопропиламином и солями кобальта образуются внутрикислотные соединения имеющие фиолетовую окраску.

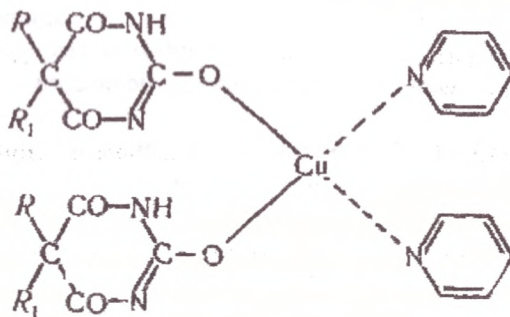


Реакция с солями кобальта и щелочами. Цвиккер (1931) установил, что от прибавления растворов хлорида кобальта и гидроксида бария к барбитуратам образуется окрашенное соединение.

Окрашенное соединение разлагается в присутствии воды, поэтому при выполнении указанной реакции используются реактивы, растворенные в абсолютном этиловом или метиловом спирте. Оттенок и интенсивность окраски зависят от применяемого спирта, «это объясняется различной сольватирующей способностью» образованных этими спиртами соединений. Указанную реакцию дают некоторые гидантоины, сульфаниламидные препараты, пурины, пиридины и др.

Реакция с пиридином и солями меди. При взаимодействии барбитуратов с пиридином и солями меди образуются труднорастворимые комплексные соединения. Под влиянием пиридина происходят енолизация и частичная ионизация барбитуратов. Пиридин с ионами меди образует положительно заряженный комплексный ион $[Cu(Py)]_2^+$.

При взаимодействии комплекса пиридина с ионами меди и ионизированными молекулами барбитуратов образуется внутриклеточное соединение.



Минеральные кислоты разлагают это соединение. Осадок, образующийся при взаимодействии барбитуратов с солями меди и пиридином, может быть аморфным и кристаллическим.

Мурекидная реакция. Для обнаружения барбитуратов предложено несколько вариантов мурекидной реакции. Один из вариантов этой реакции приводится ниже.

К сухому остатку в фарфоровой чашке, полученному после выпаривания вытяжек из биологического материала, или к небольшому количеству сухого вещества, прибавляют 3 капли 3%-го раствора пероксида водорода и 3 капли реактива, содержащего соль Мора и хлорид аммония. Содержимое чашки выпаривают, сухой остаток нагревают до появления белых паров. После охлаждения прибавляют 3 капли 6 М раствора аммиака, появляется пурпуровая окраска.

Реакция с хлорцинкйодом. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 1 каплю раствора хлорцинкйода. Через 10-15 мин под микроскопом наблюдают форму образовавшихся кристаллов. При наличии барбитуратов (барбамил, барбитал, бутобарбитал, этаминал) в исследуемом растворе появляются кристаллические осадки.

Реакция с диiodокупратом калия в растворе йода. На предметное стекло к сухому остатку, полученному после выпаривания раствора исследуемого вещества, прибавляют каплю реактива. При наличии барбитуратов (барбамил, бутобарбитал, этаминал) образуются кристаллические осадки

Реакция с подкисленным спиртовым раствором йодида калия. На предметное стекло к сухому остатку, полученному при выпаривании исследуемого раствора, наносят 2 капли реактива. При наличии барбитуратов (барбитал, бутобарбитал, гексенал, этаминал) через 10-15 мин появляются кристаллические осадки.

4.2. Обнаружение барбитуратов по спектрам поглощения в УФ-области спектра

Описанный ниже метод позволяет обнаружить отдельные барбитураты и определить принадлежность их к соответствующим группам барбитуратов.

К сухому остатку, полученному при выпаривании вытяжек из биологического материала, прибавляют 5 мл воды. После растворения сухого остатка полученный раствор фильтруют, затем к фильтрату прибавляют 1 каплю 2 М раствора аммиака (рН 10,0), и снимают спектр поглощения. При этом 5,5-замещенные (барбамил, барбитал, бутобарбитал, фенобарбитал, циклобарбитал,

этамилал) и 1,5,5 замещенные барбитуровой кислоты имеют максимум поглощения при длине волны около 240 нм, а производные тиобарбитуровой кислоты (гексанал, гексобарбитал) имеют 2 максимума (при 305 и при 255 нм). Если к этому раствору прибавить 1-2 капли 2 М раствора серной кислоты ($\text{pH}\approx 2,0$), то максимум поглощения 1,5,5- и 5,5-замещенных барбитуровой кислоты исчезает. В этих условиях для тиобарбитуратов максимумы поглощения смещаются до 290 и 239 нм. После прибавления к указанным растворам 1-2 капель 4 М. раствора гидроксида натрия ($\text{pH}\approx 13,0$) появляется максимум поглощения 1,5,5-замещенных барбитуровой кислоты при 240 нм, а для 5,5-производных этой кислоты при 255 нм. Для тиобарбитуратов появляется максимум при 305 нм, а второй максимум исчезает.

4.3. Обнаружение барбитуратом методом хроматографии в тонком слое сорбента

Этот метод позволяет не только обнаружить отдельные барбитураты, но и отличить их друг от друга.

При проведении данного исследования предварительно готовятся хроматографические пластинки с закрепленным слоем силикагеля КСК или пластинки «Силуфол» УФ-254 и хроматографическая камера. На линии старта хроматографической пластинки с помощью капилляра наносят в виде точки спиртовые растворы (I мг/мл) барбитала, фенобарбитала, этаминала-натрия, барбамила и исследуемой пробы В качестве системы растворителей используют: система-1: ацетон хлороформ (1 : 9); система-2: хлороформ - н-бутанол - 25% аммиак (70:40:5). Пластинку подсушивают при комнатной температуре или в токе теплого воздуха и опрыскивают вначале 0.025% раствором дифенилкарбазона, затем раствором 5% сульфата ртути (11), при этом пятна барбитурата на пластинке приобретают синее или красно-фиолетовое окрашивание. Пятна отмечают острием иглы и вычисляют значение R_f для каждой зоны нанесенных препаратов и исследуемой пробы.

Этими значениями пользуются для идентификации барбитурата в исследуемой пробе.

4.4. Проведение ТСХ-скрининга веществ кислотного характера

Эфирный экстракт из кислого раствора выпаривают досуха под током воздуха при температуре 40-50°C. Остаток с помощью хлороформа количественно наносят в виде полосы на стартовую линию пластинки с тонким слоем силикагеля КСК. Для хроматографирования используют силикагель марки КСК с размером частиц не более 0,12 мм. Пластинки готовят с помощью аппликатора или вручную из расчета 3,0 силикагеля, 0,2 г гипса и 7,5 мл воды на одну пластинку размером 9x12 см. Активируют пластинки в течение 30 минут при 120°C. По краям стартовой линии наносят хлороформный раствор смеси кислотных форм дифенина и тиопентала и хроматографируют в системе ацетон - н-гексан - диэтиламин (10:10:1). После высыхания пластинку обрабатывают раствором сульфата ртути до увлажнения. Вещества кислотного характера проявляются в виде полос (метчики в виде пятен) белого цвета на белом фоне (за исключением этосукцимида и мепробамата). Устанавливают к какой хроматографической зоне относятся искомые вещества. Визуально можно обнаружить 3 хроматографические зоны:

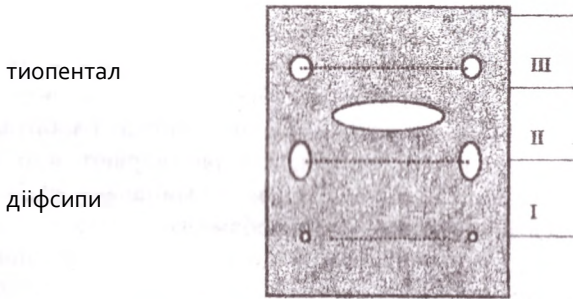
Вещества первой хроматографической группы (пятна расположены между линией старта и линией миграции пятен дифенина). К данной группе относятся: ацетилсалициловая, бензойная и салициловая кислоты, бутадиион, бензонал, фенobarбитал.

Вещества второй хроматографической группы (пятна расположены между линией миграции дифенина и тиопентала). К ним относятся: дифенин, барбитал, барбамил, этаминал.

Вещества третьей хроматографической группы (пятна расположены между линией миграции тиопентала и фронта растворителей). К ним относятся: тиопентал, пуфемид, этосукцимид, ноксирон, мепробамат.

Участок силикагеля из соответствующей зоны, содержащий исследуемое вещество, количественно переносят во флакон вместимостью 20 мл, добавляют 1 мл насыщенного раствора хлорида натрия, 10 мл хлороформа, встряхивают и центрифугируют. Хлороформную фазу фильтруют через сухой

бумажный фильтр и выпаривают при 50-60°C на водяной бане.
 • >перацию элюирования повторяют еще один раз, используя 5 мл хлороформа. Дальнейшее исследование объединенного хлороформного извлечения проводится на основе полученного результата ТСХ скрининга.



І'ис. 1 Хроматограмма при исследовании веществ кислотного характера (ТСХ-скрининг).

Таблица 1.

І'аспределение веществ кислотного характера по хроматографическим группам

| 1 группа | 2 группа | 3 группа |
|---------------------------|----------|-------------|
| Ацетилсалициловая кислота | Барбитал | Мепробамат |
| Бутадион | Дифенин | Тиопентал |
| Бензобамил | Барбитал | Ноксирон |
| Салициловая кислота | Этаминал | Этосуксимид |
| Бензойная кислота | | Пуфемид |
| Фенобарбитал | | |

4.5. Количественное определение барбитуратов

Для количественного определения барбитуратов, выделенных из биологического материала, применяют разработанный В. И. Поповой фотоколориметрический метод, методика которого приводится ниже.

Фотозлектроколориметрический метод. Сухие остатки барбитуратов, выделенных из биологического материала методом изолирования этих веществ водой, подкисленной серной кислотой (см. выше), в зависимости от исследуемого барбитурата растворяют в хлороформе или в метиловом спирте. Сухие остатки барбитала, гексенала, фенобарбитала и циклобарбитала растворяют в 6 мл хлороформа, а сухие остатки барбамила и этаминала - в 2 мл метилового спирта. Объемы растворов барбамила и этаминала в метиловом спирте доводят хлороформом до 6 мл. К полученным растворам барбитуратов прибавляют по 5 мл 0,125% раствора ацетата кобальта в метиловом спирте и по 1 мл 5 % раствора изопропиламина в метиловом спирте. Оптическую плотность окрашенных в фиолетовый цвет растворов измеряют при помощи фотозлектроколориметра (кювета 20 мм) предварительно установив светофильтр соответствующего максимальному светопоглощению. В качестве раствора сравнения применяют смесь перечисленных выше реактивов.

Спектрофотометрический метод. Количественное определение барбитуратов изолированных из биологического материала, целесообразно проводить спектрофотометрическим методом при двух длинах волн. Этот метод основан на способности барбитуратов неодинаково поглощать свет при рН=10,0; 13,0 и при рН~2,0. Зная оптические плотности барбитуратов при рН=10,0; 13,0 и рН=2,0, а также удельные коэффициенты светопоглощения при данных длинах волн, рассчитывают содержание барбитуратов в пробах в процентах, пользуясь формулой:

$$C = AD / l E \cdot 1\% \text{ см}$$

C - концентрация барбитуратов в %;

$E_{i\%}^{1\text{см}}$ - удельный коэффициент светопоглощения барбитурата, при длине волны, соответствующий максимуму светопоглощения;

l - толщина слоя в см.

AD - оптическая плотность раствора, составляющая разность

$D_{pH10,0} - D_{pH2,0}$ или $D_{pH13,0} - D_{pH10,0}$.

Приготовление стандартного раствора барбитуратов. Точную навеску барбитурата (0,5 г) помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл и растворяют в 100 мл фосфатного буферного раствора ($pH \approx 7,4$) при осторожном нагревании и перемешивании, жидкость доводят до метки дистиллированной водой. В 1 мл полученного стандартного раствора содержится 50 мкг барбитурата.

Определение удельного коэффициента светопоглощения. В ряд мерных колб вместимостью 50 мл вносят соответственно 1, 2, 3, 4, 10, 15 и 20 мл стандартного раствора барбитурата, объем жидкостей в мерных колбах доводят до метки боратным буферным раствором ($pH = 10,0$). Затем определяют удельный коэффициент светопоглощения барбитуратов в растворах, имеющих $pH = 10,0$ и $pH = 2,0$ при длине волны 239 нм или на том максимуме, который установлен данным прибором. Раствором сравнения служит боратный буферный раствор ($pH = 10,0$). Затем в обе кюветы прибавляют по 1 капле концентрированной хлороводородной кислоты, получают раствор с $pH = 2,0$, тщательно перемешивают, снова измеряют оптическую плотность раствора при той же длине волны.

Определение по $D_{pH 10,0} - D_{pH2,0}$

Измеряют оптическую плотность исследуемых растворов имеющего $pH 10,0$ в односантиметровых кюветках. Раствором сравнения служит боратный буфер ($pH = 10,0$). Затем в обе кюветы добавляют концентрированную хлороводородной кислоты, тщательно перемешивают и снова измеряют оптическую плотность при той же длине волны (получают $D_{pH 2,0}$).

Подчинение закону Ламберта—Бера наблюдается в интервале концентраций $4 \cdot 10^{-5}$ мкг/мл.

Значение $E_{i\%}^{1\text{см}}$ при $AD = D_{pH10,0} - D_{pH2,0}$ и $\lambda_{max} 239$ нм по литературным данным: барбитал - 550,0; фенобарбитал - 380,0; барбамил - 415,0; этаминал-натрия - 450,0.

Определение по $OpH3.O - DpH10.O$.

Оптическую плотность раствора ($pH=10.0$) измеряют при 260 нм или на другой установленной длине волны, затем в кюветы добавляют по 2 капли насыщенного водного раствора едкого натра и тщательно перемешивают ($pH= 13,0$). Измерение оптической плотности производят при той же длине волны.

Значение E^{\wedge} при 260 нм $AD = D pH 13.0 - D pH 10.0$ (по литературным данным следующее: барбитал - 260. фенобарбитал - 210,0; барбамил - 195.0; этаминал натрий - 195,0; бутобарбитал - 206.0).

Количественное определение барбитуратов в трупном материале. Его проводят спектрофотометрически в УФ - области спектра по разности оптических плотностей $AD = D pH 10.0 - D pH 2.0$ (X_{max} 239 нм, органы трупов) или $D = D pH 13.0 - D pH 10.0$ (X_{max} 260 нм, биологические жидкости).

Для количественного определения барбитуратов 1/20 -1/5 часть хлороформной вытяжки (V_1) упаривают и количественно переносят на стартовую линию хроматографической пластинки в виде полосы 1 длиной 2-2.5 см. Параллельно в качестве свидетеля наносят в виде полосы той же длины от 1/100 до 1/25 хлороформной вытяжки (в зависимости от результата предварительного хроматографического исследования) стандартного раствора барбитурата. После хроматографирования в системе хлороформ н-бутанол- 25% раствор аммиака 70:40:5 по описанной выше методике, часть пластинки, соответствующую области хроматографирования метчика, проявляют растворами дифенилкарбазона и сульфата ртути. Зону, параллельную проявленному пятну, снимают с помощью прибора вакуум-экстракции или другим способом. Элюирование проводят 10 мл боратного буфера ($pH 10,0$) в два приема (настаивание с каждой порцией 5 мин). Элюат доводят боратным буфером ($pH 10,0$) до 250 мл (V_3) и снимают спектр поглощения в области 220-300 нм. Если $D pH 10.0 > 0,9$, то производят разведение боратным буфером с $pH 10,0$ I и объем (V_2) учитывают при расчете. Характер спектральной кривой с максимумом в области 238-240 нм является одним из признаков наличия производного барбитуровой кислоты. Для бензонала максимум поглощения лежит в области 250 нм. Затем, при перемешивании, в кюветы вносят по 1-2 капли концентрированной хлороводородной кислоты, чем достигается

значение pH-2,0 и вновь снимают спектр в области 220-300 нм. Для количественного определения используют разность оптических плотностей $AD = D_{\text{pH } 10.0} - D_{\text{pH } 2.0}$ для барбитуратов при 238-240 нм, а для бензонала при 250 нм.

Расчет концентраций барбитуратов производят по формуле:

$$X = \frac{AD * V_2 * V_3 * 100 * 1000}{E_{1\text{см}}^{1\%} * V_2 * 100 * n}$$

где: X - количество изолированного вещества в мг в 100 г исследуемого органа,

АН I) pH-10.0 - D pH 2.0, II = навеска органа, V, - объем хлороформной вытяжки, полученный по общему ходу анализа. Другие буквенные обозначения указаны в тексте.

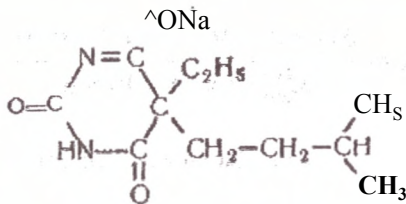
Определение барбитуратов в крови и моче. В делительную норпку помещают 1-2 мл крови и мочи, подкисляют 2 М раствором хлороводородной кислоты до pH~2,0...2,5. Вносят 3- 5 г безводного сульфата натрия (в зависимости от объема водной фазы) и трижды жсграгируют хлороформом по 10 мл, встряхивая каждый раз, в течение 1 мин. Объединенные хлороформные извлечения промывают 10 мл фосфатного буфера (pH 7,4). Хлороформный слой отделяют, переносят в длительную воронку и барбитураты реэкстрагируют 10 мл 0,1 М раствора едкого натра (pH 13,0). Щелочную водную фазу для лучшего отделения от следов хлороформа центрифугируют в течение 5 мин. в сухую пробирку или колбочку помещают 5 мл центрифугата, добавляют равный объем боратного буфера для создания pH 10,0 и снимают спектр поглощения в интервале длин волн 220-280 нм. Раствором сравнения служит боратный буфер pH 10,0. Затем в обе кюветы добавляют по 2 капли насыщенного раствора едкого натра (pH~ 13,0) и после, тщательно перемешивают, вновь снимают спектр в том же интервале длин волн. Для количественного определения используют разницу оптических плотностей при 260 нм.

$$AD = D_{\text{pH } 13.0} - D_{\text{pH } 10.0}$$

Расчет количества барбитурата производят по приведенной выше формуле, где: $AD = D_{\text{pH } 13.0} - D_{\text{pH } 10.0}$.

4.6. Исследование отдельных представителей барбитуратов

4.6.1. Барбамил



Барбамил (амитал-натрий, амобарбитал натрий, амилобарбитал-натрий) - 5-изоамил-5-этилбарбитурат натрия - белый, аморфный гигроскопический порошок без запаха. Хорошо растворяется в воде и этиловом спирте, практически не растворим в диэтиловом эфире, экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Барбамил оказывает снотворное действие, а в более высоких дозах он проявляет наркотическое свойства. Этот препарат применяется в качестве успокаивающего и противосудорожного средства. Выпускают его в виде порошков и таблеток; входит в состав таблеток «бромитал», «барбафен» и др.

Метаболизм. Часть барбамила выделяется из организма с мочой в неизменном виде. Около 45 % барбамила подвергается различным превращениям. Основным метаболитом барбамила является 5-этил-5-(3-гидрокси-3-метилбутил)-барбитуровая кислота, которая выделяется с мочой. В моче обнаружено еще 2 метаболита барбамила, состав которых не установлен.

Обнаружение барбамила.

Барбамил с изопропиламином и солями кобальта дает фиолетовую окраску.

При взаимодействии барбамила с солями кобальта и щелочами иовляется красная или розовая окраска.

Барбамил дает положительную мурексидную реакцию.

Барбамил с роданином 6Ж образует ионный ассоциат, раствор которого в четыреххлористом угледе имеет оранжевую окраску.

При действии H_2SO_4 , на барбамил выделяется кислотная форма препарата, образуется осадок, частицы которого имеют форму пластинок или призм, сгруппированных в виде сфероидов. Предел обнаружения: 21 мкг барбамила в пробе.

Хлорцинкйод с барбамилом образует темно-красные или фиолетовые прямоугольные пластинки или сростки из них. Предел обнаружения: 7 мкг барбамила в пробе.

барбамил со смесью растворов хлорида железа (III) и йодида калия образует кристаллический осадок (призмы или сростки из них) оранжево-коричневого или коричневого цвета. Предел обнаружения: 1,8 мг барбамила в пробе.

Дийодокунрат калия и растворе йода с барбамилом образуют призматической формы кристаллы или сростки из них. Предел обнаружения 2,1 мкг барбамила в пробе. Выполнение перечисленных реакций вписано выше.

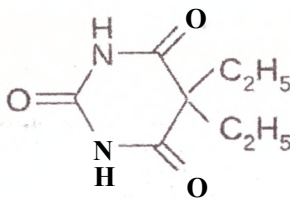
< Обнаружение барбамила по УФ-и ИК-спектрам. Способ обнаружения барбамила по светопоглощению в УФ-области спектра описан выше.

В ИК-области спектра барбамил (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1716, 1689 и 1745 cm^{-1} .

Обнаружение барбамила методом хроматографии. На хроматографической пластинке (9x12 см), покрытой тонким слоем силикагеля закрепленным гипсом, отмечают линию старта, на которую наносят каплю хлороформной вытяжки из кислого раствора, а правее на расстоянии 2 см от нее наносят каплю раствора «свидетеля» (0,01 % раствор препарата в метиловом спирте). Пятна на пластинке подсушивают на воздухе, а затем пластинку помещают в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (хлороформ - н-бутанол - 25 % раствор аммиака в соотношении 70:40:5). Когда фронт растворителей поднимется на 10 см выше линии старта, пластинку вынимают из камеры, подсушивают и опрыскивают 0,02 %-м хлороформным раствором дифенилкарбазона, затем раствором сульфата ртути.

При наличии барбамила пятна на хроматограмме приобретают сине-фиолетовую или красно-фиолетовую окраску

4.6.2. Барбитал



Барбитал (веронал) 5-5-диэтилбарбитуровая кислота

Барбитуровая кислота - представляет собой белый кристаллический порошок. В качестве фармацевтического препарата применяется натриевая соль барбитала, которая называется мединал. Барбитал растворяется в этиловом спирте (1:15), диэтиловом эфире (1:40), хлороформе (1:75), воде (1:160). Он также растворяется в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов. Мединал растворяется в воде (1:5), слабо растворяется в этиловом спирте (1:600), практически не растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе.

Барбитал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Барбитал применяется в качестве успокаивающего снотворного средства. Он относится к барбитуратам продолжительного действия. Иногда его назначают больным в смесях с бромидами, амидопирином, антипирином и др. Барбитал по сравнению с другими барбитуратами медленно всасывается из пищевого канала и еще медленнее выделяется из организма. Его можно обнаружить в организме даже через 10 суток после приема.

Метаболизм. Большая часть дозы поступившего в организм барбитала выделяется с мочой в неизменном виде. Незначительная часть дозы этого препарата выделяется с мочой в виде метаболитов, к числу которых относятся: 5-этил-5-(3-оксиэтилбарбитуровая кислота), его глюкуронид и 5-этилбарбитуровая кислота.

Обнаружение барбитала

Барбитал с изопропиламином и солями кобальта дает фиолетовую окраску.

От прибавления солей кобальта и щелочей к барбиталу появляется розовая или красная окраска.

Барбитал дает мурексидную реакцию.

После прибавления серной кислоты к барбиталу образуется кислотная форма этого препарата. Под микроскопом наблюдается появление бесцветных прозрачных прямоугольных призм. Предел обнаружения: 80 мг барбитала в пробе.

При взаимодействии барбитала с раствором хлорцинкйода образуются темно-красные, фиолетовые или серовато-розовые прямоугольные пластинки. Предел обнаружения: 4 мкг барбитала в пробе

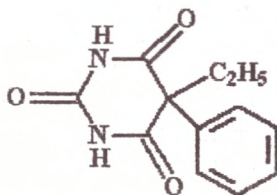
Барбитал с солями меди и пиридином образует фиолетового цвета кристаллы, имеющие форму прямоугольников, друзь или звездочек, предел обнаружения: 14 мкг барбитала в пробе.

Обнаружение барбитала по УФ- и ИК-спектрам. Способ обнаружения барбитала и других барбитуратов по УФ-спектрам описан выше. ИК-области спектра барбитала (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1674, 1754, 1380 и 1707 см⁻¹

Обнаружение барбитала методом хроматографии. Для обнаружения барбитала методом хроматографии применяется тот же способ, который описан для обнаружения барбитала.

При наличии барбитала на хроматограмме появляются фиолетово-синие или красно-фиолетовые пятна на уровне свидетеля барбитала.

4.6.3. Фенобарбитал



Фенобарбитал (люминал) - 5 -фенил - 5 -этилбарбитуровая кислота - белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, растворяется в этиловом спирте (1:15), хлороформе (1:50), в растворах щелочей, слабо растворяется в воде (1:1000).

Фенобарбитал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Фенобарбитал оказывает снотворное, успокаивающее и противосудорожное действие. Он применяется для лечения эпилепсии, хореи и других заболеваний. В малых дозах фенобарбитал применяется при начальных стадиях гипертонической болезни, стенокардии и др. Фенобарбитал, по сравнению с другими барбитуратами, относительно медленно всасывается из пищевого канала и имеет продолжительное действие.

Метаболизм. Фенобарбитал метаболизируется несколькими путями. Основными метаболитами фенобарбитала являются 5-этил-5-гидроксибензилбарбитуровая кислота, п-оксифенилбарбитал. Эти метаболиты частично выделяются с мочой в виде глюкуронидов. Некоторое количество фенобарбитала превращается в о-оксифенобарбитал. Обнаружено еще 3 метаболита фенобарбитала, состав которых не изучен. Часть принятой дозы фенобарбитала выделяется с мочой в неизмененном виде.

Обнаружение фенобарбитала

При взаимодействии фенобарбитала с изопропилом и ном и солями кобальта появляется фиолетовая окраска.

Фенобарбитал с солями кобальта и щелочью дает розовую или красную окраску.

Фенобарбитал можно обнаружить при помощи реакции образования мурексида.

От прибавления концентрированной серной кислоты к фенобарби

талу образуется кристаллический осадок кислотной формы этого препарата (бесцветные игольчатые кристаллы, сростки из них, сфероиды). Предел обнаружения: 41 мкг фенобарбитала в пробе.

Фенобарбитал со смесью железа (III) и иодида калия образует оранжево-коричневые кристаллы (призмы и их сростки). Предел обнаружения: 4 мкг фенобарбитала в пробе.

Способы выполнения перечисленных реакций приведены выше.

Реакция образования n-нитрофенилэтилбарбитуровой кислоты.

Небольшое количество вещества растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты. К этому раствору прибавляют

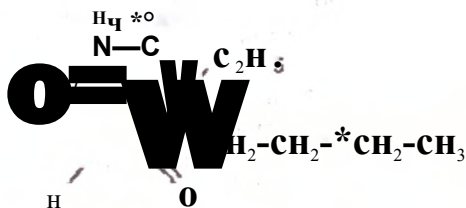
0,5 г нитрата калия и нагревают в течение 10 мин на кипящей водяной бане. Затем жидкость охлаждают и прибавляют 10 мл воды. При наличии фенобарбитала образуется кристаллический осадок п-нитрофенилэтилбарбитуровой кислоты. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилового спирта. Высушенный осадок имеет температуру плавления 279°C. Нитрогруппу в п-нитрофенилэтилбарбитуровой кислоте можно восстановить в аминогруппу, а затем п-аминофенилэтилбарбитуровую кислоту можно обнаружить при помощи реакции диазотирования. Эта реакция специфична для фенобарбитала, но малочувствительна. Ее можно использовать для обнаружения фенобарбитала в порошках, таблетках и др. Эту реакцию дает и бензонал. Ее не дают барбитураты, не содержащие фенильной группы.

Обнаружение фенобарбитала по УФ- и ИК-спектрам.
 Обнаружение фенобарбитала по УФ-спектрам производится так же, как и обнаружение других барбитуратов. В ИК-области спектра фенобарбитал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1703, 1756 и 1406 см⁻¹.

Обнаружение фенобарбитала методами хроматографии.
 Условия

обнаружения фенобарбитала методом хроматографии в тонком слое силикагеля такие же, как и условия обнаружения барбитала.

4.6.4. Бутобарбитал



Бутобарбитал - 5-бутил-5-этил-барбитуровая - белый кристаллический порошок или белые гранулы слабогорького вкуса, без запаха растворяется в этиловом спирте (1:1), хлороформе (1:3), диэтиловом эфире (1:10). Слабо растворяется в воде (1:250).

Бутобарбитал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Бутобарбитал является барбитуратом средней продолжительности действия на организм. Он входит в состав таблеток «беллоид», которые, кроме бутобарбитала, содержит эрготоксин и сумму алкалоидов белладонны.

Метаболизм. Метаболитом бутобарбитала является 5-(3'-гидрооксибутил)-5-этилбарбитуровая кислота.

Обнаружение бутобарбитала

При взаимодействии бутобарбитала с изопропиламином и солями кобальта появляется фиолетовая окраска.

Бутобарбитал с солями кобальта и щелочами образует соединения, имеющие розовую или красную окраску.

При взаимодействии бутобарбитала с пиридином и солями меди образуются фиолетовые сростки в виде сфероидов. Предел обнаружения: 16 мкг бутобарбитала в пробе.

От прибавления к бутобарбиталу концентрированной серной кислоты образуются кристаллы в виде прозрачных призм и сростков из них. Предел обнаружения: 16 мкг бутобарбитала в пробе.

Хлорцинкйод с бутобарбиталом дает ромбической формы кристаллы или сростки из них, имеющие темно-коричневую окраску. Предел обнаружения: 6 мкг бутобарбитала в пробе.

При взаимодействии бутобарбитала со смесью хлорида железа (III) и йодида калия образуются призматические кристаллы, имеющие коричневую или оранжевую окраску. Предел обнаружения 6 мкг бутобарбитала в пробе.

Бутобарбитал с дийодокупратом калия в растворе йода образует осадок, частицы которого напоминают форму чечевицы. Предел обнаружения: 6 мкг бутобарбитала в пробе.

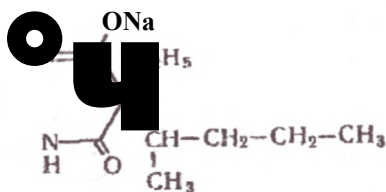
Обнаружение бутобарбитала по УФ- и ИК-спектрам.

Обнаружение барбитуратов, в том числе и бутобарбитала, по спектрам поглощения в УФ-области описано выше. В ИК-области

спектра бутто-барбитал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1683, 1712 и 1745 см⁻¹!

Обнаружение буттобарбитала методом хроматографии в тонком слое силикагеля. Для обнаружения буттобарбитала методом хроматографии в тонком слое силикагеля используется та же методика, что и для обнаружения барбитала. При наличии буттобарбитала в пробе на хроматографической пластинке появляются фиолетово-синие пятна.

4.6.5. Этаминал-натрий



Этаминал-натрий (нембутал, нентобарбитал-натрий, пентал) - 5-этил-5-(2-амил)-барбитурат натрия - представляет собой белый порошок, растворим в воде и этиловом спирте, практически не растворимый в диэтиловом эфире.

Этаминал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Этаминал по строению и действию близок к барбиталу. Однако этаминал-натрий быстрее разлагается в организме и действует менее продолжительно, чем барбитал. Этаминал применяется как снотворное средство.

Метаболизм. Этаминал-натрий быстро всасывается из пищевого

канала и подвергается метаболизму. Основными метаболитами

этаминал-натрия являются: этил-5-(окси-3-метил-1-бутил)-5-

барбитуровая кислота, метил-5-(окси-3-метил-1-бутил)-5-

барбитуровая кислота, этил-5-(кабокси-3-метил-1-пропил)-5-

барбитуровая кислота. Одним из метаболитов этаминал-натрия

является мочевины.

Обнаружение этаминал-натрия

Этаминал-натрий дает фиолетовую окраску с солями кобальта и изопропиламиноном.

С солями кобальта и щелочами этаминал-натрий дает розовую окраску.

Этаминал-натрий дает реакцию образования мурексида.

Этаминал-натрий дает оранжево-красную окраску с родамином

6Ж

Окрашенное соединение хорошо экстрагируется четыреххлористым углеродом. Эта реакция может быть использована для обнаружения этаминал-натрия в порошках, таблетках и др.

После прибавления концентрированной серной кислоты к этаминал натрию через 10-15 мин образуется осадок (сростки из призматических кристаллов). Предел обнаружения: 5 мг этаминал-натрия в пробе.

При взаимодействии этаминал-натрия с хлорцинкйодом образуется коричневый или оранжево-коричневый кристаллический осадок (призмы или сростки из них). Предел обнаружения: 4 мг этаминал-натрия в пробе.

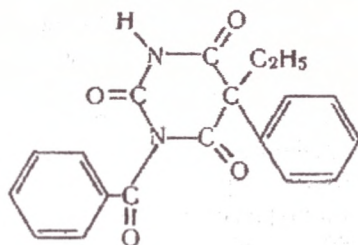
Этаминал-натрий со смесью хлорида железа (III) и йодида калия дает кристаллический осадок коричневого или оранжево-коричневого цвета (призмы и сростки из них). Предел обнаружения: 0.5 мкг этаминал-натрия в пробе. Исполнение перечисленных реакций описано выше.

Обнаружение этаминала-натрия по УФ- и ИК-спектрам. Этаминал натрия и некоторые другие барбитураты, являющиеся производными 5,5-барбитуровой кислоты, определяют по светопоглощению в УФ-области спектра так, как описано выше; в ИК-области спектра этаминал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1685, 1719 и 1744 см⁻¹.

Обнаружение этаминала методом хроматографии. На хроматографическую пластинку, покрытую закрепленным тонким слоем силикагеля, отмечают линию старта наносят каплю хлороформной вытяжки из биологического материала. Рядом наносят каплю раствора «свидетеля» (0.01% раствор препарата в метиловом спирте). Хроматографируют в камере, насыщенной парами растворителей (хлороформ - бензол - ацетон в соотношении 70:15:15). Проявляют смесь, состоящей из 0,25 г безводного сульфата меди, 1,5 мл диэтиламина и 48,5 мл метилового спирта.

Пластинку дополнительно опрыскивают насыщенным раствором нитрата ртути (I). При наличии этаминала в пробе на желтом фоне хроматографической пластинки, на уровне со «свидетелем», появляются черные пятна ($R_i = 0,58 \cdot 0,62$).

4.6.6. Бензонал



Бензонал (бензобарбитал) - 1-бензоил-5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота - представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса, трудно растворимый в воде и этиловом спирте, легче - в диэтиловом эфире, хлороформе и диметилформамиде.

Бензонал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Бензонал в основном применяется для лечения судорожных форм эпилепсии. Иногда он применяется для лечения больных, страдающих припадками, не сопровождающимися судорогами.

Метаболизм. Метаболитами бензонала является бензойная кислота и фенобарбитал, которые в свою очередь, подвергается метаболизму. Бензонал и его метаболиты в основном выделяются с мочой.

Выделение бензонала из биологического материала. В стакан вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 10 мл раствора хлороводородной кислоты (1:1), перемешивают и прибавляют 50 г сульфата аммония. Содержимое стакана хорошо перемешивают и прибавляют 200 мл смеси равных объемов этилового спирта и хлороформа. Смесь биологического материала с указанными растворителями настаивает в течение 2 ч при постоянном перемешивании. Вытяжку сливают с твердых частиц

биологического материала и фильтруют через плотный бумажный фильтр, который затем промывают 5-10 мл смеси этилового спирта и хлороформа (1:1). Фильтрат и промывную жидкость переносят в делительную воронку и оставляют для разделения фаз. Водную фазу, насыщенную сульфатом аммония, отделяют и в дальнейшем не исследуют. Слой органического растворителя выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 200 мл горячей воды (порциями по 50 мл), полученную жидкость перемешивают и фильтруют. Фильтрат охлаждают и взбалтывают с тремя порциями хлороформа (20, 15 и 15 мл). Хлороформные вытяжки соединяют и взбалтывают с 10 мл фосфатного буферного раствора (рН~7,4) в течение 5 минут. Хлороформный слой отделяют от водной фазы (раствор А) и фильтруют через небольшой плотный бумажный фильтр, смоченный хлороформом. Фильтрат собирают в мерную колбу вместимостью 50 мл. Объем хлороформной вытяжки доводят хлороформом до метки. Хлороформную вытяжку используют для идентификации и количественного определения бензола (М Д. Швайкова с сотр.)

Поскольку бензол частично разлагается в организме на фенобарбитал и бензойную кислоту, наличие последней определяют в водной фазе (в растворе А). С этой целью водную фазу подкисляют раствором хлороводородной кислоты (1:1) до рН 2,0 и взбалтывают с 10 мл хлороформа. От водной фазы отделяют хлороформную вытяжку: которую исследуют на наличие бензойной кислоты.

Обнаружение бензола

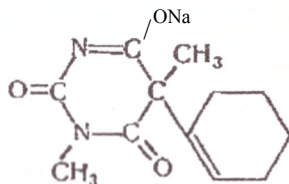
Бензол с изопропиламином и солями кобальта дает фиолетовую краску.

С солями кобальта и щелочами бензол дает сине-фиолетовую окраску.

Бензол можно обнаружить по форме кристаллов, которые образуются после прибавления к нему метилового спирта и концентрированной хлороводородной кислоты. С этой целью на предметное стекло, на котором находится сухой остаток этого препарата, наносят каплю смеси равных объемов метилового спирта и концентрированной хлороводородной кислоты. Жидкость на предметном стекле накрывают покровным стеклом. Через несколько минут в поле зрения под микроскопом появляются ромбической формы кристаллы или сростки из них.

Обнаружение методом хроматографии. Для обнаружения бензонала используется методика, которая применяется для обнаружения барбитала. Пятна бензонала на пластинке проявляются на уровне Rf около 0.40, 0.45.

4.6.7. Гексенал



Гекссал (шинам натрия) - 1,5-диметил-5-(циклогексен -1-ил)-барбиурат натрия – представляет собой натриевую соль гексобарбитала. Это белая или слегка желтоватая пенообразная горькая масса. Под влиянием влаги воздуха гексенал расплывается, а под влиянием углекислого газа - разлагается. Хорошо растворяется в воде, этиловом спирте и хлороформе, слабо - в диэтиловым эфире. Гексенал экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Гексенал проявляет потнорное действие, а в больших дозах он имеет наркотические свойства. Его применяют для наркоза в сочетании с оксидом азота (I), фторотаном и с некоторыми другими веществами. Препарат могут применить индивидуально для достижения кратковременного наркоза (продолжительностью 15-20 мин).

Метаболизм. Гексенал относится к барбитуратам короткого периода действия. В организме он подвергается метаболизму несколькими путями. При метаболизме может гидроксильроваться циклогексильная группа гексенала. Образовавшийся при этом продукт гидроксильрования может подвергаться окислению с образованием 3'-кетогексабарбитала. Этот метаболит, в свою очередь, может подвергаться N-деметилованию. Некоторая часть гексенала подвергается метаболизму путем N-деметилования при атоме азота в третьем положении. В результате этого образуется норгексабарбитал. Определенное количество гексенала,

поступившего в организм, метаболизируется путем разрыва цикла барбитуровой кислоты.

Обнаружение гексенала

От прибавления солей кобальта и изопропиламина к гексеналу появляется фиолетовая окраска.

Гексенал с солями кобальта и щелочью дает розовую или красную окраску.

От прибавления концентрированной серной кислоты к гексеналу образуется осадок, состоящий из сростков игольчатых кристаллов.

Гексенал с подкисленным спиртовым раствором йодида калия образует кристаллический осадок

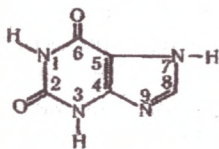
Обнаружение гексенала по УФ-спектрам. Гексенал в ходе химико-токсикологического анализа выделяется из биологического материала в виде гексобарбитала, который можно обнаружить по спектрам поглощения.

В ИК-области спектра гексенал (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1712, 1660. 1390. 1358 см⁻¹

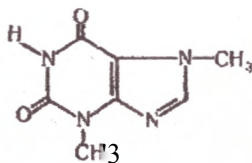
5. Алкалоиды, производные пурина

В химико-токсикологическом анализе кислого хлороформного извлечения определенный интерес представляют производные ксантина, или так называемые, пурины, которые также относятся к токсикологически важным веществам. Эти вещества содержат конденсированную кольцевую систему имидазола и пиримидина.

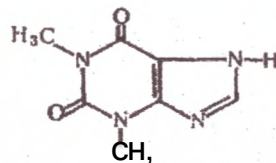
К числу производных ксантина, применяемых в медицине, относятся кофеин, теобромин и теофиллин, которые являются алкалоидами:



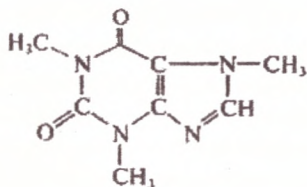
Ксантин
(2,6-диоксипурин)



Теобромин
(3,7-диметилксантин)



Теофиллин
(1,3-диметилксантин)



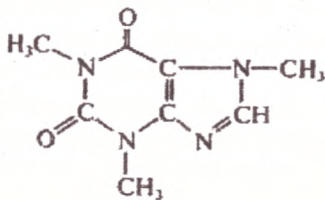
кофеин

Для обнаружения кофеина, теобромина и теофиллина применяют реакцию образования мурексида, реакции группового осаждения алкалоидов, некоторые физико-химические методы и др.

Реакция образования мурексида. При действии окислителей (хлорная вода, бромная вода, перекись водорода, хлорат калия — KClO_3 и др.), хлороводородной кислоты на производные ксантина образуется смесь производных аллоксана и диалуровой кислоты. От прибавления аммиака к этой смеси, образуются аммонийная соль тетраметилпурпуровой кислоты, имеющее фиолетовую окраску.



5.1. Кофеин (1,3,7-триметилксантин)



Кофеин принадлежит к числу алкалоидов, содержащихся в кофе, чае и некоторых других растениях. Кроме кофеина в указанных растениях содержатся и другие производные ксантина (теобромин, теофиллин). Кофеин не только выделяют из растений, но и получают синтетическим путем.

Основание кофеина растворяется в хлороформе (1:7), воде (1:60), этиловом спирте (1:130), слабо растворяется в диэтиловом эфире.

Кофеин экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных растворов. Максимальное количество кофеина экстрагируется хлороформом при pH ~4.0 .5,5 (А. И. Шкадова).

Применение. Действие на организм. Кофеин оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему, ослабляет действие снотворных и наркотических средств, повышает возбудимость спинного мозга, возбуждает дыхательные и сосудодвигательные центры. Под влиянием кофеина усиливается сердечная деятельность. В медицине применяются основание кофеина и его растворимые (двойные) соли (кофеин-бензоат натрия, кофеин-салицилат натрия). Кофеин входит в состав многих лекарственных форм (аскофен, иирамеин, цитрамон и др.).

Метаболизм. Кофеин быстро всасывается из пищеварительного канала. По токсичности кофеин слабее теофиллина, но сильнее теобромина. Кофеин быстро разлагается в организме (примерно 10% принятой разлагается за 1 час) путем N-деметилирования и окисления. В результате разложения образуется ряд метаболитов (1-метилксантин, 1,7- диметилксантин, 1-метилмочевая кислота, 1,3-метилмочевая кислота), которые выделяются с мочой. Только незначительное количество поступившего в организм кофеина выделяется с мочой в неизменном виде.

Обнаружение кофеина

Для обнаружения кофеина используется хлороформная вытяжка из кислых водных растворов.

Кофеин дает положительную мурексидную реакцию.

Кофеин дает осадки с реактивами Драгендорфа, Зонненштейна, Шейблера и др. Механизм реакции осаждения заключается в том, что происходит взаимодействие осадительных реактивов в кислой среде, являющихся кислотами, и алкалоидов, являющихся основаниями.

Г При нагревании (на кипящей водяной бане) раствора кофеина с реактивом Нesslerа в течение 1-2 мин появляется красно-бурый осадок. Теобромин в этих условиях дает только слабо-коричнево-окраску.

Обнаружение кофеина по УФ- и ИК- спектрам.

Раствор кофеина в этиловом спирте, имеет максимум поглощения при длине волны, равной 273 нм. В 0,1 М растворе хлороводородной кислоты кофеин имеет максимум поглощения при длине волны, равной 272 нм (теофиллин - 270 нм). В ИК-области спектра основание кофеина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1695, 1658 и 745 см⁻¹.

(Обнаружение кофеина методом хроматографии.

На хроматографическую пластинку (12x18 см), покрытой тонким слоем силикагеля, наносят каплю исследуемого раствора, а рядом - каплю раствора «свидетеля» (0,01% раствор кофеина в хлороформе). Хроматографируют в системе: эфир - ацетон - 25%-й раствор аммиака (40:20:1). Проявляют 0,1 М раствором йода, а затем черт несколько минут пластинку опрыскивают смесью равных объемов 96% этилового спирта и 25 % раствора хлороводородной кислоты. При этом пятна кофеина на хроматограммах приобретают фиолетовую окраску.

Реакция с хлоридом ртути (II).

На предметное стекло наносят немного исследуемого хлороформного раствора, который выпаривают досуха. На сухой остаток наносят 0,1 М раствор хлороводородной кислоты и каплю 5%-го раствора хлорида ртути (II). Через 10-15 минут образуются крупные, шелковистые, бесцветные иглообразные кристаллы.

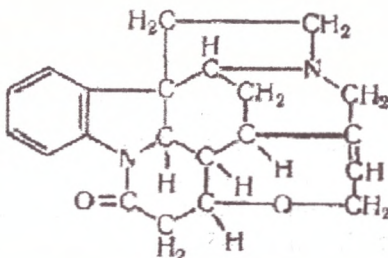
Реакция отличия кофеина от теобромина.

При нагревании (на кипящей водяной бане) раствора кофеина с реактивом Нesslerа в течение 1-2 миМ появляется красно-бурый осадок. Теобромин в этих условиях дает только слабо-коричневую окраску.

Обнаружение методом хроматографии (ТСХ): (Условие выполнения см. обнаружение кофеина). Значение R_f: 0,22±0,02 (теофиллин), 0,47±0,01 (теобромин), 0,62± 0,01 (кофеин).

6. Алкалоиды производные индола.

6.1. Стрихнин



Стрихнин является алкалоидом, содержащимся в некоторых видах растений рода стрихнос (рвотный орех, или чилибуха, бобы Игнатия и др.).

В указанных растениях кроме стрихнина содержится бруцин и некоторые другие алкалоиды. Известны растения - представители рода стрихнос, которые не содержат стрихнина, но содержат бруцин и др. алкалоиды. Основание стрихнина растворяется в хлороформе (1:6), этиловом эфире (1:250), слабо растворяется в диэтиловом эфире (1:5500) и в воде (1/7000). Нитрат стрихнина растворяется в воде (1:50), хлороформе (1:10), этиловом спирте (1:150), практически не растворяется в диэтиловом эфире. Сульфат стрихнина растворяется в воде (1:50), этиловом растворе (1:135), слабо растворяется в диэтиловом эфире и хлороформе. Стрихнин экстрагируется органическими растворителями, как из кислых, так и из щелочных водных растворов, однако большее количество этого алкалоида экстрагируется из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. В медицинской практике в основном применяется стрихнина нитрат и настойка рвотного ореха (чилибухи). Стрихнин возбуждает центральную нервную систему; повышает рефлекторную возбудимость. После приема больших доз стрихнина под влиянием различных раздражителей появляются сильные тетанические судороги.

Стрихнин оказывает сильное ядовитое действие на организм. После поступления в организм токсических доз стрихнина быстро появляются признаки отравления этим алкалоидом - часто повторяющиеся судороги - а затем при явлениях асфиксии наступает смерть.

Особенно опасен стрихнин для лиц, страдающих заболеваниями сердца, печени, почек, а также для детей.

Метаболизм. Стрихнин быстро всасывается из пищеварительного канала, легко проникает в кровь через слизистые оболочки и неповрежденную кожу. Около 80% дозы стрихнина метаболизируется в печени. Остальное его количество медленно выделяется с мочой в неизменном виде, вследствие чего может наступить кумулятивное действие этого алкалоида.

Метаболиты стрихнина изучены недостаточно. Все метаболиты стрихнина не идентифицированы. Стрихнин, не подвергшийся метаболизму и оставшийся в трупe после смерти, является стойким. Его можно обнаружить в эксгумированном трупe через несколько лет после смерти.

Обнаружение стрихнина

Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов. Стрихнин образует осадки с реактивами Драгендорфа, Майера, Шейблса, Зонненштейна, пикриновой кислотой и др.

Реакция с дихроматом калия и серной кислотой. В фарфоровую чашку вносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. Во избежание обугливания сухого остатка концентрированной кислотой вместо нее к остатку прибавляют каплю смеси концентрированной серной кислоты и воды (5:1). Содержимое фарфоровой чашки хорошо перемешивают стеклянной палочкой, а затем прибавляют кристаллик дихромата калия, который передвигают в растворе стеклянной палочкой. При наличии стрихнина появляется синяя окраска в виде сгустка. Через некоторое время эта окраска переходит в фиолетовую, красную, а затем окраска исчезает. Предел обнаружения: 1 мкг стрихнина в пробе.

Реакция с ванадатом аммония и серной кислотой, (реактив Манделина). Этот реактив со стрихнином образует сине-фиолетовую окраску, которая переходит в красную. Реакции мешают большой избыток кислоты.

Реакция Витали - Морена. В результате этой реакции появляется красно-фиолетовая окраска. В случае атропина - фиолетовая.

Обнаружение стрихнина методом хроматографии (ТСХ).

Пластинки размером 12x18 см.

Сорбент-силикагель КСК (150-200 меш.): фиксатор - гипс медицинский.

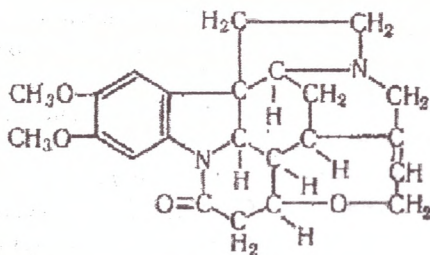
Подвижная фаза: хлороформ-ацетон-25%раствор аммиака (30:30:2); неподвижная фаза: вода.

Проявитель - реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье. Зоны проявления стрихнина на хроматограмме имеют розово-бурую окраску. Значение R_f $0,33 \pm 0,01$

Обнаружение стрихнина по УФ-спектру. Раствор стрихнина в 0,1 М растворе серной кислоты и этиловом спирте имеет максимум поглощения при длине волны, равной 255 нм. В ИК-области спектра основания стрихнина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1664,764,1342 и 1480 -1 см

Обнаружение стрихнина в присутствии бруцина. Выполнению реакции на стрихнин с концентрированной серной кислотой и калием дихроматом мешает бруцин. Разделить эти алкалоиды методом экстракции очень трудно. Поэтому при наличии смеси их бруцин разрушают серной и азотной кислотами, затем стрихнин экстрагируют эфиром и проводят реакцию с концентрированной серной кислотой, калием дихроматом.

6.2. Бруцин



Бруцин по химической структуре является 6-7-диметоксипроизводным стрихнина. Основание бруцина растворится в этиловом спирте (1:3), хлороформе (1:5), этиловом эфире (1:187), слабо растворится в воде (1:1320).

Выделяют бруцин из объектов исследования также как и стрихнин. Областью максимальной экстракции бруцина с хлороформом из водной вытяжки является рН 7,5.. 12,0.

Обнаружение бруцина

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Бруцин и реактивами Бушарда, Майера, Фреде дает осадки.

Реакции с реактивами, содержащие концентрированную азотную или серную кислоту. Бруцин с концентрированной азотной кислотой дает кроваво-красную окраску, переходящую в оранжевую, а затем в желтую. С реактивами Эрдмана, Фреде и Манделина бруцин дает красную окраску, переходящую в желтую.

Реакция с азотной кислотой и хлоридом олова (II). К остатку, полученному после выпаривания исследуемого раствора, прибавляют несколько капель концентрированной азотной кислоты. При наличии бруцина появляется кроваво-красная окраска, переходящая в желтый цвет. Если к раствору, имеющему желтую окраску прибавить несколько капель раствора хлорида олова (II), то появляется фиолетовая окраска. Большой избыток азотной кислоты приводит к ослаблению фиолетовой окраски.

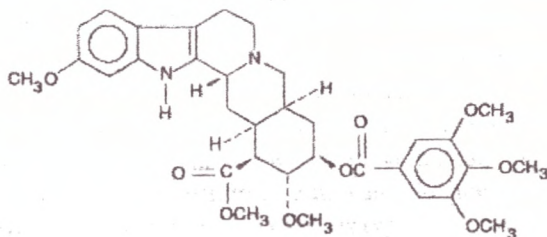
Предел обнаружения: 14 мкг бруцина в пробе
(Б.И. Швыдский).

Для обнаружения бруцина применяют метод хроматографии в тонком слое силикагеля, предложенный для обнаружения стрихнина. Пятна бруцина на хроматограмме имеют $R_f 0,21 \pm 0,01$.

Обнаружение бруцина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор бруцина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при длинах волн, равных 267 и 301 нм, а в 0.1 М растворе серной кислоты - при 265 и 300 нм. Основание бруцина (диск с бромидом калия) в ИК- области спектра имеет основные пики при 1500, 1649, 1190, 1285. 1400 и 1450 см⁻¹

Отличие бруцина от стрихнина. Стрихнин отличается от бруцина тем, что он не дает окраски с азотной кислотой, хлоридом олова (II) и реактивом Эрдмана. Эти алкалоиды также можно отличить друг от друга при помощи метода тонкослойной хроматографии, по УФ и ИК-спектрам.

6.3. Резерпин



Резерпин получается из отдельных видов раувольфии, кроме него в некоторых из них содержится еще около 20 алкалоидов. Резерпин растворяется в хлороформе (1:6), слабо растворяется в этиловом спирте (1:2000), практически не растворяется в воде и в этиловом эфире. Он экстрагируется с органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Резерпин обладает гипотензивными свойствами, проявляет успокаивающее действие на центральную нервную систему. Он углубляет и усиливает физиологический сон, потенцирует действие барбитуратов и других снпипрпмх среди т. ілмдлнсі сердечную деятельность, усиливает іігрік ііілі.ікку пищевого канала и т.д.

Резерпин медленно всасывается из пищевого канала. При внутривенном введении резерпина он быстро исчезает из крови. Токсичность резерпина повышается при заболеваниях выделительных органов (главным образом почек).

Метаболизм. Резерпин является сложным эфиром. Под влиянием ферментов он подвергается гидролизу, а также O-деметилированию. Метаболитами резерпина является триметоксибензойная кислота, метиловый спирт и ряд других веществ. Резерпин метаболизируется медленно. Поэтому при частом приеме резерпина он может кумулироваться в организме.

Обнаружение резерпина.

Резерпин дает осадки с реактивами группового осаждения алкалоидов: Бушарда, Драгендорфа, Майера, Зонненшейна, Шейблера и др.

Реакция с ванилином и хлороводородной кислотой. К раствору исследуемого вещества прибавляют 2-3 капли 2%-го раствора

ванилина и концентрированной серной кислоты. При наличии резерпина появляется фиолетовая окраска. Предел обнаружения: 0,6 мкг резерпина в пробе.

Обнаружение резерпина по флуоресценции. Несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества вносят в фарфоровую чашку и выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют 2-3 капли 1%-го раствора уксусной кислоты, а затем жидкость облучают УФ- светом. Появление желто-зеленой флуоресценции жидкости указывает на наличие резерпина в исследуемом растворе.

Реакция с роданидом аммония. На предметное стекло наносят несколько капель хлороформного раствора исследуемого вещества, который выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в одной капле 1%- го раствора уксусной кислоты. К получаемому раствору прибавляют каплю 5%-го раствора роданида аммония. В присутствии резерпина образуются сростки кристаллов в виде дендритов. Иногда эти кристаллы появляются только через 1-2 ч после выполнения реакции.

Реакция с раствором хлорида ртути (II) в растворе хлорида натрия. Несколько капель исследуемого раствора наносят на предметное стекло и прибавляют каплю реактива (раствор, содержащий 1 г хлорида натрия и 0,5 г хлорида ртути (II) в 10 мл воды) В присутствии резерпина через несколько минут появляются кристаллы, имеющие форму сферолитов состоящих из тонких пластинок.

Обнаружение резерпина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор резерпина в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 267 и 294 нм.

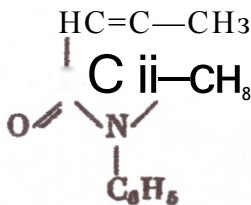
В ИК-области спектра резерпин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1120, 1220 и 1330 см⁻¹.

7. Некоторые синтетические вещества, экстрагируемые хлороформом из кислой водной вытяжки и имеющие токсикологическое значение.

Ряд синтетических азотистых оснований обладает сильным биологическим действием на живой организм. В связи с этим в отдельных случаях (криминальных и суицидальных) они могут

стать причиной острых отравлений людей. К ним относятся препараты антипирин, амидопирин, салициловая кислота, ноксирон и некоторые другие сильнодействующие вещества, химико-токсикологическое исследование на которые могут расширяться в зависимое™ от клинической и секционной картины.

7.1. Антипирин



Антипирин (феназон,азофен) -1 -фенил-2,3-диметилпиразолон-5-бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабогорького вкуса. Растворяется в воде (1:1), этиловом спирте (1:1), хлороформе (1:1), диэтиловым эфире (1:50). Антипирин экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Антипирин применяется при невралгиях, ревматизме, хоре, и простудных и некоторых других заболеваниях. Этот препарат обладает болеутоляющим, жаропонижающим и противовоспалительным действием.

Метаболизм. Антипирин быстро всасывается в кровь из пищеварительного канала. Максимальный уровень его в плазме достигается через 1-2 часа после поступления в организм. Антипирин относительно медленно метаболизируется в органах и тканях. Около 5% дозы антипирина выделяется из организма в несвязанном виде. Более 50% этого препарата подвергается метаболизму. Около 30-40% введенной дозы антипирина связывается с глюкуроновой кислотой и выделяется в виде глюкуронида. Некоторое количество антипирина подвергается гидроксилированию с образованием 4-гидроксиантипирина. Определенная часть дозы антипирина метаболизируется путем разрыва пиразолонового цикла.

Обнаружение антипирина

Реакция образования нитрозоантипирина. При взаимодействии антипирина с азотистой кислотой образуется нитрозоантипирин, имеющая зеленую окраску.

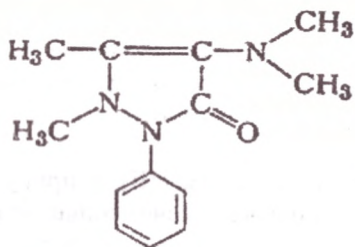
Реакция образования азокрасителя. При прибавлении к антипирину раствора нитрита натрия и уксусной кислоты образуется нитрозоантипирин, который при взаимодействии с а-нафтиламином образует пиазолоновый азокраситель, имеющий темно- или светло-фиолетовая окраску.

Предел обнаружения: 2 мкг антипирина. Эта реакция является специфической для обнаружения антипирина. С помощью описанной реакции можно отличить антипирин от амидопирина, который не дает этой реакции.

Реакция с хлоридом железа (III)

При прибавлении к антипирину раствора хлорида железа (III) образуется ферропирин, раствор которого имеет красную окраску. Предполагаемый состав продукта: антипирин, хлорное железо(3:1).

7.2. Амидопирин



Амидопирин (пирамидон, аминифеназон, аминопирин и др.)- 1-фенил-2,3-диметил-4-диметиламинопиразолон-5 - мелкие бесцветные кристаллы слегка горьковатого вкуса. При действии на амидопирин окислителей образуется ряд окрашенных промежуточных продуктов. При окислении этих продуктов образуется бесцветное вещество диоксиамидопиринМ

Промежуточные продукты окисления амидопирина имеют синюю или сине-фиолетовую окраску. Окраска возникает при взаимодействии амидопирина с раствором хлорида железа (III), азотной и азотистой кислот, нитрата серебра, оксидом свинца (IV) и

другими окислителями. Амидопирин растворяется в хлороформе (1:1), этиловом спирте (1:2), диэтиловом эфире (1:13), в воде (1:20).

Амидопирин экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Амидопирин оказывает жаропонижающее, болеутоляющее и противовоспалительное действие. Применяется при головных болях, невралгии, миозите, остром суставном ревматизме, артритах и т.д.

Метаболизм. Амидопирин подвергается метаболизму путем деметилирования и ацетилирования. Метаболитами амидопирин являются 4-аминоантипирин, метиламиноантипирин, рубазоновая и метилрубазоновая кислота. Эти кислоты имеют красноватую окраску. Из-за наличия указанных кислот в моче лиц, принимающих большие дозы амидопирин, она может иметь красновато-буроватую окраску.

Обнаружение амидопирин

Для обнаружения амидопирин применяют цветные реакции, реакции осаждения, хроматографический и спектроскопический методы.

Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов. Амидопирин, а также сходные с ним и другие азотистые соединения основного характера взаимодействуют с реактивами группового осаждения алкалоидов (ташн, пикриновая кислота, реактив Майера и др.) образуя осадки.

Реакции с окислителями:

а) Реакция с хлоридом железа (III). В присутствии амидопирин появляется фиолетовая окраска, исчезающая от избытка реактива;

б) Реакция с 1 % раствором нитрата серебра. Появление фиолетовой окраски указывает на наличие амидопирин в растворе. При больших количествах амидопирин может выпасть черный осадок металлического серебра;

в) Реакция с азотистой кислотой. На предметное стекло наносят несколько капель раствора исследуемого вещества и выпаривают досуха. К остатку прибавляют 1 каплю воды, 1 каплю 10% раствора серной кислоты, несколько капель насыщенного раствора нитрита натрия. При наличии амидопирин появляется фиолетовая окраска, исчезающая от избытка реактива.

Ноксирон нерастворим в воде, растворяется в хлороформе (1:1), этиловом спирте (1:5), диэтиловом эфире (1:12) и в других органических растворителях.

Ноксирон экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Ноксирон применяется как успокаивающее и снотворное средство. Снотворное действие ноксирона слабее, чем действие барбитуратов. При длительном применении ноксирона к нему развивается привыкание.

Метаболизм. Ноксирон быстро всасывается из организма. Он является рацематом. Каждая энантиморфная форма этого препарата метаболизируется неодинаково. Правовращающая форма ноксирона метаболизируется с образованием а-этил-а-фенил-а-оксиглутетимида, часть которого превращается в а-этил-а-фенилглутаконимид. Левовращающая форма ноксирона превращается в а-(1-оксиэтил)-а-фенилглутаримид. Затем некоторая часть этого метаболита превращается в а-фенилглутаримид. Часть указанных выше метаболитов выделяется с мочой в виде глюкуронидов.

Выделение ноксирона из биологического материала. Ноксирон из биологического материала изолируют водой, подкисленной щавелевой кислотой. Для обеспечения полноты изолирования ноксирона из биологического материала последний 3 раза по 1 ч настаивают с водой (по 150, 75 и 75 мл), подкисленной щавелевой кислотой (рН=1...2). Полученные при этом кислые вытяжки соединяют и взбалтывают с хлороформом, в который переходит ноксирон и некоторые примеси. Для очистки ноксирона от примесей хлороформные вытяжки взбалтывают 0,5 М раствором хлороводородной кислоты. При этом ноксирон остается в хлороформном слое, который затем используют для идентификации и количественного определения этого соединения.

При исследовании мочи и крови на наличие ноксирона его экстрагируют хлороформом. С этой целью к моче или крови прибавляют равный объем хлороформа и взбалтывают в течение 15 мин. Хлороформную вытяжку отделяют от мочи или крови и взбалтывают с 0,5 М раствором хлороводородной кислоты. Очищенные таким образом хлороформные вытяжки исследуют на наличие ноксирона.

Обнаружение ноксирона

Реакция с изопропиламином и солями кобальта. Эту реакцию 'наполняют так, как указано при описании способов идентификации барбитуратов (см. выше).

Реакция с хлорцинкйодом. При прибавлении капли раствора хлорцинкиода к хлороформному остатку, содержащему ноксирон, через 2-5 мин образуются темно-бурого цвета кристаллы, имеющие форму призм или сростков из них.

Перекристаллизация ноксирона из серной кислоты. К остатку ноксирона, полученному после испарения хлороформной вытяжки, прибавляли капли концентрированной серной кислоты. После растворения остатка в кислоте прибавляют каплю воды. При наличии ноксирона через 10-30 минут появляются сростки бесцветных при 'магических кристаллов.

Обнаружение ноксирона методом хроматографии в тонком слое силикагели. На пластинку, покрытую тонким слоем силикагеля К(К, наносят каплю исследуемого раствора и каплю раствора «свидетеля». Пятна нанесенных растворов подсушивают на воздухе, а затем пластинку вносят в камеру для хроматографирования, насыщенную парами растворителей (смесь ацетона и хлороформа в соотношении 1:9). После продвижения растворителей на пластинке на 10 см выше линии старта пластинку вынимают из камеры, подсушивают на воздухе и опрыскивают 1 %-м раствором нитрата ртути (I). При наличии ноксирона в исследуемом растворе на белом фоне пластинки появляются серо-черного цвета пятна (R_f 0.60...0.65). Этот метод позволяет обнаружить 10 мкг ноксирона в пробе.

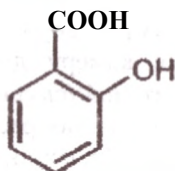
Обнаружение ноксирона по УФ-и ИК-спектрам. Раствор ноксирона в этиловом спирте имеет максимумы поглощения при 251 и 257 нм. В щелочном растворе ноксирон имеет максимум при 235 нм и минимум при 223-225 нм. Как указывает Е. Г. Кларк, измерение максимумов поглощения ноксирона в щелочных растворах должно производиться не позднее 90 с после прибавления щелочи, так как при более длительном соприкосновении ноксирона со щелочью светопоглощение раствора изменяется в результате разрушения пиперидинового цикла в молекулах этого препарата.

В ИК-области спектра ноксирон (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1686, 1710 и 1200 см⁻¹.

Предварительная проба на наличие ноксирона в моче. 50 мл мочи вносят в длительную воронку и подкисляют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до pH ≈ 4...5. Подкисленную мочу дважды взбалтывают с 4 мл эфира, а затем отделяют водную фазу от эфирной вытяжки. Эту вытяжку выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл хлороформа.

К части хлороформного раствора прибавляют 2 капли свежеприготовленного 1 %-го раствора ацетата кобальта в метиловом спирте и 2 капли свежеприготовленного 1 %-го раствора гидроксида лития в метиловом спирте. Появление синей окраски, переходящей в синезеленую, указывает на наличие ноксирона в моче.

7.4. Салициловая кислота



Салициловая (о-оксибензойная) кислота представляет собой белые игольчатые кристаллы или легкий кристаллический порошок без запаха. Эта кислота перегоняется с водяным паром, при осторожном нагревании она возгоняется. Растворяется в диэтиловом эфире (1:3), этиловом спирте (1:4), хлороформе (1:55), слабо растворяется в воде (1:550), легче — в кипящей воде (1:15). Салициловая кислота экстрагируется органическими растворителями из кислых водных растворов.

Применение. Действие на организм. Салициловая кислота применяется в медицине для лечения кожных и других заболеваний, в основном, как наружное средство. В быту, салициловая кислота применяется как консервант при изготовлении вин, овощных консервов, варения, соков и т.д.

Метаболизм. Салициловая кислота частично выделяется из организма с мочой в несвязанном виде и в виде конъюгатов с

глицином и глюкуроновой кислотой. Метаболитами салициловой кислоты является о-гидроксibenзоилглюкуронид и 0-карбоксифенилглюкуронид. Часть салициловой кислоты, поступившей в организм, метаболизируется путем гидроксилирования. При этом в качестве метаболитов образуется 2,3-дигидроксibenзойная кислота и 2,3,5-тригидроксibenзойная кислота. Эти метаболиты выделяются из организма с мочой.

Выделение салициловой кислоты из биологического материала. Для выделения салициловой кислоты из биологического материала применяют методы, основанные на изолировании ядовитых веществ водой, подкисленной серной или щавелевой кислотой.

Для выделения салициловой кислоты из консервов, варенья и других пищевых продуктов их настаивают с 1%-м раствором карбоната натрия. Водную вытяжку отфильтровывают, подкисляют раствором серной кислоты и экстрагируют органическими растворителями. В отдельных частях данного экстракта производят надлежащее исследование.

Обнаружение салициловой кислоты

Реакция с хлоридом железа (III). От прибавления раствора хлорида железа (III) к остатку от нескольких капель хлороформного экстракта жидкость приобретает сине-фиолетовую окраску. Состав и окраска комплексов, образующихся при взаимодействия салициловой кислоты с ионами железа, зависит от **pH** среды. При pH 1— 1,8. . . 2,5 образуется моносалицилатный комплекс, имеющий сине-фиолетовую окраску. При **pH** 4,0...8,0 образуется дисалицилатный комплекс, имеющий красно-бурую окраску. Трисалицилатный комплекс железа, имеющий желтую окраску, образуется при **pH** 8,0. -11,0.

Реакция образования метилсалицилата. При нагревании салициловой кислоты с метиловым спиртом в присутствии серной кислоты образуется метиловый эфир салициловой кислоты.

Обнаружение салициловой кислоты по УФ- и ИК-спектрам. Салициловая кислота в 0,5 М растворе гидроксида натрия имеет максимум поглощения при 300 нм, а в 0,1 М растворе серной кислоты - при 302 нм; в ИК-области спектра салициловая кислота (диск с бромидом калия) имеет пики при 1657, 1446, 1288 и 758 см-1.

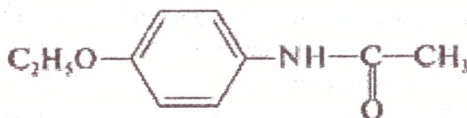
Предварительные пробы на наличие салициловой кислоты в моче и крови. Для обнаружения салициловой кислоты в моче и

крови предложены предварительные пробы, основанные на реакции с реактивом Триндлера и на реакции с нитратом железа (III).

К 1 мл мочи прибавляют 2-3 капли реактива Триндлера. Появление пурпурной окраски указывает на наличие салициловой кислоты в моче.

К 0,5 мл мочи или плазмы крови прибавляют 4,5 мл 0,55% -го раствора нитрата железа (III) в 0,04 М растворе азотной кислоты. Появление пурпурной окраски указывает на наличие салициловой кислоты в исследуемых объектах.

7.5. Фенацетин



Фенацетин (ацетофенетидин, ацетилфенетидин, фенетин) - 1-этоксифен-4-ацетиламин - белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса. Растворяется в хлороформе (1:15), этиловом спирте (1:20), слабо растворяется в диэтиловом эфире, трудно - в воде (1:1700). Фенацетин экстрагируется органическими растворителями, как из кислых, так и из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Фенацетин оказывает жаропонижающее, противовоспалительное и болеутоляющее действие.

Он применяется при головной боли, невралгиях. Фенацетин входит в состав ряда таблеток (анальфен, асфен, пирafen, феиальгин, седальгин и др.). В большинстве случаев фенацетин не вызывает выраженных изменений во внутренних органах. Однако описаны случаи «фенацетинового» нефрита.

Метаболизм. Фенацетин метаболизируется путём дезалкилирования и гидроксирования. При дезалкилировании в качестве метаболитов образуются парацетамол, п - фенетидин, п - аминофенол и др. Парацетамол тоже метаболизируется с образованием п-аминофенола. При гидроксировании фенацетина в качестве метаболита образуется 2- гидроксифенацетин. Часть метаболитов фенацетина выделяется из организма с мочой, а часть

их выделяется с мочой в виде глюкуронидов или конъюгатов с сульфатами.

Обнаружение фенаcetина по продуктам его гидролиза.

Большинство реакций обнаружения фенаcetина, выделенного из биологического материала, сводится к обнаружению п-аминофенола. Для выполнения реакций на п-аминофенол используется кислая хлороформная вытяжка. С этой целью 0,5 мл хлороформной вытяжки вносят в маленькую пробирку, которую нагревают на водяной бане (50~55°C) до полного испарения хлороформа. Сухой остаток растворяют в 1-2 мл концентрированной хлороводородной кислоты и нагревают пробирку на пламени горелки до тех пор, пока объем жидкости уменьшится примерно в половину. Содержимое пробирки охлаждают и прибавляют равный объем воды. Полученный гидролизат разливают в несколько пробирок, в которых определяют наличие п-аминофенола при помощи реакций образования индофенолового красителя, аммонийной соли индофенолового красителя и реакции образования азокрасителя.

Реакция образования индофенолового красителя. От прибавления ангидрида хромовой кислоты к полученному гидролизату появляется вишнево-красная окраска.

Реакция образования аммонийной соли индофенолового красителя. От прибавления раствора фенола, хлорной извести и аммиака к гидролизату появляется синяя окраска.

Реакция образования азокрасителя. От прибавления нитрита маірия, кислоты, а затем нафтола к гидролизату образуется азокраситель.

Реакция образования 3-нитрофенаcetина. При нагревании фенаcetина с азотной кислотой образуется 3-нитрофенаcetин, имеющий жёлтую окраску.

При помощи этой реакции можно отличить фенаcetин от антипирина и антифебрина.

Обнаружение фенаcetина по УФ. ИК-спектрам. Раствор фенаcetина в этиловом спирте имеет максимум поглощения при 250 нм; в ИК области спектра фенаcetин (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 1243, 1655, 1513 и 1555 см-1.

Предварительная проба на наличие фенаcetина в моче. Эта проба основана на том, что фенаcetин и его метаболит парацетамол

в организме подвергается биотрансформации, в результате которой, образуется п-аминофенол. По наличию п-аминофенола в моче делают вывод о том, что лицом, моча которого подвергается исследованию, был принят фенацетин или парацетамол.

Эта предварительная проба выполняется таким образом: к 1 мл мочи прибавляют 2-3 капли 10% раствора хлороводородной кислоты и охлаждают. Затем к охлажденной смеси прибавляют 2-3 капли 1 % раствора нитрита натрия и 2-3 капли 1 % свежеприготовленного раствора α -нафтола в 10% растворе гидроксида натрия. Появление красной окраски указывает на наличие п-аминофенола в моче. Большой избыток α -нафтола мешает этой реакции

Глава 9.

ВЕЩЕСТВА, ЭКСТРАГИРУЕМЫЕ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ ИЗ ПОДЩЕЛОЧЕННЫХ ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

Алкалоиды, их синтетические аналоги по действию и другие азотистые основания, применяемые в медицине

1. Общая часть

В химико-токсикологическом анализе наиболее многочисленную группу токсических соединений составляют вещества, которые экстрагируются органическими растворителями из подщелоченных водных извлечений биологического материала. К ним относятся алкалоиды производные хинолина (хинин), изохинолина (морфин, кодеин, папаверин, галантамин), пиридина (анабазин, никотин, ареколин), пиперидина (кониин), тропана (атропин, скополамин, кокаин), индола (стрихнин, бруцин, резерпин), а также синтетические вещества, полученные на основе морфина (апоморфин, дионин, героин), препараты, являющиеся производными фенотиазина (аминазин, дипразин и др.), бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам, нитразепам, оксазепам), анилина (новокаин, дикаин) и др.

Обнаружение и количественное определение приведенных выше токсических веществ, проводится в хлороформных экстрактах из подщелоченных водных извлечений биологического материала. Кроме того, надо помнить о том, что часть изучаемых соединений извлекается хлороформом, как из щелочной, так и из кислой водной вытяжки. Поэтому изложение информационного материала и методик исследований только в одном разделе является чисто условным.

На практике химики-эксперты исследуют, например, на отдельные яды (кофеин, теобромин, наркотин, папаверин, отчасти стрихнин, препараты производные бензодиазепина, пиразола) хлороформные извлечения, полученные при двух значениях рН (2,0 - 3,0 и 9,0 -10,0) в некоторых случаях - объединяют оба хлороформных извлечения.

1.1. Алкалоиды

Среди веществ, экстрагируемых хлороформом из щелочных водных извлечений, главное место при химико-токсикологических исследованиях отводится алкалоидам.

Алкалоиды - азотосодержащие органические основания сложной структуры, встречающиеся чаще всего в растениях (реже у животных) и, как правило, обладающие сильным фармакологическим действием на живой организм.

Алкалоид содержащие растения издавна применялись в народной медицине. Первым алкалоидом, выделенным в индивидуальном виде и изученным немецким фармацевтом Сертюрнером в 1806 г, был морфин. С тех пор многими учеными были выделены и изучены более тысячи алкалоидов, часть которых представляют собой ценнейшие лекарственные средства. Как лекарственные средства, алкалоиды проявляют фармакологический эффект - часто уже в чрезвычайно малых количествах, из-за чего многие из них при определенных условиях (случайная или суицидальная передозировка) являются ядовитыми или сильнодействующими веществами, и, следовательно, представляют токсикологический и химико-токсикологический интерес. При употреблении детьми или домашними животными частей растений (дурман, ягоды паслена, цветки белены, ростки клубней картофеля и др.), содержащих алкалоиды, они нередко становятся причиной острых отравлений с непредсказуемым исходом.

Отравления многими алкалоидами сопровождаются характерными для них симптомами, как например, тетаническими судорогами при отравлении стрихнином, расширением зрачков глаз при отравлениях алкалоидами группы тропана, однако патолого-анатомическая картина в органах человека и животных в большинстве случаев не является характерной.

Если причиной отравления явились части растения (семена чилибухи, конопли, белладонны и т. п), то помощь химико-токсикологической экспертизе может оказать специалист-фармакогност или ботаник.

Химико-токсикологическое исследование биологического материала на наличие алкалоидов относится к числу сложных и трудоемких исследований.

Подавляющее большинство алкалоидов в виде оснований при обыкновенной температуре представляют собой твердые, чаще кристаллические, реже аморфные вещества. Некоторые из алкалоидов, не содержащие в своем составе кислорода (например: кониин, ареколин, никотин, анабазин) являются жидкостями.

Большинство оснований алкалоидов трудно растворимы или нерастворимы в воде и растворимы в органических растворителях: этиловом спирте, эфире, хлороформе, спирте амиловом и др. Однако жидкие алкалоиды хорошо растворимы в воде даже в виде оснований.

Водные растворы алкалоидов, за редким исключением, обладают щелочной реакцией на лакмус и другие индикаторы, интервал изменения, окраски которых лежат при $pH \approx 7,0$. Некоторые алкалоиды, такие как атропин и кодеин, показывают щелочную реакцию на фенолфталеин.

Более или менее сильный основной характер алкалоидов связан с величиной константы диссоциации, которая имеет тем большую величину, чем сильнее основные свойства алкалоидов.

Взаимодействуя с кислотами, алкалоиды образуют соли по типу солей аммония или аминов. Соли алкалоидов, особенно кислые, с минеральными кислотами (серная, хлороводородная, фосфорная) или органическими (виннокаменная, щавелевая, лимонная), за редким исключением легко растворяются в воде, а иногда в спиртах (этиловый и метиловый), но в большинстве случаев нерастворимы в эфире, углеводородах и в некоторых галоэнопроизводных углеводородах. В виде исключения хлороводородные соли кокаина, наркотина, нарцеина, папаверина, тебаина, до некоторой степени кодеина растворяются в хлороформе, поэтому в процессе их изолирования путем извлечения хлороформом из кислого раствора они могут оказаться частично извлеченными из кислого раствора (вместо щелочного), что нельзя забывать при проведении химико-токсикологического анализа. То же относится и к бромоводородным солям скополамина и хинина. В противоположность этому, основания некоторых из алкалоидов не растворяются в общеупотребительных растворителях, например, морфин в эфире. Растворимость отдельных солей алкалоидов в спиртах также должна учитываться экспертом-химиком, т.к. некоторые растворители могут содержать небольшие количества спирта (хлороформ).

Наибольшее количество алкалоидов экстрагируются хлороформом из водного щелочного извлечения, полученного при обработке кислого извлечения растворами оснований - едкого натра, едкого кали, аммиака и др.

Алкалоиды, содержащиеся в своем составе фенольный гидроксил (морфин, сальсолин), образуют с щелочами феноляты, растворимые в воде и нерастворимые в органических растворителях. Это используется в химико-токсикологическом анализе для отделения кодеина от морфина и наоборот.

Эти свойства алкалоидов имеют очень большое значение для химико-токсикологической практики, например, слабоосновные алкалоиды кофеин, теобромин ($K=10^{11}$), соли которых полностью гидролизуются в водных растворах, извлекаются даже из кислой среды. Более сильные основания, например, папаверин ($K=10^8$) или наркотин ($K=10^{-7.83}$), переходят в основания и извлекаются из очень слабощелочной среды при добавлении натрия ацетата. Алкалоиды со сравнительно большей величиной константы диссоциации, например кодеин ($K=10^{6.05}$) требуют для своего извлечения более сильного подщелачивания.

При извлечении алкалоидов из растительного сырья применяют две пути их экстракции: в виде солей водой или спиртом и в виде оснований бензолом, дихлорэтаном, эфиром, хлороформом, углерода тетрахлоридом, петролейным эфиром и др. Некоторые алкалоиды жидкости, например никотин, пахикарпин, экстрагируются дистилляцией с водяным паром.

Остаток, полученный после удаления органического растворителя из щелочной вытяжки, или такой же остаток, полученный после очистки, исследуют с помощью общеалкалоидных реактивов. Применение этих реактивов основано на свойстве алкалоидов, как оснований, образовывать даже в разбавленных растворах простые или комплексные соли с кислотами, солями тяжелых металлов, комплексообразователями йодидами и другими веществами. Многие из этих солей трудно растворимы в воде и потому являются общеалкалоидными осадительными реактивами.

В практике химико-токсикологического анализа применение получили лишь немногие общеалкалоидные осадительные реактивы.

Танин. Применяется свежеприготовленный раствор 1:10 или 1:100. Образует с солями алкалоидов как в нейтральной, так и в слабокислой среде белые или желтоватые осадки, разлагаемые щелочами с образованием оснований алкалоидов. Осадки растворимы в спирте, уксусной кислоте и солях аммония.

Кислота пикриновая. Насыщенный раствор (приблизительно 1%) образует соли - пикраты, выпадающие в осадок, почти со всеми алкалоидами, кроме аконитина, кофеина, теобромбина, кониина и морфина. Многие пикраты алкалоидов имеют кристаллическое строение и определенную температуру плавления.

Растворы йода в йодиде калия (реактив Вагнера или Бушарда, смотря по прописи). Реактив с водными растворами солей алкалоидов образует бурые осадки гидройодидов.

Кислота фосфорномолибденовая (реактив Зонненшейна). Кислота фосфорно-молибденовая является одним из наиболее чувствительных реактивов на алкалоиды. Она образует с ними аморфные светло-желтые или бурые осадки, из которых едкие и углекислые щелочи выделяют основания алкалоидов.

Кислота фосфорновольфрамовая (реактив Шейблера). Реактив образует белые аморфные осадки почти со всеми алкалоидами. Осадки разлагаются бария гидроксидом или кальция гидроксидом, при этом выделяются свободные алкалоиды. Многие алкалоиды очень чувствительны к этому реактиву.

Раствор висмута йодида в калия йодиде (реактив Драгендорфа). Раствор висмута йодида в калия йодиде с растворами сернокислых и солянокислых солей алкалоидов образует аморфные, а для некоторых из них (никотин, анабазин, кокаин, ареколин) — кристаллические осадки оранжевого или кирпично-красного цвета.

Раствор кадмия йодида в калия йодиде (реактив Марме). Реактив взаимодействует с солями алкалоидов с образованием белых или желтоватых осадков, часто растворимые в избытке реактива, некоторые алкалоиды (атропин) осаждаются лишь из сравнительно концентрированных растворов; кофеин вовсе не осаждается.

Раствор ртути(II) йодида в калия йодиде (реактив Майера). В слабокислых или нейтральных растворах алкалоидов реактив образует белые или желтоватые осадки с общей формулой: $Aik \cdot nH(HgI_2)n$. Не образуют осадки с этим реактивом колхицин и кофеин.

Чувствительность осадительных реактивов различна по отношению к различным алкалоидам. На первом месте по чувствительности стоит кислота фосфорномолибденовая, раствор висмута йодида в калия йодиде, йода в калия йодиде и др. Наименее чувствительными реактивами являются танин и кислота пикриновая (см табл. 1).

Ввиду различной чувствительности общеалкалоидных осадительных реактивов к тем или иным алкалоидам, естественно, при чрезвычайно ответственном химико-токсикологическом анализе нельзя удовлетвориться применением, лишь одного реактива. Может оказаться, что этот реактив будет нечувствителен к неизвестному для эксперта-химика алкалоиду; находящемуся, к тому же, в объекте исследования в виде ничтожных следов. В то же время, применение значительного количества реактивов из числа известных нерационально, так как это приведет к бесцельному расходованию чрезвычайно ценного для анализа материала и не даст эксперту-химику сколько-нибудь обнадеживающих результатов.

Таблица 1.

Сравнительная чувствительность некоторых общеалкалоидных осадительных реактивов по отношению к токсикологически важным алкалоидам (по В.Ф. Крамаренко)

| № | Название алкалоида | Реактив Драгендорфа | Кислота фосфорно-вольфрамовая | Кислота пикриновая |
|----|--------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------|
| 1 | Аконитин | 1:11000 | 1:400000 | Не дает осадка |
| 2 | Апоморфин | 1:20000 | | |
| 3 | Ареколин | 1:300000 | Не дает осадка | 1:100 |
| 4 | Атропин | 14000 | 1: 1000 | 1:200 |
| 5 | Бруцин | | 1:500000 | |
| 6 | Кодеин | 1:60000 | 1: 12000 | 1:1600 |
| 7 | Кокаин | 1:16000 | 1: 1000000 | 1:1500 |
| 8 | Кониин | 1:10000 | 1: 1000 | Не дает осадка |
| 9 | Морфин | 1.16000 | 1:33000 | Те же |
| 10 | Наркотин | 1:40000 | 1: 1000000 | 1:4000 |
| 11 | Никотин | 1:40000 | 1:500000 | 1:1000 |
| 12 | Папаверин | | 1:2000000 | |
| 13 | Пилокарпин | | 1:200000 | 1:700 |
| 14 | Стрихнин | 1 400000 | 1:600000 | 1:9000 |
| 15 | Хинин | | 1:50000 | |

Все общеалкалоидные реактивы не являются специфичными для алкалоидов. Муть или труднорастворимые осадки с ними способны образовывать белки, продукты их распада, другие вещества, содержащие гетероатом азота (например, из числа лекарственных препаратов). В силу этого, реакции с общеалкалоидными реактивами рассматриваются как своего рода предварительные исследования, способные лишь определенным образом ориентировать химика.

Для достижения максимальной уверенности в направлении дальнейшего анализа по правильному пути, в химико-токсикологических лабораториях применяют обычно не один, а три, реже четыре осадительных общеалкалоидных реактивов из числа наиболее чувствительных, характерных и доступных.

Правильная оценка результатов реакций осаждения алкалоидов общеалкалоидными реактивами имеет очень большое значение, т. к. эти реакции будут положительными при наличии в исследуемом материале какого-то азотосодержащего вещества основного характера и необязательно алкалоида. Решить, что это за вещество, эксперт-химик должен только после применения других реакций, других способов исследования. Получение положительных результатов реакций с общеалкалоидными реактивами не служит поводом для заключения о наличии в объекте исследования алкалоидов. Наоборот, отрицательный результат реакций с общеалкалоидными реактивами — отсутствие мути или осадка, дает право эксперту-химику делать вывод о том, что при проведенном определенным способом исследовании, им не обнаружено алкалоидов и вообще не обнаружено каких-либо других веществ основного характера, которые могли бы дать осадки или муть с осадительными реактивами. Принято говорить: реакция с общеалкалоидными реактивами имеет в токсикологической химии только отрицательное значение.

Для обнаружения алкалоидов в химико-токсикологической практике используют реакции окрашивания. В основе реакций окрашивания лежат, в большинстве случаев, следующие

процессы: 1) химическое отнятие воды, например, с помощью кислоты серной концентрированной; 2) окисление алкалоидов, например, калия дихроматом в присутствии кислоты серной; 3) одновременное окисление и отнятие воды; 4) конденсация с альдегидами в присутствии веществ, поглощающих воду, например, кислоты серной концентрированной.

Для получения окрашенных с алкалоидами продуктов, как в токсикологической химии, так и в других областях аналитической химии наиболее часто используются следующие реактивы:

1. Кислота серная концентрированная.
2. Кислота азотная концентрированная
3. Кислота серная концентрированная, содержащая кислоту азотную - реактив Эрдмана.
4. Кислота серная концентрированная, содержащая кислоту молибденовую (реактив Фреде). При хранении реактив Фреде приобретает синюю окраску вследствие восстановления кислоты молибденовой, что делает его непригодным для целей обнаружения алкалоидов. Поэтому важно считать появление синей и зеленой окраски при действии этого реактива не характерным для алкалоидов.
5. Кислота серная концентрированная, содержащая кислоту ванадиевую (реактив Манделина)
6. Кислота серная концентрированная, содержащая формальдегид (реактив Марки).

В таблице 2. указаны результаты реакций окрашивания некоторых важных в химико-токсикологическом отношении алкалоидов.

Оценка результатов, полученных при исследовании остатков с помощью реакций окрашивания.

1. Одни алкалоиды дают те или иные окрашивания с перечисленными реактивами, другие же этих окрашиваний не дают (см. табл. 2.). Это позволит эксперту-химику исключить некоторые алкалоиды, и даже их группы из дальнейшего хода исследования.

Таблица 2.

Цветные реакции обнаружения некоторых алкалоидов и других соединений (по М. Д. Швайковой)

| Исслед. вещество | Окраска, возникающая при взаимодействии с реактивами | | | |
|------------------|---|---|---|--|
| | Манделина | Марки | Фреде | Эрдмана |
| Апоморфин | Сине-зеленая | Фиолетовая, переходящая в черно-зеленую | Грязно-зеленё&v>{ -- переходящая в синюю | Красная |
| Бруцин | Красная, переходящая в желтую | | Красная, переходящая в желтую | Красная, переходящая в желтую |
| Героин | Фиолетовая | Красная, переходящая в фиолетовую | Фиолетовая, переходящая в грязно-зеленую, а затем в розовую | |
| Дионин | Зеленая г тчс; v | Синяя, переходящая в сине-фиолетовую | Зеленая, переходящая в синюю | |
| Кодеин | Зеленая, переходящая в синюю | Зеленая с синеватым оттенком | Зеленая, переходящая в синеватую | |
| Морфии | Фиолетовая | Фиолетовая | Фиолетовая | Красная, переходящая в желтую |
| Паркотин | Красная, переходящая в бурую, а затем в фиолетовую | Фиолетовая, переходящая в зеленую, а затем в желтую | Сине-зеленая, при нагревании переходящая в вишнево-красную | Красная, переходящая в фиолетово-красную |
| Папаверин | Сине-фиолетовая | Фиолетовая | Зеленая | Красная |
| Стрихнин | Фиолетовая, переходящая в сине-фиолетовую, затем в красную. | | | |

2. Эти реакции в ряде случаев дают возможность обнаружить наличие тех или иных алкалоидов и даже группы этих алкалоидов. Так, реакция окрашивания бруцина с кислотой азотной концентрированной, являясь чувствительной и специфичной, позволяет эксперту-химику при положительном результате этой реакции прийти к заключению об обнаружении бруцина в объекте исследования, а положительный результат реакции с реактивом Марки (кислота серная концентрированная с формалином) ориентирует химика на тщательные поиски алкалоидов из группы морфина и солилина.

Реакции окрашивания являются специфичными и чувствительными для отдельных алкалоидов. Однако эти реакции не всегда имеют самостоятельное значение. В ряде случаев (недостаточно четкое окрашивание при исследовании экстрактов из органов трупа) они рассматриваются, как ориентировочные реакции, помогающие, из числа возможных алкалоидов, избрать наиболее вероятный алкалоид или азотистое основание из числа сильнодействующих лекарственных препаратов, и применить к нему определенные специфические реакции, приобретающие положительное значение только в связи с результатами других реакций и наблюдений (характерный вид остатка, результат реакции с общеалкалоидными реактивами, результат фармакологического исследования и т.п.). Последнее обстоятельство в значительной степени объясняется тем, что результат взаимодействия алкалоидов с теми или иными реактивами, содержащими в своем составе главным образом кислоту серную концентрированную, требует для их проведения соблюдения ряда условий. Одним из этих условий, имеющих важное аналитическое значение, является степень чистоты исследуемого остатка от «балластных веществ», например, от продуктов белкового распада, способных маскировать результат реакции за счет обугливания. Отражается на результатах реакции и количество алкалоидов в исследуемом остатке, и количественное содержание воды в кислоте серной, входящей в состав реактива, и наступающее разогревание от воздействия кислоты серной концентрированной с водными растворами, и, наконец, даже индивидуальные профессиональные качества и опыт самого исследователя.

2. Алкалоиды, производные пиридина и пиперидина

Из алкалоидов Данной группы химико-токсикологическое значение имеют:

ареколин (метилловый эфир-М-метил-1,2,5,6-тетрагидроникотиновой кислоты) - главный алкалоид пальмы арековой, родиной которой являются Малайские и Филиппинские острова;

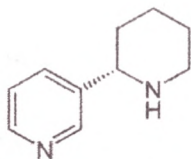
анабазин (α-пиперидин-ρ-пиридин) - главный алкалоид ежовника безлистного (анабазиса), широко распространенного в Средней Азии и Казахстане. В Казахстане это растение известно под названием «ит сигек»;

кониин (N-пропилпиперидин) - главный алкалоид омега омега пятнистого, болиголова или цикуты пятнистой, распространенного в зоне умеренного климата;

никотин (Р-метилпирролидил)-пиридин - главный алкалоид различных видов табака;

пахикарпин - алкалоид, выделенный из надземной части софоры толстоплодной (есек мия), произрастающей в пустынях и предгорьях Средней Азии.

2.1. Анабазин (α -пиперидин-ρ-пиридин)



Анабазин - алкалоид, содержащийся в ежовнике безлистном. Небольшие количества анабазина содержатся в табаке. Основание анабазина представляет собой бесцветную маслянистую жидкость, которая хорошо растворяется в воде и в ряде органических растворителей.

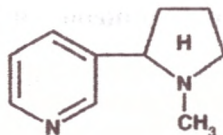
Анабазин экстрагируется органическими растворителями, как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Однако большие количество анабазина экстрагируются из щелочных водных растворов, из которых он перегоняется с водяным паром без разложения. Из биологического материала анабазин изолируется

водой, подкисленной кислотой серной, а также методом перегонки с водяным паром.

Применение. Действие на организм. Анабазина гидрохлорид применяется в виде таблеток для облегчения отвыкания от курения. Сумма сульфатов алкалоидов, выделенных из ежовника безлистного, в смеси с хозяйственным мылом применяется в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями растений. Для указанной цели также применяется анабадуст. Анабазин применяется в ветеринарии для борьбы с вшивостью животных, для лечения стригущего лишая и чесотки у животных и т.п.

В малых дозах анабазин возбуждает центральную нервную систему, усиливает дыхание, повышает кровяное давление, возбуждает ганглии вегетативной нервной системы. В больших дозах анабазин оказывает угнетающее и парализующее действие вегетативных ганглиев. Анабазин проникает в организм с вдыхаемым воздухом, а также через поврежденную кожу и может давать тяжелые отравления. Выделяется из организма с мочой. Метаболизм анабазина изучен недостаточно.

2.2. Никотин (пиридин-3-N- метилпирролидин)



Никотин принадлежит к алкалоидам, содержащимся в отдельных видах табака и в ряде других растений (очиток едкий, хвощ полевой, ваточник, некоторые виды плауна и др). Никотин является сильным двутретичным основанием, которое с кислотами образует соли.

Никотин - бесцветная маслянистая жидкость (т. кип. 247,6°C), быстро темнеющая на воздухе. При температуре ниже 60 °С и выше 210 °С никотин смешивается с водой, а в интервале температур от 60 °С до 210 °С он ограниченно растворяется в воде. Никотин хорошо растворяется во многих органических растворителях. Он экстрагируется органическими растворителями, как из кислых, так и из щелочных водных растворов. Однако большие количества

экстрагируются из щелочных растворов. Никотин с водой образует азсотропную смесь, поэтому он перегоняется с водяным паром.

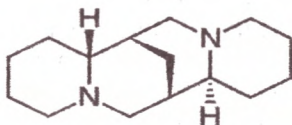
Применение. Действие на организм. Никотин поражает центральную и периферическую нервную системы. Особенно характерным является действие никотина на ганглии вегетативной системы. В связи с этим никотин относится к числу «ганглионарных ядов». После поступления в организм больших доз никотина происходят угнетение и паралич нервной системы, остановка дыхания с последующим прекращением сердечной деятельности. Никотин не применяется в медицине, но он широко применяется в сельском хозяйстве для борьбы с вредителями растений. Никотин быстро всасывается через слизистые оболочки рта, пищевого канала, а также через легкие. Он может поступить в организм через неповрежденную кожу (опасно даже попадание на кожу нескольких капель никотина). При вдыхании сигаретного дыма около 90-98 % никотина, содержащегося в нем, попадает в легкие, а затем в кровь.

Никотин попадает в молоко курящих женщин, которые кормят детей грудью.

Метаболизм. В организме никотин разлагается главным образом в печени. Метаболизм никотина происходит путем его окисления и N-деметилирования. В процессе метаболизма происходит разрыв пирролидинового кольца и N-метилирование пиридинового кольца. При окислении никотина образуется котинин, который подвергается дальнейшим превращениям. Указанные выше метаболиты никотина выделяются из организма с мочой. Отмечено наличие в моче только следов неизмененного никотина.

Выделение никотина из биологического материала. Для изолирования никотина из биологического материала применяется метод перегонки с водяным паром и метод, основанный на настаивании исследуемого материала с подкисленной водой.

2.3. Пахикарпин



Пахикарпин - алкалоид, содержащийся в надземных частях софоры толстоплодной. В меньших количествах пахикарпин содержится в листьях термописа ланцетовидного и в некоторых других растениях. В софоре, кроме пахикарпина, содержится спартеин, являющийся стереоизомером пахикарпина. Спартеин является левовращающим, а пахикарпин правовращающим алкалоидом. Пахикарпин и спартеин представляют собой почти бесцветные маслообразные жидкости, быстро темнеющие и осмоляющиеся на воздухе. В медицине применяется пахикарпина гидройодид. Это белый кристаллический порошок, растворимый на воздухе, в этиловом спирте и хлороформе, слабо растворим в диэтиловом эфире и ацетоне.

Пахикарпин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества этого алкалоида экстрагируются хлороформом при pH~9,8 -10,8. Однако меньшие количества пахикарпина экстрагируется органическими растворителями и из кислых растворов.

Пахикарпин применяется в медицине как препарат гангиоблокирующего действия при спазмах периферических сосудов, при облитерирующем эндеартерите. Он повышает тонус и усиливает сокращение мускулатуры матки, поэтому пахикарпин применяется для усиления родовой деятельности. Описаны случаи тяжелых отравлений пахикарпином, который принимался для прерывания беременности.

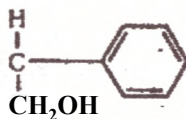
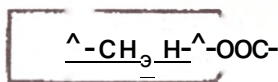
Пахикарпин не кумулируется в организме. Уже через 6 ч после приема пахикарпина его можно обнаружить в неизменном виде в моче. За сутки пахикарпин почти полностью выводится из организма. В результате приема больших доз пахикарпина могут быть отравления, признаки которых появляются через 1-3 ч. Наступает тошнота, рвота, головокружение, затрудненное дыхание, помрачение сознания, отмечается расширение зрачков, цианоз, могут появиться судороги и др. Смерть наступает от асфиксии.

Обнаружение алкалоидов производных пиридина и пиперидина (никотин, анабазин, пахикарпин) проводят с помощью индивидуальных реакций: реакции образования йодвисмутатов, пикратов, рейнекатов алкалоидов, реакции с тетрароданокобальтатом калия или аммония, имеющих характерную форму кристаллов. Для идентификации пахикарпина

применяют характерное окрашивание с бромом. Идентификацию михакарпина гидройодида осуществляют по реакции окисления с раствором натрия нитрита в присутствии кислоты серной и хлороформа.

3. Алкалоиды — производные тропана

3.1. Атропин



Атропин - алкалоид, содержащийся в белладонне, скополии и некоторых других растениях. Атропин - сложный эфир лминоснириа іронина и кислоты троповой. Стереоизомер атропина - гиосциамин, вращающий плоскость поляризации влево. Под влиянием щелочей и нагревания левовращающий гиосциамин превращается в оптически неактивный атропин. Он состоит из левовращающего и малоактивного правовращающего изомера. В растениях в основном содержится гиосциамин, а при выделении его из растительного материала он превращается в рацемическую форму - атропин.

Основание атропина растворяется в хлороформе (1:1), в эфире ди этиловом (1:60), этиловом спирте (1:3), хуже растворяется в воде (1:400). Сульфат атропина растворяется в воде (1:1), этиловом спирте (1.4), практически не растворяется в эфире диэтиловом и хлороформе. Атропин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальное количество экстрагируется хлороформом при pH 9,0 - 11,0.

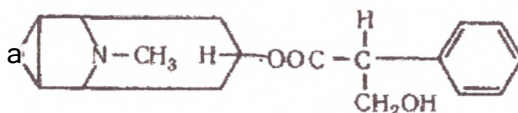
Применение. Действие на организм. В медицинской практике используется атропина сульфат. Он применяется при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, холецистите, желчнокаменной болезни, при спазмах кишечника и мочевых путей, бронхиальной астме. В офтальмологии атропин применяется для расширения зрачка и т.д.

Атропин быстро всасывается через слизистые оболочки, кожу, кишечника.

Принятая доза атропина почти полностью всасывается в тонком кишечнике в течение 2 ч. Примерно половина поступающего в организм атропина циркулирует в крови, а вторая связывается с белками плазмы.

Метаболизм. Атропин разлагается в организме на тропин и кислоту троповую. Однако это разложение не является основным путем метаболизма атропина. Об этом свидетельствует и то, что около 2% кислоты троповой выделяется с мочой. В моче обнаружено 3, а в печени 4 метаболита атропина, которые не идентифицированы. Около 50% введенного в организм атропина выделяется с мочой в неизменном виде.

3.2. Скополамин



Скополамин (гиосцин) - алкалоид, содержащийся в отдельных дурмане, скополии и др. Скополамин - сложный эфир аминок спирта скопина и кислоты троповой. Этот алкалоид оптически активен (левовращающий).

В медицине применяется скополамина гидробромид.

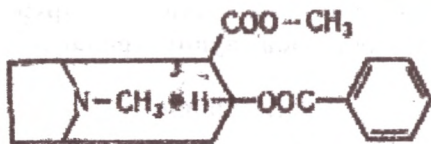
Основание скополамина представляет собой сиропообразную жидкость, хорошо растворимую во многих органических растворителях, хуже растворяется в петролейном и этиловом эфирах и бензоле. Основание скополамина кристаллизуется с одной молекулой воды, образующийся моногидрат основания скополамина плавится при 59°C. Скополамина гидробромид растворяется в воде (1:3), спирте этиловом (1: 30), практически не растворяется в эфире диэтиловом и хлороформе. Скополамин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальное количество скополамина экстрагируется хлороформом при pH 8,0 - 10,0.

Применение. Действие на организм. Скополамин подобно атропину вызывает расширение зрачков, паралич аккомодации, расслабление гладкой мускулатуры, уменьшение секреции пищеварительных и потовых желез.

Скополамин входит в состав таблеток аэрона, который применяются как противорвотные и успокаивающее средство при морской и воздушных болезнях.

Метаболизм. Скополамин легко всасывается через пищеварительный тракт. Поступивший в организм скополамин, связывается с белками плазмы крови, а небольшое количество принятой дозы подвергается гидролизу. Основное количество скополамина разлагается в печени и выводится из организма с мочой.

3.3. Кокаин



Кокаин - алкалоид, который находится в листьях кока. Кроме кокаина (около 1%) в листьях коки содержатся алкалоиды тропококаин, циннамилкокаин, гигрин, кускигрин и другие азотистые основания.

Из всех алкалоидов, находящихся в листьях кока, только кокаин применяется в медицине в виде гидрохлорида. По химическому строению кокаин представляет собой метиловый эфир бензоилэксгонина. Основание кокаина растворяется в хлороформе (1:0,5), эфире диэтиловом (1:4), спирте этиловом (1:7), плохо растворяется в воде (1:1300). Кокаина гидрохлорид растворяется в воде (1:0,5), спирте этиловом (1:4,5), хлороформе (1:18), почти не растворяется в эфире диэтиловом.

Кокаин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества кокаина экстрагируется хлороформом при pH 7.0 - 8.5. Этот алкалоид в меньших количествах экстрагируется и из слабокислых растворов.

Применение. Действие на организм. Кокаин является одним из алкалоидов, обладающим местноанестезирующим свойством. При всасывании оказывает действие на центральную нервную систему. В определенных дозах он вызывает эйфорию, возбуждение, а затем угнетение центральной нервной системы. При частом приеме

кокаина к нему развивается привыкание с пристрастием (кокаинизм). Для уменьшения скорости всасывания и удлинения периода анестезирующего действия в ряде случаев кокаин назначают в смеси с адреналином.

Метаболизм. Кокаин в основном метаболизируется в печени. Образующиеся при этом метаболиты выделяются с мочой. При гидролизе кокаина образуется спирт метиловый и бензоилэргонин, который превращается в эргонин и кислоту бензойную. Эргонин быстро разлагается в организме, поэтому его трудно обнаружить в моче.

4. Индивидуальные реакции обнаружения алкалоидов группы тропана

4.1. Атропин

Обнаружение атропина в сухом остатке их щелочного извлечения проводят следующими реакциями: реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Атропин с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера, пикриновой кислотой и др. образует осадки с характерными аналитическими свойствами.

Атропин обнаруживают по реакции Витали — Морена.

Реакция основана на том, что при нагревании атропина с кислотой азотной он разлагается на тропин и кислоту троповую. При нитровании кислоты троповой образуется тринитропроизводное кислоты троповой, имеющее желтую окраску. При действии щелочи на продукт реакции появляется фиолетовая окраска.

Кроме атропина в эту реакцию вступают гиосциамин, скополамин, вератрин, стрихнин и другие вещества. При наличии перечисленных веществ окраска имеет несколько иной оттенок и исчезает быстрее чем окраска атропина.

Атропин обнаруживают по реакции с солью Рейнеке, с бромной водой, с п-диметиламинобензальдегидом и кислотой серной кислотой. Последнюю реакцию дают гиосциамин и скополамин. При наличии морфина и кодеина появляется красная окраска, которая не переходит в фиолетовую. Кокаин не дает окраски с п-метиламинобенз-альдегидом. Реакция с п-диметиламино-

бензальдегидом и кислотой серной используется, главным образом, для обнаружения атропина в лекарственных смесях и для отличия этого алкалоида от кокаина.

Атропин обнаруживают методом ТСХ, методом спектрофотометрии по УФ- и ИК-спектрам

4.2. Скополамин

Скополамин вступает во взаимодействие с большинством реактивов, которые используются для обнаружения атропина (реакция Витали - Морена, реакция с п-диметилбензальдегидом и солью Рейнеке).

Скополамин и атропин можно отличить друг от друга при помощи реакции образования бромаурата скополамина, а также при помощи метода ТСХ и на основании спектров в УФ- и ИК-области. Скополамин можно также обнаружить по реакции с кислотой золотобромоводородной.

4.3. Кокаин

Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов. Кокаин при взаимодействии с реактивами Майера, Бушарда, Драгендорфа, кислотой пикриновой и другими образует осадки с характерными свойствами. При реакции с калия перманганатом, кокаин образует кристаллы неправильной формы в виде розеток, окрашенных в розовый цвет

С перманганатом калия кристаллические осадки дают скополамин, аконитин, иронакокаин, когарнин, берберин и гидрастин. Однако форма кристаллов этих веществ с перманганатом калия отличается от формы кристаллов кокаина с указанным реактивом.

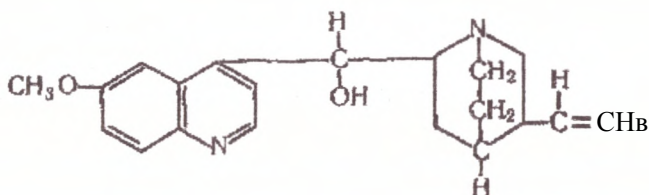
Кокаин с кислотой платинохлороводородной образует светло-желтые кристаллы, имеющие форму перистых дендритов.

Реакция образования эфира бензойноэтилового. Продукт метаболизма кокаина бензойная кислота со смесью кислоты серной концентрированной и спиртом этиловым, при нагревании образует эфир бензойноэтиловый, обнаруживаемый по характерному запаху. При разбавлении полученной жидкости в 5-10 раз запах усиливается.

Кокаин можно обнаруживать методом ТСХ, по УФ- и ИК-спектрам.

5. Алкалоиды, производные хинолина

5.1. Хинин



Хинин является алкалоидом содержащимся в коре различных видов хинного дерева. В коре, кроме хинина, содержатся хинидин, цинхонин, цинхонидин и ряд других алкалоидов.

В состав молекулы хинина входит хинолиновый и хинуклидиновый циклы, связанные вторичной спиртовой группой -СН—ОН.

Хинин является изомером хинидина. В медицинской практике применяются хинина гидрохлорид и сульфат. Основание хинина растворяется в спирте этиловом (1:1), хлороформе (1:3), эфире диэтиловом, насыщенном водой (1:4), слабо растворяется в воде. Хинина гидрохлорид растворяется в спирте этиловом (1:1), хлороформе (1:2), воде (1:23), слабо растворяется в эфире диэтиловом. Хинина сульфат растворяется в спирте этиловом (1:95), слабо растворяется в воде (1:810), эфире диэтиловом и хлороформе.

Хинин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов. Максимальные количества хинина экстрагируются хлороформом при рН 9,0 - 10,0.

Применение. Действие на организм. В зависимости от принятой дозы хинина, он может вызвать угнетение центральной нервной системы, головную боль, головокружение, нарушение зрения. Хинин возбуждает мускулатуру матки и усиливает ее сокращение. Он также вызывает сокращение селезенки. Хинин действует на возбудителя малярии и является одним из эффективных

противомаларийных лекарственных препаратов. Его применяют при аритмиях сердца. Хинин применяется в акушерской практике для возбуждения и усиления родовой деятельности. При передозировке хинина, применяемого беременными женщинами, может наступить выкидыш.

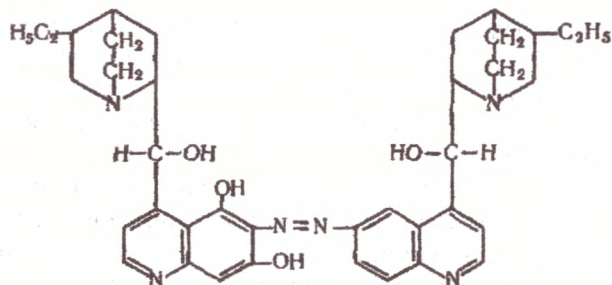
Метаболизм. В организме хинин подвергается метаболизму путем окисления хинолинового и хинуклидинового циклов. При этом образуется оксихинин, 2-оксихинин, диоксихинин. При метаболизме может окисляться винильная группа в молекуле хинина с образованием нитенина. Также может окисляться хинуклидиновый цикл с образованием гемохиновой кислоты (6-метокси-хинолин-4-кетокарбоновой кислоты). Метаболиты и незначительная часть несвязанного хинина выводится из организма с мочой.

5.2. Обнаружение хинина

Предварительная проба на наличие хинина в моче. В делительной воронке мочу подщелачивают раствором аммиака, а затем извлекают хлороформом. Слой органического растворителя взбалтывают с раствором кислоты серной. Синяя флуоресценция водной фазы указывает на наличие хинина в моче. Флуоресценция становится более выраженной, если кислую водную вытяжку облучить УФ-светом.

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов. Хинин образует осадки с реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера, Зонненшейна и другими реактивами группового осаждения алкалоидов. Растворы хинина, подкисленные серной кислотой, имеют голубую флуоресценцию. При наличии ионов хлора и некоторых других ионов в растворах, флуоресценция хинина ослабляется. Флуоресценция хинина как двухосновного основания зависит от pH среды. В кислой среде хинин имеет голубую флуоресценцию. В щелочной среде (pH=9) хинин имеет фиолетовую флуоресценцию. Продукты окисления хинина имеют желто-зеленую флуоресценцию.

Реакция образования таллейохина. При прибавлении к раствору хинина бромной воды, а затем аммиака, образуется зеленого цвета таллейохин, который экстрагируется хлороформом.



На воспроизводимость реакции влияют концентрация исследуемого вещества, объемы прибавляемых реактивов и т.д. Этой реакции мешают соединения, способные окисляться, образуя окрашенные продукты такие, как амидопирин, антипирин, кофеин и другие.

Эритрохинная реакция, основана на окислении хинина бромом, а затем раствором гексацианоферрата (III) калия в слабокислой среде. После подщелачивания, в исследуемом растворе появляется розовая или красно-фиолетовая окраска, которая при взбалтывании с хлороформом переходит в хлороформный слой.

Хинин обнаруживают методом ТСХ, по УФ и ИК — спектрам.

6. Алкалоиды, производные изохинолина

6.1. Опий и омнопон

Опий представляет собой сложную смесь алкалоидов, получаемых из мака снотворного. Для этой цели на незрелых коробочках (головках) мака снотворного делают надрезы, из которых вытекает млечный сок. Высохший на маковых коробочках млечный сок применяется в медицине под названием опий. В состав опия входят, по последним данным, свыше 50 алкалоидов. В зависимости от сорта и места произрастания мака снотворного, в опиуме может содержаться от 2-3 до 15-20% алкалоидов, главными из которых является морфин, кодеин, наркотин, тебаин, папаверин. Кроме алкалоидов в опиуме содержатся белковые вещества, углеводы, соли, кислоты и др. К веществам, которые сопутствуют алкалоидам в опиуме, относятся кислота меконовая и меконин.

Медицинская промышленность выпускает порошок опия и галеновые препараты (экстракты, настойки, таблетки и др.)» содержащие опий. Из алкалоидов, выделяемых из опия, в медицине применяется морфин, кодеин, папаверин и др.

Препараты опия применяются как болеутоляющие средства при болях различного происхождения, при некоторых желудочных заболеваниях и т.д. Опий и его препараты поступают в кровь из пищевого канала. При курении опия, входящие в его состав алкалоиды, почти в несвязанном виде всасываются через легкие.

Пантопон (омнопон) - представляет собой смесь гидрохлоридов алкалоидов опия. В состав омнопона входит около 50% морфина и 32-35% других алкалоидов. Омнопон - порошок от кремового до коричневатого-желтого цвета. Он растворяется в воде (1:15) и спирте этиловом (1:50). При взбалтывании водных растворов омнопона, они сильно пенятся. Омнопон, в основном, применяется для тех же целей, что и морфин. Выпускается промышленностью в виде порошка и ампул. В 1 мл 1 % раствора омнопона содержится 6,7 мг морфина гидрохлорида, 2,7 мг наркотина, 0,72 мг кодеина, 0,36 мг папаверина гидрохлорида и 0,05 мг тебаина.

В химико-токсикологическом анализе, при исследовании биологического материала на наличие омнопона, в вытяжках определяют наличие морфина, кодеина и наркотина, а при исследовании биологического материал на наличие опия определяют те же алкалоиды и дополнительно проводят реакции идентификации на кислоту меконовую и, по возможности, на меконин. В омнопоне меконовая кислота и меконин отсутствуют.

6.2. Опиаты

Термин опиаты объединяет вещества, извлекаемые из опия, среди которых наиболее важны морфин, кодеин, папаверин, широко применяемые в качестве лекарственных средств, и тебаин, используемый в основном в медицинской промышленности для получения лекарств, а также синтезированные производные морфина которые относят к полусинтетическим опиатам и среди которых наиболее известен за свои наркотические свойства героин. Вещества, отличающиеся по структуре от структуры морфина, но действующие по исходному механизму (через опиоидные рецепторы) относят к опиоидам.

В настоящее время в странах СНГ опий и героин, как один из наиболее мощных («тяжелых») наркотиков, вызывающих сильную зависимость уже после нескольких инъекций, запрещен к производству, распространению, употреблению и внесен в Список №1 Постоянного Комитета ВОЗ по наркотикам. Другие опиаты (морфин, кодеин и др.) относят к разрешенным лекарственным средствам, используемым под строгим контролем при соответствующих медицинских показаниях.

Опий — это более 50 активных алкалоидов, составляющих 10-20% общей массы, а также сложная смесь сахаров, белков, липидов, смол, восков, пигментов, воды и т.д. Их относительные количества зависят от условий произрастания, климата, сорта и возраста растений и т.п.

Основным алкалоидом опия, ответственным за его наркотические свойства, является морфин. Носкапин (наркотин) и папаверин не обладают наркотической активностью.

Алкалоиды, содержащиеся в опиоиде, %

| | |
|---------------------|----|
| морфин | 42 |
| кодеин | 12 |
| носкапин (наркотин) | 21 |
| тебаин | 6 |
| папаверин | 18 |

Виды опия

Опий сырец - в свежем виде - липкая, смолоподобная пластичная масса, тёмно-коричневого цвета, с характерным лакричным запахом. По мере старения пластичность исчезает, масса становится твёрдой и хрупкой.

Обработанный (экстракционный) опий - продукт, получаемый из опия-сырца путём различной обработки, обычно водной экстракцией, с последующим фильтрованием и выпариванием воды.

Медицинский опий - тонкий порошок светло-коричневого цвета с содержанием морфина 9,5-10,5%. Включает добавки «разбавителей»: лактозу, крахмал и другие компоненты. Имеет характерный запах опия.

Опиумные шлаки — продукт, остающийся в трубке после курения опия, ещё содержит значительные количества морфина. Смешивается с сырцом или обработанным опиоидом для дальнейшего использования.

Выделение основных алкалоидов из опия осуществляют при экстракции водой при температуре 50-55 °С, при этом в водный экстракт практически полностью переходят морфин, кодеин и тебаин, большая часть папаверина и около трети всего количества наркотина. Помимо алкалоидов, водой извлекается кислота меконовая, присутствие которой может служить признаком использования опийного экстракта. Дальнейшая обработка экстракта и позволяет в конечном итоге разделить основные алкалоиды и выделить их в чистом виде.

Трава мака также используется для получения алкалоидов и концентрированных экстрактов. Содержание алкалоидов в сухих маковых головках, корнях и стеблях (солومه) мака колеблется в широких пределах, в зависимости от сорта. Так, в масляном (голубом) маке содержится до 0,5% морфина. В коробочках и корнях мака *Papaver bracteatum* найдено до 3,75% тебаина. Кроме алкалоидов, в граве мака определены тритерпеновый спирт, циклолауденол, меконин, р-ситостерин, органические кислоты: хелидоновая, оксидинхолиновая, кофейная, ванилиновая, кумаровая, меконовая и др. компоненты.

Морфин (morph, white, stuff, miss, etta, tonkey) извлекается из опия и поступает на нелегальный рынок в виде препарата различной степени чистоты и содержания активного компонента. Качество измеряется от очень высокого до очень низкого, в зависимости от применяемой технологии и квалификации лаборатории. Известны различные виды: морфин-сырец, очищенный морфин и морфин медицинский, различающиеся как по содержанию активного компонента, так и по наличию примесей и добавок. В частности, морфин-сырец, извлекаемый из опия в зависимости от методики экстракции и очистки может получаться очень чистым или, напротив, содержать в качестве примесей другие алкалоиды опия: кодеин, дающий в процессе приготовления героина примесь ацетилкодеина, наркотина, а также не алкалоидные компоненты, в частности, кислоту меконову.

Способы употребления опиатов: оральнй (приём внутрь), интраназальнй (вдыхание и втягивание через нос), курение, инъекции (внутривенные, подкожные, внутримышечные).

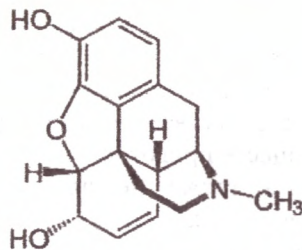
Опий обычно курят. Чаще всего героин используют в виде раствора для подкожных и внутривенных инъекций, а порошковую

форму курят и вдыхают или втягивают носом. По данным литературы, на долю внутривенного введения приходится около 80% общего числа случаев употребления героина, а доля интраназального употребления составляет около 15%.

Обнаружение морфина, кодеина, наркотина и кислоты меконовой является доказательством наличия опия в исследуемых объектах. Ряд авторов считают, что для доказательства отравления опиумом, кроме обнаружения указанных выше веществ, исследуемые объекты необходимо дополнительно проверить на наличие меконина. Это мотивируется тем, что реакции обнаружения кислоты меконовой малочувствительны и кислота меконовая относительно быстро разлагается в биологическом материале. Для обнаружения кислоты меконовой необходимо, чтобы в исследуемом материале содержалось не менее 0,05 г опия.

При химико-токсикологических исследованиях алкалоидов опия в биологическом материале, их экстрагируют органическими растворителями из подщелоченных вытяжек. Морфин, кодеин, папаверин и тебаин хорошо экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды. Однако значительное количество тебаина может экстрагироваться и из кислой среды. Наркотин начинает экстрагироваться хлороформом и 1,2-дихлорэтаном при pH 5,0 - 7,0. Этими же органическими растворителями экстрагируется свыше 90% наркохина.

6.2.1. Морфин



Морфин является одним из главных алкалоидов опия, в котором содержится 3-20% этого алкалоида. В молекуле морфина содержится атом азота, OH-группы спиртового и фенольного характера. Наличие атома азота и указанных OH-групп

обуславливает химические свойства морфина, используемые ; аналитических целей. Основание морфина слабо растворяется в воде (в холодной 1:5000, в кипящей- 1:500) и хлороформе (1:15(лучше - в спирте этиловом (в холодном 1:250, в кипящем 1:1 Ацетат морфина растворяется в спирте этиловом (1:100), лучше в воде (1:2,5), почти не растворяется в эфире диэтиловом.

Морфина гидрохлорид растворяется в спирте этилово (1:1000), лучше в воде (1:22); практически не растворяется в эфи диэтиловом и хлороформе. Морфина гидротартрат растворяете воде (1:10), хуже в спирте этиловом (1:1000), почти не растворяяс в эфире диэтиловом и хлороформе.

Морфин экстрагируется органическими растворителями щелочных водных растворов. Максимальное количество морфи экстрагируется хлороформом при рН 8,6- 10,2.

Применение. Действие на организм. В медицине применя морфина гидрохлорид и морфина сульфат. Этот препарат являе основным представителем группы наркотических анальгетиков .

Морфин оказывает сильное болеутоляющее действие, понижа возбуждимость болевых действий, оказывает противошоко действие при травмах и т.д. Морфин вызывает эйфорию. При повторном применении морфина к нему быстро развивается болезненное пристрастие (морфинизм). Слабо всасывается в кр< через пищеварительную систему. После парентерального введения морфина в организм максимальный уровень его в крови достигав примерно через 1 час.

Всасывание. Эффективность всасывания он редел ис способом введения.

Максимальная концентрация в плазме крови при внутривеи введении (ВВ) достигается за 2-15 мин и соответствует максимуму фармакологического отклика, при внутримышечном введении (И - 7,5-20 мин, при приеме внутрь (орально) - 30-120 мин. За уровень морфина быстро снижается. Биодоступность при внутривенном и внутримышечном введении составляет 100' только 30-40%, всасываются при приеме во внутрь, благодаря значительному метаболизму первой фазы в стенках кишечника печени.

При ВВ введении субклинических доз морфина (2 максимальная концентрация в плазме (200 нг/мл) достигается че

3-4 мин, затем снижается до 6 нг/мл (20 мин) и до примерно 2 нг/мл в интервале 3-6 ч.

Кинетика элиминирования из плазмы свободного и связанного морфина различны. После введения 3 мг/кг морфина (инъекции в спинномозговой канал) максимальная концентрация свободного морфина в плазме достигается за 1-1,5 ч и до 15-10 нг/мл через 2-4 ч.

Концентрация связанного (конъюгированного) морфина увеличивается при этом от 9 до 80 нг/мл в интервале 2-20 мин и затем остается неизменённой по крайней мере до 4 ч.

Распределение. Распределяется морфин в основном в органы: почки, печень, лёгкие, селезёнку и мозг. Процесс протекает очень быстро, через 6 мин после внутривенного введения в системе циркуляции крови остается только 7% введённой дозы морфина. Морфин амфотерен и умеренно растворим в липидах. Его концентрация в мозге в 2-5 раз выше, чем в крови. Повышенные концентрации морфина также найдены в лёгких, печени, мышцах, желчи и миокарде.

Метаболизм. В организме основное количество морфина связывается с кислотой глюкуроновой и виде глюкуронида выделяется с мочой. За первые 8 ч после введения морфина 50% выделяется с мочой в виде глюкуронида, а за 24 ч выделяется из организма примерно 90% морфина глюкуронида. В организме незначительная часть морфина подвергается N-деметилированию (образуется норморфин) и O-метилированию (образуется кодеин).

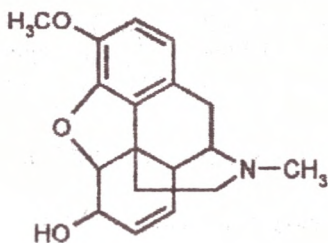
В органах трупа морфин постепенно превращается в псевдоморфин, (оксид и морфин, дигидроморфин), по которым определяют отравление морфином.

Выведение. За 8 ч выводится 80% введённой дозы морфина, за 24 ч - 64-90%, через 72-100 ч в моче определяют лишь следы морфина. После внутримышечного введения 20 мг морфина пик концентрации свободного морфина в моче достигается через 4-9 ч в начальный период времени; в виде свободного морфина выводится 25-34% общего морфина, спустя 32 ч свободный морфин составляет только 5,9% от общего морфина. Время полувыведения $T_{1/2}$ составляет соответственно для свободного и связанного морфина 3,6-6,6 и 7,9-8,2 ч.

Изолирование морфина из биологического материала. Для выделения морфина из биологического материала рекомендованы

методы, основанные на изолировании этого алкалоида спиртом, подкисленным кислотой щавелевой или водой, подкисленной кислотами щавелевой или серной. Больше количество морфина выделяется с помощью метода, основанного на изолировании водой, подкисленной кислотой серной.

6.2.2. Кодеин



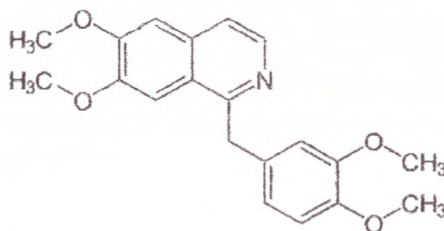
Кодеин представляет собой метиловый эфир морфина. Он один из алкалоидов опия. В опиум, полученном из мака снотворного, содержится 0,2-2,0 % кодеина. В отдельных сортах индийского опия содержится около 6 % кодеина. Кодеин является сильным основанием, который не осаждается аммиаком.

Основание кодеина растворяется в холодной (1:120) и кипящей воде (1:20), эфире диэтиловом (1:50) хлороформе (1:2) и спирте этиловом (1:2). Кодеина гидрохлорид слабо растворяется в хлороформе (1:800), лучше - в спирте этиловом (1:100) и воде (1:30). Кодеин экстрагируется органическими растворителями из подщелоченных водных вытяжек. Максимальные количества кодеина экстрагируются хлороформом при pH 8,0 - 9,5.

Применение. Действие на организм. Кодеин применяется в медицине в виде основания и фосфата. По действию на организм кодеин близок к морфину, однако болеутоляющие свойства кодеина выражены слабее, чем у морфина. Кодеин в меньшей степени, чем морфин, угнетает дыхание. Кодеин уменьшает возбудимость кашлевого центра и поэтому назначается для успокоения кашля, в сочетании с метамизолом, амидопирином, кофеином, фенобарбиталом и др. препаратами, применяется при головных болях, невралгиях и т.д. Кодеин менее токсичен, чем морфин. Однако при часто повторяющемся приеме кодеина возможно привыкание к нему.

Метаболизм. Кодеин подвергается метаболизму тремя путями. Часть кодеина связывается с кислотой глюкуроновой и выделяется из организма с мочой в виде глюкуронида. Некоторое количество кодеина подвергается О-деметилованию (образует морфин) и N-деметилованию (образует норкодеин). Образовавшиеся метаболиты (морфин и норкодеин) выделяются с мочой в виде глюкуронидов. Незначительная часть кодеина выделяется с мочой в несвязанном виде. Через 6 ч после поступления кодеина в кровь из организма выделяется около двух третей всей дозы алкалоида, а через 24 ч он почти полностью исчезает из организма.

6.2.3. Папаверин



Природный папаверин в количестве 0,1-1,5% входит в состав опия. Папаверин также получают путем синтеза. В медицинской практике применяется папаверина гидрохлорид. Основание папаверина почти не растворяется в воде, слабо растворяется в спирте этиловом и эфире диэтиловом.

Папаверина гидрохлорид растворяется в хлороформе (1:10), в воде (1:40), хуже в спирте этиловом (1:20), почти не растворяется в эфире диэтиловом. Папаверина сульфат растворяется в воде (1:2) в спирте этиловом (1:20), хлороформе (1:20), слабо растворяется в эфире диэтиловом (1:5000).

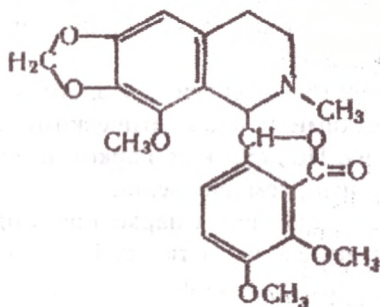
Папаверин является слабым основанием, экстрагируется органическими растворителями как из кислых, так и из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Папаверин оказывает сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. В больших дозах проявляет седативный эффект. В медицине папаверин применяется при спазмах кровеносных сосудов, глазной

мускулатуры, органов брюшной полости, он также используется при бронхиальной астме. Папаверин широко применяется в медицине в сочетании с другими фармацевтическими препаратами.

Метаболизм. Метаболизм папаверина происходит главным образом путем деметилирования. При этом образуются фенольные соединения, которые выделяются с мочой в виде глюконурагов.

6.2.4. Наркотин



Наркотин (гноскапин, носкапин) является одним из алкалоидов опия и представляет собой кристаллическое вещество. Наркотин легко рацемизируется. При кипячении уксуснокислых растворов наркотина образуется его рацемат (гноскопин). Природный наркотин является левовращающим.

Наркотин является слабым основанием, его соли со слабыми кислотами легко гидролизуются. Ацетат натрия осаждает основание наркотина из его солей, но не осаждает оснований других, применяемых в медицине, алкалоидов опия.

При действии восстановителей на наркотин образуется меконин. На холоде наркотин не растворяется в щелочах, а при нагревании этого препарата со щелочами образуются непрочные соли (наркотаты). Уже при действии горячей воды они разлагаются. При нагревании наркотина с бария гидроксидом происходит разложение этого алкалоида с образованием кислоты опиановой и гидрокотарнина. Основание наркотина хорошо растворяется в хлороформе, слабо растворяется в эфире диэтиловом и в спирте этиловом, практически не растворяется в воде. Наркотина

гидрохлорид растворяется в воде (1:4), спирте этиловом (1:8), хорошо растворяется в хлороформе, слабо - в эфире диэтиловом.

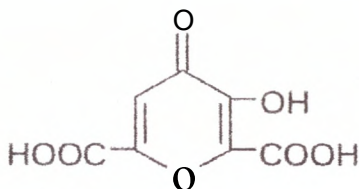
Используется как исходное вещество для синтеза котарнина из которого производят стиптицин. Экстрагируется как из щелочных, так и из кислых растворов. Максимум экстракции наркотина органическими растворителями достигается при pH 5-7.

Применение. Действие на организм. Наркотин входит в состав алкалоидов опия в количестве 2-12%, обладает более слабым, чем морфин, действием на организм. В чистом виде не применяется в медицине. Наркотин имеет химико-токсикологическое значение при доказательстве наличия опия.

В отличие от некоторых других алкалоидов опия, наркотин не обладает наркотическими и анальгетическими свойствами. Он не вызывает привыкания. По действию наркотин подобен папаверину, однако, более токсичный, чем папаверин.

Метаболизм. После введения наркотина в организм он быстро исчезает из крови и переходит в ткани. В течение первых 6 часов после поступления наркотина в организм, он выделяется с мочой в неизменном виде, а после указанного времени наркотин выделяется из организма в виде конъюгатов.

6.2.5. Кислота меконовая



Кислота меконовая содержится в опиумном осадке в связанном виде с алкалоидами. Кроме кислоты меконовой, алкалоиды опия в растениях могут быть связаны и с другими кислотами.

При длительном кипячении растворов кислоты меконовой она разлагается на оксид углерода (IV) и кислоту коменовую, которая при дальнейшем нагревании превращается в р-оксипирон, обладающий свойствами фенолов.

Кислота меконовая трудно растворяется в холодной воде, этиловом спирте и эфире диэтиловом, лучше в горячей воде и в кипящем спирте этиловом. Кислота меконовая экстрагируется некоторыми органическими растворителями из кислой среды.

Исследование объектов биологического происхождения на наличие кислоты меконовой производится тогда, когда в биологическом материале обнаружены морфин, кодеин и другие алкалоиды опия. Наличие в биологическом материале морфина, кодеина, наркотина, кислоты меконовой, а также меконина указывает на отравление опиумом.

Выделение кислоты меконовой из биологического материала. Из биологического материала кислоту меконовую изолируют подкисленным спиртом. Для подкисления биологического материала лучше применять кислоту хлороводородную, а не слабые органические кислоты.

Исследуемый биологический материал настаивают со спиртом этиловым, подкисленным кислотой хлороводородной. Вытяжку сливают с твердых частиц биологического материала и фильтруют, а затем фильтрат на водяной бане выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в воде и фильтруют. Полученный фильтрат нагревают до кипячения и взбалтывают с избытком магния оксида. Раствор, содержащий магния меконат, еще горячим фильтруют и упаривают до небольшого объема, а затем подкисляют разбавленной кислотой хлороводородной. В этом растворе определяют наличие кислоты меконовой.

Обнаружение кислоты меконовой

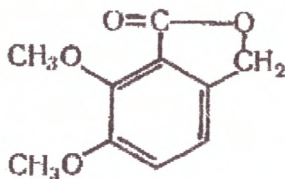
Для обнаружения кислоты меконовой применяют реакцию с железом (III) хлоридом и метод УФ-спектроскопии.

При проведении реакции с железом (III) хлоридом появляется кроваво-красная окраска, которая не должна исчезать при нагревании.

Обнаружение кислоты меконовой по УФ-спектру поглощения. Кислота меконовая в водном растворе имеет 3 максимума поглощения при 210, 284 и 303 нм.

Описанные выше способы выделения кислоты меконовой из биологического материала и обнаружение ее в вытяжках также пригодны для исследования остатков пищи, мочи, рвотных масс и других объектов на наличие указанной кислоты.

6.2.6. Меконин



Меконин содержится в опиоиде, получаемом из мака снотворного и в желтокорне канадском. Меконин представляет собой белое кристаллическое вещество (т. пл. 102 °С). Он хорошо растворяется в щелочах с образованием солей кислоты меконовой. Эти соли нестойкие и сразу же подвергаются гидролизу.

Меконин может образоваться при действии слабых восстановителей на наркотин и гидрастин, а также при нагревании наркотина с водой. От прибавления восстановителей к кислоте опиановой, также образуется меконин.

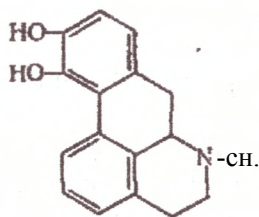
Меконин трудно растворяется в холодной воде (1:700). Лучше - в кипящей воде (1:22), хорошо - в спирте этиловом, эфире диэтиловом, бензоле и хлороформе. Меконин экстрагируется органическими растворителями из кислых растворов. Меконин не имеет токсикологического значения, но обнаружение его в трупном материале указывает на отравление опиоидом.

Выделение меконина из биологического материала. Измельченный биологический материал настаивают со спиртом этиловым, подкисленным кислотой серной. Полученную вытяжку сливают с твердых частиц объекта, фильтруют и упаривают до небольшого объема. Затем жидкость взбалтывают с бензолом. Бензольную вытяжку выпаривают досуха. Сухой остаток исследуют на наличие меконина.

Обнаружение меконина. От прибавления нескольких капель кислоты серной концентрированной к полученному выше сухому остатку появляется зеленая окраска, которая в течение двух суток переходит в красную. При слабом нагревании раствора, имеющего зеленую окраску, появляется изумрудно-зеленая окраска, переходящая в фиолетовую, а затем в красную.

7. Синтетические производные морфина

7.1. Апоморфин



* HCl \diamond $\frac{3}{4}$ H₂O

Апоморфин получают при нагревании морфина с кислотой хлороводородной концентрированной. Апоморфин выпускается промышленностью в виде гидрохлорида, который представляет собой белый или слегка желтоватый кристаллический порошок без запаха. На воздухе и на свету апоморфин зеленеет. Под влиянием света и воздуха растворы апоморфина также зеленеют и теряют фармакологическую активность. Основание апоморфина растворяется в спирте этиловом и в хлороформе, слабо растворяется в воде и эфире диэтиловом. Апоморфина гидрохлорид растворяется в воде (1:50) и спирте этиловом (1:50), трудно растворяется в эфире диэтиловом и хлороформе.

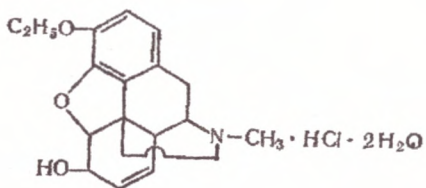
Апоморфин экстрагируется органическими растворителями из кислых и щелочных водных растворов, хлороформные экстракты при этом могут иметь зеленую или грязно-зеленую окраску¹.

Применение. Действие на организм. Апоморфин применяется в медицине как рвотное средство для быстрого удаления из желудка ядовитых веществ и недоброкачественной пищи. Апоморфин вызывает рвоту через несколько мин после введения его под кожу. Его применяют для выработки условного рефлекса организмом, чтобы вызывать отвращение к алкоголю при лечении хронических алкоголиков.

Метаболизм. Апоморфин выводится из организма с мочой в виде глюкуронида. Небольшие количества апоморфина выводятся из организма в неизменном виде.

Для обнаружения апоморфина, выделенного из биологического материала, применяют цветные реакции, а также методы УФ и ИК-спектроскопии.

7.2. Этилморфин

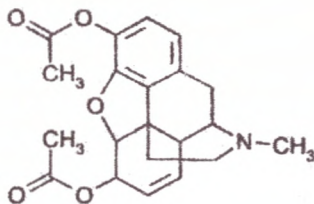


Этилморфин получают синтетическим путем из морфина. Он представляет собой белый кристаллический порошок без запаха горького вкуса. Растворяется в воде (1:12), спирте этиловом (1:25), почти не растворяется в эфире диэтиловом и хлороформе. Этилморфин экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. По действию на организм этилморфин близок к кодеину. Он применяется как средство для успокоения кашля, а также используется в офтальмологии в виде капель и мазей.

Для обнаружения этилморфина применяют цветные и микрокристаллические реакции, а также метод спектроскопии.

7.3. Героин



Героин (диацетилморфина гидрохлорид) - синтетический препарат морфина, мало отличающийся от него по своим свойствам. Свободное основание кристаллизуется в виде призм, температура плавления которых $172\text{ }^{\circ}\text{C}$; основание героина совершенно нерастворимо в воде, трудно растворимо в эфире и холодном спирте этиловом, хорошо растворимо в горячем спирте этиловом и хлороформе.

Под влиянием щелочей и даже при простом нагревании с водой героин легко расщепляется на морфин и кислоту уксусную, благодаря чему при химико-токсикологических исследованиях после извлечения подкисленной водой или подкисленным спиртом обнаруживается не героин, а продукт его гидролиза - морфин.

Даже нерасщепленный героин дает все реакции морфина, вследствие применения в реактивах кислоты серной концентрированной, обуславливающей реакцию гидролиза сложноэфирной группировки. Для отличия героина от морфина может служить реакция, в которой участвует свободный фенольный гидроксил морфина (реакция с железом (III) хлорида), при условии, что героин еще не гидролизировался.

Для отличия героина от кодеина может служить отношение его к раствору кислоты молибденовой в кислоте серной концентрированной. Героин при этом реагирует как морфин, кодеин же дает иное - грязно - зеленое, переходящее в синее, окрашивание.

Негидролизированный героин дает с кислотой гексахлороплатиновой характерный кристаллический осадок из желтых игл, собранных в сфероиды. Чувствительность реакции 0,07-0,05 мг героина в пробе. Реакция неприменима к трупному материалу, так как в процессе изолирования героин гидролизуеться.

При исследовании героина в чистом виде после реакций, общих с морфином, можно проделать реакцию на кислоту уксусную: героин для этого растворяется в спирте этиловом, прибавляют кислоту серную концентрированную и смесь нагревают на водяной бане; ощущается запах уксусноэтилового эфира.

Героин (smack, junk, stuff) - наиболее опасный наркотик. Производится в подпольных лабораториях из морфина (или любого другого морфинсодержащего сырья: морфина-сырца, экстракционного опия, экстракта маковой соломы) по реакции ацетилирования с образованием активного действующего компонента - диацетилморфина (ДАМ).

Чистый героин - белый порошок с горьким вкусом. Нелегальный героин может отличаться по цвету и агрегатному состоянию. Цвет порошка от белого до темно-коричневого определяется количеством примесей, полученных в процессе производства, или в большинстве случаев присутствием пищевых

красителей, какао или карамелизованного сахара. Агрегатное состояние зависит от происхождения (вида) героина: тонкий порошок, гранулы, порошок с небольшими сыпучими агрегатами. Состав зависит от качества сырья для ацелирования, содержания морфина, соблюдения условий реакции, условий хранения и транспортировки, фальсифицирующими добавками.

Героин может содержать до 30-40 компонентов. Это:

- вещества из сырья (экстракты маковой соломы и опия, морфин различной степени очистки) - алкалоиды, не подвергшиеся ацелированию и ацелированные алкалоиды, среди которых основной - ацетилкодеин. Из компонентов, не являющихся алкалоидами, в «героине - сырце», или «грязном-героине» (crudheroin) часто присутствуют компонент опия меконин, который также может образоваться при восстановительном разложении наркотина;

- продукты неполного ацелирования - 3-моноацетилморфин;

- продукты гидролиза (при плохих условиях хранения и транспортировки) - 6-моноацетилморфин;


- добавки - амфетамин, метадон, эфедрин, кокаин, кофеин, хинин, сахара и т.п.

Общий состав героина:

| | |
|--------------------|-----------------|
| диацетилморфин | от 20 До 80-90% |
| I ацетилкодеин | 2-5% |
| о-моноацетилморфин | 1-15% |
| носкапин | 0-10% |
| папаверин | 0-4% |
| морфин | 0,04-0,35% |
| кодеин | 0,01-0,08% |

Виды героина. Различают по составу, в %):

| 1 | Героин из юго-западной Азии | Состав, в процентах |
|---------------|-----------------------------|---------------------|
| Тип Тип 1. | Диацетилморфин (ДАМ) | 60 |
| | Ацетилкодеин | 5 |
| | 6-моноацетилморфин (МММ) | 3 |
| | Наркотин | III |
| | Папаверин | 4 |

| | | |
|-------|---|---|
| Тип 2 | Диацетилморфин |  |
| | Ацетилкодеин | 53 |
| | Моноацетилморфин | 2 |
| | Наркотин | Не обнаружен |
| II | Папаверин | Не обнаружен |
| | Средне-восточный героин | |
| Тип 1 | Диацетилморфин | Более 70 (редко 50) |
| | Ацетилкодеин | 3 |
| | 6-моноацетилморфин | 2 |
| | Наркотин | Не обнаружен |
| | Папаверин | Не обнаружен |
| Тип 2 | Диацетилморфин | 70-10 |
| | Ацетилкодеин | 2-3 |
| | 6-моноацетилморфин | 2 |
| | Наркотин | Следы |
| III | Папаверин | Следы |
| | Героин из юго-восточной Азии | |
| Тип 1 | Г ероин для курения (Chinesen 3) | |
| | Диацетилморфин | 20 |
| | Кофеин (В Penang Pink вместо кофеина добавлен барбитал) | 40 |
| | Ацетилкодеин | следы |
| | 6-моноацетилморфин | - до 5 (в результате гидролиза) |
| | Наркотин | Следы |
| IV | Папаверин | Следы |
| | Героин для инъекций (Chinesen 4) | |
| | Алкалоиды присутствуют в форме гидрохлоридов. Повышенное содержание 6-МAM в различных образцах героина, связанное с гидролизом ДАМ в условиях производства, может быть и следствием добавления избытка хлороводородной кислоты. Высокое содержание морфина в героине объясняется неполным ацетилированием, а не результатом гидролиза моноацетилморфина. | |
| | Диацетилморфин | Почти целиком |
| | 6-моноацетилморфин | Менее 3 |
| | Ацетилкодеин | >5 |
| V | Черная героиновая смола (Mexican brown, black tar, mud) | |
| | Героин, который производится непосредственно из опиумного мака, на сленге называемый «черная смола», «грязь», «Мексиканский коричневый», обычно представляет собой вязкую, пластичную похожую на вар или дёготь массу тёмно-коричневого или чёрного цвета. Также встречаются образцы твёрдые, похожие на уголь. Наиболее часто используется для инъекций. | |
| | СПИДБОЛЛ - это смесь кокаин-основания (крэка) и героина, предназначенная для курения. | |

8. Индивидуальные реакции обнаружения

8.1. Морфин

1. *Реакция с реактивами группового осаждения алкалоидов* (реактивами Бушарда, Драгендорфа, Майера, Зонненшейна и др). В результате реакции чаще образуется аморфные осадки.

2. *Цветные реакции.* Морфин дает окраску с кислотой азотной концентрированной, реактивами Манделина, Марки, Фреде и Эрдмана.

К сухим остаткам от щелочного хлороформного извлечения добавляют по 1 капле указанных выше реактивов. При наличии морфина появляется:

а) кроваво-красная окраска, переходящая в желтую, в случае с концентрированной азотной кислотой;

б) фиолетовая окраска, переходящая в бледно-розовую с реактивами Манделина и Фреде;

в) желтая окраска с реактивом Эрдмана.

г) красно-фиолетовое окрашивание с реактивом Марки (раствор формальдегида в концентрированной серной кислоте). Кодеин и некоторые другие алкалоиды и производные морфина образуют также красно-фиолетовое окрашивание. Таким образом, реактив Марки является характерным реактивом для опийных алкалоидов.

3. *Реакция Пеллагри.* При нагревании морфина с концентрированными кислотами хлороводородной и серной он превращается в апоморфин, который дает положительную реакцию Пеллагри. Выполнение реакции Пеллагри на морфин несколько отличается от способа выполнения этой реакции на апоморфин. При выполнении реакции Пеллагри на морфин и кодеин, их переводят в апоморфин путем нагревания с концентрированными кислотами хлороводородной и серной, а затем к нейтрализованному раствору прибавляют спиртовый раствор йода. При этом появляется зеленая окраска. После прибавления 0,5 или 1,0 мл эфира диэтилового и взбалтывания водный слой сохраняет зеленую окраску; а эфирный - приобретает пурпурно-красную окраску. Избыток йода мешает этой реакции, так как его окраска маскирует окраску конечного продукта реакции. Реакцию Пеллагри дают и другие вещества (кодеин, этилморфин, диацетилморфин, апоморфин и др.).

4. *Реакция с железа (III) хлоридом.* К сухому остатку от щелочного хлороформного извлечения прибавляют 1-2 капли свежеприготовленного 2 % раствора железа (III) хлорида. При наличии морфина появляется синяя окраска. Эта реакция позволяет отличить морфин от кодеина и других алкалоидов (кроме героина).

5. *Реакция с калия гексацианоферратом(III) и железа(III) хлоридом.* Эта реакция основана на том, что калия гексацианоферрат(III) окисляет морфин и превращается в калия гексацианоферрат(II), который взаимодействует с железа(III) хлоридом. При этом образуется берлинская лазурь, имеющая синюю окраску. Реакцию с калия гексацианоферратом(III) можно выполнить также с водным раствором исследуемого вещества. Для этого прибавляют несколько капель смеси калия гексацианоферрата(III) и железа(III) хлорида. При наличии морфина появляется синяя окраска или такого же цвета осадок.

Эту реакцию дают некоторые примеси, которые из биологического материала переходят в вытяжки содержащие алкалоиды. Поэтому реакцию с калия гексацианоферратом(III) применяют для обнаружения морфина в лекарственных смесях и в хорошо очищенных вытяжках из биологического материала.

Морфин также обнаруживается методом тонкослойной хроматографии.

Обнаружение морфина по УФ- ПК- спектрам: Раствор морфина в спирте этиловом имеет максимум поглощения при длине волны 287 нм. В 0,1 М растворе натрия гидроксида максимум поглощения морфина наблюдается при длинах волн 250 и 296 нм. В 0,1 М. растворе кислоты серной максимум поглощения морфина имеет место при 284 нм. Водные растворы морфина гидрохлорида и сульфата имеют максимум поглощения при 285 нм.

В ПК- области спектра основание морфина (диск с бромидом калия) имеет основные пики при 805, 1243, 1448 и 945 см-1.

Фотокolorиметрический метод определения морфина. Для этого определения применяют метод, основанный на реакции морфина с кислотой кремнемолибденовой, в результате которой возникает синяя окраска (по В. Ф. Крамаренко). Этот метод позволяет определять от 0,2 до 4 мг морфина в пробе.

8.2. Кодеин, папаверин и некоторые другие производные морфина

Кодеин

Реакции с реактивами группового осаждения алкалоидов и цветные реакции, описанные для морфина, могут протекать с кодеином, папаверином и другими производными морфина, отличаясь только аналитическими свойствами продуктов реакции.

Однако, кодеин, этилморфин и героин не дают реакций с железом (III) хлоридом, с кислотой йодноватой, с калия гексацианоферратом(III), которые дает морфин.

Кодеин можно отличить от морфина и по светопоглощению в УФ-области спектра.

Кодеин и другие эфиры морфина отличаются от морфина и тем, что морфин не экстрагируется эфиром из щелочных растворов (образуется морфинат). Это свойство указанных алкалоидов используется для разделения их в ходе анализа.

Предварительная проба на наличие кодеина в моче. В делительной воронке подщелачивают мочу раствором аммиака до pH 10,0, экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт отделяют от водной фазы и экстракт реэкстрагируют водой. Водный реэкстракт исследуют одним из способов обнаружения кодеина:

а) на фильтровальную бумагу наносят каплю полученного раствора и прибавляют каплю реактива Марки. При наличии кодеина на бумаге появляется красноватая окраска, переходящая в сине-фиолетовую;

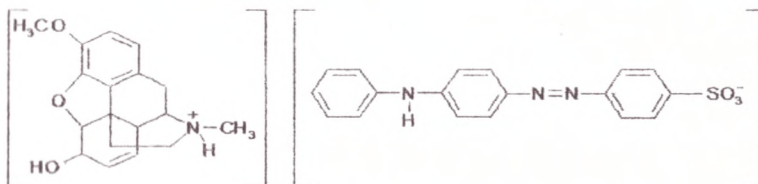
б) на фильтровальную бумагу наносят каплю указанного выше водного раствора и прибавляют каплю 0,5% раствора аммония ванадата и каплю 2% раствора кислоты серной. При наличии кодеина появляется зеленая окраска, переходящая в синий цвет.

Для подтверждения результатов указанных реакций необходимо провести обнаружение кодеина в экстракте методом хроматографии в тонком слое.

Реакция Пеллагри. При нагревании кодеина с кислотой хлороводородной концентрированной, а затем с кислотой серной концентрированной, происходит деметоксилирование этого алкалоида и образуется апоморфин, который дает реакцию со спиртовым раствором йода.

Обнаружение кодеина по УФ- ИК- спектрам: раствор кодеина и спирте этиловом имеет максимум поглощения при длине волны 285 нм. В ИК-области спектра основание кодеина (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1052, 1268, 1500 см⁻¹

Экстракционно-фотометрический метод определение кодеина. Метод основан на реакции с тропеолином 00, при этом образуется ионный ассоциат, экстрагирующийся хлороформом.



С помощью этого метода можно определить от 0,2 до 1,0 мкг кодеина в пробе.

В настоящее время при выполнении аналитических задач широко стали применяться методы газовой и жидкостной хроматографии. Преимуществами указанных методов заключается в том, что данные методы, при определенных статических условиях позволяет по индексам удерживания идентифицировать вещества, а также по интенсивности аналитических сигналов вычислить концентрацию определяемого вещества. Параллельно проводится определение с раствором сравнения исследуемого вещества.

Как пример приводим один из вариантов определения основных алкалоидов опия, входящих в состав омнопона.

Методика. 2 мл 1% или 1 мл 2% препарата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят раствор подвижной фазой (ПФ) до метки и перемешивают (испытуемый раствор).

10 мкл испытуемого раствора и суммарного раствора сравнения алкалоидов опия попеременно хроматографирует на жидкостном хроматографе с УФ-детектором, получая не менее 5 хроматограмм для каждого из растворов, следующих условиях:

- колонка Symmetry C18, 150 x 3.9 мм с размером частиц 5 мкм или аналогичная, для которой выполняется требование теста «Проверка пригодности хроматографической системы»;

- подвижная фаза ацетонитрил - 0,4 М раствор аммония перхлората, доведенный до рН 3,0 кислотой ортофосфорной концентрированной - вода (3 : 10 : 7), дегазированная любым удобным способом;

- скорость подвижной фазы - 1,5 мл/мин;
- детектирование - при длине волны 280 нм;
- температура колонки - 40°C;

Градиент по следующей схеме:

от 0 до 6 мин - изократическое элюирование ПФ;

от 6 до 7 мин - линейный градиент ПФ - ацетонитрил (85 : 15);

от 7 до 14 мин - изократическое элюирование ПФ - ацетонитрил (100 : 0):

от 14 до 15 мин - линейный градиент ПФ - ацетонитрил (85 :

15);

от 15 до 20 мин - изократическое элюирование ПФ.

Порядок выхода пиков на хроматограмме испытуемого раствора: морфина гидрохлорид, кодеин, тебаин, наркотин, папаверина гидрохлорид.

Содержание морфина гидрохлорида, или кодеина, или наркотина, или папаверина гидрохлорида (X) в 1 мл препарата в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{S_i - S_0 \cdot 50 \cdot (100 - W_0) \cdot P}{S_{\text{ср}} - 50 \cdot V \cdot 100 - 100},$$

где S_i - среднее значение площадей пиков морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида), вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

S_0 - среднее значение площадей пиков морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида), вычисленное из хроматограмм суммарного раствора сравнения;

W_0 - потеря в массе при высушивании стандартного образца (СО) морфина гидрохлорида (кодеина, или наркотина, или папаверина гидрохлорида), в процентах;

P - содержание морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида) в СО, в пересчете на сухое вещество, в процентах;

Шо - масса навески СО морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида) взятая для приготовления суммарного СО, в граммах;

V - объем испытуемого раствора, в миллилитрах.

Результаты анализа считаются достоверными, если выполняется требование теста «Проверка пригодности хроматографической системы» по следующим пунктам:

- эффективность хроматографической колонки, рассчитанная по пику морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида) из хроматограмм суммарного раствора сравнения должно быть не менее 1000 т.т. (ГФ РК I, т. 1, 2.2.28);

- относительное стандартное отклонение, рассчитанное для площадей пиков морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида) из хроматограмм суммарного раствора сравнения, должно быть не более 2% (ГФ РК I, т. 1, 2.2.28);

- степень разделения пиков рассчитанная для пиков морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида) из хроматограмм суммарного раствора сравнения должно быть не более 1,5% (ГФ РК I, т. 1, 2.2.28);

- коэффициент симметрии пика морфина гидрохлорида (кодеина, наркотина, папаверина гидрохлорида) рассчитанный из хроматограмм суммарного раствора сравнения, должен быть не более 1,7% (ГФ РК I, т. 1, 2.2.28).

9. Алкалоиды других групп, имеющие токсикологическое значение

В химико-токсикологической практике РК встречаются алкалоиды других групп, которые обладают ядовитыми свойствами. К ним можно отнести алкалоиды, встречающиеся в растениях рода пасленовых, аконитов, болиголов и др. Среди указанных соединений аконитин по частоте отравлений занимает ведущее место. Например, по данным Алматинского филиала Центра судебной медицины МЗ РК в 1997-2001 гг. произведено 97 химико-токсикологической экспертиз на аконитин. В 53 случаях подтверждено смертельное отравление аконитином, не считая данных по отравлениям живых лиц Республиканского токсикологического Центра в г. Алматы, где добились больших

успехов в диагностике и лечении отравления аконитином, если пациент обратился во время. Частые отравление аконитином объясняется тем, что настойка аконита, приготовленная в домашних условиях в народной медицине рекомендуется применять при различных заболеваниях.

Встречаются пищевые отравления детских, школьных коллективов, если для приготовления пищи был использован проросший картофель; имело место групповое отравление людей мукой, пораженной маточными рожками (эргоалкалоиды) в Кызыл-Ординской области (1995 г.) и др.

Препараты, содержащие алкалоиды иохимбе, в последние годы стали активно пропагандироваться, приписывая им свойства, исцеляющие всякие недуги. Это служит основой применения их больными самостоятельно, без врачебного контроля.

В связи с этим считаем, что необходимо привести некоторые сведения о тех алкалоидах, которые в определенных условиях могут иметь токсикологическое значение.

9.1. Стероидные алкалоиды

Вещества стероидной структуры широко распространены в природе. Находясь в растительном или животном организме, они играют важную роль в процессах жизнедеятельности. В химическом отношении стероидные соединения представляют собой производные углеводорода - 1,2-циклопентанофенантрена.

Среди соединений стероидной структуры значительное место принадлежит агликонам гликоалкалоидов растений рода паслен — *Solanum* L. Сем. Пасленовых. *Solanaceae* Pers.

По химической природе агликоны гликоалкалоидов являются стероидными аминами.

В настоящее время стероидные алкалоиды, выделенные из растений рода паслен, в зависимости от химического строения, разделяют на следующие типы:

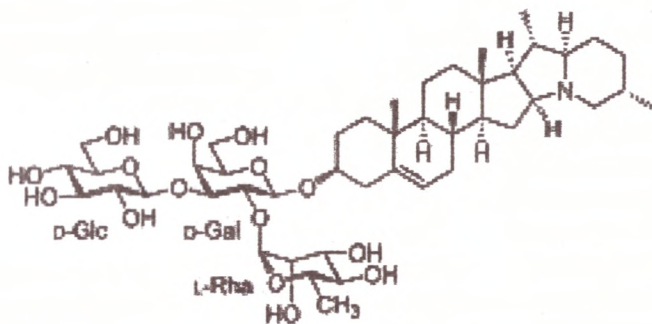
1 тип - соланидана, к которому относятся алкалоиды соланидин - соланид-5-ен - зр-ол, лептинидин - соланид - 5-ен-3 (3,23 р-диол, демиссидин - 5а-соланидан-3Р-ол, соланидиен - соланид-3,5-диен.

2 тип- спиросолана; соласодин, томатидин. А5 - томатиден-3Р-ол-томатид-5-ен-3р-ол.

3 тип - 16-незамещенные 22, 26 эпиминохолестана. К этой группе относятся томатиллидин, солаконгестедин и другие.

4 тип - агликоны с азотом в боковой цепи, представителем которых является алкалоид соланокапсин.

9.1.1. Определение соланина в трупном материале



Формула соланина

Определению соланина (гликозидного алкалоида, содержащего соланидин) в трупном материале посвящено методическое указание «Об определении соланина в трупном материале» (В. А Куликов, М., 1978).

Гликоалкалоид соланин встречается во всех частях картофеля и в других растениях семейства паслёновых. Соланин представляет собой белый кристаллический, в виде бесцветных игл, порошок. Растворим в разбавленных кислотах, очень мало - в воде (1: 8000), в спирте этиловом (1:2500), легче - в горячем спирте (1:125) и практически нерастворим в бензоле, дихлорэтане, толуоле, хлороформе и эфире. Температура плавления соланина - 286°C (с разложением при 235 °C). Соланин является третичным основанием и способен образовывать соли как с органическими (уксусная, щавелевая), так и с неорганическими (серная, хлороводородная) кислотами. Он устойчив по отношению к щелочам; при нагревании с разбавленными минеральными кислотами расщепляется на агликон соланидин и три молекулы углеводов (D-глюкоза, D-галактоза, L-рамноза).

Обладает горьким вкусом и сильно гемолизирующим свойством, в отличие от собственно сапонинов гемолизирующее действие более выражено в щелочной среде. При ферментативном распаде в растениях и биологических объектах главным метаболитом соланина является его агликон соланидин.

Описаны случаи отравления соланином, но признаки отравления и патологическая картина не всегда характерны. По данным ряда авторов, однократное употребление человеком 0,2 г соланина вызывает сильнейшее отравление, которое может привести к летальному исходу. Для доказательства отравления соланином необходимо проведение химико-токсикологического исследования..

Изолирование соланина из трупного материала проводят смесью, состоящей из 15 частей 2% раствора уксусной кислоты, 25 частей 96% этилового спирта и 10 частей 0,1 М раствора кислоты серной, рН которой должен быть равным 2,0-3,0, с последующим извлечением основания спиртом амиловым при рН 9,0. В этих условиях изолируется до 40% соланина, добавленного в количестве 50 мг к 100 г печени.

Перед обнаружением и определением соланин подвергают гидролизу кислотой хлороводородной до соланидина.

Для обнаружения соланидина используют цветные реакции, тонкослойную хроматографию и спектроскопию в УФ-области.

Количественное определение соланидина проводят экстракционно-фотометрическим методом по образованию ионного ассоциата соланидина с метиловым оранжевым при рН 4,0.

Граница обнаружения соланидина составляет 1 мг, а граница определения - 2 мг в 100 г печени.

Этим методом соланин определяют и в печени трупа, подвергшегося гнилоственному распаду. После хранения искусственной смеси ткани печени с соланином в течение 6 месяцев при температуре от -5° до 20 °С определяется от 7 до 12% алкалоида, добавленного в количестве 50 мг к 100 г печени.

Метод проверен на кроликах. Объекты исследования: желудок и кишечник с содержимым почки, моча и кровь.

9.2. Алкалоиды аконита



Рис. 1. Верхушечная часть и корень аконита.

Отравления аконитом (борец синий, иссык-кульский корешок) связаны, как правило, с применением его для самолечения в виде отваров, настоев и настоек. Все части растения очень ядовиты. Ядовитые алкалоиды, содержащиеся в аконитах: аконитин, мезоконитин, гипоконитин, иезаконитин, япаконитин, псевдоаконитин.

Аконитин высокотоксичный алкалоид присутствующий в различных видах аконитов - *Aconitum Karakolicum* Rapes, *Aconitum soongoricum* Stopf, семейства Лютиковые. Акониты широко распространены на юге Казахстана, в Кыргызстане, Сибири, на Дальнем Востоке и служат источником смертельных отравлений. По химическому составу различают:

1) аконитины, представляющие собой сложные эфиры растительных кислот с разными многоатомными аминспиртами (аконинами);

2) атизины, представляющие собой свободные аминспирты. Они как и аконины, обладают значительной токсичностью.

Основные симптомы отравления аконитом: обильное слюнотечение, тошнота, рвота, понос, одышка, чувство ползания мурашек по коже, чувство замирания сердца, общая слабость, кожа холодная, ритм пульса нарушен, помутнение сознания. Продолжительность отравления составляет 2-4 часа.

Летальной дозой для человека принято считать 3-4 мг аконитина основания. Макро- и микроскопические изменения внутренних органов трупов нехарактерны, поэтому для диагностики отравлений аконитами особое значение приобретает химико-токсикологическое определение аконитов в трупном материале.

Исследование биологического материала на аконитин по методике В. А. Карташова включает:

- изолирование аконитина спиртом этиловым, подкисленным кислотой щавелевой;

- первичную очистку аконитина от экстрактивных веществ обработкой остатка горячей водой, высаливанием, экстрагированием аконитина из кислого раствора, реэкстрагированием;

- дополнительную очистку и предварительное обнаружение аконитина методом хроматографии в тонком слое силикагеля КСК;

- количественное определение аконитина экстракционно-фотометрическим методом;

- идентификацию аконитина по поглощению в области 220-280 нм (λ_{max} 233 нм) и микрокристаллическими реакциями с растворами аммония (калия) бихромата и роданидного комплекса никеля.

Граница обнаружения и определения в 100 г печени и крови - 100 мкг аконитина, в 100 мл мочи - 50 мкг. Метод позволяет определить в печени 33-52%, в крови - 30-47% при содержании 0,1-2,0 мг аконитина в 100 г объекта, в моче - 33—56% аконитина при содержании 0,05-2,0 мг в 100 мл.

В гнило-разложившемся материале, хранившемся в течение месяца при комнатной температуре, определяется 8-12% аконитина, при содержании 1 мг в 100 г печени.

Консервирование этанолом пролонгирует сохраняемость аконитина: в объектах содержащих 1 мг алкалоида и хранившихся в течение 3-х месяцев, определяется 11-15% аконитина. При хроматографическом исследовании могут обнаруживаться пятна продуктов распада аконитина - бензоилаконин и аконин (продукты гидролиза аконитина)

Объекты исследования: промывные воды, рвотные массы, желудок и тонкий кишечник с содержимым, печень, почка, кровь и моча.

Настойка аконита рекомендована в официальной и народной медицине. Однако причиной острых отравлений настойкой аконита является незнание людьми ядовитых свойств алкалоидов, содержащихся в растениях. Кроме того, настойка аконита может быть использована как криминальное и суицидальное средство.

9.3. Алкалоиды иохимбе

Главным алкалоидом иохимбе является иохимбин. Брутто формула $C_{21}H_{26}N_2O_3$. Мол. масса 354,4. Иохимбин - белые кристаллические иглы, приобретающие на воздухе и на свету желтоватый оттенок. Т. пл. $234,5\text{ }^{\circ}\text{C}$; $\alpha_D^{20} + 108^{\circ}$ (1% раствор, в пиридине). Легко растворим этилацетате, хлороформе, спиртах метиловом, этиловом и амиловом, трудно - в эфире.

Обнаружение. В уксуснокислом растворе иохимбина, после прибавления раствора калия дихромата в кислотой серной концентрированной появляется фиолетовая окраска, через некоторое время переходящая в грязно-коричневую (до оливково-зеленой).

В сернокислом растворе иохимбина железа (III) хлоридом и кислотой фосфорной появляется ярко-синяя окраска. При добавлении смеси кислот азотной и серной окраска переходит в оливково-зеленую и затем в желтую.

К раствору иохимбина в растворе бензальдегида в абсолютном спирте (1:4) прибавляют кислоту серную концентрированную появляется вначале темно-коричневая окраска, которая постепенно, начиная с краев, переходит в вишнево-красную и далее в фиолетово-красную.

Реакция Витали: иохимбин дает красную окраску (Примечание. Реакции обнаружения приведены из: Полнодек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. - Ленинград: «Химия», 1981).

Глава 10. НЕКОТОРЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВАНИЯ, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ХЛОРОФОРМОМ ИЗ ПОДЩЕЛОЧЕННОЙ ВЫТЯЖКИ

Отдельные азотистые основания, а также целые группы соединений в настоящее время имеют важное токсикологическое значение. Это связано с тем, что к некоторым препаратам развивается привыкание (препараты 1,4-бензодиазепинового и фенотиазинового рядов и др.) или же имеет место передозировка (кислота налidikсовая, ардуан).

1. Общая характеристика препаратов фенотиазинового ряда

Производные фенотиазина относятся к психотропным средствам, вызывающим нейрорептические реакции, оказывающие комплексное действие на нервную систему. Лекарственные средства группы фенотиазина используются как: транквилизаторы, антидепрессанты, антигистаминные и антиангинальные средства. Они представляют собой белые кристаллические порошки с некоторыми оттенками, без запаха. Соли легко растворимы в воде, этаноле, хлороформе, но практически нерастворимы в эфире и бензоле. Основания - липофильные вещества, нерастворимые в воде, но растворимые в спирте, эфире, хлороформе, этилацетате. Абсорбция в УФ-области спектра характеризуется наличием 2 максимумов 250-260 нм и 300-315 нм. УФ-спектры солей производных фенотиазина и их оснований практически одинаковы т.к. отражают только электронную структуру фенотиазиновой части молекулы.

Токсикологическое значение и биотрансформация. Производные фенотиазина оказывают побочное и токсическое действие на организм человека. Они потенцируют действие наркотических, снотворных и местноанестезирующих средств, производных гидразидов изоникотиновой кислоты и др. Чаще бывают комбинированные отравления. Особенно часто отравления производными фенотиазина происходят при употреблении этанола (спиртными напитками). При пероральном введении они быстро

всасываются из желудочно-кишечного тракта и их действие проявляется через 30-60 мин, а при парентеральном введении - через 15-20 мин. Максимум концентрации производных фенотиазина в крови наблюдается через 2-4 ч после приема. Токсическая концентрация производных фенотиазина для человека (взрослого) варьирует от 15 до 150 мг/кг в зависимости от структуры фенотиазина, возраста, пола, противопоказаний и т.д.

Смертельная доза для взрослых составляет около 2 г, для детей - 0,3 г. Детоксикация производных фенотиазина происходит в печени, на этой стадии биотрансформации происходят сульфокисление, N-деалкилирование, N-деацетилирование, гидроксильрование, окисление. Известно около 150 различных метаболитов аминазина.

Клиника течения отравления, результаты анатомического, гистологического и биохимического исследования внутренних органов и биологических жидкостей человека нехарактерны для доказательства отравлений производными фенотиазина. Необходимо проведение химико-токсикологического исследования внутренних органов погибших, так как наличие производных фенотиазина в крови и моче не отражает истинную концентрацию производных фенотиазина в организме человека, так как смерть может наступать через 3-6 дней после приема токсичных доз производных фенотиазина.

Установлено, что концентрация производных фенотиазина в крови при смертельных интоксикациях этими соединениями имеет самый низкий уровень. Наибольшие концентрации этих соединений отмечаются в тканях печени и легких.

2. Реакции и методы исследования препаратов производных фенотиазина

Идентификация производных фенотиазина представляет трудную задачу и может быть успешно проведена с использованием комплекса различных химических и физико-химических методов исследования.

Производные фенотиазина легко вступают в реакции с общеалкалоидными осадочными реактивами и реактивами окрашивания. Они легко окисляются по сульфогруппе в ядре

фенотиазина. Результаты проводимых реакций зависят от условий выполнения исследования, в особенности от количества препарата, и в связи с этим в литературных источниках встречаются разногласия. Чтобы исключить возможную ошибку, при оценке результатов реакции с производными фенотиазина, надо выполнять контрольный опыт с известными образцами предполагаемого соединения, используя несколько концентраций ядовитого вещества, максимально приближаясь к концентрации исследуемого вещества во взятой пробе.

Наиболее чувствительными для обнаружения производных фенотиазина являются реакции с реактивами Фреде, Марки, Манделина, с кислотой фосфорномолибденовой и концентрированной серной кислотой, позволяющими обнаруживать 0,5 - 0,2 мкг анализируемых соединений в пересчете на основания.

Реакции окрашивания позволяют легко отличить левомепромазин и тиоридазин от других соединений фенотиазинового ряда и имизина, т. к. тиоридазин с большинством используемых реагентов дает голубое окрашивание; левомепромазин - красно-фиолетовое (фиалковое) окрашивание, а имизин - синее.

В качестве группового реагента при определении производных фенотиазина может быть рекомендована реакция с кислотой серной концентрированной.

3. Оптическая спектроскопия производных фенотиазина

В настоящее время оптическая спектроскопия психотропных соединений фенотиазинового ряда и их аналогов в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях спектра широко применяется в аналитической и токсикологической химии. Как показано рядом авторов, абсорбционная спектрофотометрия в указанных областях спектра является перспективным методом не только для идентификации производных фенотиазина, но и их количественного определения в химико-токсикологических исследованиях биологических жидкостей и тканей человека.

Основной максимум УФ-абсорбции производных фенотиазина наблюдается при 249-261 нм и изменяется в зависимости от

химической структуры заместителя во втором положении ядра фенотиазина. Все производные фенотиазина имеют незначительный максимум поглощения при 300-310 нм. Однако следует помнить о том, что подтверждение идентичности соединения с помощью спектров поглощения будет безошибочным, если в аналогичных условиях записан спектр стандартного (известного) образца и они имеют одинаковые аналитические длины волн (Аллах, Amin).

Несмотря на то, что идентификация нативных производных фенотиазина по их абсорбции в УФ-области спектра представляет определенный интерес, информативность этих спектров незначительна по сравнению с их сульфоксидами - основными метаболитами фенотиазина в организме человека. Сульфоксиды производных фенотиазина имеют 4 максимума в УФ-области: Атах 230, 265, 285 и 400 нм.

4. Применение тонкослойной хроматографии для обнаружения производных фенотиазина

В химико-токсикологических исследованиях методам хроматографии отводится важное место. В этом плане исследование фенотиазинов не является исключением.

При использовании метода хроматографии в тонком слое сорбента в исследованиях производных фенотиазина применялись следующие системы растворителей:

1. метанол - н-бутанол (60:40);
2. бензол - диоксан - 25% раствор аммиака (70:20:5);
3. бензол - диоксан - 25% раствор аммиака (60:35:5);
4. этилацетат - ацетон - 25% раствор аммиака в этаноле (1:1) (50:40:4);
5. этанол — кислота уксусная конц. - вода (50:30:20);
6. хлороформ-этанол (70:30); 7. бензол - диоксан - 25% раствор аммиака (10:80:10).

Среди указанных систем растворителей наибольшее разделение препаратов производных фенотиазина было получено при использовании системы: этилацетат - ацетон - 25% раствор аммиака в этаноле (1:1) (50:45:4).

Для хроматографии используют пластинки с тонким слоем сорбента Силуфол 254.

Предел обнаружения: 0,5-1,0 мкг пробы на пластинке.

5. Методы количественного определения производных фенотиазина

Объективная судебно-медицинская оценка результатов химико-токсикологического исследования невозможна без количественного определения токсического вещества.

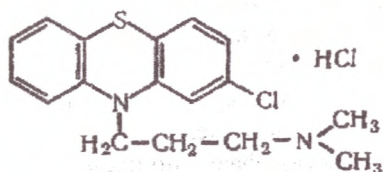
В химико-токсикологических исследованиях для производных фенотиазина успешно применяют фотометрические методы, основанные на проведении хромогенных реакций с реагентами, которые образуют окрашенные продукты не только с нативными соединениями, но и с их основными метаболитами. Используемые при этом методы должны характеризоваться специфичностью, применительно к исследованию трупного материала и анализируемых соединений, а коэффициенты экстинкции продуктов реакции нативных соединений и их метаболитов должны быть одинаковы, что обеспечит более точную оценку количественного содержания производных фенотиазина при проведении химико-токсикологических экспертиз трупного материала. Среди изученных Саломатиным Е. М. методов количественного определения фенотиазинов наиболее приемлемыми оказались: реакция с кислотой серной концентрированной; реакция с реактивом Манделина и кислотой серной концентрированной; реакция с 18% кислотой хлороводородной и 1 М раствором кислоты мышьяковой.

Кроме фотометрического метода, для определения соединений фенотиазинового ряда рекомендованы: метод газовой хроматографии и спектрофотометрия в УФ-области спектра.

6. Методы изолирования из объектов

В химико-токсикологической практике изолирование соединений фенотиазинового ряда из биологических объектов проводят по методу Стаса - Отто с изменениями, внесенными Саломатиным Е. М. Эти изменения касаются очистки кислых вытяжек с помощью эфира диэтилового, экстракции производных фенотиазина из водной вытяжки при рН 13,0 и реэкстракции из органической фазы 0,5 М раствором кислоты серной.

7. Аминазин и методы его исследования



Аминазин (хлорпромазина гидрохлорид, плегوماзин, хлоразин, ларгактил и др.) представляет собой белый или белый с кремоватым оттенком мелкокристаллический порошок.

Аминазин (хлорпромазина гидрохлорид) гигроскопичен, темнеет под влиянием света, хорошо растворяется в воде, спирте этиловом и хлороформе. Он практически не растворяется в эфире диэтиловом. Растворы аминазина имеют кислую реакцию. Аминазин экстрагируется органическими растворителями из щелочных растворов.

Применение. Действие на организм. Аминазин принадлежит к числу основных нейролептиков. Он усиливает действие снотворных, наркотических и местноанестезирующих веществ. Аминазин уменьшает проницаемость сосудов, снимает страх, тревогу, напряжение у больных психозами и неврозами

Метаболизм. Метаболизм аминазина довольно сложный. При метаболизме происходит гидроксирование, сульфоокисление, N-деметилирование, разрыв боковой цепи и другие изменения в молекуле аминазина. По данным литературы, до настоящего времени выделено около 20 метаболитов аминазина. Главными метаболитами аминазина у человека являются: 7-оксипроизводное этого препарата, десмонометиламиназин и соответствующие сульфоксиды указанных метаболитов. Перечисленные выше метаболиты выделяются с мочой. Некоторое количество этих метаболитов выделяется с мочой в виде конъюгатов с кислотой серной и кислотой глюкуроновой. С мочой выделяется и часть неизмененного аминазина. В моче был найден еще ряд метаболитов, которые до сих пор не идентифицированы.

Выделение аминазина из крови. Первичное извлечение из крови производных фенотиазиев производят спиртом этиловым, подкисленного 10%-м спиртовым раствором кислоты шавелевой до

pH 2-3 при нагревании на кипящей водяной бане в течение 10 мин. Спиртовое извлечение выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в нагретой до 40-60°C воде и взбалтывают. После охлаждения раствора до комнатной температуры его фильтруют, собирая фильтрат в делительной воронке, очищают от сопутствующих примесей с помощью эфира диэтилового, эфирный слой отделяют. Оставшуюся в делительной воронке кислую водную фазу подщелачивают 50% раствором натрия гидроксида до pH 13,0 и экстрагируют несколькими порциями эфира диэтилового. Эфирные вытяжки соединяют и исследуют на наличие аминазина.

Выделение аминазина из мочи. В колбу вносят 50-200 мл мочи, подкисляют 25%-м раствором кислоты серной до pH 2 - 3 , нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин, а затем охлаждают до комнатной температуры. Эту жидкость переносят в делительную воронку и взбалтывают в течение 5-10 мин с двумя новыми порциями эфира диэтилового по 50 мл. Оставшуюся в делительной воронке кислую фазу исследуют на наличие аминазина.

Предварительные пробы на наличие аминазина в моче

К 1 мл мочи прибавляют 1 мл реактива ФНП, состоящего из смеси растворов кислоты азотной и хлорной содержащего раствор железа(III) хлорида. При наличии в моче аминазина и других производных фенотиазина раствор приобретает розовато-лиловую окраску.

Обнаружение аминазина

Реакция с кислотой серной концентрированной. Аминазин кислотой серной концентрированной даёт пурпурно-красную окраску.

Реакция с кислотой азотной концентрированной. При взаимодействии аминазина с кислотой азотной концентрированной возникает пурпурно- фиолетовая окраска.

Реакция с кислотой хлороводородной концентрированной. Аминазин с кислотой хлороводородной концентрированной даёт розовато-фиолетовую, переходящую, в красно-фиолетовую окраску.

Реакция с реактивом Марки. Аминазин под влиянием реактива Марки приобретает пурпурную окраску.

Обнаружение аминазина методом ТСХ. Используют пластинку Силуфол УФ254; система растворителей этилацетат - ацетон - 25% раствор аммиака в этаноле (1:1) (50:45:4); проявление — в **УФ** свете. Раствор сравнения - спиртовой раствор аминазина.

Обнаружение аминазина по УФ- и ИК-спектрам. Аминазин в 0,1 М растворе кислоты серной имеет максимумы поглощения при 255 и 307 нм. Сульфоксид аминазина, являющийся метаболитом этого препарата, в 0,1 М растворе кислоты серной имеет максимумы поглощения при 239, 274, 300 и 341 нм.

В ИК-области спектра основание аминазина (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1561, 1455, 1402, 1240, 747 см⁻¹.

8. Дипразин и методы его исследования



Дипразин (пипольфен, прометазин, протозин и др.) - белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде (1:0,6) и спирте этиловом (1:9), хлороформе (1:2), почти не растворим в эфире диэтиловом. Дипразин экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды.

Применение. Действие на организм. Дипразин имеет выраженную прогивогистаминную активность. Он обладает седативным действием, усиливает действие наркотических снотворных и анальгезирующих средств. Дипразин применяется для лечения аллергических заболеваний, зудящих дерматозов, хореи, энцефалита и др.

Метаболизм. Главным метаболитом дипразина является сульфоксид этого препарата. Часть дипразина в неизменном виде выделяется с мочой. Кроме этого, с мочой выделяется дипразина сульфоксид, который можно обнаружить в моче даже через 14 суток после приема указанного препарата.

Выделение дипразина из биологического материала.

Дипразин выделяют из биологического материала так же, как и аминазин.

Обнаружение дипразина

Реакция с кислотой серной концентрированной. Дипразин с кислотой серной концентрированной дает пурпурно-красную окраску.

Реакция с кислотой азотной концентрированной. При взаимодействии дипразина с кислотой азотной концентрированной появляется бледная пурпурно-красная окраска, переходящая в желтую.

Реакция с кислотой хлороводородной концентрированной. Дипразин с кислотой хлороводородной концентрированной образует розовато-фиолетовую окраску, переходящую в пурпурно-фиолетовую.

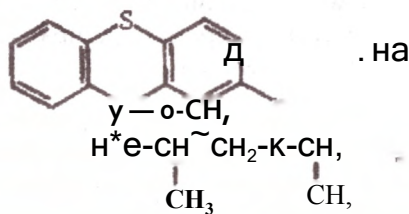
Реакция с реактивом Марки. Дипразин с реактивом Марки дает пурпурную окраску.

Реакция с реактивом Манделина. Реактив Манделина с дипразином образует зеленую окраску, переходящую в пурпурную.

Обнаружение дипразина методом хроматографии. Дипразин можно обнаружить методом хроматографии, как указано выше.

Обнаружение дипразина по УФ- и ИК-спектрам. Дипразин, растворенный в смеси воды и спирта этилового (1:1), имеет максимумы поглощения при длинах волн, равных 252 и 301 нм, в 0,01 М кислоте хлороводородной имеет максимум поглощения при 249 и около 300 нм; в ИК-области спектра дипразин (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1459, 1222 и 757 см⁻¹.

9. Тизерцин и методы исследования



Тизерцин (левомепромазин, левопромазин, метотримепразин и др.) - белый кристаллический порошок, слабо растворимый в воде,

хорошо растворяется в спирте этиловом, эфире диэтиловом и хлороформе. Тизерцин экстрагируется органическими растворителями из щелочных растворов.

Применение. Действие на организм. Тизерцин обладает адренолитической и противогистаминной активностью, проявляет анальгезирующее действие. Под влиянием тизерцина быстро наступает седативный эффект. Поэтому он применяется при острых психозах. Этот препарат применяется при психомоторном возбуждении различной этиологии (в том числе и при алкогольных психозах), бессоннице, зудящих дерматозах и в ряде других заболеваний.

Метаболизм. Часть принятой дозы тизерцина выделяется из организма с мочой в неизменном виде. Около 10% тизерцина выделяется с мочой в виде сульфоксида или глюкуронида. Некоторое количество тизерцина выделяется с экскрементами в неизменном виде.

Выделение тизерцина из биологического материала. Тизерцин выделяется из биологического материала так же, как и аминазин.

Обнаружение тизерцина

Реакции с реактивами Марки и Фреде. Тизерцин с реактивами Марки и Фреде дает синевато-красную окраску.

Реакция с реактивом Манделина. Исследуемый раствор тизерцина с реактивом Манделина в присутствии кислоты серной концентрированной приобретает красно-фиолетовую окраску.

Обнаружение тизерцина методом хроматографии. Пластика Силуфол УФ254- Подвижная фаза раствор аммиака - спирт этиловый (1:1), этилацетат - ацетон (4:90:45). После хроматографирования пятна тизерцина на пластинках проявляют 50% раствором кислоты серной в спирте этиловом.

Обнаружение тизерцина по УФ- и ИК-спектрам. Раствор тизерцина в спирте этиловом имеет максимумы поглощения при 255 и 310 нм, раствор тизерцин в 0,1 М кислоте хлороводородной имеет максимумы поглощения при 251 и 302 нм. В ИК - области спектра основание тизерцина (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1587, 1460, 1269 и 1446 см⁻¹.

10. Препараты, производные 1,4-бензодиазепина

К препаратам, производных 1,4-бензодиазепина относятся хлордiazепоксид, медазепам, diaзепам, оксазепам, нитразепам, феназепам, алпрозалам.

Токсикологическое значение. Производные 1,4-бензодиазепина внедрены в медицинскую практику с начала 1960-х годов как транквилизаторы. Препараты этой группы находят применение в психиатрической практике как нейролептики, но отличаются отсутствием антипсихотической активности. Применяют производные бензодиазепина в виде таблеток по 0,005-0,01 г. Из-за случаев злоупотребления препаратами данной группы они включены Комитетом по контролю за наркотиками в список соединений подлежащих строгому контролю.

Чаще всего при злоупотреблении используют хлорзепид, тазепам и др. Особенно опасно их сочетание с анальгетиками и антигистаминными препаратами, которое приводит к возникновению делириозных психозов и психоорганического синдрома.

Бензодиазепины обладают выраженными токсическими свойствами. Описаны случаи отравлений в отечественной и зарубежной литературе в результате несчастных случаев (чаще всего с маленькими детьми) или с целью самоубийства. Смертельная доза для взрослого человека 0,1-0,15 г на 1 кг массы тела (68-120 таблеток хлорзепида), для детей - 0,02-0,15 г на 1 кг массы тела (29 таблеток хлорзепида для детей 7-14 лет).

Diazепам по действию на организм сходен с хлорзепидом, но его токсическое действие проявляется в меньших дозах.

Оксазепам (тазепам) менее токсичен, чем хлорзепид.

Нитразепам оказывает более выраженное успокаивающее и снотворное действие. Картина отравления сходна с хлорзепидом.

При патологоанатомическом исследовании трупа отмечают кровоизлияния в слизистую оболочку желудка и тонкого кишечника, острую эмфизему легких, полнокровие внутренних органов, расширение зрачков.

Побочные эффекты, встречающиеся при использовании транквилизаторов, это:

Гиперседация - дозозависимая дневная сонливость, снижение времени бодрствования, нарушение координации, внимания, забывчивость и др. При применении препарата наблюдаются миорелаксация, поведенческая токсичность, психическая и физическая зависимость, парадоксальные реакции.

Миорелаксация - расслабление скелетной мускулатуры, проявляющееся общей слабостью, слабостью отдельных групп мышц;

Поведенческая токсичность - легкое нарушение когнитивных функций и психомоторных навыков, проявляющееся даже при приеме малых доз и выявляемых при нейропсихологическом тестировании;

Психическая и физическая зависимость возникает при длительном применении.

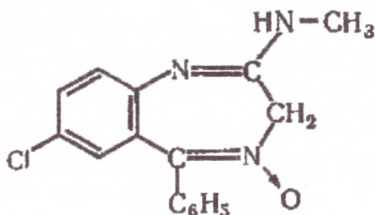
Парадоксальные реакции - усиление агрессивности и ажитации (возбужденное состояние), нарушения сна, обычно проходящие самопроизвольно или после снижения дозы.

Производные 1,4-бензодиазепаина легко всасываются из ЖКТ, максимальное количество обнаруживается через 1-3 ч. Степень связывания с белками высокая, препараты депонируются в жировой ткани, экскреция проходит через почки и кишечник.

Биотрансформация производных 1,4-бензодиазепаина, в первой фазе происходит по реакциям окисления, деметилирования, дезаминирования, гидроксирования и восстановления. Во второй фазе происходит преимущественно конъюгация с кислотой глюкуроновой. Метаболит нитразепама (аминозепам) образует конъюгат с уксусной кислотой. Метаболиты, конъюгаты с кислотами и нативные соединения производных бензодиазепаина выводятся из организма почками.

Экспресс анализ производных 1,4-бензодиазепинов проводят иммунными методами - ИФА, РИА и ПФИА. Определение 1,4-бензодиазепинов проводят по нативным соединениям и их метаболитам или по продуктам гидролиза - 2-аминобензофенона. Для этого производные нативных 1,4-бензодиазепинов находящихся в биожидкостях подвергают гидролизу 6 М кислотой хлороводородной при нагревании до 140 °С в течение часа.

10.1. Хлордиазепоксид и методы исследования



Хлордиазепоксид (элениум, декадил, либриум и т.д.) (7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксид)

Хлордиазепоксид представляет собой белый или светло-желтый кристаллический порошок. Хорошо растворяется в воде, экстрагируется органическими растворителями из щелочной среды. Лактам, являющийся метаболитом хлордиазепоксида, экстрагируется эфиром диэтиловым из нейтральной и кислой среды.

Применение. Действие на организм. Хлордиазепоксид относится к транквилизаторам. Он оказывает успокаивающее действие на центральную нервную систему, обладает противосудорожной активностью, - потенцирует действие снотворных веществ и анальгетиков, проявляет уверенный снотворный эффект. Хлордиазепоксид применяется при невротических состояниях, неврозах, миозитах, кожных заболеваниях, сопровождающихся зудом.

Терапевтическая доза 1-3 мг/л, токсическая доза - 5.5 мг/л, летальная доза - 20 мг/л.

Метаболизм. Хлордиазепоксид быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Период полусуществования хлордиазепоксида в плазме составляет 22-24 ч. Метаболитами хлордиазепоксида являются N-десметилхлордиазепоксид, демоксепам и дезоксидемоксепам. Часть неизмененного хлордиазепоксида и его метаболитов выделяются с мочой, а часть - образует конъюгаты, которые также выделяются с мочой. Поэтому химико-токсикологическое исследование биологических объектов включает в себя исследование как на содержание хлордиазепоксида, так и его метаболитов. Это положение распространяется и на другие производные 1,4-бензодиазепинов.

Обнаружение хлордиазепоксида

Реакция с нингидрином. При этой реакции хлордиазепоксид образует коричневую окраску.

Реакция с реактивом Марки. Хлордиазепоксид с реактивом Марки образует оранжево-желтую окраску.

Реакция с реактивом Фреде. С этим реактивом хлордиазепоксид образует оранжевую окраску.

Реакция Витали - Морена. Хлордиазепоксид при реакции Витали - Морена образует желтую окраску.

Обнаружение хлордиазепоксида методом ТСХ. Для обнаружения хлордиазепоксида и других производных бензодиазепина с помощью этого метода применяют пластинки «Силуфол», подвижная фаза: этилацетат - 25% раствор аммиака - спирт метиловый (26:1,6:3.3) или смесь хлороформа и ацетона (9:1). Проявитель - реактив Драгендорфа.

Обнаружение хлордиазепоксида по УФ и ИК-спектрам. Хлордиазепоксид в 0,1 М растворе гидроксида натрия имеет максимумы поглощения при 243 и 260 нм; в 0,1 М. растворе кислоты серной хлордиазепоксид имеет максимумы поглощения при 245 и 306 нм, а в 0,1 М кислоте хлороводородной имеет максимумы поглощения при 246 и 308 нм. В ИК-области спектра основание хлордиазепоксида (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1625, 1458 и 760 см⁻¹.

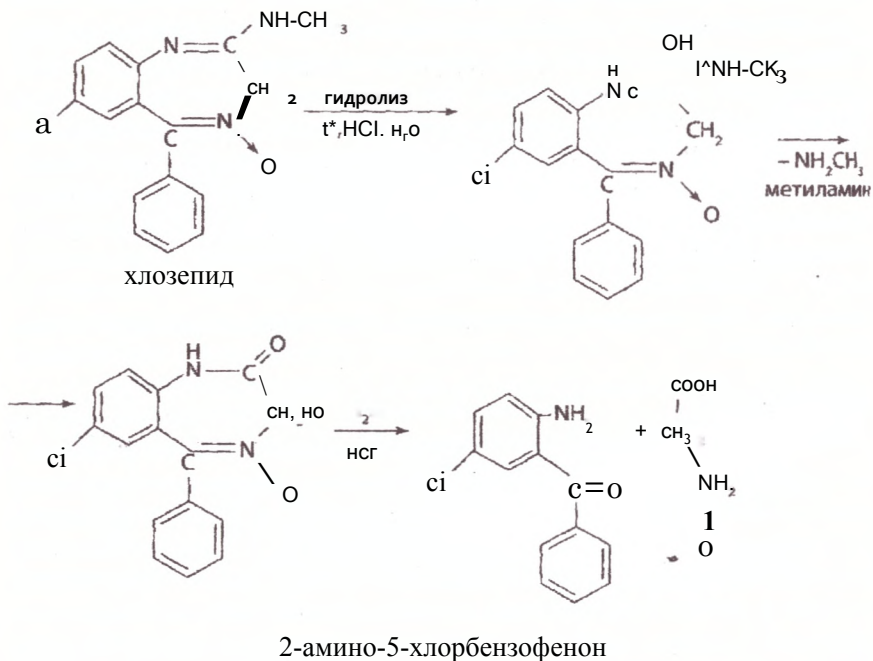
Значения R_fН спектральные характеристики хлордиазепоксида и его метаболитов

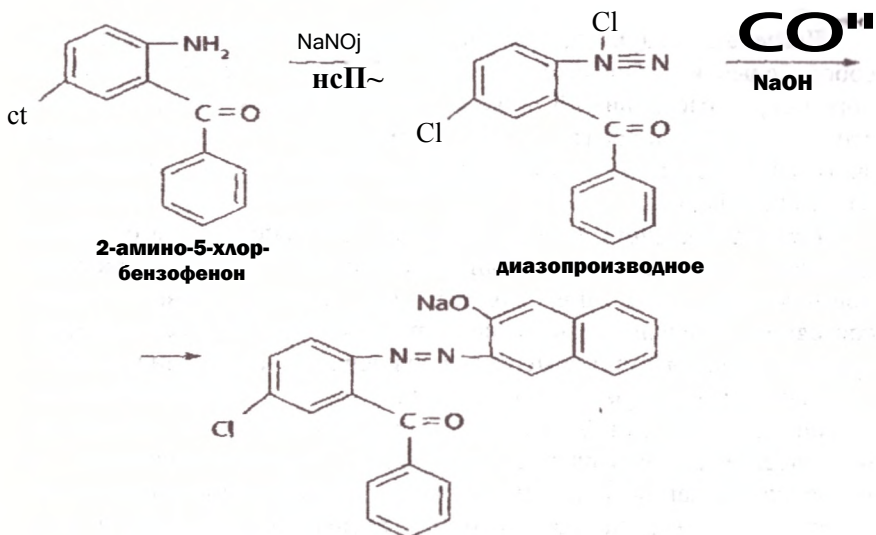
| Вещества | Значения R _f (система этилацетат - абс. спирт (9:1)) | УФ-спектры (X нм) | | |
|-------------------------|---|-------------------|---------|--------|
| | | спирт | кислота | щелочь |
| хлордиазепоксид | 0,32 | 245 | 245 | 245 |
| | | 265 | 310 | 265 |
| | | 310 | | |
| Демоксепам | 0,62 | 238 | 238 | 242 |
| | | 308 | 308 | 305 |
| | | | | 355 |
| Десметилхлордиазепоксид | 0,20 | 240 | 248 | 240 |
| | | 310 | 310 | 260 |

Выделение хлордiazепоксида из биологического материала.

Измельченный биологический материал (25 г) трехкратно по 1 ч настаивают с водой, подкисленной хлороводородной до pH 1,0. Вытяжки центрифугируют, полученный центрифугат подщелачивают до pH 10,0 и экстрагируют с хлороформом. Хлороформные вытяжки соединяют и используют для обнаружения и количественного определения хлордiazепоксида.

Один из методов определения хлордiazепоксида состоит в том, что этот препарат выделяют из биологического материала, а затем при нагревании гидролизуют кислотой хлороводородной. Образовавшийся при этом 2-амино-5-хлорбензофенон переводят в diaзосоединение, которое с раствором [1-нафтаола образует азокраситель. Эта реакция свойственна всей группе препаратов, производным 1,4-бензодiazепина.

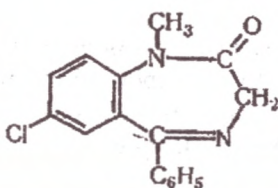




Значения величин λ_{max} , ϵ , продуктов гидролиза производных 1,4-бензодиазепина

| Соединения | Продукт гидролиза | Значения, (по движная фаза -бензол) | УФ-спектры (A, в нм) |
|------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| 1 | 2 | 1 | 4 |
| Итразепам | 2-амино-5-нитробензофенон | 0,17-0,18 старт | 238, 358 |
| Феназепам | 2-амино-5-хлор-бромбензофенон | 0,43-0,45 | 230, 400 |
| Диазепам | 2-метиламино-5-хлорбензофенон (МХБ) | 0,57 | 238, 410 |
| Хлор-дiazепоксид | 2-амино-5-хлорбензофенон | 0,35-0,37 | 238, 390 |

10.2. Диазепам и методы его исследования



Диазепам (седуксен, эридан, реланиум и др.) представляет собой белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок, нерастворимый в воде, трудно растворимый в спирте этиловом, растворимый в хлороформе. Этот препарат экстрагируется органическими растворителями, как из кислой, так и из щелочной среды.

Применение. Действие на организм. По действию на организм диазепам относится к транквилизаторам. Он способствует нормализации сна, применяется для лечения невротических состояний, уменьшает чувство страха и т.д. В комбинации с другими препаратами применяется для лечения эпилепсии и т. д.

Метаболизм. Диазепам быстро всасывается в пищевом канале. Он подвергается метаболизму, который происходит в нескольких направлениях: образуются продукты N-деметилирования и гидроксирования диазепамы. Продукт N-деметилирования затем превращается в оксазепам, который выделяется с мочой в виде глюкуронида. Также в виде глюкуронида выделяется с мочой продукт гидроксирования диазепамы.

Обнаружение диазепамы

Реакция с нингидрином. Спиртовой раствор диазепамы с нингидрином на водяной бане при нагревании приобретает синюю окраску, которая от прибавления 1% раствора меди(II) сульфата переходит в красную или в оранжево-красную. В указанных выше условиях нитразепам дает желто-коричневую, а хлордиазепоксид - коричневую окраску.

Обнаружение диазепамы методом хроматографии в тонком слое сорбента (см. хлордиазепоксид).

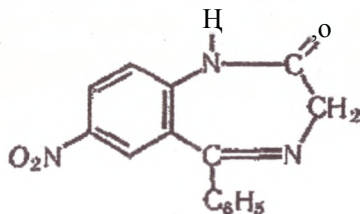
Обнаружение диазепамы по УФ и ИК-спектрам. Раствор диазепамы в 2 М кислоте хлороводородной имеет максимум поглощения при 242 и 287 нм; в 0,1 М кислоте серной имеет максимум поглощения при 241, 284 и 359 нм; в ИК-области спектра диазепам (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1681, 1484 и 1313 см⁻¹.

Выделение диазепамы из крови и мочи. Первичное извлечение из мочи (10 мл) или крови (5 мл) производят фосфатным буферным раствором (рН 7,0). Полученное извлечение взбалтывают с порциями эфира диэтилового. Эфирные вытяжки взбалтывают с 0,1 М раствором гидроксида натрия, а затем с водой. После отделения

водной фазы эфирную вытяжку взбалтывают с 2 М кислотой хлороводородной, а затем от эфирного слоя отделяют водный раствор. Измеряют оптическую плотность водного раствора в диапазоне длин волн от 200 до 300 нм.

Параллельно измеряют оптическую плотность раствора сравнения, обработанного указанным выше способом. Наличие максимумов поглощения при 242 и 287 нм указывает на присутствие диазепама в крови или моче.

10.3. Нитразепам и методы его исследования



Нитразепам (радедорм, эуноктин, могадон, неозепам и др.) - светло-желтый с зеленым оттенком кристаллический порошок. Практически не растворим в спирте этиловом и хлороформе. Нитразепам экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. Нитразепам, как и другие производные бензодиазепа, оказывает транквилизирующее, мышечно-расслабляющее, снотворное действие и т. д. Он потенцирует снотворное действие других снотворных средств и анальгетиков. Применяется при нарушении сна, неврозах, психопатиях. В комбинации с другими препаратами применяется при лечении шизофрении, эпилепсии и др.

Летальная доза нитразепама для человека не установлена, но по аналогии с другими производными 1,4-бензодиазепа считают, что она находится в пределах 50-500 мг/кг массы.

Метаболизм. Метаболитами нитразепама являются 7-амино-метаболит и 7-ацетиламино-метаболит. В течение 48 ч из организма выделяется около 23 % принятой дозы нитразепама. В неизменном виде с мочой выделяется около 5 % этого препарата.

Свыше 8 % нитразепама выделяется с мочой в виде 7-амино-метаболита и около 10 % в виде 7-ацетиламино-метаболита. Часть неизмененного нитразепама может быть обнаружена в экскрементах.

Наибольшее количество нитразепама и его метаболитов обнаруживается в желудке, кишечнике и моче, в то время как их содержание в печени и почках значительно ниже. Поэтому объектами химико-токсикологического исследования на нитразепаи являются, прежде всего, желудок, тонкий кишечник, моча, а также печень, почки, учитывая метаболизм нитразепама, который при транспортировке и хранении следует замораживать.

Исследование на нитразепаи, так же как и на другие препараты этого ряда проводится при специальных заданиях.

Обнаружение нитразепаи

Предварительные пробы на наличие нитразепаи в моче. Нитразепаи можно обнаружить в моче в неизмененном виде и в виде 7-амино- и 7-ацетиламинопроизводных, являющимися метаболитами этого препарата, как указано ниже.

Обнаружение нитразепаи в неизмененном виде в моче. При выполнении данной операции нитро группу нитразепаи переводят с помощью натрия дитионита ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) в аминогруппу, которую затем диазотируют раствором натрия нитрита в кислой среде, прибавив раствор нафтилэтилендиамина дигидрохлорида, получают азокраситель. При наличии нитразепаи в моче появляется вишнево-красная окраска ($\lambda_{\text{max}} 555 \text{ нм}$).

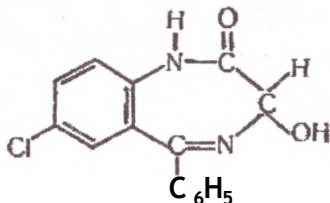
Обнаружение нитразепаи и его метаболитов методом ТСХ. Исследуемый раствор наносят на хроматографическую пластинку Силуфол УФ₂₅₄- Подвижная фаза система растворителей этилацетат - спирт метиловый - 25% аммиака (85:10:5). Пятна нитразепаи и его метаболитов на пластинках проявляются в УФ свете или реактивом Драгендорфа.

Обнаружение нитразепаи по УФ- и ИК-спектрам. Раствор нитразепаи в спирте этиловом имеет максимумы поглощения при 218 и 260 нм, в 0,1 М растворе кислоты серной имеет максимум поглощения при 277 нм и изгиб около 340 нм; поглощение нитразепаи в ИК-области спектра (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1692, 1615, 1352 и 702 см.

Выделение нитразепама из биологического материала.

Первичное извлечение из биологического материала проводят настаиванием с порциями насыщенного водного раствора кислоты щавелевой (рН 1,0). Объединенные вытяжки центрифугируют, затем трижды взбалтывают со смесью хлороформа и этилацетата (1:1), затем кислый центрифугат подщелачивают до рН 10,0 и взбалтывают с новыми порциями смеси хлороформа и этилацетата (1:1). Полученные при этом вытяжки подвергают исследованию на наличие нитразепама.

10.4. Оксазепам и методы его исследования



Оксазепам (тазепам, адумбран, серакс, нозепам и др.) представляет собой кристаллический порошок, почти нерастворимый в воде, растворимый в спирте этиловом и хлороформе. Этот препарат экстрагируется органическими растворителями из щелочных водных растворов.

Применение. Действие на организм. По фармакологическому свойству оксазепам близок к хлордиазепоксиду и диазепаму. Он менее токсичен, чем диазепам, обладает слабым противосудорожным действием, менее выраженным миорелаксantным эффектом, чем диазепам. Применяется в медицине при неврозах, депрессивных состояниях при бессоннице на почве нервного расстройства.

Метаболизм. Оксазепам является одним из метаболитов диазепама. После приема оксазепама максимальный уровень его в плазме достигается через 4 ч, а через 48 ч он исчезает из плазмы. Оксазепам находится в плазме в виде глюкуронида. В виде глюкуронида он выделяется с мочой, а с экскрементами выделяется в неизменном виде.

Обнаружение оксазепам

Цветная реакция на оксазепам. Основана на реакции гидролиза оксазепам до аминопроизводного метаболита, которая после диазотирования нитритом натрия вступает в реакцию образования азокрасителя. При наличии оксазепам появляется красная окраска, которую дает и хлордиазепоксид. Приведенная реакция может быть использована для фотометрического определения оксазепам.

Обнаружение оксазепам методом хроматографии. Хроматографирование проводят на пластинке Силуфол УФ254. системе хлороформ — спирт пропиловый - ацетон (9:0,4:1). Проявляют в УФ-свете или насыщенным раствором тиосульфата натрия. При наличии оксазепам на пластинке появляются оранжевые или желтоватые пятна.

Обнаружение оксазепам по УФ- и ИК-спектрам. Растворы оксазепам в спирте этиловом имеют максимумы полос поглощения при 230 и 315 нм. В ИК-области спектра оксазепам (диск с калия бромидом) имеет основные пики при 1687, 1706, 693 и 830 см⁻¹.

ГЛОССАРИИ

| | |
|--|--|
| <p>Алынтан нәтижелерді гәржімалау - химия-токсикологиялық сараптамада алынған нәтижені бағалау</p> | <p>Интерпретация результатом - оценивание полученных результатов химико-токсикологической экспертизы.</p> |
| <p>Антидот- ағзаға удын эсерін токтататын немесе төмендететін дәрілік зат</p> | <p>Антидот (от до.-гоеч. букв. — даваемое плотив! — лекарственное средство, прекращающее или ослабляющее действие яда на организм</p> |
| <p>Аутолиз (autolysis; грек, autos — езім, ездiгiнен; lysis—еру) — мэйiт тiндерiнiң немесе жасушаларының ферменттер жүйесi эсерлерiнен өзiн-өзi жоюуы</p> | <p>Аутолиз (autolysis; греч, autos — сам, самоотоятельно; lysis - растворение, разрушение) процесс саморазрушения ткани, клетки или части клетки под действием системы ферментов.</p> |
| <p>Бағызталған химия-токсикологиялық талдау (ХТТ) — зерттеу нысандарында белгiлi бiр уытты заттың немесе топтың бар екенiн растауға бағытталған химико-токсикологиялық талдау</p> | <p>Направленный ХТА - это химико-токсикологический анализ, направленный на подтверждение наличия определенного или группы токсических веществ в объектах исследования.</p> |
| <p>Баығиалмаиан ХТТ- нысан курамында қандай улы затғар болуы белгiсiз болған жағдайда жүргiзiлетiн химия-токсикологиялық зерттеу (зерттеудi жеңiлдету мақсатында нормативнi-құқықтық құжатта келтiрiлген тiзiм бойынша ХТТ жүргiзу. Мысалы, ССРО ДСМ 25.12.1973 жылғы № 1021 бұйрығы)</p> | <p>Ненаправленный ХТА - химико-токсикологический анализ на неизвестный яд (для облегчения производства анализа могут быть использована сокращенный перечень ядовитых соединений, приведенный в нормативно-правовом документе (напр. Приказ 1021 от 25.12.1973 г МЗ СССР).</p> |
| <p>Биотрансформация (метаболизм)- улы заттардың адам ағзасындағы биохимиялық өзгерiстерге ұшырап, нәтижесiнде улы заттың уытсыздануы (детоксикациясы) немесе оның уыттылығының бастапқы дәрежесiнен артуы</p> | <p>Биотрансформация (метаболизм) - биохимическое превращение поступивших в организм ядов, в результате чего образуются менее токсичные вещества (обезвреживание или детоксикация) , либо соединения более токсичные , чем исходное вещество.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Детоксикация- (лат. приставка de — ығыстыру, токтату + -грек. тоE,(VT) — у) физикалық, химиялық, және биологиялық жолдармен ағзаға түскен әр түрлі уытты заттарды зиянсыздандыру</p> | <p>Детоксикация (лат. приставка de — означающая устранение, прекращение + до-греч. τοEivπ — яд) — разрушение и обезвреживание различных токсических веществ, поступивших в организм химическими, физическими или биологическими методами.</p> |
| <p>Диализ - коллоидты ерітінділерді және ж отары молекулалы субстанцияларды олардың құрамындағы теменгі молекулалы қосылыстардан жартылай өткізгіш перде арқылы тазарту; дәрігерлік тәжірибеде адамның қанын арнайы аппарат арқылы уытты заттардан тазарту:</p> | <p>Диализ — очистка <u>коллоидных растворов</u> и субстанций высокомолекулярных веществ от растворённых в них низкомолекулярных соединений при помощи <u>полупроницаемой мембраны</u>: в медицинской практике очистка крови от токсичных соединений с помощью специализированных аппаратов.</p> |
| <p>Диффузия (лат. difixsio — таралу, жайылу, шашырау т.б.) - бір заттың молекуласының немесе атомдарының шекаралас орналасқан екінші заттың құрамына олардың концентрациясы теңескенше өту қабілеті.</p> | <p>Диффузия (лат. diffusio — распространение, растекание, рассеивание, взаимодействие) — процесс взаимного проникновения молекул или атомов одного вещества между молекулами или атомами другого, приводящий к самопроизвольному выравниванию их концентраций по всему занимаемому объёму.</p> |
| <p>Допинг - сараптама - спортшылардың жаттығу немесе жарыс барысында ағза қуатын жасанды күшейту үшін қолдануға тыйым салынған дәрілік заттарды қолданғанын немесе қолданбағанын анықтайтын сараптама</p> | <p>Допинг-анализ - анализ, направленный на выявление факта применения спортсменом допинга (запрещённых лекарственных средств) во время тренировок или соревнований.</p> |
| <p>Есірткі заттар (есірткілер) - (грек. Narkotikos-естен айырылу) - орталық жүйке жүйесіне арнайы әсер ететін (ынталандырғыш, қоздырғыш, еңсені көтертпейтін, галлюциногенді)</p> | <p>Наркотические средства(наркотики) (от греч. narkotikos - приводящий в оцепенение) - определённые вещества растительного или</p> |

| | |
|---|--|
| <p>касиеттері бар өсімдіктерден немесе синтетикалық жолмен алынатын белгілі заттар</p> | <p>синтетического происхождения, которые оказывают специфическое (стимулирующее, возбуждающее, угнетающее, галлюциногенное) воздействие на центральную нервную систему.</p> |
| <p>Жалған теріс жауап (нәтиже) - химия-токсикологиялық зерттеуге алынған нысанның құрамында сезікті заттың болуына қарамастан, зерттеу нәтижесінің оң нәтиже бермеуі</p> | <p>Ложноотрицательный ответ (результат) - это отрицательный ответ на присутствие подозреваемого вещества, полученный при исследовании объекта, содержащего это вещество.</p> |
| <p>Жалған оң жауап (нәтиже) - химия-токсикологиялық зерттеуге алынған нысанның құрамында сезікті заттың болмауына қарамастан, зерттеу нәтижесінің оң нәтиже беруі</p> | <p>Ложноположительный ответ (результат) - это положительный ответ на присутствие подозреваемого вещества, полученный при анализе объекта, не содержащего это вещество в токсической дозе.</p> |
| <p>Сарапшының гужырымы- химия-токсикологиялық талдау нәтижесінің жазба рәсімі. Ол кіріспеден, негізгі бөлімнен (сыртқы көріністерін сипаттау және химиялық зерттеу) және сараптаманың тужырымдарынан құралады.</p> | <p>Заключение эксперта - письменное оформление результата ХТ А. Состоит из вводной части, основной части (наружный осмотр и химическое исследование) и выводы экспертизы.</p> |
| <p>Тұздықтау- ерітіндіге минералды тұздар қосу арқылы жоғары молекулалы қосылыстарды (ақуыздарды) тұнбаға түсіру.</p> | <p>Высаливание — осаждение <u>высокомолекулярных соединений из растворов</u> при добавлении солей.</p> |
| <p>Оқшаулау, айыру-токсикантты биоматериалдан (және басқада нысандардан) бөліп шығару және оны эндогенді және басқа қоспалардан газарту, сынамада токсиканттың мелшерін байыту үрдісі.</p> | <p>Изолирование- процесс выделения токсиканта из биоматериала (и из других объектов), его очистку от эндогенных и других веществ и концентрирование токсиканта в анализируемой пробе.</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Клиникалық токсикология - жедел улану кезінде көмек көрсету, уытты заттың әсерінен туындаған дерттенуді анықтау және емдеу істерімен шұғылданатын тәжірибелік медицина аймағы</p> | <p>Клиническая токсикология - область практической медицины, связанная с оказанием помощи при острых токсических поражениях, выявлением и лечением патологии, обусловленной действием ядовитого вещества</p> |
| <p>Ксенобиотик - адам ағзасында биологиялық үрдістердің бұзылуына, ауруға шалдығуына және тіршілігін тоқтатуына себепкер болатын кезкелген ағзаға бөгде зат</p> | <p>Ксенобиотик - это любое чужеродное вещество для организма, которое способно вызывать нарушения биологических процессов, а также заболевание и гибель живого организма.</p> |
| <p>LD₁₀₀ - тәжірибеге қатысқан топтағы зертхана жануарларының барлығын өлімге әкелетін запың ең томенгі мөлшері</p> | <p>LD₁₀₀ - минимальная доза вещества, вызывающая гибель всех членов испытываемой группы лабораторных животных.</p> |
| <p>LD₅₀ - тәжірибеге қатысқан топтағы зертхана жануарларының жартысын өлімге әкелетін заттың ең төменгі мөлшері</p> | <p>LD₅₀ - средняя доза вещества вызывающая гибель половины членов испытываемой группы лабораторных животных</p> |
| <p>Өлімге әкелетін синтез - метаболизм үрдісі салдарынан уытты емес және уыттылығы төмен заттардан жоғары уытты қурылымдардың туындауы.</p> | <p>Летальный синтез — образование в процессе метаболизма высокотоксичных соединений из нетоксичных и малотоксичных веществ.</p> |
| <p>Метоболиттер — ағзаға түскен уытты заттардың химиялық түрленуі</p> | <p>Метаболиты продукты химических превращений токсичных соединений в организме</p> |
| <p>Минерализациялау — биологиялық нысандарда ионды емес қосылыстарды ионды қосылыстарға айландыру әдісі</p> | <p>Минерализация — процесс перевода неионогенно связанного вещества в ионогенное состояние</p> |
| <p>Сот медицина expertі (СМЭ) жоғдамасы - зерттеу нысандарына (биологиялық материал) химия-токсикологиялық зерттеуді жүргізу</p> | <p>Направление СМЭ - документ, составляемый судебно-медицинским экспертом, который сопровождает объект исследования (биологический</p> |

| | |
|--|---|
| <p>үшін СМЭ тапсырыстары көрсетілген және нысандармен бірге жіберілетін құжат</p> | <p>материал) для ЩЮИ. ПЕННИ ХИМИКИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ О ИСИ ИОДППИНН</p> |
| <p>Топтық реакциялар - ортақ қасиеттері бар күрделі қоспалардың ішінен бір-біріне химиялық ұқсас қасиеттері бар азғана топты бөліп алуға, анықтауға қолданылатын реакциялар. Ортақ және топтық реакцияларды күрделі қоспалардан бір-біріне жақын қасиеттері бар белгілі заттар тобын бөліп алуға және ажыратуға қолданады.</p> | <p>Групповые реакции — это частный случай общих реакций, используемых в конкретных условиях для выделения определенной малой группы соединений, обладающих близкими свойствами. Общие и групповые реакции применяют для выделения и разделения определенных групп веществ близкими свойствами из сложной смеси.</p> |
| <p>Улы заттың табылуы-әртүрлі химиялық, физикалық және физико-химиялық әдістерді пайдалану арқылы белгілі нысандардан улағыш заттардың табылуы.</p> | <p>Обнаружение токсиканта- процесс нахождения токсических веществ в соответствующих объектах, используя различные химические, физические и физико-химические методы.</p> |
| <p>Улы заттарды анықтау үшін қолданылатын ортақ реакциялар - бір химиялық немесе фармакологиялық топқа кіретін уытты заттардың бар екенін растайтын реакциялар</p> | <p>Общие реакции обнаружения токсиканта - реакции направленные на установление присутствия в исследуемых пробах токсических веществ, входящие в одну химическую или фармакологическую группу.</p> |
| <p>Жедел улану - уытты заттың ағзаға бір мезгілде тусуінен кейін туындайтын улану</p> | <p>Острые отравления — отравления, наступающие в результате одновременного действия на организм дозы ядовитого вещества.</p> |
| <p>Улану-ағзаға түскен удың, улағыш заттың немесе басқа бір әсердің салдарынан адам ағзасының тіршілігінің бұзулуы немесе ауруға шалдығуы.</p> | <p>Отравление— заболевание или иное расстройство <u>жизнедеятельности организма</u>, возникшее «гти* летние попадания в организм яда или <u>токсина</u> а также действие, вызвавшее такое заболевание</p> |

| | |
|---|---|
| <p>Тергеушінің қаулысы- сараптаманы орындау кезінде шешілуге тиесілі тапсырыстар көрсетілген тергеушінің процессуалдық құжаты</p> | <p>Постановление следователя - процессуальный документ, оформляющий решение следователя по вопросам назначения экспертизы</p> |
| <p>Улағыш заттың анықталыну шегі - қолданылатын әдіс бойынша, шектеулі қателікпен анықталатын ұяғты заттың ең аз мөлшері</p> | <p>Предел обнаружения токсиканта - минимальная концентрация или минимальное количество вещества, которое может быть обнаружено данным методом с какой-то допустимой погрешностью.</p> |
| <p>Прекурсорлар- Қазақстан республикасының заңнамасына сәйкес бақылауға жататын наркотикалық, психотроптық және прекурсорлар Тізбесіне енгізілген наркотикті және психотропты заттарды , өндіру, дайындау және өндеу үшін қолданылатын заттар,</p> | <p>Прекурсоры - вещества, используемые при производстве, изготовлении, переработке наркотических средств и психотропных веществ, включенные в Список наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, подлежащих контролю в соответствии с законодательством Республики Казахстан.</p> |
| <p>Химико-токсикологиялық дәлелді мағынасы бар реакциялар - сот мекемелеріне ұяғты затты анықтайтын реакцияның өнімін айғақ зат ретінде жіберуге болатын реакциялар</p> | <p>Реакции имеющие химико-токсикологическое доказательное значение реакции, продукты которых, можно предоставить как доказательство обнаружения конкретного токсического вещества для предоставления судебным органам</p> |
| <p>Жалға II химико-токсикологиялық мағынасы бар реакциялар- химия-токсикологиялық талдау кезінде алынған теріс нәтиже бойынша кейбір ұяғты заттар топтарын ары қарай зерттеу тізімінен алып тастауға негіз болатын реакциялар</p> | <p>Реакции, имеющие отрицательное значение - реакции при отрицательном результате которых, можно исключить определенные группы токсических соединений по ходу ХТА.</p> |
| <p>Резорбция - қан немесе лимфа арналарына сыртқы ортадан улағыш заттың сіңу үрдісі</p> | <p>Резорбция - это процесс всасывание токсического вещества из внешней среды в кровяное или лимфатическое русло организма.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Созылмалы улану эжелмейтін, бірақ өткір улануға заттардың қайта аз заға улы шоғырлануынан туөлшерде түсіп ындайтын улану.</p> | <p>Хронические отравления - отравления наступающие в результате повторного поступления (в течение длительного времени) малых доз кумулирующихся в организме ядовитых веществ, не вызывающих острых отравлений.</p> |
| <p>Соттын сараптам, СОТТЫҢ, СУДЬЯНЫҢ, «■» - мекемелерінің жәц өергесу жүргізушілердің ж) басқа тергеу черттеуді және зү//*^ ке іс бойынша камтамасыз етуге, ірым беруді тиесілі жағдайлардәделденуге ғылымның, техник. і анықтау үшін немесе кәсіптік арның, өнердің қолдануды қажет улы білімдерді процессуалды шаруегін</p> | <p>Судебная экспертиза — процессуальное действие, состоящее из проведения исследований и дачи заключения экспертом по вопросам, разрешение которых требует специальных знаний в области науки, техники, искусства или ремесла, и которые поставлены перед экспертом судом, судьей, органом дознания, лицом, производящим дознание, следователем, в целях установления обстоятельств, подлежащих доказыванию по конкретному делу.</p> |
| <p>Сот-медициналц нақты тергеуініңН сараптама — салдарының, сц сi ,алдын алатын жүргізу барысьИтыщ талгының және белгілі медцДа туындайтын биологиялық сү^иналық, медико- реттеу заңымен Қтарды шешетін нақты ныса^ Чаралыстырылған практикалық зерту іың ҒЫЛЫМИ еуі.</p> | <p>Судебно-медицинская экспертиза - это предусмотренное и регламентированное законом, проводимое специалистом научно- практическое исследование конкретных объектов, предпринимаемое для решения конкретных медицинских и медико- биологических вопросов, возникающих при проведении конкретного дознания, предварительного следствия и судебного разбирательства.</p> |
| <p>Сот-медициналц қорытындысы сараптама медициналық сар^керттц сот- кезіндегі іс-қимы^тама жүргізу тапсырыстардың арын, қойылған қорытындыланыі р"ешімі құжат Ылтырылған</p> | <p>Заключение судебно-медицинской экспертизы-документ, составляемый при судебно-медицинской экспертизе, содержащий описание действий эксперта и его заключение по поставленным вопросам.</p> |

| | |
|--|---|
| <p>Спецификалы реакциялар және реагенттер - уытты заттарды анықтау кезінде басқа заттар болғанымен тек белгілі заттың өзіне тон нәтиже беретін реакциялар мен реагенттер.</p> | <p>Специфические реакции и реагенты - реакции и реагенты, которые позволяют обнаружить токсическое вещество в присутствии других веществ</p> |
| <p>Токсиканттар- тірі ағзаларға улы әсер ететін заттар немесе қурылымдар.</p> | <p>Токсиканты вещества или соединения, способные оказывать ядовитое действие на живые организмы.</p> |
| <p>Токсикодинамика - улану үрдісінің улағыш механизмін, улану үрдісінің даму және керіністерінің заңдылықтарын зерттейтін және қарастыратын токсикология ғышымының бөлімі</p> | <p>Токсикодинамика - раздел токсикологии, в рамках которого изучается и рассматривается механизм токсического действия, закономерности развития и проявления различных форм токсического процесса.</p> |
| <p>Токсикокинетика- (токсико... және грек, kinetikos тілінде - қозғалысқа келтір, қозғаушы) улы заттың ағзаға әсерінің жылдамдығын, механизмін, токсикалық әсердің дамуының уақытқа, ағзадағы таралуына (ағзаға түсу, белгілі орынға жинақалу, таралу, метаболизм және ағзадан шығу) байланысын зерттейтін токсикологияның бөлімі</p> | <p>Токсикокинетика (от токсико... и греч. kinetikos — приводящий в движение, движущий), раздел токсикологии, изучающий скорость и механизмы действия ядов, закономерности протекания токсических эффектов во времени, миграции яда в организме (поступление, места накопления, распределение, метаболизм и выделение).</p> |
| <p>Токсикологиялық химия - улы заттарды және олардың метаболиттерін әртүрлі нысандардан (биологиялық материалдар, қоршаған орта, тамақ, дәрілік заттар, пестицидтер т.б.) оқшаулау (бөліп шығару) және оларды анықтау және сандық өлшерін анықтау әдістерін зерттейтін ғылым.</p> | <p>Токсикологическая химия — наука, изучающая методы выделения токсических веществ из различных объектов, а также методы обнаружения и количественного определения содержание этих веществ, а также их метаболитов.</p> |

| | |
|--|--|
| <p>Токсенкомандық заттар- ОЖЖ өзіндік эсер беретін, бірақ есірткі болып табылмайтын, химиялық заттар. Оларға психотропты заттар: транквилизаторлар, антидепрессанттар, ұйықтататын(барбитураттар), психостимуляторлар, паркинсон кеселіне қарсы қолданылатын заттар, лизергил кышқылдарының туындылары (ЛСД- 25) жатады. У кумарлықты шақыратын заттар: арак, агониялық еріткішгер, тұрмыстық химиялық заттар, инсектицидтер.</p> | <p>Токсикоманические вещества - химические вещества, оказывающие специфические воздействия на ЦНС, но не являющиеся наркотиками. Психотропные вещества: транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы, снотворные (барбитураты), противопаркинсонические средства, производные лизергиновой кислоты (ЛСД-25). Токсикоманию вызывают: алкоголь, агонические растворители, веществ бытовой химии, инсектициды.</p> |
| <p>Токсикомания- әртүрлі химиялық, биологиялық және емдік наркотик тізіміне енген препараттарды, заттарды теріс пайдалану.</p> | <p>Токсикомания - это злоупотребление различными химическими, биологическими и лечебными препаратами, не входящими в перечень наркотических средств.</p> |
| <p>Улағыштық-(грек тілінде toxikon-у) заттың агзаның физиологиялық қызметін бұзатын, нәтижесінде денеде уыттылық белгілерінің туындауы және кейбір жағдайда олімге әкелуі.</p> | <p>Токсичность (от греч. toxikon-яд), способность вещества вызывать нарушения физиологических функций организма, в результате чего возникают симптомы интоксикаций (заболевания), а при тяжелых поражениях-его гибель.</p> |
| <p>Химия-токсикологиялық талдау (ХТТ) - бұл, тәжірибеде кездесетін улы және жоғары эсерлі заттарды, олардың метаболитгерін тірі адамдардың, мэйіттердің биологиялық сынамаларында, айғақты заттарда анықтау (нақтылау) және сандық мөлшерін анықтауға қолданылатын ғылыми негізделген әдіс.</p> | <p>Химико-токсикологический анализ (ХТА) - это совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для обнаружения и количественного определения ядовитых и сильнодействующих веществ, их метаболитов в биопробах живых лиц, в трупном материале и в вещественных доказательствах отравления.</p> |
| <p>Хроматография-(хромо ескі ірек тілі - түс) - заттардың екі фазада — қозғалмайтын (қатты фаза немесе инертті төсеніштегі сұйық) және</p> | <p>Хроматография (хромо от др.-греч. — цвет! —динамический сорбционный метод разделения и анализа смесей веществ. Основан на</p> |

| | |
|--|--|
| <p>қозғалғыш (газ немесе сұйық, элюент) сорбционды таралу нәтижесінде қоспаларды құрамдарына айыруға және талдауға қолданылатын сорбционды динамикалы әдіс.</p> | <p>распределении веществ между двумя <u>Фазами</u> — неподвижной (твердая фаза или жидкость, связанная на инертном носителе) и подвижной (газовая или жидкая фаза, <u>элюент</u>).</p> |
| <p>Экотоксикология (экологиялық токсикология) - токсикалық заттардың экожүйелерге әсерін, биосферадағы айналымын зерттейтін токсикология ғылымының тарауы</p> | <p>Экотоксикология (экологическая токсикология) - раздел токсикологии, изучающий эффекты воздействия токсичных веществ на экосистемы, и их круговорот в биосфере и др.</p> |
| <p>Экстрагент-(латын тілінен <i>extraho</i> - шығару немесе бөліп алу) - сұйық немесе құрғақ қоспалардан жеке компоненттерді пығаратын немесе бөліп алатын еріткіш..</p> | <p>Экстрагент (от лат. <i>extraho</i> — извлекаю) — избирательный растворитель для извлечения отдельных компонентов из жидких или сухих смесей.</p> |
| <p>Экстракция- -(латын тілінен <i>extraho</i> - шығару немесе бөліп алу) - затты ерітіндіден немесе құрғақ қоспадан арнаулы еріткіш арқылы шығаратын немесе бөліп алу әдісі.</p> | <p>Экстракция (от лат. <i>extraho</i> — извлекаю) — метод извлечения <u>вещества из раствора или</u> сухой смеси с помощью <u>подходящего растворителя</u> (экстрагента).</p> |
| <p>Элиминация - ағзадағы улы заттарды әртүрлі жолдармен шығару.</p> | <p>Элиминация - выведение токических веществ из организма разными путями.</p> |
| <p>У- дене салмағымен салыстырғанда ағзаға аз мөлшерде түскенімен ағзаның қалыпты тіршілігін бұзағын, улануға немесе ауруға және кейбір жағдайда өлімге әкелетін заттар.</p> | <p>Яд — <u>вещество, приводящее в дозах,</u> даже небольших относительно массы тела, к нарушению <u>жизнедеятельности организма: к отравлению, интоксикации,</u> <u>заболеваниям и патологическим еост</u> ояниям и к смертельным исходам.</p> |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Альберт А. Избирательная токсичность: Пер. с англ. - М.: Медицина. — 1989. -400 с.
2. Беликов В.Г. фармацевтическая химия: учебное пособие. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 624 с.
3. Белова А. В., Волкова И. М. Химико-токсикологический анализ биологических жидкостей на наличие барбитуратов. - В кн.: Судебно-медицинская экспертиза и криминалистика на службе следствия. Вып. 6. — Ставрополь. 1971, с 195-199.
4. Белова А В. Волкова И. М. Определение барбитуратов в крови и моче живых лиц. - «Суд-мед. эксперт», 1971, № 3. с. 29-34.
5. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.: Медицина, 1976.
6. Белова М.В., Лисовик Ж.А., Клюев А.Е. Лабораторная диагностика острых химических отравлений. — М.: Миклош, 1999. — 45 с.
7. Вергейчик Т.Х.Токсикологическая химия : учебник / Т.Х.Вергейчик ; под ред. проф. Е.Н.Вергейчика. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 400 с.
8. Бок Р. Методы разложения в аналитической химии. М.: Химия, 1984. - 439 с.
9. Волкова И. В Условия экстрагирования диазепама. - В кн.: Биофармацевтические аспекты получения и назначения лекарств. Материалы конференции. - М., 1971, с. 95-96
10. Волкова И.В. Определение хлордиазепоксида (либрия) в моче. В. кн : Первый всесоюзный съезд судебных медиков (тезисы докладов)21-24 сентября 1976 г. - Киев, 1976, с. 534-535.
11. Вредные вещества в промышленности в 3 кн. Кн.3. неорганические и элементарорганические соединения: справочник для химиков,инженеров и врачей, /под ред. Н.В. Лазарева. — Л. Химия,- 1977. - 608 с.
12. Карташов В. А. , Чернова л.В. Практикум по токсикологической химии. - Майкоп: Изд-во ООО «Аякс», 2004. - 182 с.
13. Карташов, В.А. Химико-токсикологический анализ: в 2 ч. / В.А. Карташов, Л.В. Чернова.-Майкоп: ООО «Качество», 2008 -

13. Карташов В.А. Выделение токсических веществ из биологических объектов 2008. - 188 с.

14. Карташов, В.А. Химико-токсикологический анализ: в 2 ч. / В.А. Карташов, Л.В. Чернова.-Майкоп: ООО «Качество», 2008 - часть 2: Методы исследования. Тонкослойная хроматография.- >11.-93 с.

15. Кирхнер Ю. Тонкослойная хроматография. /Пер. с англ. под ред. В. Г. Березкина. - М.: Мир. 1981. том I.

16. Клисенко М.А., Лебедева Т.А., Юркова З.Ф. Химический анализ микроколичеств ядохимикатов. 1972. — 312 с.

17. Кокшарова Н. В. Спектрофотометрическое определение ирбитуратов после хроматографической очистки - В кн. : Вопросы /дебно-медицинской экспертизы. Вып. 4. - М : Медицина 1968, с 11-213.

18. Коренман И. М. Фотометрический анализ. - М.: Химия, 1975. - 360 с.

19. Коренман И. М. Экстракция в анализе органических веществ. - М.: Химия, 1977. — 200 с.

20. Крамаренко В. Ф, Попова В. И., Акопян С. А. и др. применение гель-хроматографии при исследовании барбитуратов и икалоидов в токсикологическом анализе. - В кн.: Материалы торгого Всесоюзного съезда фармацевтов. Рига, 7-20сентября Рига 374, с. 167.

21. Крамаренко В. Ф. Туркевич. Анализ ядохимикатов. - М.: имия, 1978. — 264 с.

22. Крамаренко В. Ф. Химико-токсикологический анализ. - К : ища шк. Головное изд-во. 1982. - 272 с.

23. Крамаренко В Ф Токсикологическая химия - К.: Выща шк., 389. 447с.

24. Крешков А. П. Основы аналитической химии. В 3 т. - М.: имия, 1976. Т. 1. - 472 с.

25. Крылова А.Н. исследование биологического материала на иеталлические яды» дробным методом.— М. : Медицина, 1975.— 30 с.

26. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Биотрансформация дарственных веществ,— М.: Медицина, 1981.— 344 с.

27. Лужников Е. А. Клиническая токсикология.— М.; [едицина. 1999.—413 с.

28. Методические рекомендации по производству химико-токсикологической экспертизы РГКП «Центра судебной медицины» МЗ РК,, составитель: Жуматаева Г.С.).
29. Методические указания об определении барбитуратов в биологически материале. - М 1977.
30. Метью ДЖ. Элленхорн. Медицинская токсикология: Т. 1-2 — М.: Медицина, 2003
31. Муравьева Д. А Фармакогнозия - М.: Медицина, 1991.
32. Наркотики. / Веселовская Н.В. , А.Е. Коваленко. - М. «Триада-Х», 2000, - 205 с.
33. Основы аналитической токсикологии (Сост. Р.Дж. Фланеган, Р.А. Брейтуэйт, С.С. Браун и др.) - Женева; М.: ВОЗ, 1997.-363 с.
34. Основы аналитической химии в 2 кн. Кн.1. методы химического анализа: учебник для вузов/под ред. Ю.А. Золотова. - М.: высшая школа, 200. — 494 с.
35. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений.— М.: Медицина, 1973.— 288 с.
36. Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т. Органический анализ. - Л.: Химия, 1981.-624 с.
37. Пособие к разработке судебно-химического исследования при отравлении синтетическими пиретроидами (Сост. Н.А. Горбачева, А.М. Орлова). — М. МЗРФ, 2001. — 99 с.
38. Постановление Правительства РК «Об утверждении Правил осуществления гос.контроля над оборотом наркотических средств психотропных веществ и прекурсоров в РК», № 1693 от 10.11. 2000 г.
39. Правила организации и контроля судебно-медицинской экспертизы в РК. - 2010.
40. Профилактика наркомании, токсикомании, алкоголизма и табакокурения: Нормативные правовые акты (Сост. В.Л. Белова. — М.: Нарконет), 2002. - 288 с.
41. Руденко Б.А., Руденко Г.И. Высокоэффективные хроматографические процессы. Т. 2: Процессы сконденсированными подвижными фазами- М.: Наука, 2003.
42. Руденко Б.А., Руденко Г.И. Высокоэффективные хроматографические процессы. Т. 1: Газовая хроматография, - М.: Наука, 2003.

43. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / Под ред. Р. В. Бережного и др.— М.: Медицина, 1980,—416 с.
44. Сборник нормативных правовых актов по вопросам борьбы с наркоманией и наркобизнесом и отдельные комментарии к ним /под ред. Председателя Комитета по борьбе с наркобизнесом и контролю за оборотом наркотиков МВД РК Выборова А.Н./ - Астана, 2004. - 496 с.
45. Симонов Е.А. Наркотики: методы анализа на коже, в ее придатках и выделения. / Е.А Симонов, Б.Н. Изотов. — М.: «Анахарсис». 2000 - 130. с.
46. Соломатин Е.М. Методические рекомендации по химико-токсикологическому определению психотропных соединений фенотиазинового ряда. - Казань. 1988.
47. Токсикологическая химия: Учебник для вузов. Под ред. Т.В. Плетеновой. - 2 - е изд. М.: ГЭОТАР -Медиа, 2005. - 512 с.
48. Файгль Ф., Ангер В. Капельный анализ неорганических веществ: В 2 т. - М.: Мир, 1976. - Т. 1, - 392 с., Т. 2. - 320 с.
49. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред А.П. Арзамасцева. - М.:ГЭОТАР-МЕД, 2004. - 640 с.
50. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия в 2 кн. —Кн. 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ: учебник для вузов. - М.: Высшая школа, 2001. - 615 с.
51. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия в 2 кн. — Кн. 2. Количественный анализ: учебник для вузов. — М.: Высшая школа, 2001.-559 с.
52. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание. Метод, указание /под. ред. Б.Н. Изотова. - М. 1989. -104 с.
53. Хирц Ж. Аналитические методы исследования метаболизма «лекарственных веществ.» - М: Медицина, 1975. - 272 с.
54. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия. - Харьков. 1995 - 892 с.
55. Шаршунова М., Шварц Б., Михалец Ч. Тонкослойная хроматография в фармации и клинической биохимии: В 2 ч. - М., Мир, 1980.-624 с.
56. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия.— М.: Медицина, 1975.— 376 с.

57. Шталь Э. Хроматография в тонких слоях. - М.: Мир, 1965. — 508 с.

58. Suzuki R., Miyashita K., Kashiwa T. Separation of pesticides by column chromatography with Aluminium oxide //Chem. Abstr. V. 74, 13895a.

59. Suzuki R., Miyashita K., Kashiwa T. Separation and identification of pesticides by column chromatography with Aluminium oxide //Bull. Agric. Chem. Insp. Stn. . V. 10, 1, p 24-34.

60. Walker R.C., Beroza M. Separation and identification of pesticides //Anal. Assoc, of Agr. Chem. V 46, p. 250.

Байзолданов Т.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Учебник

2 часть

Бумага офсетная Формат 60x100 1/16
Плотность 80гр/м². Белизна 95%. Печать РИЗО.
Усл.печ.стр. 16.75. Объем 268 стр.



Подготовлено к изданию и отпечатано
в издательстве «Эверо»
РК, Алматы, ул. Байтурсынова, 22
тел.: 8 (727) 233 83 89, 233 83 43,
233 80 45, 233 80 42
e-mail: evero08@mail.ru