

Лекция 14 НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА
ГРУППЫ КАННАБИНОИДОВ



Marijuana.Com



- **Путь от дикости к цивилизации: туда длиннее, чем обратно.**
- **Чем умнее человек, тем труднее ему понять самого себя.**

Синтетические заменители кокаина

- **Новокаин** - бесцветные кристаллы или **белый кристаллический порошок**;
- **новокаинамид** - **белый** или **белый со слегка кремоватым оттенком кристаллический порошок**;
- **мало растворимы в хлороформе и практически нерастворимы в эфире.**
- **Экстрагируются органическими растворителями из щелочных водных растворов.**

- имеют незамещенную **первичную ароматическую аминогруппу**, образуют:
 - **азокраситель**,
 - **шиффовы основания**,
 - с **альдегидами**, под действием **хлороформа** и **спиртового раствора натрия гидроксида** образуют **изонитрилы**, имеющие **тошнотворный запах**.

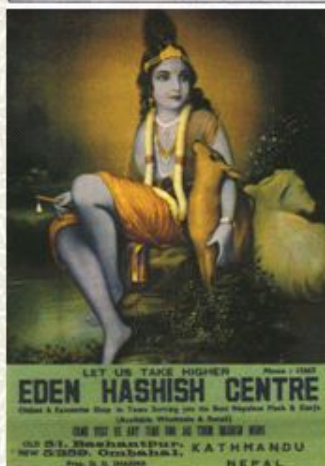
- **Новокаин** **обесцвечивает** раствор **калия перманганата** за счет **окисления** ароматической **аминогруппы** (образование **бесцветных** продуктов окисления).
- **Новокаинамид** в отличие от **новокаина** при нагревании с **ванадатом аммония** и конц. кислотой серной приобретает **вишнёво-красное** окрашивания.

Токсикологическое значение

- Отравления **новокаином** связано лишь с его **медицинским** применением (**передозировка**, **непереносимость**).
- При введении в организм человека, **быстро поступает в кровь** и в течение **24 ч** выделяется с **мочой**.
- Около **2 %** выводится в **неизменном виде**, около **90 %** выделяется в виде **метаболитов** - **продуктов его гидролиза**
п-аминобензойной к-ты, частично **ацетилированной**, и **диэтиламиноэтанола**.

- **Новокаиномид** в токсической дозе может **вызвать угнетение** мембранной проницаемости для **ионов калия**, **ухудшение** деполяризации и проводимости **в сердце**, **развивается тяжелый коллапс.**

История конопли



INHALE
at the Great Midwest
Marijuana Harvest Festival



It's not just for paper, fuel, and fiber anymore!
Saturday, Sept. 26, Madison WI
assemble 11 AM Library mall, 2 PM parade to State Capitol
Fliers: NORMA, 911 Williamson St, Madison WI 53703
Info: (608) 257-HEMP. Vendors please call ahead.

- ❖ Конопля – одно из первых растений применявшихся человеком как непродовольственный продукт.
- ❖ Гашиш был сначала одомашнен человеком в северном Китае, приблизительно 5,000 или 6,000 лет назад и выращивался в качестве сырья для производства текстиля.
- ❖ В первом столетии до н.э. в Китае получали первые в мире образцы бумаги из конопли. Спустя столетия она считалась китайцами одной из главных зерновых культур.
- ❖ В Индии имеются упоминания о применении конопли как медицинского и ритуального средства, а также как текстильное волокно, датированные 2000-1400 лет до н.э.
- ❖ В Европе конопля появилась за 1000-800 лет до н.э. в результате миграции племен от Причерноморья и Средней Азии. Караванными путями она направлялась далее в Сирию, Египет и далее в Африку, где некоторые народы считали её священным растением.
- ❖ В 14 – 15 веке коноплю активно выращивают для производства морских веревок и канатов из-за их экстраординарной устойчивости к соленой воде.
- ❖ В Америку конопля была завезена в 16 веке. Сначала в Южную, а затем в Северную.
- ❖ С развитием химической промышленности в 19-20 веках промышленные посадки конопли резко сократились

Растительное сырьё



- Каннабис (*Cannabis sativa* и *Cannabis indica*) - растение, широко распространено в умеренной и тропической зонах земного шара.
- Крупномасштабное незаконное культивирование растения каннабис в Северной и Южной Америке, Карибском бассейне, Африке и Юго-Восточной Азии. Формы этого растительного материала в незаконном обороте различаются не только по регионам, но и в разных странах каждого региона.

Мужские и женские растения



Female plant in early stage
w/developed pistils (hairs)



Male Plant in early stage
w/ very young flowers

Photos © 1998 Erowid





07 28 2003

Marijuana.Com





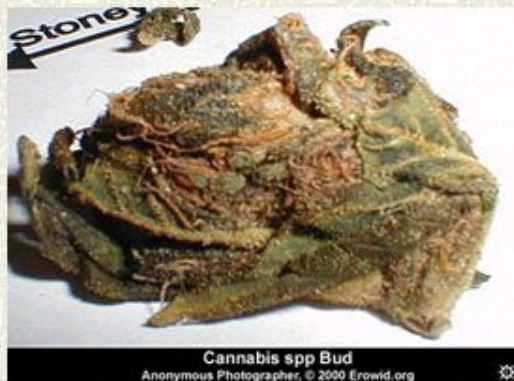
Химический состав каннабиса

- # **Каннабиноиды** 70 веществ
- # **Азот содержащие вещества** 20 веществ
- # **Аминокислоты** 18 веществ
- # **Белки, гликопротеины и ферменты** 9 веществ
- # **Сахара и близкие соединения** 34 вещества
- # **Углеводы** 50 веществ
- # **Простые спирты** 7 веществ
- # **Простые альдегиды** 12 веществ
- # **Простые кетоны** 13 веществ
- # **Простые кислоты** 20 веществ
- # **Жирные кислоты** 12 веществ
- # **Простые эфиры и лактоны** 13 веществ
- # **Терпены** 103 веществ
- # **Стероиды** 11 веществ
- # **Неканнабиноидные фенолы** 16 веществ
- # **Флавоноидные гликозиды** 19 веществ

По состоянию на 1990 г.



Наркотические средства конопли



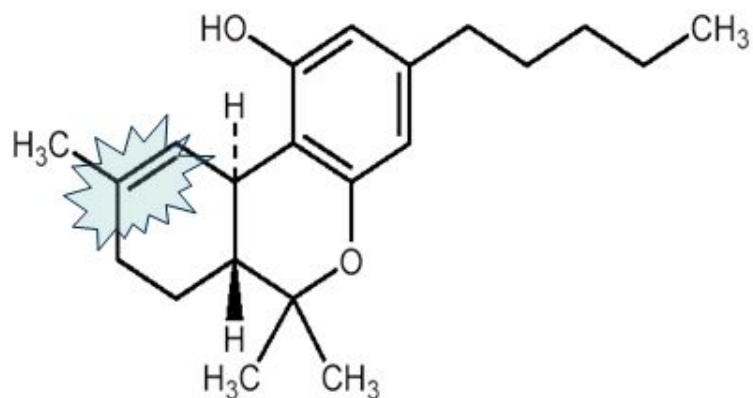
- «Марихуана» – верхушечные части растения конопли с цветами или плодами (за исключением семян и листьев, если они не сопровождаются верхушками), из которых не была извлечена смола, каким бы названием они ни были обозначены.
- «Гашиш» («Смола каннабиса») - неочищенная или очищенная смола растения конопли.
- «Гашишное» масло - концентрированный экстракт конопли или смолы каннабиса.
- Все изомеры тетрагидроканнабинола

Основные соединения, составляющие группу каннабиноидов

- **тетрагидроканнабинол**
- **каннабинол**
- **каннабидиол**
- **тетрагидроканнабиварин**
- **каннабидиварин**
- **каннабиварин**
- ****** более 70 соединений составляют эту группу**

- **Δ^9 -тетрагидроканнабинол (ТГК)**-вещество обладающее психоактивным действием
- **Δ^8 -тетрагидроканнабинол** в свежесобранном материале отсутствует
- **Каннабинол (КБН)** в десять раз менее активен чем ТГК
- **Каннабидиол (КБД)** не обладает психоактивностью
- **Минорные** в зависимости от вида сырья: каннабидиварин, каннабиварин, каннабихромин, каннабициклол и бутиловые аналоги ТГК

Основные действующие вещества изомеры тетрагидроканнабинола (ТГК)

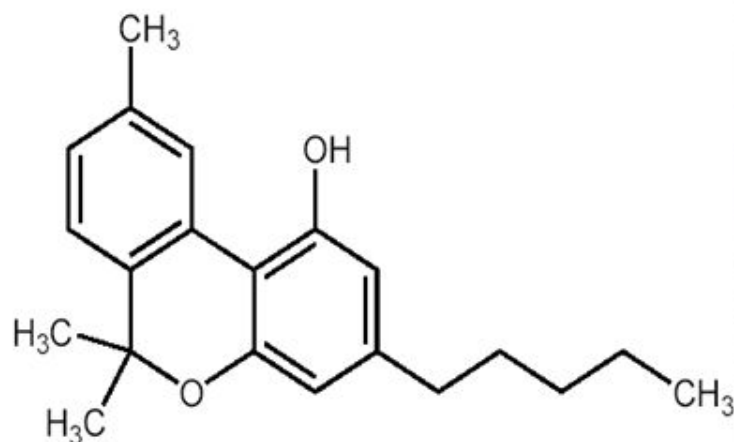


- ✦ **CA name(s):**
- ✦ Tetrahydro-6,6,9-trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol.
- ✦ **Molecular formula:** C₂₁H₃₀O₂
- ✦ **Molecular weight:** 314.47
- ✦ **Composition:** C 80.21%, H 9.62%, O 10.18%.

- ✦ **Derivative:** (-)-1-3,4-*trans*-Form
- ✦ **CAS Registry number:** [1972-08-3]
- ✦ **Additional name(s):** 1-THC, 9-THC, dronabinol,
- ✦ **Trade name(s):** Marinol (Roxane).
- ✦ **Properties:** uv max (ethanol): 283, 276 nm (log e 3.21, 3.20).
- ✦ LD₅₀ in Fischer rats (mg/kg): 1270 (males), 730 (females) orally
- ✦ **Boiling point:** 200
- ✦ **UV Maxima:** 283; 276
- ✦ **Rotation:** -150.5

- ✦ **Derivative:** (-)-6-3,4-*trans*-Form
- ✦ **CAS Registry number:** [5957-75-5]
- ✦ **Additional name(s):** 6-THC, 8-THC.
- ✦ **Properties:** bp 0.001 200°. uv max (ethanol): 282, 275 nm (log e 3.22, 3.22); shoulder at 230 nm (log e 4.07).
- ✦ LD₅₀ i.v. in mice: 27.5 mg/kg (Yoshimura).
- ✦ **Boiling point:** 200
- ✦ **UV Maxima:** 282; 275; 230
- ✦ **Rotation:** -264

Основные действующие вещества каннабинол (КБН)

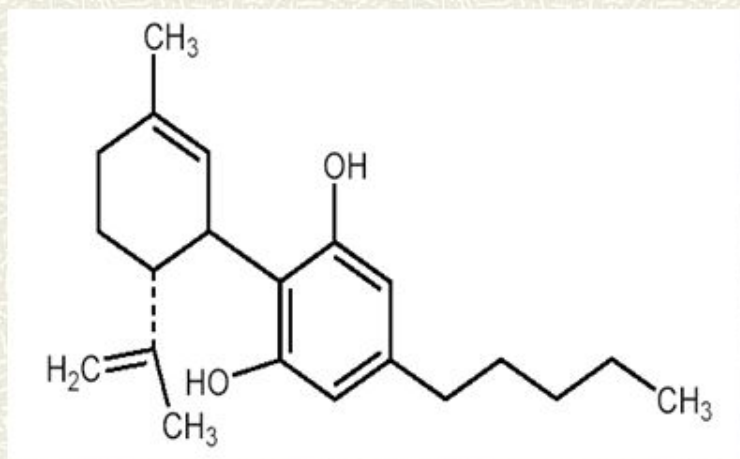


- # **CAS Registry number:** [521-35-7]
- # **CA name(s):**
- # 6,6,9-Trimethyl-3-pentyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran-1-ol;
- # **Additional name(s):**
- # 3-amyl-1-hydroxy-6,6,9-trimethyl-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyran.
- # **Molecular formula:** C₂₁H₂₆O₂
- # **Molecular weight:** 310.44
- # **Composition:**
- # C 81.25%, H 8.44%, O 10.31%.
- # **Properties:**
- # Leaflets from petr ether, mp 76-77°. Sublimes at 4 mm with a bath temp of 180-190°. bp_{0.05} 185°.
- # Insol in water. Sol in methanol, ethanol, aq alkaline solns.
- # **Melting point:** 76-77
- # **Boiling point:** 185

Считается, что он образуется не в процессе катаболизма в живущем растении, а уже в процессе хранения растительного сырья.

The Merck Index Twelfth ed. 1996.

Основные действующие вещества каннабидиол



- ✦ **CAS Registry number:** [13956-29-1]
- ✦ **CA name(s):**
- ✦ 2-[3-Methyl-6-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-yl]-5-pentyl-1,3-benzenediol;
- ✦ (3*R*,4*R*)-2-*p*-mentha-1,8-dien-3-yl-5-pentylresorcinol.
- ✦ **Molecular formula:** C₂₁H₃₀O₂
- ✦ **Molecular weight:** 314.47
- ✦ **Composition:** C 80.21%, H 9.62%, O 10.18%.
- ✦ **Properties:** Pale yellow resin or crystals, mp 66-67°. bp₂ 187-190° (bath temp 220°). bp_{0.001} 130°. d₄₄₀ 1.040. n_{D20} 1.5404.
- ✦ [6]D₂₇ -125°(0.066 g in 5 ml 95% ethanol). [6]D₁₈ -129° (c = 0.45 in ethanol). uv max (ethanol): 282, 274 nm (log e 3.10, 3.12).
- ✦ Practically insol in water or 10% NaOH. Sol in ethanol, methanol, ether, benzene, chloroform, petr ether.
- ✦ **Melting point:** 66-67
- ✦ **Boiling point:** 187-190; 130
- ✦ **Density:** 1.040
- ✦ **Refraction:** 1.5404
- ✦ **UV Maxima:** 282; 274
- ✦ **Rotation:** -125; -129

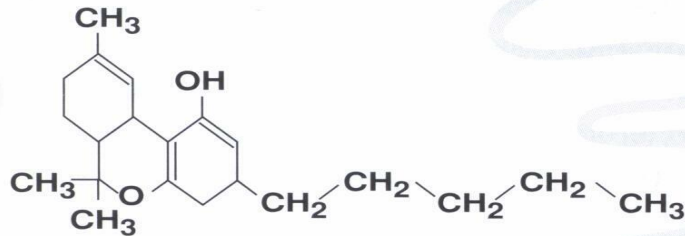
Эффекты воздействия

- **Маришуана оказывает стимулирующее и седативное действие, дополняемое при более высоких дозах галлюциногенными эффектами**
- **Биодоступность при курении до 10-50 %**
- **Связь с липопротеинами 97 %**

Каннабис воздействует на нервные клетки коры головного мозга

Активное вещество конопли, ТГК, задерживается на специальных рецепторах клетках коры головного мозга, что вызывает цепную реакцию в нервных клетках. Эти клетки начинают передавать другим клеткам информацию, и поток сигналов нарушает баланс между веществами-медиаторами и рецепторами в мозгу. ТГК – вещество, растворяющееся в жире, оно может откладываться в жировых клетках организма, например, в мозгу на очень долгое время. Это означает, что наркотик может влиять на психику в течение долгого времени после опьянения.

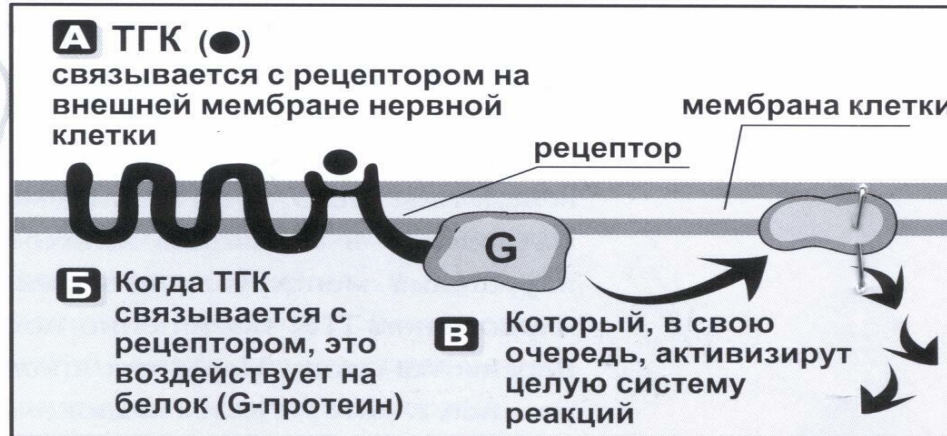
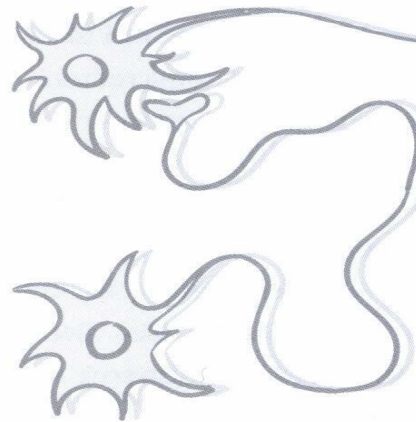
ТГК через кровь быстро проникает в мозг



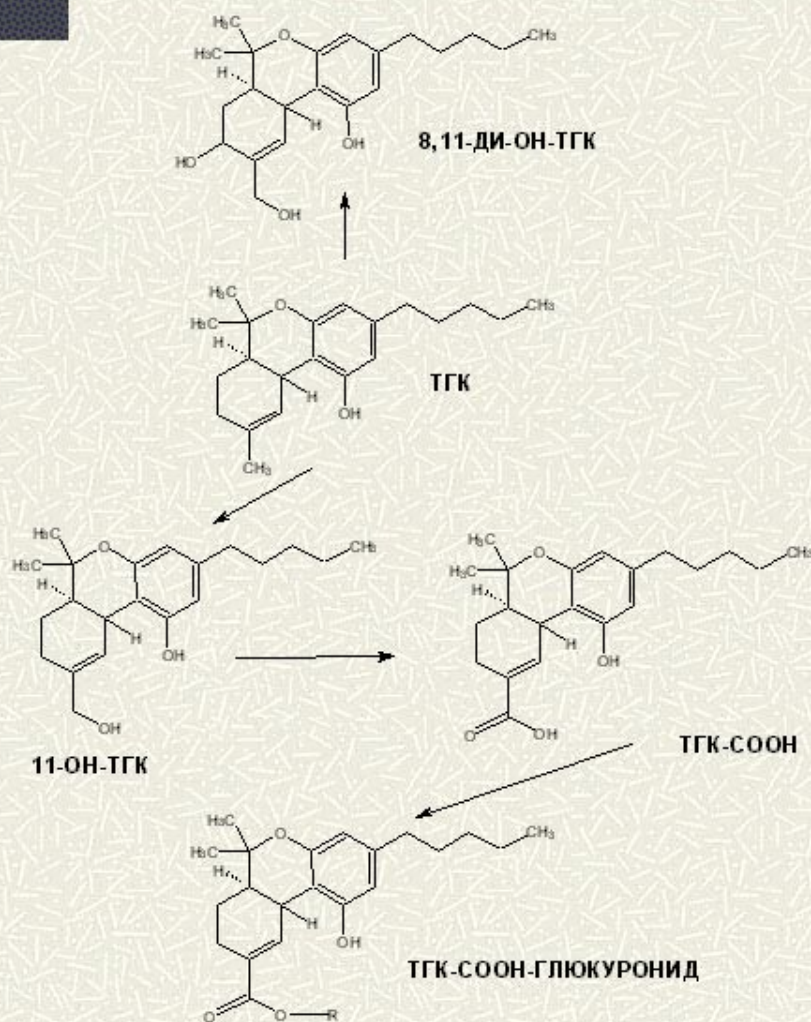
ТГК, активное вещество в гашише и марихуане



Нервные клетки коры головного мозга



Метаболизм ТГК



- ТГК подвергается интенсивному метаболизму в микросомах печени образуя большое количество гидроксилированных как активных, так и нет метаболитов.
- Основным активным метаболитом является 11-ОН-ТГК, который присутствует в примерно одинаковых количествах с ним в плазме крови. В моче основным метаболитом является ТГК-СООН.
- При пероральном приеме ТГК в плазме крови он присутствует главным образом в виде глюкуронидов кислых метаболитов.
- При курении или внутривенном введении в крови основная масса кислого метаболита находится в свободном виде.
- 8,11-ДИ-ОН-ТГК метаболит выводится с мочой в виде глюкуронида и может быть обнаружен после гидролиза. Его присутствие в моче на уровне более 15 нг/мл указывает на вероятное потребление марихуаны не более чем за 6 часов до момента отбора образца.

Наркотические дозы конопли



Минздрав Таджикистана

- ✦ Минимальная доза ТГК - 5 мг
- ✦ Эффективная оральная доза 50 – 200 мг
- ✦ Эффективная доза при курении 25 – 50 мкг/кг
- ✦ Обычно «наркотические сигареты» содержат 300 – 750 мг марихуаны с содержанием ТГК до 15% (в последнее время и до 40%).
- ✦ Средняя суточная доза – 2 «сигареты».



Nepalese sidhu with chillum

Всасывание и распределение ТГК



- ТГК почти полностью адсорбируется (90 - 95 %) после разовой пероральной дозы
- Вследствие комбинированных эффектов, связанных с метаболизмом в печени и высокой липофильности только 10-20% дозы достигает системного кровообращения.
- ТГК имеет большой объем распределения, около 10 л/кг и более 95% его и его метаболитов связываются с белками крови.
- Фаза выделения ТГК описывается двухкомпарментной моделью с начальной фазой, имеющей период полувыведения около 4 часов, и фазой бета с периодом полувыведения от 25 до 36 часов.
- В связи с большим объемом распределения метаболиты ТГК могут находиться в моче на низком уровне в течение длительного времени.

Выделение ТГК

- ТГК и его основные метаболиты выводятся из организма главным образом с фекалиями и мочой.
- При этом около половины дозы выводится в течение 72 часов с фекалиями, около 10 – 15% с мочой.
- Менее 5% принятой дозы выводится в неизменном виде с фекалиями.
- После употребления разовой дозы низкие концентрации метаболитов ТГК могут быть обнаружены в моче в течение 5 недель.



Люди, страдающие гашишеманией

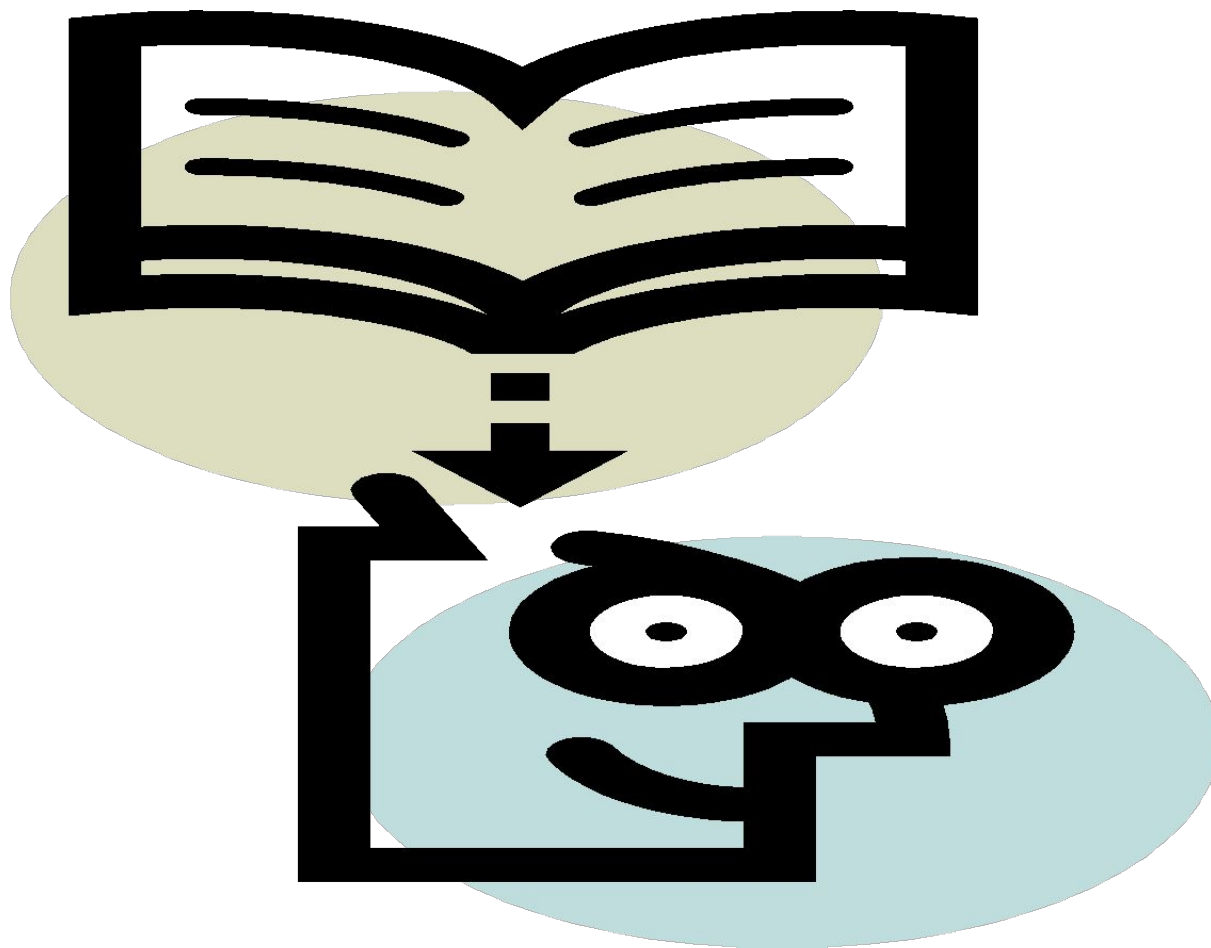
- Имеют характерную старообразную внешность: **лицо серо-зеленого цвета, кожа его покрыта грубыми морщинами.**
- **Волосы, ногти ломкие.**
- **Зубы кариозные.**
- **Возникает гашишное слабоумие.**

- Развиваются **кардиомиопатия, токсический гепатоз, хроническая почечная недостаточность**. Действие **гашиша** многосторонне и складывается из сочетания симптомов **психического и двигательного возбуждения** с мышечными судорогами, **эйфорией** и **аналгезией**.
- **Эйфория** часто сопровождается эротическими галлюцинациями.

Симптомы:

- **сухость во рту,**
- **сильная жажда,**
- **«волчий» аппетит.**
- **Головная боль, головокружение, шум в ушах.**
- **Жар, озноб. Возбужденное состояние.**
- **Бред. Галлюцинации. Зрачки расширены.**
- **Пульс частый. Сонливость. Одышка с замедлением дыхания.**
- **Падение сосудистого тонуса, коллапс.**

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОБЪЕКТЫ,
которые могут быть использованы для анализа на
КАННАБИНОИДЫ

- **МОЧА**
- **КРОВЬ**
- **СЛЮНА**
- **СМЫВЫ**
- **ВОЛОСЫ**
- **ПОТ**
- **ВЫДЫХАЕМЫЙ ВОЗДУХ**

Гидролиз и экстракция ТГК и его метаболитов

- ✦ При исследовании **плазмы крови** более надежные результаты по обнаружению ТГК с большим выходом получаются после добавления к ней ацетонитрила или метанола и последующей экстракции толуолом.
- ✦ Обычно такая экстракция требует очистки от сопутствующих кислот и жиров. Для этого используют реэкстракцию или очистку на ионообменниках и патронах для твердофазной экстракции. В последнем случае даже при исследовании **жировых тканей** возможно выделение до 80% ТГК.
- ✦ Кислые метаболиты ТГК экстрагируются в мочу в виде глюкуронидов, которые легко гидролизуются в щелочной среде. Например, 100 мкл 6М NaOH после добавления к 2 мл мочи полностью их гидролизует в течение 15 мин при комнатной температуре или в течение 5 мин при 50°C.
- ✦ Типовая методика извлечения кислот включает очистку от нейтральных и основных веществ мочи на стадии гидролиза экстракцией гексаном, затем выделением анализируемых веществ из подкисленной мочи смесью гексана и этилацетата (7: 1) или с помощью патронов C18, BondElut или их аналогов.

Методика щелочного гидролиза

- 10 мл **мочи** помещают в пробирку, добавляют **внутренний стандарт** для хроматографических методов и 2 мл 10 N **натрия гидроксида**.
Проводят **инкубацию** 20 минут при температуре 50 °С.
- **Экстрагируют** однократно 20 мл смесью **циклогексан:этилацетат (7:1 v/v)**
- **Очистка** от основных и примесных компонентов перед **ГХ/МС**

Жидкость-жидкостная экстракция

- Охлажденные после гидролиза образцы доводят до рН 2 с помощью 2 N хлороводородной или серной кислот.*
- Затем экстрагируют однократно 15 мл смесью циклогексан:этилацетат (7:1 v/v) в течение 10 минут встряхивая.*
- Органическую фазу профильтровывают через небольшое количество безводного сульфата натрия.*
- Фильтр промывают 5 мл экстрагента и упаривают досуха в токе азота или воздуха.*
- Сухой остаток растворяют в 200 мкл метанола или смеси метанол: ацетонитрил (3:1, v/v) энергичным встряхиванием или под действием ультразвука.*

Метод ТФЭ

- **Кондиционирование колонки (фаза C₁₈)**
медленно частями по 3 мл метанолом, водой.
- **Туба-насадка на колонку 10 мл.**
- **Через колонку пропускается**
гидролизованный образец 2 мл/мин и
промывается 10 мл 0,1 N HCl и 25 мл
фосфорной кислоты в 10 % ацетонитриле.
- **Элюируют каннабиноиды 1 мл ацетона и**
упаривают под током азота.
- **Сухой остаток** растворяют в 100 метанола.

- **Употребление наркотика легче доказать в смывах рук и полости рта.**
- **Из спиртовых смывов рук и полости рта каннабиноиды экстрагируют этилацетатом, гексаном или петролейным эфиром.**
- **Экстракт после упаривания используют для цветных экспресс-реакций и в ТСХ.**

• Система растворителей

Система А:

Этилацетата	12
Метанола	5
Концентр. аммиак	1
Вода	0.5
Rf Δ9-карбокситСН	35-40

Система В:

Хлороформа	70
Метанола	30
Концентр. аммиак	2
Rf Δ9-карбокситСН	25-38

Визуализация

Пластины должны быть высушены до детектирования при комнатной температуре или в течение 10 минут 120 ° С для удаления следов аммиака.

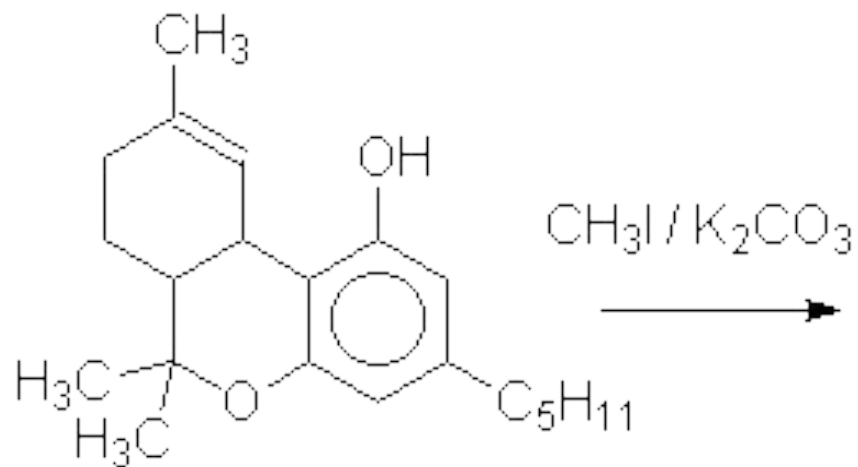
Опрыскивание проводят свежеприготовленным 0,1% водным раствором Прочного синего ББ (очень важно чтобы среда пластины была щелочной, иногда для этого обрабатывают парами диэтиламина). (Розовое или розово-красное пятно с соответствующим Rf)

- **Хромогенные реакции** проводят с аликвотой спиртового смыва, к которой добавляют смесь **соли прочного синего Б** с **сульфитом натрия**, несколько капель **хлороформа** и 0,1 М раствора **натрия гидроксида**.
- В присутствии **каннабиноидов** образуется **пурпурно-красное** окрашивание.

- Для обнаружения ТГК и его метаболитов в биожидкостях применяют иммунохимические методы.

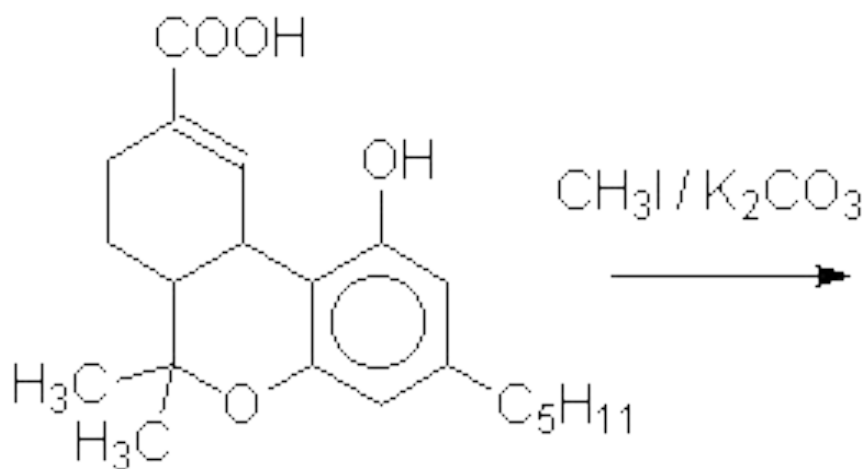
Предел обнаружения около 20 нг/мл.

- В волосах обнаружить ТГК иммунохимическими методами затруднительно из-за их низкого содержания.
- Предпочтительна хромато-масс-спектрометрия в различных ее модификациях.

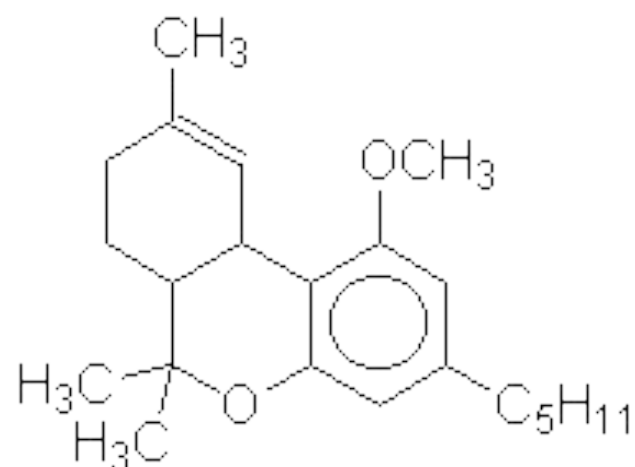
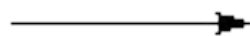
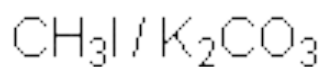


ТТК

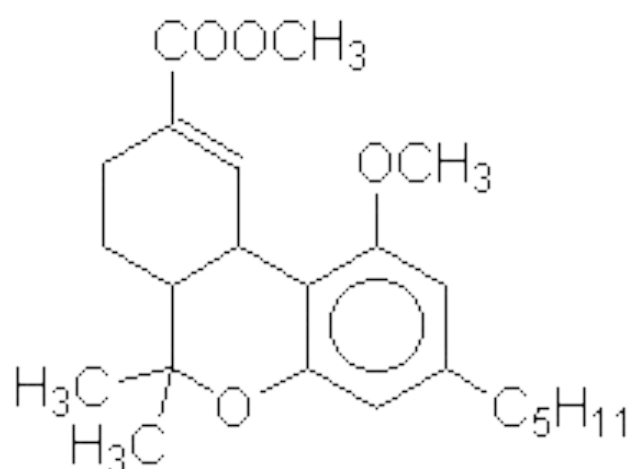
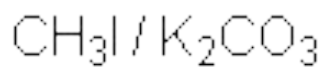
метаболизм



ТТК-кислота



Метилловый эфир ТТК



Диметилловый эфир ТТК-кислоты

Внутренние стандарты

- *Внутренние стандарты должны отвечать соответствующим критериям и в качестве них при исследовании каннабиноидов подходят*
- *каннабинол,*
- *оксифенбутазон,*
- *кетопрофен.*
- *Для ГХ/МС рекомендуются также дейтериевые аналоги Δ^9 -карбокси-ТСН ($d3$ или $d6$).*
- *Для ВЭЖХ - n-octyl-p-hydroxybenzoate.*

Хроматографические условия ГХ/МС

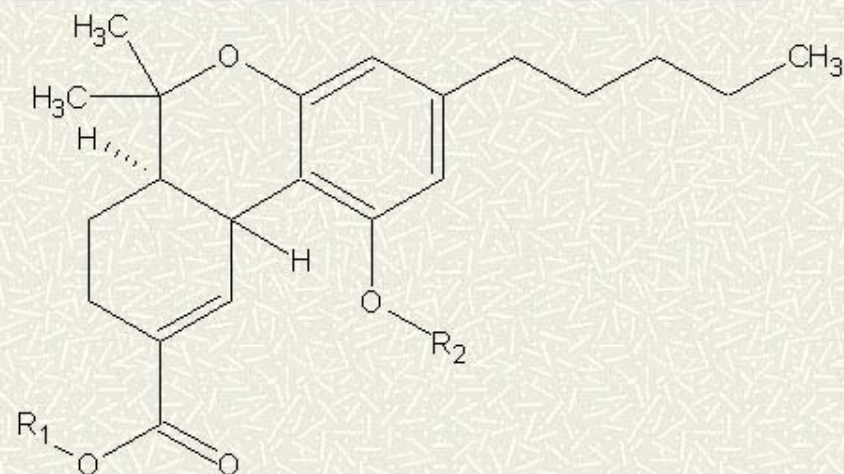
- **Детектор:** МСД
- **Колонка:** кварцевая колонка 10 м-30м. X 0,18-0.25 мм I.D. с 0,25 μ m
- **Упаковка:** *фенилметил или диметилсилоксан*
- **Газовая смесь:** Гелий в 2 ml/min
- **Температура:**
 - **Инжектор:** 250 -260 ° C при техника ввода: splitless
 - **Колонка:** от 150-220 до 270-290 ° C по 5-25 °C/мин
- **Внутренний стандарт** меклофенамовая кислота или дейтерированное производное ТГК-СООН

Относительные времена удерживания и основные характеристические ионы производных ТГК-СООН

Условия хроматографирования:

кап. колонка 12 м * 0,2 мм * 0,3 мкм DB-5MS

Температура колонки 125 – 320⁰С при 18⁰С/мин



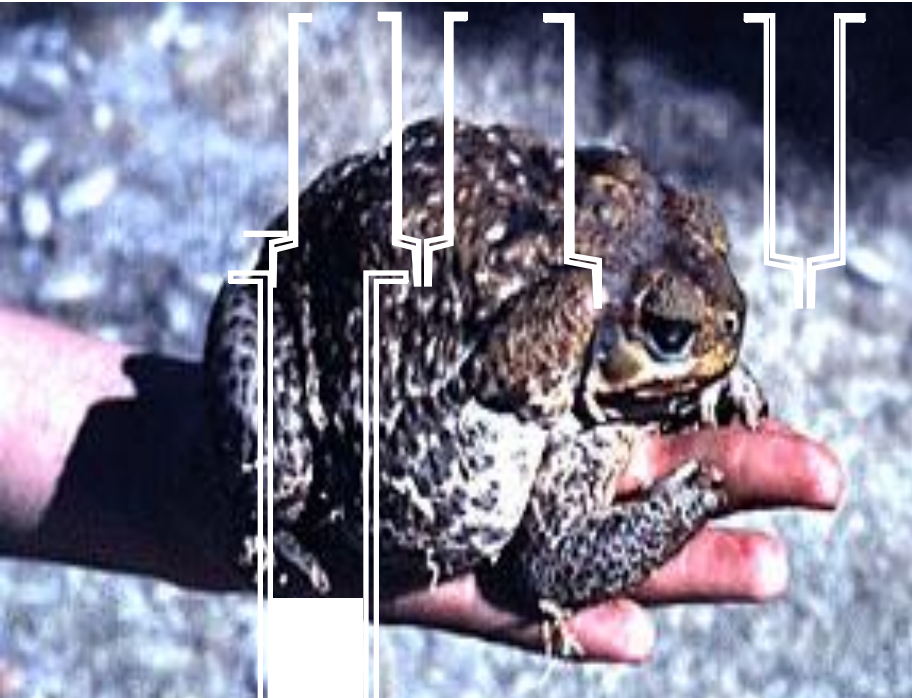
R ₁	R ₂	Относительное время удерживания	m/z наиболее интенсивных ионов
-CH ₃	-CH ₃	1,000	372(M ⁺), 357, 313
-C ₃ H ₇	-C ₃ H ₇	1,098	428(M ⁺), 413, 385, 341
-Si(CH ₃) ₃	-Si(CH ₃) ₃	1,005	488(M ⁺), 473, 371
-CH(CF ₃) ₂	-COC ₂ F ₅	0,740	640(M ⁺), 489, 477, 429
-CH ₂ CF ₂ CF ₃	-COCF ₂ CF ₃	0,803	622(M ⁺), 607, 459, 445



Заклучение



ФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ



- **МЫСЛЬ** никогда не должна подчиняться ни догме, ни направлению, ни страсти, ни интересу, ни предвзятой идее, ни чему бы то ни было, кроме фактов, потому что для НЕЁ подчиниться – значило бы перестать существовать.

А. Пуанкаре

- **Создан** международный **«Амфетаминовый проект»**, направленный **на борьбу** именно с этими **наркотическими средствами**, как **наиболее часто встречающимися** из **подпольно изготавливаемых синтетических наркотиков** и уже охватившими **значительные регионы**.
- **В России** **незаконное производство амфетаминов** в большинстве своём **осуществляется в кустарных условиях**, хотя в некоторых регионах отмечены случаи синтеза **амфетаминов** в **подпольных лабораториях**.

- Распространению **кустарно изготовленных амфетаминов** способствуют **простота их синтеза** и **доступность** исходных реактивов.
- Выделение их в чистом виде, как правило, не производится.
- Поэтому **объектами экспертного исследования** являются **не эфедрин** и приготавливаемые на его основе препараты – **эфедрон, метамфетамин**, а **кустарно полученная смесь**, содержащая эти **амфетамины**, примеси **эфедрина** и побочных продуктов синтеза.

ЭФЕДРИН (2-метиламино-1-фенил-1-пропанол)

- Получают либо **химической экстракцией** из **травы эфедры** – это природный эфедрин, либо путём **химического синтеза** - **синтетический эфедрин**.
- На подпольном рынке наркотиков **природный эфедрин** из-за своего взаимодействия на организм **более предпочтителен**, чем **синтетический**.

- **Эфедрин**, экстрагируемый из **травы эфедры**, является **1-эфедрином**.
- Кроме него в **эфедре** содержится **d-псевдоэфедрин**.
- **Синтетический** же **эфедрин** является **рацематом (d,l)**.
- В дальнейшем необходимо **разделение изомеров**, что вызывает **затруднения**.

- Отечественный фармацевтический **эфедрин** (2-метиламино-1-фенил-1-пропанол гидрохлорид) содержится в таких лекарственных препаратах, «**Солутан**», «**Бронхолитин**», «**Теофедрин**» и др., а также выпускается в виде **чистого препарата** и **водных растворов**.
- Для **нелегального изготовления** может также использоваться **эфедрин**, кустарно **выделенный из травы эфедры**.

- **Алкалоид**, в молекуле которого **азот** находится в **боковой цепи**.
- **Природный 1-эфедрин** – **бесцветные кристаллы**. **Т.пл. 73-74 °С**. **Т.кип. 225 °С**.
- В **этанол** растворяется **1:1**, растворим в **воде**, в **диэтиловом эфире** и **хлороформе**.
- Являясь **основанием**, дает соли с **кислотами**.

Изолирование эфедрина

- Экстрагируется **органическими растворителями** из **щелочных водных растворов**.
- **Основным** объектом химико-токсикологического исследования является **моча**.
- **Мочу** подщелачивают раствором **натрия гидроксида** до $\text{pH}=12$ и насыщают ее **натрия сульфатом**, а затем 3 раза экстрагируют **хлороформом**.

Обнаружение эфедрина

Реакции:

- с солями меди и сероуглеродом,
- с 2,4-динитрохлорбензолом,
- с реактивом Либермана (натрия нитрит в кислоте серной, конц.) наблюдают жёлтое окрашивание.
- С раствором меди сульфата в присутствии натрия гидроксида образует комплексное соединение синего цвета, при взбалтывании реакционной смеси с диэтиловым эфиром, эфир приобретает фиолетово-красный цвет, а водный сохраняет синий.
- С фосфорномолибденовой кислотой образует желтый осадок.

Микрокристаллические реакции:

- С **реактивом Драгендорфа** наблюдают пучки из **тонких игольчатых** кристаллов и пластинки неправильной формы **тёмно-коричневого** цвета;
- **солью Рейнеке** $\text{NH}_4[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]\cdot\text{H}_2\text{O}$: быстро выделяется **сиреневый** осадок, кристаллизующийся при стоянии **в сростки** из **прямоугольных пластинок**.

- **ФХМ:**
- по **ИК-**, **УФ-спектрам.**
- **УФ-спектр 0,05 % водного раствора эфедрина имеет 3 максимума (251,257 и 263) и два минимума.**
- **ВЭЖХ, ГХ.**

•Токсикологическое значение

- **Относится** к группе **адреномиметиков**, по действию подобен **адреналину**, но более стоек, значительно возбуждает **ЦНС**.
- **Применяется** для лечения **бронхиальной астмы** и др. **аллергических заболеваний**, для **снижения кровяного давления**, в **глазной практике**, при отравлениях **наркотиками** и **снотворными**.

- **Быстро всасывается** из ЖКТ,
- **максимальная концентрация в крови** ч/з **2-3 часа**,
- при **парентеральном** введении **выводится в неизменном виде с мочой** в первые **12 ч 75 %**,
- **полностью** выводится в сроки **до 24 ч.**
- **Избирательное токсическое действие** – **нейротоксическое, психотропное.**

- Главным путем **метаболизма** является его **демети́лирование**.
- **70-80 %** выводится **мочой** в неизменном виде.
- **Смертельная доза для взрослых 2 г**, для **детей до 3-х лет 200 мг**.
- **Симптомы: тошнота, рвота, головная боль, беспокойство, повышение температуры, потливость и т.д.**
- **Может использоваться с целью наркотизации – получают «эфедрон».**

ЭФЕДРОН

- Для **подпольного** изготовления **эфедрона** используют как **эфедрин**, так и **лекарственные препараты** на его основе.
- **Окисление** эфедрина до **эфедрона** проводят **калия перманганатом** в присутствии **уксусной кислоты**, а также **калия бихроматом** в присутствии **кислоты серной**.
- **Основание** - **маслообразная жидкость**.

Изолирование.

- Экстракцию из водных растворов лучше проводить, подщелачивая раствором натрия карбоната (pH 11), нежели насыщенным раствором бикарбоната натрия (pH 8,5), что приводит к выделению CO_2 , затрудняющему экстракцию.
- Устойчив в виде солей сильных кислот – гидрохлоридов, сульфатов.
- Для экстракции эфедрона используют хлороформ или дихлорэтан, в подпольных лабораториях применяют толуол. Встряхивают в делительной воронке, эфедрон основание переходит в органический слой

Обнаружение.

- 1) реакция с солями меди и сероуглеродом;
- 2) с 2,4-динитрохлорбензолом;
- 3) при действии калия феррицианида в щелочной среде эфедрин и эфедрон разлагаются с образованием бензальдегида (запах горького миндаля);
- 4) по ИК- и УФ-спектру;
- 5) ТСХ, ВЭЖХ

Метаболизм:

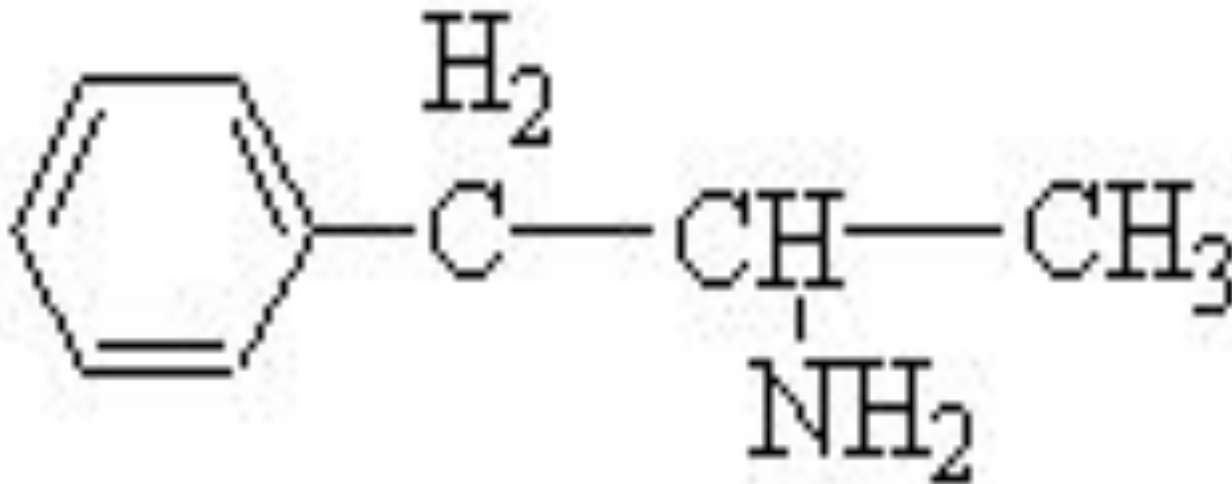
- В организме превращается в эфедрин (50-60 %).
- В неизменном виде - (15-30 %). Выводится в течение 12-13 ч. Метаболитом может быть норэфедрин.

Амфетамин

Синонимы: Фенамин, А.Т.А., Acetedol, Acogestic, Actedrin, Actedron, Actemin, Adapan.

• 1

Химическое название: (+)(-)- α -метилфенетиламин



Свойства:

Основание

- Температура плавления 200-203⁰С
- Растворимость:
 - Вода 1:50
 - Этанол хор. растворим
 - Хлороформ хор. растворим
 - Диэтиловый эфир хор. растворим
- Амфетамин растворим в растворах минеральных кислот

Качественные реакции

- Либермана - красно-оранжевый
- Марки - серо-синий
- Нингидрин - розово-оранжевый

УФ-спектрометрия

- имеет максимум в водном растворе 251, 257, 263 нм.

ИК-спектрометрия

характерные значения пиков поглощения 700, 740, 1495, 1090, 1605, 825

Масс спектрометрия m/z = 44, 91, 40, 42, 65, 45, 39, 43

ТСХ

значения $R_f \cdot 100$

в системах:

циклогексан-толуол-диэтиламин (75:15:10) 15 (Merk) 34 (Siluf)

хлороформ-метанол (90:10) 09 (Merk)

метанол-аммиак (100:1,5) 43 (Merk) 44 (Siluf)

метилэтилкетон-диметилформамид-аммиак-изопропанол (130:19:1:30) 49 (Siluf)

этилацетат-метанол-аммиак (85:10:5) 66 (Siluf)

Проявление проводят реактивом Драгендорфа, реактивом Марки, раствором калия перманганата, нингидрином.

