

Лекция 12

НАРКОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ГРУППЫ ОПИАТОВ



**Что ныне снадобьем слывет, то завтра станет ядом.
И что же ? Лекарством этот яд опять сочтут больные.
*Рудаки, 941 г.***



По официальным данным ООН продолжительность жизни употребляющих опий или героин лиц составляет от 2 до 5 лет.



- К **опиатам** относятся наиболее распространенные в **незаконном обороте наркотические средства морфин, кодеин**, а также их полусинтетические аналоги **героин** (диацетилморфин - ДАМ), **6-О-моноацетилморфин (6-МAM)**, **дионин** и др.
- К **опиоидам** – **фенциклидин, метадон**, **промедол, фентанил, кетамин, бупренорфин** и др.

ИЗ ИСТОРИИ ОПИАТОВ

- Применение опиатов датируется периодом Шумерской цивилизации (5000 лет)
- Гомер описал снотворное действие опиума (греческое слово «опион»-млечный сок) в «Илиаде» и «Одиссее» (850 г. до н.э.)
- Гиппократ прописывал сок млечного мака для нормализации работы кишечника (460-357 г. до н.э.)
- А. Македонский в 330 году до н.э. завез опийный мак в Индию и Персию
- Арабские купцы способствовали распространению опия обратно на восток
- В китайской литературе 220-226 г. н.э. описаны рекомендации хирурга Хуа К использования опия для подготовки пациентов перед операцией

- И в Европе, и Азии опий стали курить ради удовольствия в XVI веке после того как Колумбом был завезен табак и способ его курения через трубку
- В 1805 году немецкий фармацевт Фридрих Штернер изолировал и описал алкалоид опия, который назвал морфином
- В 1832 году был синтезирован кодеин, а в 1848 году папаверин
- В 1856 году появились шприцы
- В 1874 году был синтезирован героин и в 1898 году немецкой фармацевтической компанией Bayer был зарегистрирован как лекарственный препарат
- В России опий, героин и морфин к разряду наркотических средств были отнесены в 1912 году, героин был полностью запрещен для медицинского применения с 1954 года

- По данным ООН, в 2014 г. более **6500 т опиия** (**500 т в морфиновом эквиваленте**) составили предмет **подпольной** торговли.
- Только **четверть** всего объема производимого опиия **используется для медицинских** целей.

- **Опий** – **натуральный** продукт, получаемый **при надрезании головок различных видов снотворного мака.**
- **Млечный сок**, вытекающий из надрезов, **собирают и высушивают**, образуется **опийная смола**, или **опий сырец.**
- Имеет **горький вкус**, **специфический запах.**
- **Либо** – это **упаренный экстракт маковой соломы (экстракционный опий).**

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ



Papaver somniferum

Photo by Eric Clausen, © 2000 Erowid.org



- ***Papaver somniferum* L - мак снотворный**
(различные подвиды от места произрастания)
- ***Papaver setigerum* D.C.- мак щетинконосный**
- ***Papaver bracteatum* L.- мак прицветниковый**
- ***Papaver orientale* L –мак восточный**

- **Морфин** 3 – 30 %
- **Кодеин** 1 – 5 %
- **Тебаин** 1 – 4 %
- **Папаверин** 1 – 6 %
- **Носкапин** 4 – 15 %
- **Влага** 8 – 30 %
- **Другие алкалоиды** 0,5 – 2 %
- **Зола** 4 – 8 %
- **Камедь** и другие водорастворимые вещества 40 – 60 %
- **Меконовая кислота** 5 – 10 %
- **Смолы** 5 – 10 %
- **Жиры** 1 – 4 %

Способы приема и время действия

- Способы употребления опиатов различны:
пероральный, курение,
интраназальный, инъекционный в/м и
в/в

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОКИНЕТИКА ОПИАТОВ

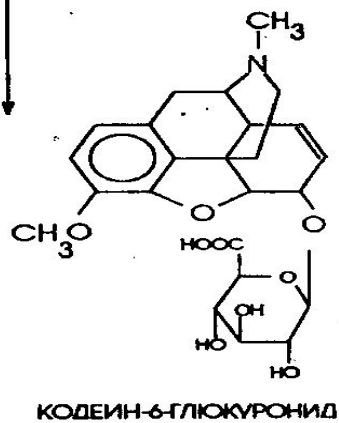
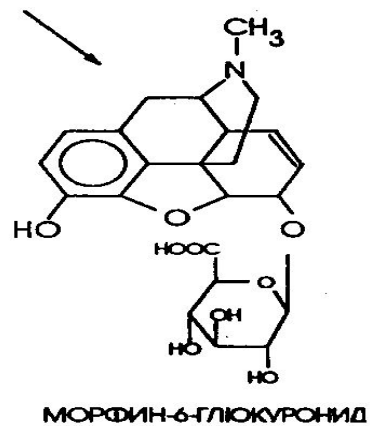
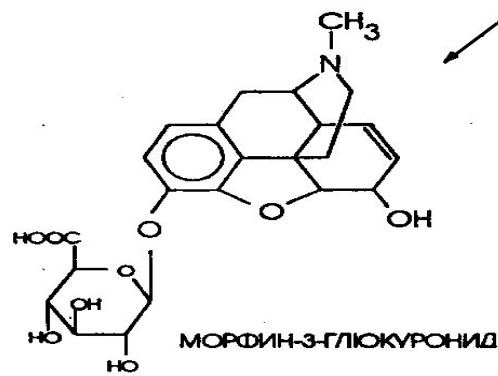
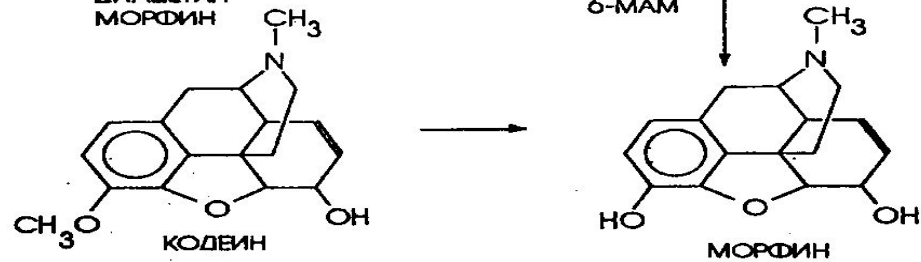
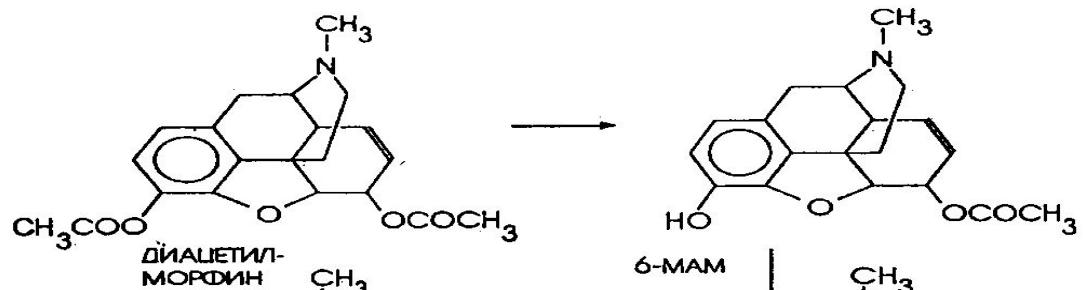


- **Эффективность** действия (биодоступность) обуславливается способом его введения.
- **Биодоступность** составляет **100 %** для **ВВ** и **ВМ** введения и около **20-30 %** для **перорального** применения **морфина** и **70 %** **кодеина**, так как происходит интенсивный **метаболизм** морфина в **печени** и, в меньшей степени, - **в стенке кишечника**.

- При **внутривенном** введении **морфина** **максимальная** концентрация в плазме крови достигается **за 2-15 мин.**,
при **внутримышечном** - за **7,5-20 мин.**,
при приеме **внутри** за - **30-120 мин.**
- **Морфин** быстро покидает **кровеносное** русло, перераспределяясь в **паренхиматозные органы** (**печень, почки, легкие, селезенка, мозг** (в **2-5 раз выше** концентрация чем в **крови**)), в **скелетные мышцы и миокард.**

- **Основной механизм метаболизма - конъюгация с образованием сульфатов и глюкуронидов.**
- **Основные метаболиты:**
 - **морфин-3-О-глюкуронид,**
 - **морфин-3-О-сульфат,**
 - **морфин-6-О-глюкуронид,**
 - **норморфин,**
 - **норморфин-глюкуронид.**

- **Экскреция метаболитов морфина, а также неизмененных молекул, происходит путем выведения с мочой.**
- **За 8 часов выводится 80 % введенной дозы, за 24 часа- 64-90 %, через 72-100 часов в моче определяются лишь следы морфина.**



- **Метаболические пути** и скорость **превращения опиатов** не всегда одинаковы и зависят от **химической природы** наркотика.
- Вследствие более **высокой липофильности**, **героин**, **дионин**, **кодеин** всасываются и преодолевают гематоэнцефалический барьер **быстрее**, чем **морфин**, что усиливает их воздействие на **ЦНС**.
- Достигая **мозга**, **героин метаболизируется** в конечном счете до **морфина**, отвечая, таким образом, за **транспорт морфина** к мозгу.

- **Основным метаболитом героина является 6-моноацетилморфин (6-МAM), обеспечивающий анальгетическое и наркотическое действие героина.**
- **6-МAM – метаболит, характерный только для героина, поэтому может служить маркером его употребления в отличие от морфина и кодеина.**

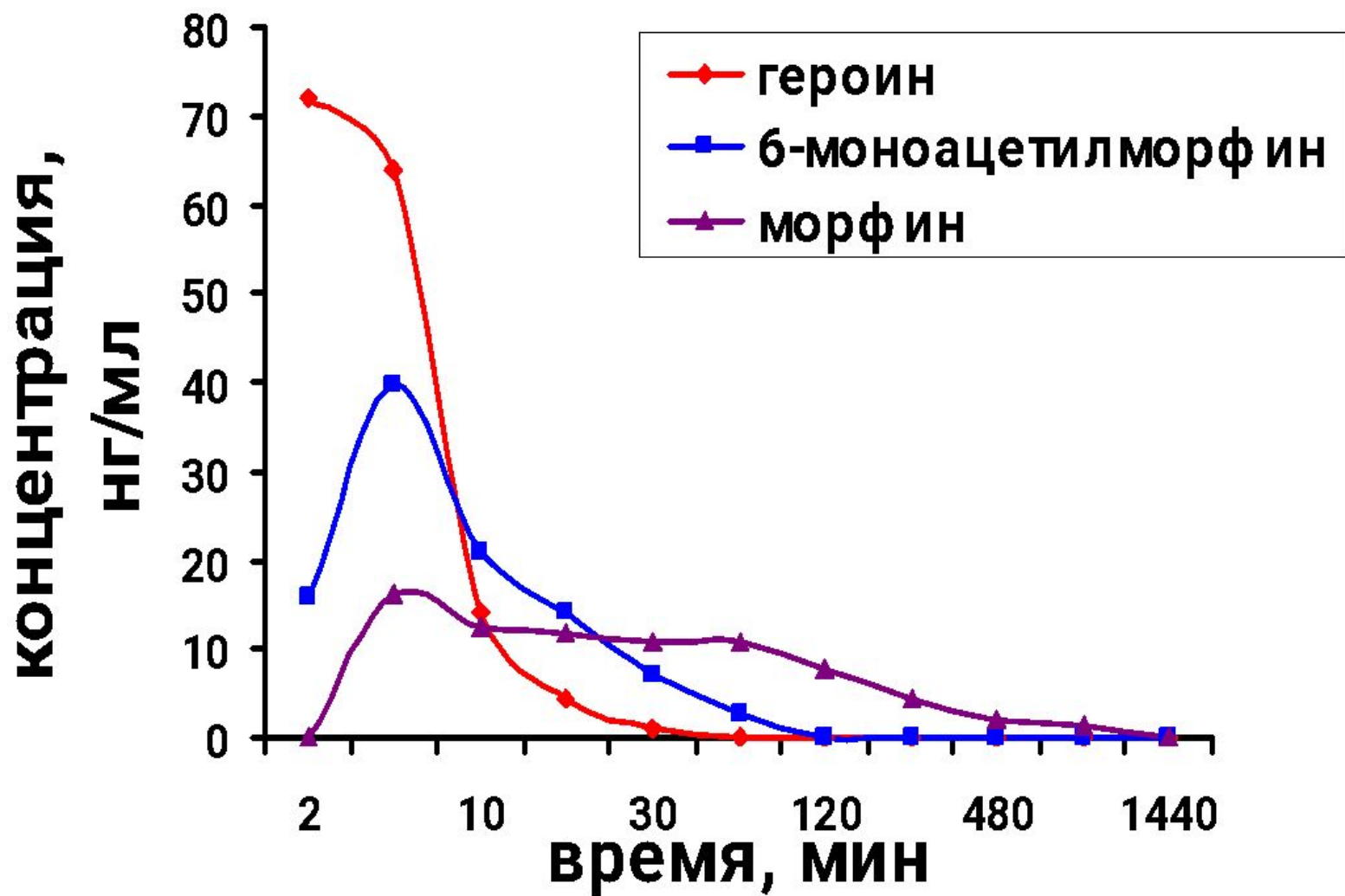
Героин стимулирует систему поощрения мозга

Героин получают из морфина – наиболее активного вещества, содержащегося в опиуме. Когда наркотик проникает в мозг, он нарушает работу систем нервных клеток и веществ-медиаторов. Система поощрения мозга активизируется, причем уникальным образом (его можно сравнить только с эффектом от употребления кокаина), поэтому героин вызывает такую сильную зависимость.



- Период полувыведения **героина** для крови **составляет 3 минуты.**
- До 80 % введенной дозы **героина** выделяется с мочой за 24 часа, основную массу которого составляет **морфин-3-глюкуронид** – 50-60 %, **морфин** – 5-7% и около 1% **6-МAM.**

Концентрация героина и его метаболитов в крови при внутривенном введении



Степень экскреции нативных соединений и основных метаболитов

- **МОРФИН**

- 65-75% конъюг. морфина, при чем преимущественно по 3 пол. Соотношение глюкуронидов 7:1 в моче (в крови 3:1)
- 10% морфина конъюг. с серн. кислотой,
- 1% норморфин,
- 3% конъюг. норморфин,
- 10% в неизмен. виде

- **ГЕРОИН**

- 1-6% 6-моноацетилморфин
- 70-80% морфин-3-глюкуронид,
- 5-7% св. морфин, в ряде источников указывается морфин
- 0,1% в неизмен. виде

- **КОДЕИН**

- 40-70% конъюг. кодеина
- 5-15% конъюг. морфина
- 10-20% св. и конъюг. норкодеина, норморфина,
- 6-8% в неизмен. виде

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ



Классификация методов исследования по их структурной информативности (SWGDRUG, 1999)

Категория А	Категория В	Категория С
Масс спектрометрия	Тонкослойная хроматография	Цветные тесты
ИК спектроскопия	Микрористаллические тесты	Иммунные методы
Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	Газовая хроматография	Точка плавления
	Жидкостная хроматография	УФ спектроскопия
	Спектрометрия ионной подвижности	Флуоресценция
	Капиллярный электрофорез	
	Только для конопли: Ботаническое исследование (макро и микро)	

Варианты использования
A + (A или B или C)
B + B + (B или C)
Комбинированные методы, типа ГХ-МС,
рассматриваются как два отдельных метода

Окрашивание опийных алкалоидов общеалкалоидными реактивами

Вещество	Марки	Фриде
Героин	Пурпурно-фиолетовый	Пурпурный □ серый/пурпурный
Морфин	Пурпурно-фиолетовый	Пурпурный □ серый/пурпурный
Кодеин	Пурпурно-фиолетовый	Синий/зеленый
6-МММ	Пурпурно-фиолетовый	Желтый/зеленый
Папаверин	Нет окраски	Светло зеленый

Чувствительность реакций 0,25 – 0,5 мкг

Анализ анионов.

Анализ **анионов** проводится для всех проб опиатов, за исключением «шлака» опия, **опия-сырца** и **очищенного опия**.

- **Морфин** обычно изымается в виде **хлористоводородной соли**, **сульфата** или **свободного основания**. Очень редко в виде **тарtrate**.
- Наиболее часто **героин** изымается в виде **свободного основания**, **хлористоводородной соли** или их **смеси**. Реже в виде **тарtrate**. Совсем редко в виде **цитрата**. Известны случаи изъятия смешанных солей героина: **гидрохлорида**, **тарtrate** и **цитрата** с небольшим количеством **свободного основания**.

Исследование **анионов** необходимо для установления **точного количественного содержания действующего начала** и при проведении сравнительных исследований.

Анализ анионов. Качественные реакции.

Хлорид-ион При добавлении раствора **нитрата серебра** выпадает **белый осадок**, который не растворим в концентрированной **азотной кислоте**, но растворим в разбавленном растворе **аммиака** и может быть повторно осажден добавлением **азотной** кислоты.

Сульфат-ион При добавлении раствора **хлорида бария** выпадает **белый осадок**, который нерастворим в **хлористоводородной кислоте**

Тартраты **Нитрат серебра** образует **белый осадок** с растворами **тартратов**, которые растворимы в **азотной** кислоте.

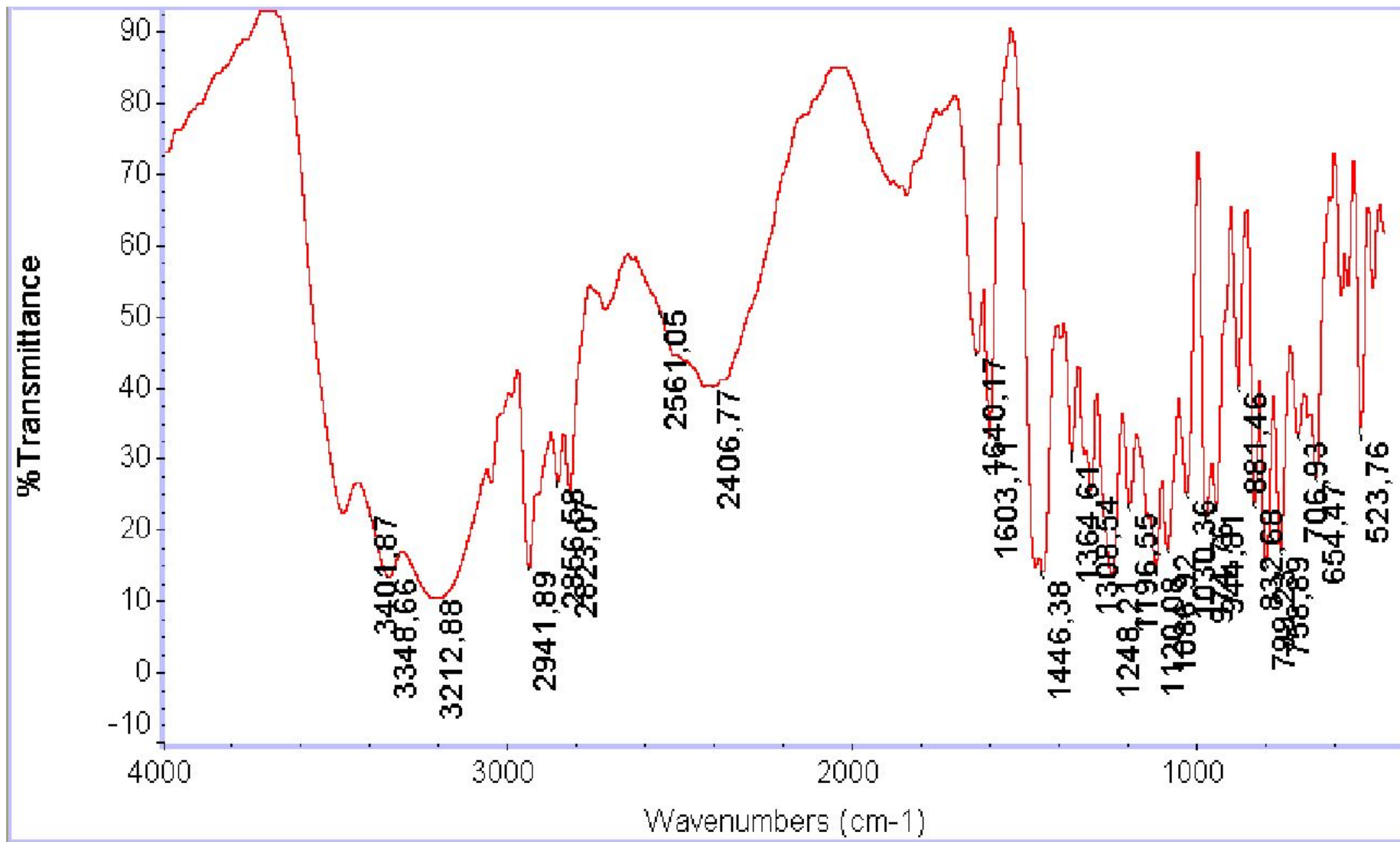
Цитраты При добавлении 0,5 мл **уксусного ангидрида** и нагревании до 80° С в течение 10 мин образуется **красное окрашивание** в присутствии **цитрат-аниона** и **четвертичного аммониевого основания**, например, **героина**.

ИК-СПЕКТРОМЕТРИЯ

Абсорбция опиатов в cm^{-1} в ИК-области спектра

Героин основание	1243	1196	1727	1214	1444	1757	1054	1370
Героин гидрохлорид	1245	1736	1177	1194	1448	1765	1157	1368
Морфина основание	802	1244	1445	1117	941	1468	759	1086
Морфина HCl	1444	1224	787	1409	1449	1460	1076	—
Морфина H_2SO_4	1270	1640	1520	1470	1330	1120	1080	970
Кодеина основание	1059	1277	1501	1116	797	1252	938	—
Кодеина HCl	1442	784	1408	1456	1491	1111	1123	—
Кодеина H_2SO_4	1110	1063	1039	1443	1496	1267	612	784
6-МAM основание	1239	1740	1018	1038	1374	1459	1505	915
6-МAM HCl	1240	1723	1503	1039	1305	1368	1465	805
Ацетилкодеин основание	1238	1739	1057	1277	1505	1455	1290	1375
Ацетилкодеин HCl	1241	1739	1052	1509	1445	1372	1118	910
Папаверина основание	1508	1262	1239	1159	1031	1141s	1438	1205
Папаверина РСд	1510	1282	1265s	1410	1435	1028	1243	1148
Носкапин	1759	1279	1039	1504	1009	1482	1261s	1085

ИК-спектр морфина гидрохлорида



БЛОК-СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ МОЧИ



МЕТОДЫ ГИДРОЛИЗА

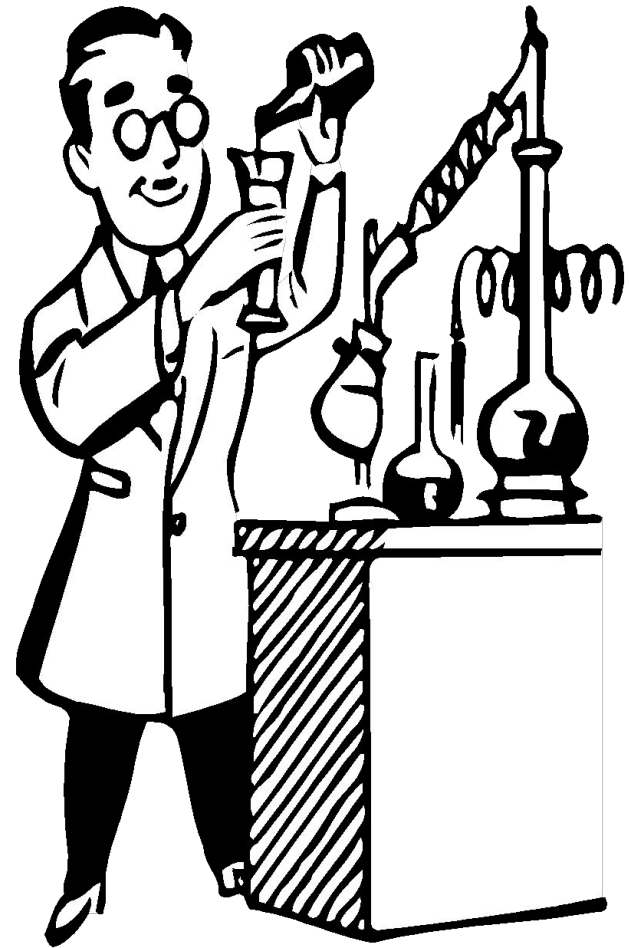
Применяют два способа гидролиза: **неспецифический кислотный** и **специфический ферментативный (энзимный)** гидролиз.

Кислотный гидролиз имеет более **короткое** время инкубации и более **прост** в осуществлении. Однако вследствие **не специфичности реакции расщепления ковалентной связи** и довольно жестких условий проведения гидролиза в среде **конц. кислоты** при кипячении в течение длительного времени или **при нагревании в автоклаве под давлением**, он **сопровождается образованием большого количества побочных продуктов.**

Энзимный гидролиз под действием смеси ферментов β -глюкуронидазы и β -сульфатазы является **специфичным**, проходит в **мягких условиях** и **уменьшает** образование побочных продуктов, в результате чего гидролизованный образец получается более **ЧИСТЫМ**.

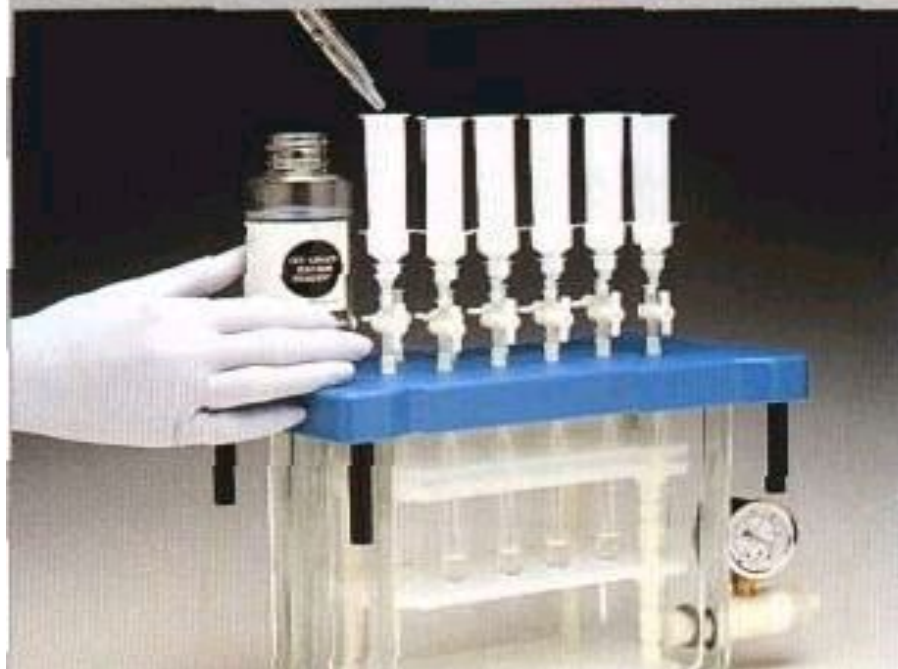
Недостатками этого вида гидролиза являются необходимость **строгого** соблюдения условий (рН, температуры, состава буфера, активности фермента), **длительное время инкубирования** (12-20 час), изменение активности фермента в зависимости от происхождения и сроков хранения и **ингибирование фермента веществами**, присутствующими в пробе (солями).

- **Кислотный** и **энзимный** гидролиз могут вызывать **деацетилирование** **диацетил-морфина** и **моноацетил-морфина** в **морфин**, поэтому для анализа метаболитов героина **6-МAM** и **3-МAM** используют **пробы мочи, не подвергавшиеся гидролизу.**



МЕТОД ТВЕРДОФАЗНОЙ ЭКСТРАКЦИИ

- **Метод ТФЭ выполняется с применением коммерческих микроколонок, заполненных твердыми сорбентами, («картриджей»), различных фирм**
- **Система для вакуумирования позволяет одновременно анализировать серию (8 - 30) образцов и поддерживать одинаковые условия изолирования.**
- **Метод требует гораздо меньше времени для выполнения и обеспечивает получение более чистого фона элюата, чем в случае ЖЖЭ.**



Elution

- Elute twice with 0.5 mL Elution Reagent and collect eluent.

ЖИДКОСТЬ-ЖИДКОСТНАЯ ЭКСТРАКЦИЯ

- Для **изолирования морфина** из **мочи** методом **ЖЖЭ** оптимальной признана величина **pH** в **интервале 8 - 9**.
- **Экстрагенты:** 1) **изопропанол** : **хлороформом** 1 : 9;
2) **изопропанол**: **этилацетат** 1 : 9;
3) **н-бутанол**: **хлороформ** 1 : 9
- **Эффективность** извлечения **морфина** составляет от **70** до **90** и более %.

ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Рекомендованные системы растворителей

- Толуол : Ацетон : Этанол : конц. Аммиак
45 : 45 : 7 : 3
- Этилацетат : Метанол : конц. Аммиак
85 : 10 : 5
- Метанол: конц. аммиак 100 : 1,5
- Хлороформ : Гексан : Триэтиламин 9 : 1 : 1
- Хлороформ : Ацетон : Этанол : конц. Аммиак
20 : 20 : 3 : 1
- **Пластины**
СОРБТОН, СОРБФИЛ, Кизельгель G 60
- **СИСТЕМА ТОХИЛАВ**

- Перед проявлением пластины должны быть хорошо высушены при комнатной температуре или в шкафу при температуре не более 120 °С или в токе горячего воздуха.
- Для получения правильной окраски необходимо избавиться от следов аммиака на пластине.
- **Проявление пятен рекомендовано по следующей схеме:**
- УФ-свет при 254 и 366 нм при наличии флуоресцентного индикатора на пластине.
- Реактив Драгендорфа с опиатами дает кирпично-красную окраску пятен на желтом фоне
- 10 % раствор серной кислоты с небольшим нагреванием убирает окраску фона
- 1 % раствор перманганата калия при нагревании
- Подкисленный реактив йодплатината дает синие или пурпурные пятна опиатов.

ТОНКОСЛОЙНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

значения $R_f \cdot 100$ опиатов в рекомендованных системах

Системы растворителей

№ 1 № 2 № 3 № 4 № 5

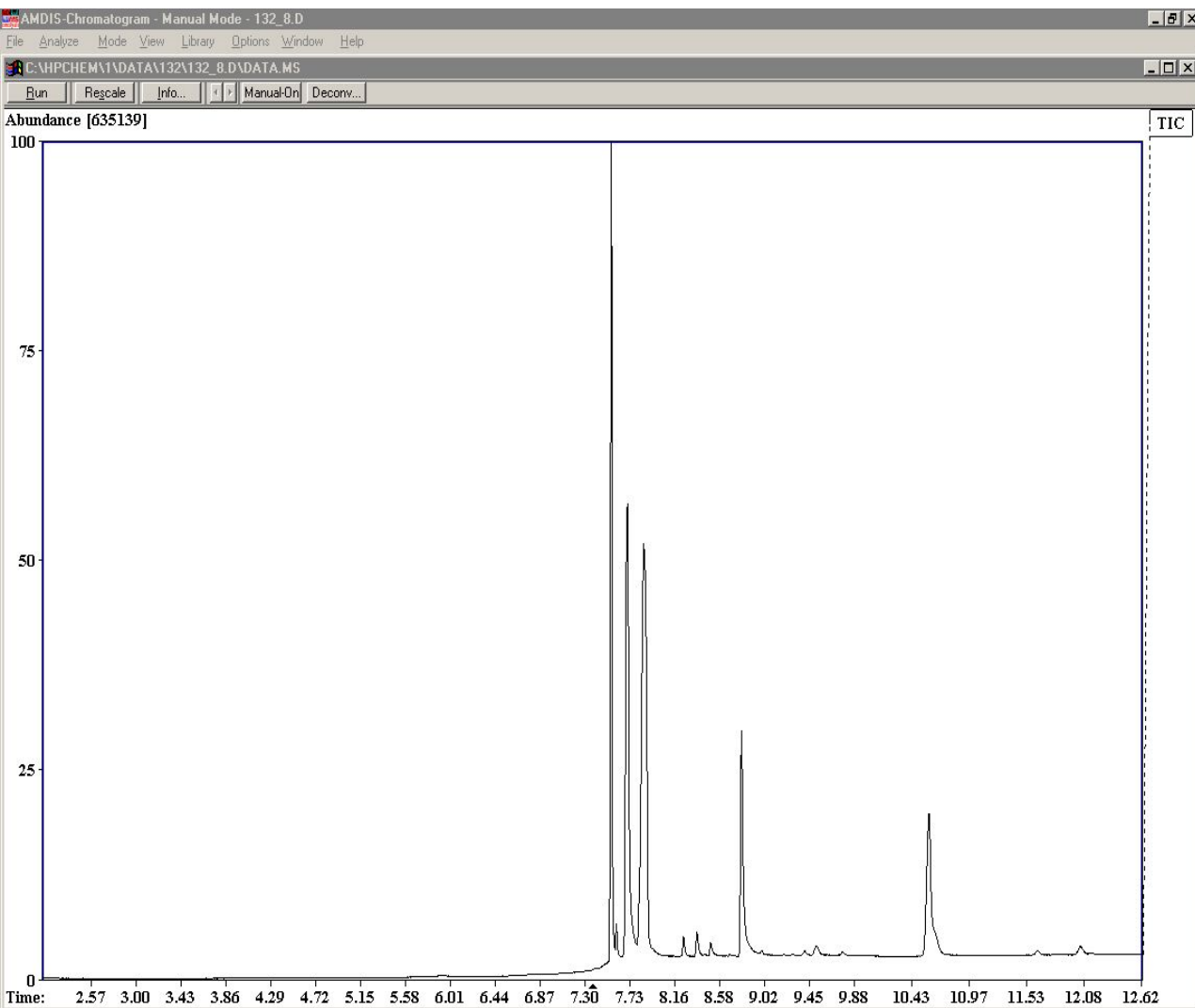
Героин	57	49	47	56	49
Морфин	19	20	37	4	2
Кодеин	40	35	33	21	37
Папаверин	72	69	61	76	86
Носкапин	88	78	64	88	94
6-МAM	53	44	46	35	47
Ацетилкодеин	69	54	44	66	75

Методика хроматографического анализа

- Применена для анализа морфина и кодеина в виде ацетилпроизводных производных
- **ОБОРУДОВАНИЕ** - хромато-масс-спектрометр с масс-селективным детектором (фирмы Хьюлетт-Паккард): HP5890A GC/5970 MSD
- **КОЛОНКА** - 15 м x 0,25 мм
- **СТАЦИОНАРНАЯ ФАЗА** - DB-5
- **ТЕМПЕРАТУРА ИНЖЕКТОРА** - 260 °C
- **ТЕМПЕРАТУРА ТЕРМОСТАТА КОЛОНКИ** - 240 °C
- **ТЕМПЕРАТУРА ИНТЕРФЕЙСА** - на 10 °C выше температуры колонки
- **ГАЗ-НОСИТЕЛЬ** - гелий, 1,6 мл/мин, давление на входе в колонку 7 psi
- **ВНУТРЕННИЙ СТАНДАРТ** - налорфин
- **СИМ (M/Z):** диацетилморфин - 369, 327, 6-ацетилкодеин - 341, 282, диацетилналорфин - 395, 353
- **ИОННЫЕ СООТНОШЕНИЯ КАЛИБРОВКИ:** M/Z(АН)/ M/Z(ВС) - морфин 369/395, кодеин 341/395
- **ВРЕМЕНА ВЫХОДА** - 6-ацетилкодеин 3,26 мин, диацетилморфин - 4,38 мин, диацетилналорфин 6,04 мин
- **ДИАПАЗОН ЛИНЕЙНОСТИ КАЛИБРОВОЧНОГО ГРАФИКА** - 25-800 нг/мл
- **ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ** - 2 нг

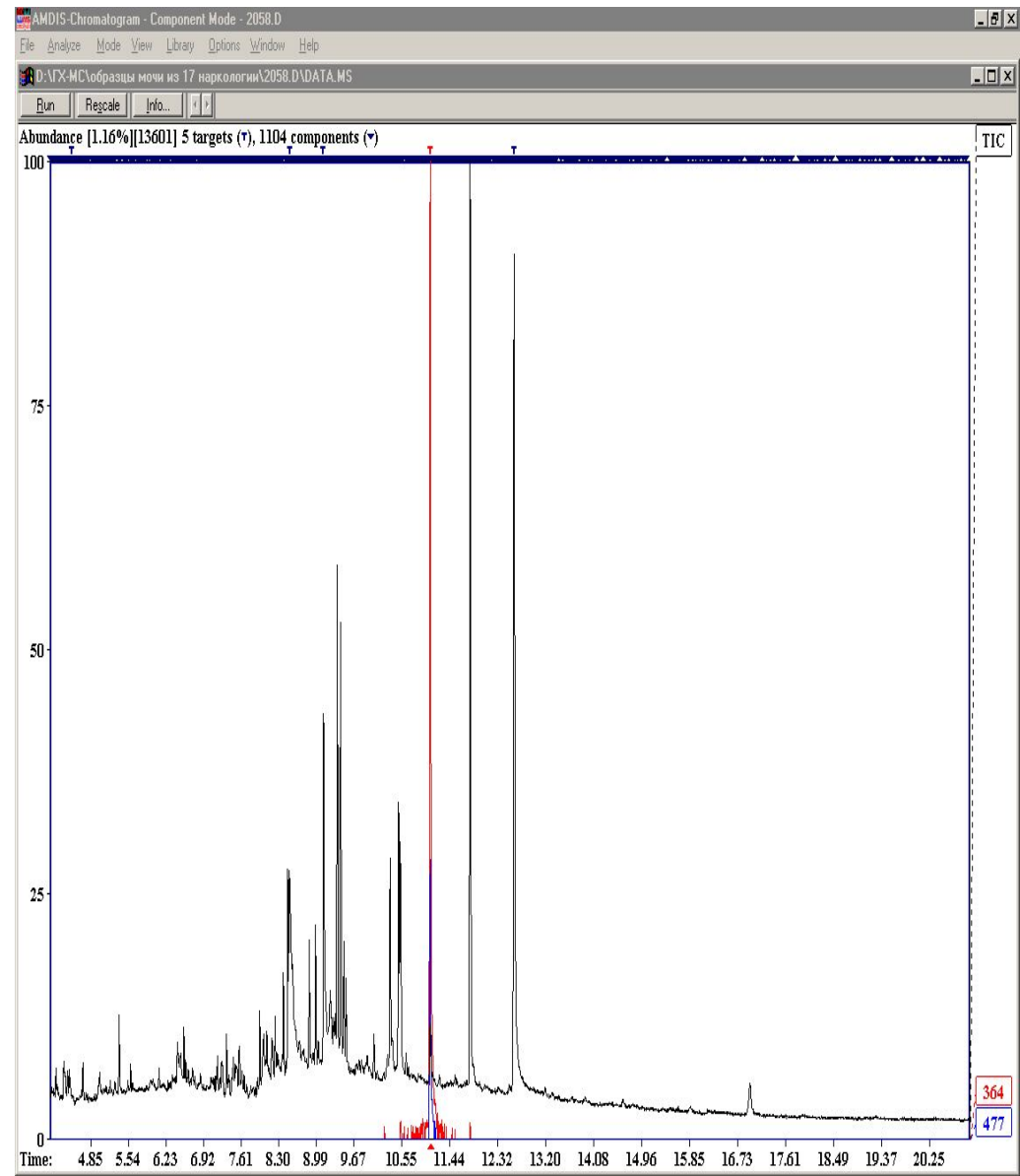
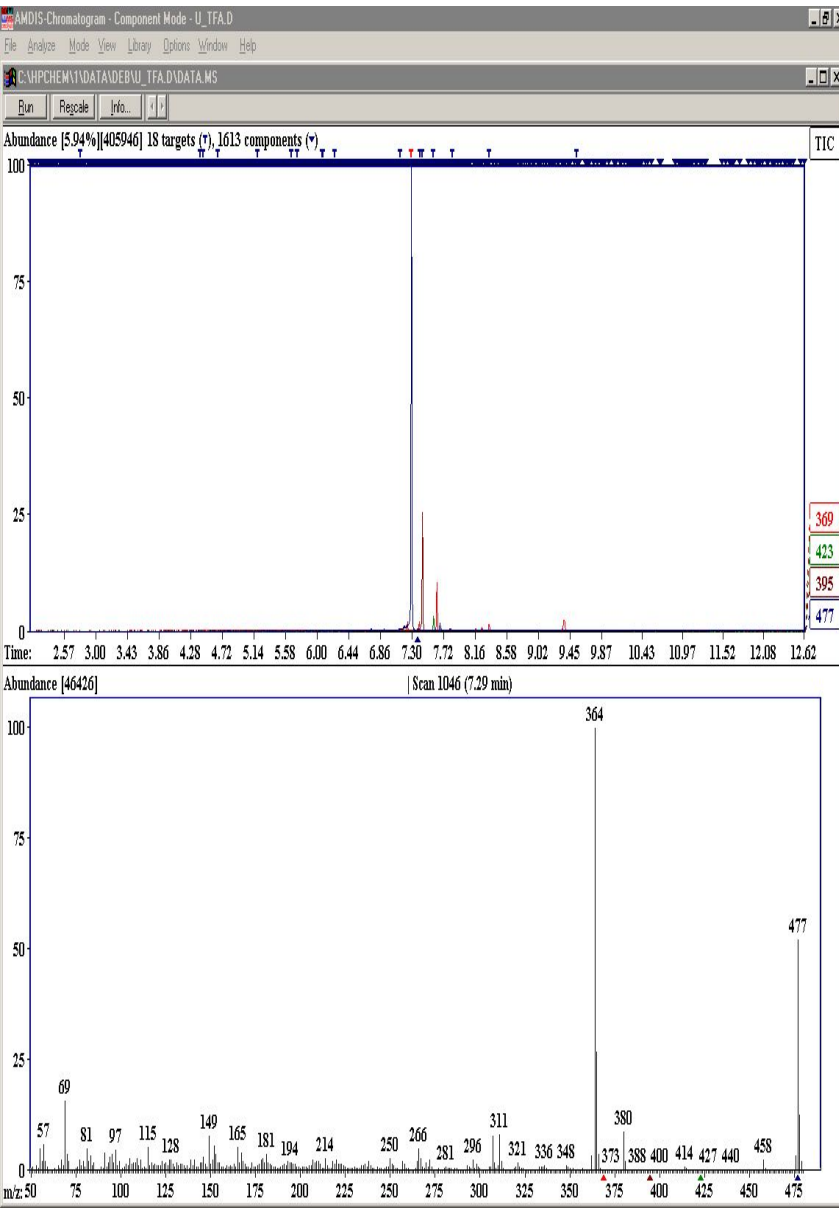
ГАЗОВАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ

Типичная хроматограмма опия, полученная на капиллярной колонке



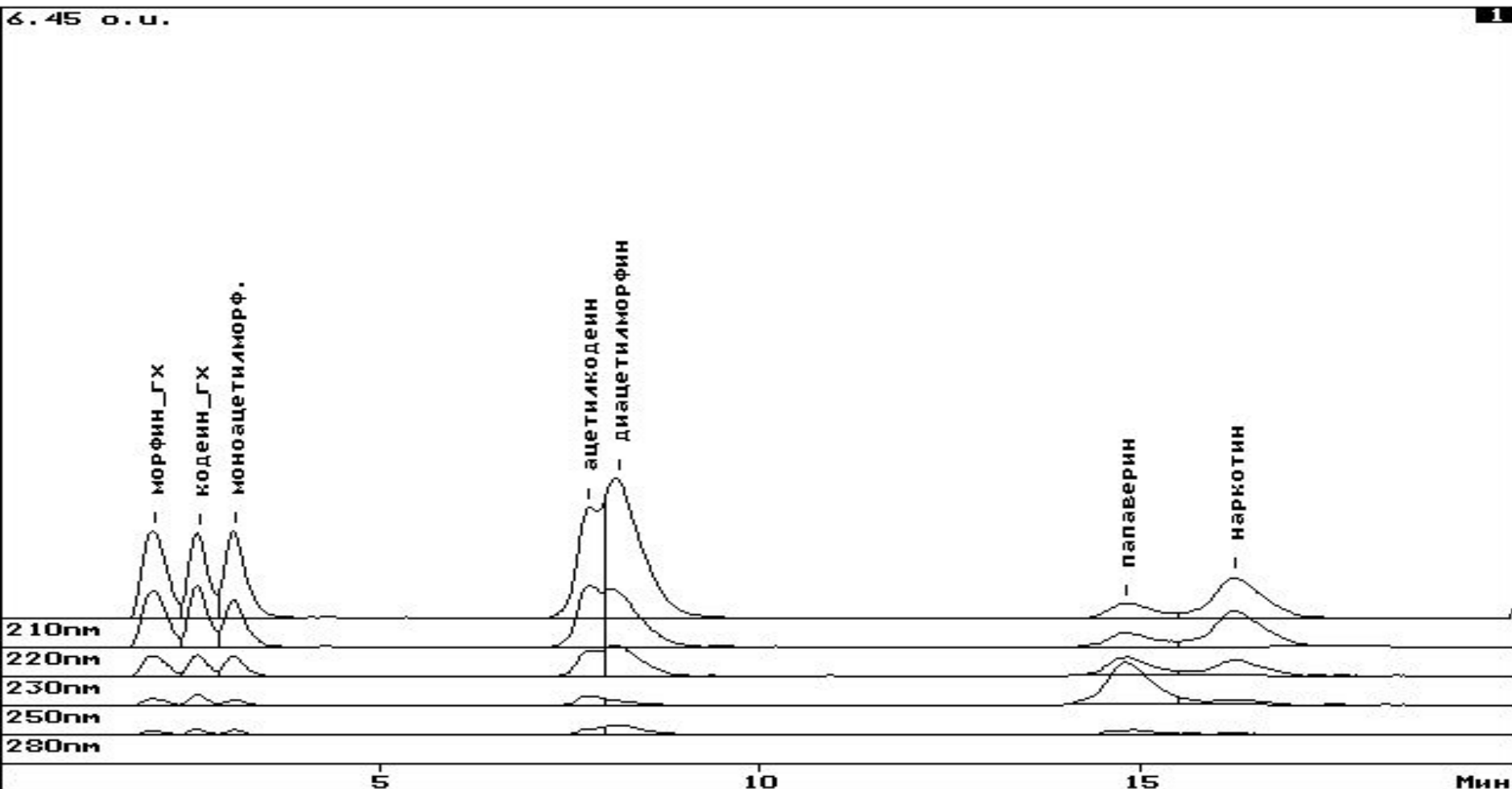
R.T.	Name
5.911	Гидрокотарнин
7.424	3,6-диметокси-4,5-эпоксифенантрин
7.551	КОДЕИН
7.598	Неопин
7.696	НОРКОДЕИН
7.701	МОРФИН
7.731	
	Benzocycloheptano[2,3,4-I,j]isoquinolin, 1,9-dihydroxy-2,10-dimethoxy-
7.861	ТЕБАИН
7.866	ОРИПАВИН
8.243	Лауданозин
8.501	Ретикулин, 6`-метил
8.799	Папаверин
8.801	
	4H-Benzo[de][1,3]benzodioxolo[5,6-
9.767	Витамин Е (токоферол)
10.592	Носкапин

Примеры исследования мочи героиниста методом ГХ-МС с использованием гидролиза и без него



ВЫСОКОЭФФЕКТИВНАЯ ЖИДКОСТНАЯ ХРОМАТОГРАФИЯ ГЕРОИНА

Хроматограмма героина и его основных компонентов



Исследование волос и ногтей на опиаты

ВНЕШНИЙ ОСМОТР

На данном этапе определяют:

для волос: вес; цвет; длину; направление роста

для ногтей: вес и их общее количество

ПРЕДВАРИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ поверхности объектов

Проводится с целью обнаружения исследуемых веществ, попавших на эту поверхность из внешней среды или выделившихся из организма с секретами желез

ОЧИСТКА ПОВЕРХНОСТИ

проводится до получения **полной уверенности** в отсутствии на ней исследуемых веществ

ВЫДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ

из внутренних слоев волос и ногтей

осуществляется при помощи разрушения структуры объекта или без такового

ОБНАРУЖЕНИЕ ВЕЩЕСТВ

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

**ВЕЩЕСТВА, ДОБАВЛЯЕМЫЕ
В ГЕРОИН ИЛИ ОПИЙ В КАЧЕСТВЕ
РАЗБАВИТЕЛЕЙ И КОРРЕКТОРОВ ДЕЙСТВИЯ**

- **АНАЛЬГИН**
- **БАРБИТАЛ**
- **БЕНЗОЙНАЯ КИСЛОТА**
- **ГЛЮКОЗА**
- **ДИАЗЕПАМ**
- **ДИМЕДРОЛ**
- **КОКАИН**
- **КОФЕИН**
- **ЛИДОКАИН**
- **МАННИТ**
- **МЕТАДОН**
- **МЕТАКВАЛОН**
- **СУЛЬФАНИЛАМИД**

МОЛОЧНЫЙ САХАР
НОКСИРОН
ПАРАЦЕТАМОЛ
ПРОКАИН
ПРОПИФЕНАЗОН
САЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА
САХАРОЗА
СТРИХНИН
ФЕНАЗЕПАМ
ФЕНАЦЕТИН
ФЕНОБАРБИТАЛ
ФЕНОЛФТАЛЕИН
ХЛОРДИАЗОЭПОКСИД

МОРФИН

- принят в качестве **золотого стандарта**, в сравнении с которым оценивается действие всех остальных **опиоидов**.
- препарат обычно представлен **сульфатом морфина**; 10 мг сульфата морфина содержат 8,5 мг обезвоженного **морфина**

Морфин

- **Химическое название:** 3,6-дигидрокси-N-метил-4,5-эпоксиморфинен-7

Свойства:

Основание

Темп. плавления 254-256 °С (разл.)

Растворимость Вода 1:5000

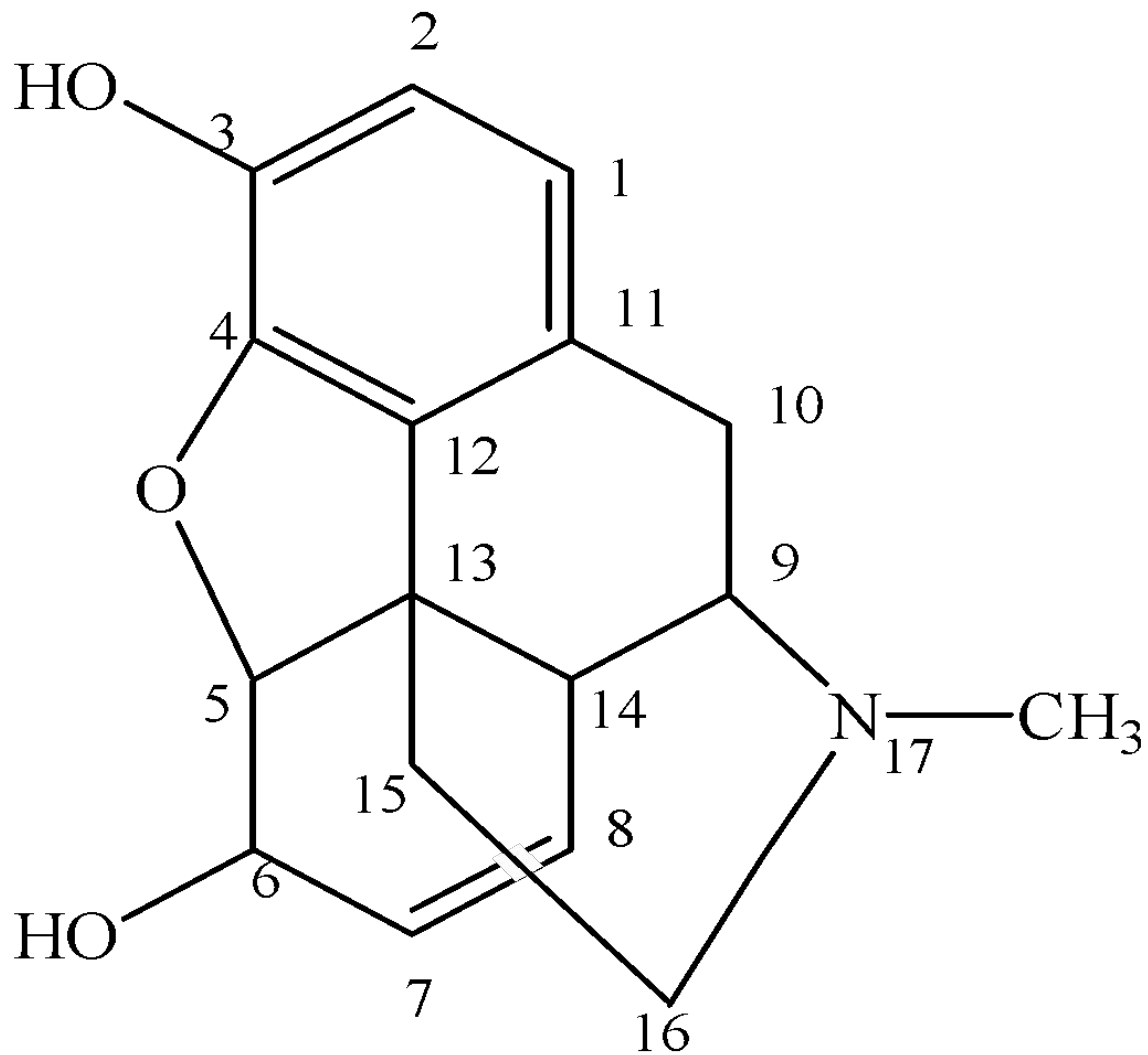
Этанол 1:250

Хлороформ 1:1500

Глицерин 1:125

Диэтиловый эфир нерастворим

МОРФИН



- Сочетание **циклов А, В, С** образует частично гидрированный **фенантрен**;
- **С, Д** – гидрированный **изохинолин**;
- цикл **Д** – **пиперидин**;
- еще один цикл образован **эпоксигруппой** и соседними атомами углерода.
- Наличие **5 асимметрических** атомов углерода (5, 6, 9, 13, 14) придает **оптическую активность**.
- Центр **основности** – **третичный атом азота**, центр **кислотности** – **фенольный гидроксил**.

- **Морфин** является основным представителем группы **наркотических анальгетиков**.
- Отличается **сильным** болеутоляющим действием.
- Понижая возбудимость болевых центров, оказывает также **противошоковое** действие при травмах.
- В больших дозах вызывает **снотворный** эффект, который более выражен при нарушениях сна, связанных с **болевыми ощущениями**.

- **Морфин** вызывает выраженную **эйфорию**, и при его повторном применении быстро развивается болезненное пристрастие (**морфинизм**).
- **Морфин** оказывает тормозящее влияние на условные рефлексы, понижает суммационную способность **ЦНС**, усиливает действие **наркотических, снотворных и местноанестезирующих** средств.

Изолирование из объектов.

- Применяют **подкисленный спирт или воду**. Предпочтение отдают методу **Крамаренко**, но с изменениями:
- Подщелачивание ведут **аммиаком**.
- Вместо хлороформа используют **изоамиловый спирт**.
- Л.М. Власенко предложен эффективный метод – метод **ионообменной хроматографии** на **катионитах**. Через колонку пропускают водное извлечение, **подкисленное** щавелевой кислотой до рН 5,0-6,0, **морфин** оседает на катионите. Десорбцию проводят 5 % водным раствором **аммиака**, **морфин** выходит из колонки.

Качественные реакции

- **Железо треххлористое (10 % водный раствор) - голубое**
Либермана - **черный**
Манделина - **красно-фиолетовый**
Фреде - **фиолетово-коричневая**
Азотная кислота (конц.) - **красный**
Марки - **фиолетовый**

- **УФ-спектрометрия**

имеет максимумы в 0,1 М растворе **NaOH 251** и **296** нм, в 0,1 М растворе **серной** кислоты имеет максимум **284** нм.

- **ИК-спектрометрия**

характерные значения пиков поглощения 805, 1243, 1118, 945, 1086, 833

- **Масс спектрометрия** $m/z = 285, 162, 42, 215, 286, 124, 44, 284$

- **ТСХ**

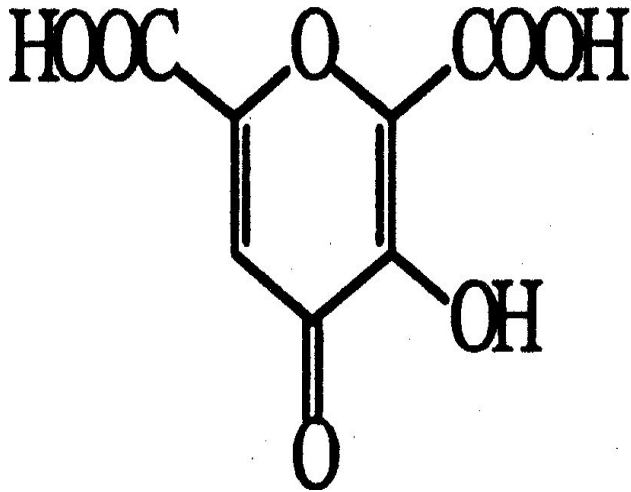
значения $R_f \cdot 100$ в системах:

этилацетат-метанол-аммиак (85:10:5) (Сил. G); 20 (Сил. 60)

- **Проявление:** 1) Реактивом **Драгендорфа-оранжевое**; 2) Реактивом Марки - **фиолетовое** окрашивание.

Тест на меконовую кислоту

Меконовая (оксихелидоновая) кислота
 $C_7H_4O_7$ MW= 200.10



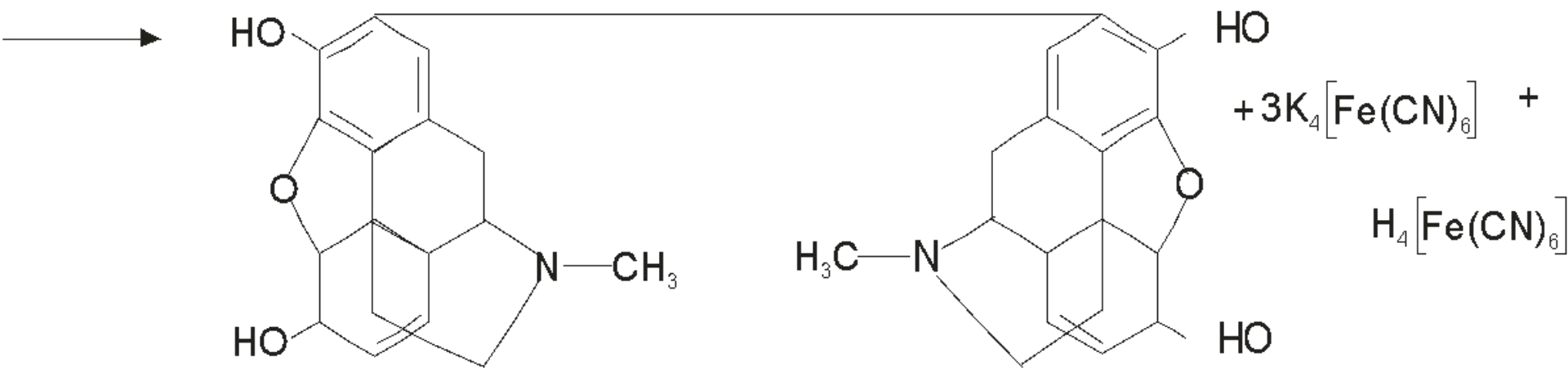
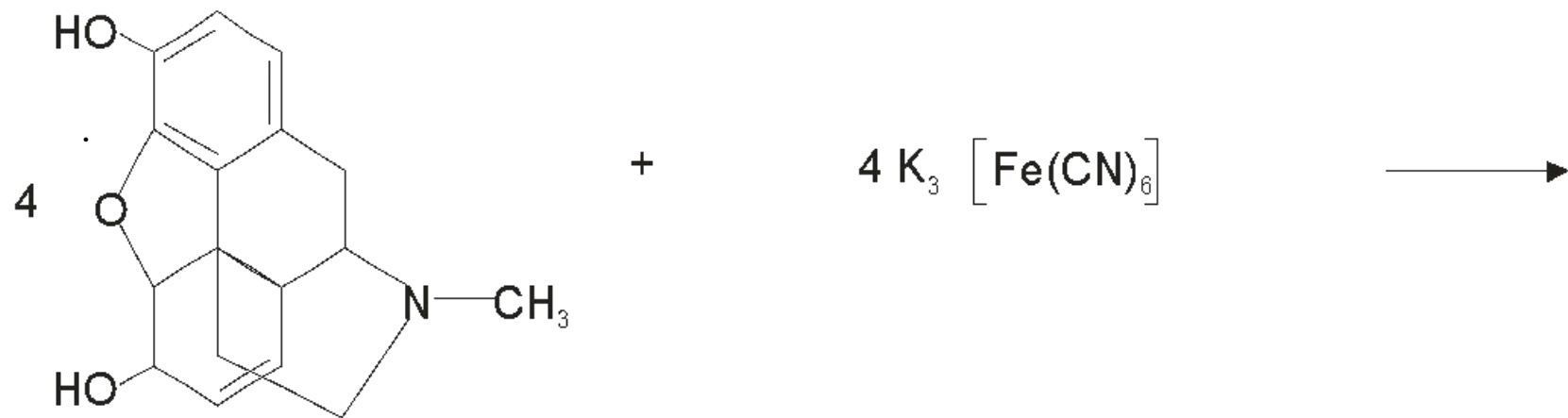
Меконовая кислота просто детектируется с использованием 10 % раствора хлорида железа (III).

Около 1 мг тестируемого материала растирается в 2 каплях воды с применением стеклянной палочки до придания ей коричневого цвета. Одна капля полученного раствора смешивается 1 или 2 каплями раствора железа. Кроваво красный цвет образуется в присутствии меконовой кислоты.

К раствору, содержащему около 20 мг морфина в 5 мл концентрированной серной кислоте, прибавляют 2 капли 5% раствора хлорида железа (III) и нагревают в течении 1 мин на водяной бане - появляется синяя окраска

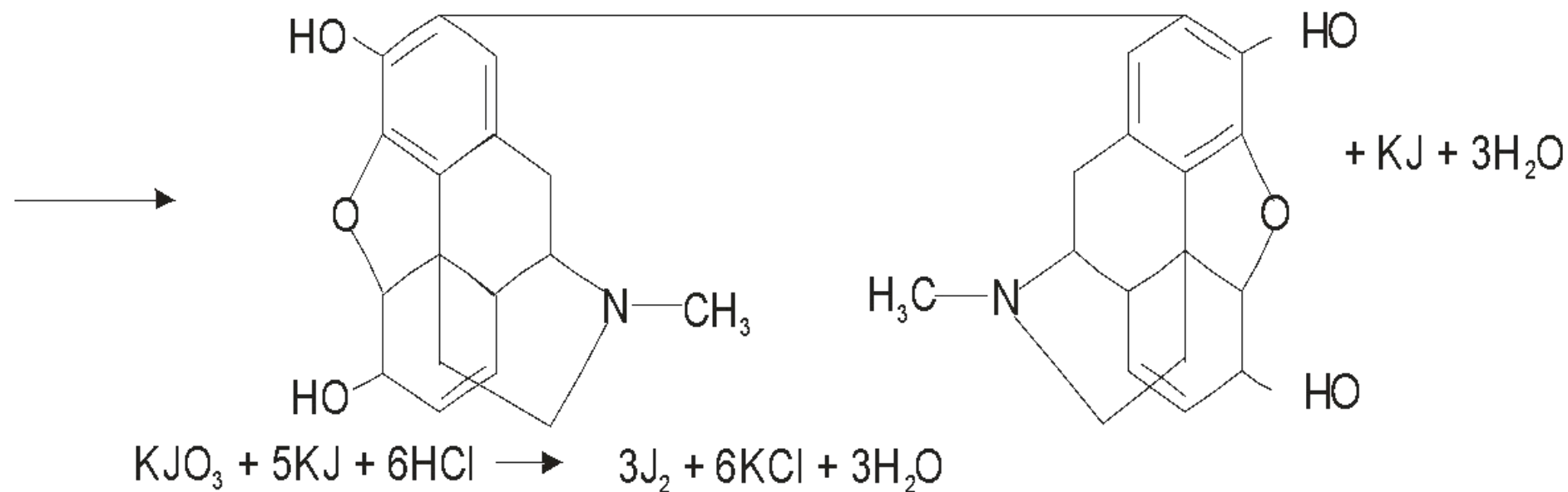
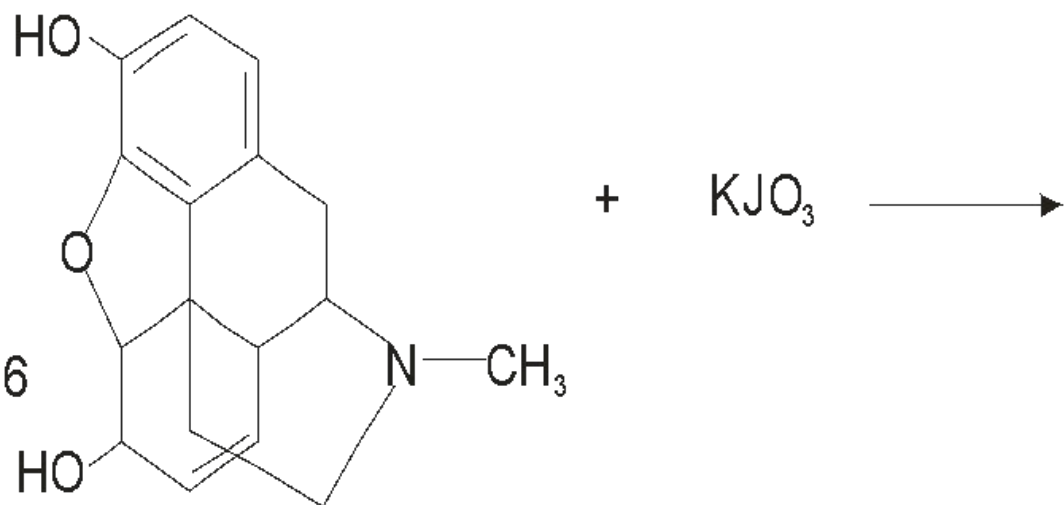
- К исследуемому веществу прибавляют несколько капель раствора **гексацианоферрата (III) калия** (50 мг на 10 мл воды), к которому предварительно прибавлена 1 капля 1% раствора **хлорида железа (III)**- сразу появляется **синяя** окраска. (образование Берлинской лазури).

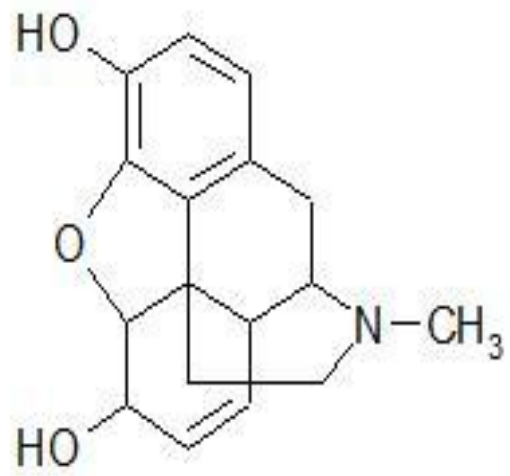
3.8.6.1.1.4. Реакция с калия гексациано-(III) ферратом и железа (III) хлоридом



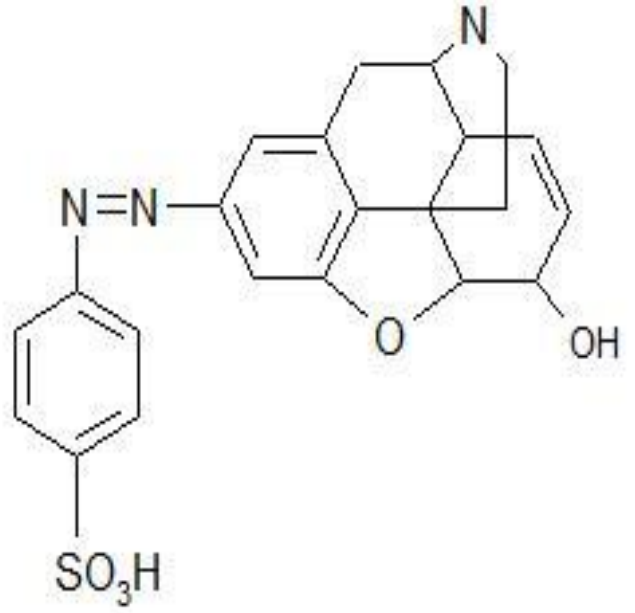
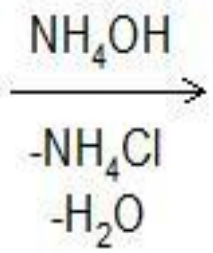
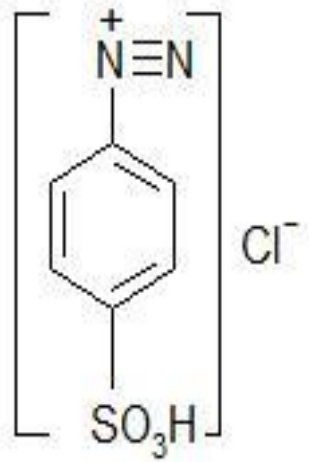
- При взбалтывании раствора **морфина**, слабо подкисленного **серной кислотой**, с раствором **иодноватой кислоты** или **раствором иодата калия (KIO_3)**, не содержащего иодидов, выделяется свободный **йод**, который при взбалтывании с **хлороформом переходит в хлороформный слой**, окрашивая его в **фиолетовый цвет**.

3.8.6.1.1.3. Реакция с йодноватой кислотой



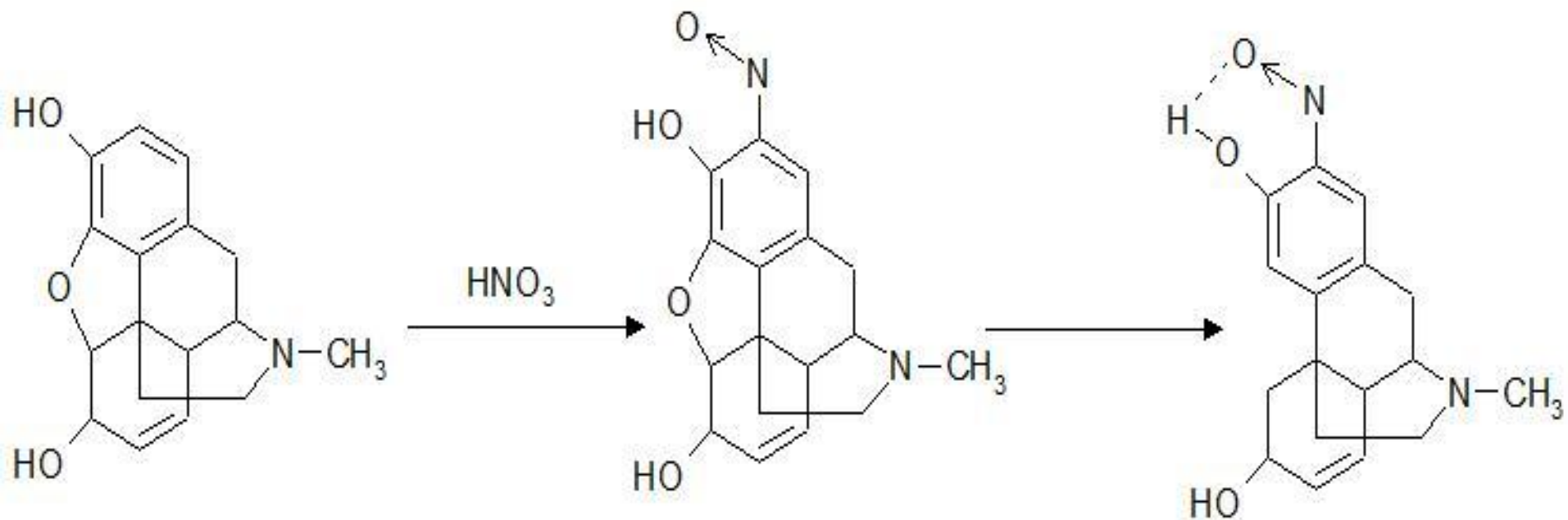


+



Реакция морфина с кислотой азотной концентрированной приводит к образованию внутримолекулярного хелата

оранжево-красного цвета



Микрористаллоскопические реакции

1. Реакция с раствором кадмия йодида (**морфин**, **кодеин**).

При наличии **морфина** наблюдают быстрое выделение **белого осадка**, состоящего из **бесцветных игл, собранных в пучки**.

Открываемый минимум 2,5 мкг.

- При наличии **кодеина** через 10-20 мин наблюдают **призматические кристаллы, одиночные и собранные в сростки**.

Открываемый минимум 13 мкг.

2. Реакция с ртути (II) хлорида (морфин, кодеин, этилморфин).

- При наличии **морфина** через 3-5 мин. под микроскопом наблюдают **сростки из бесцветных игольчатых кристаллов в виде пучков.**
- При наличии **кодеина** наблюдают **бесцветные игольчатые кристаллы и пластинки.**
- При наличии **этилморфина** наблюдают **бесцветные тонкие призматические кристаллы.**

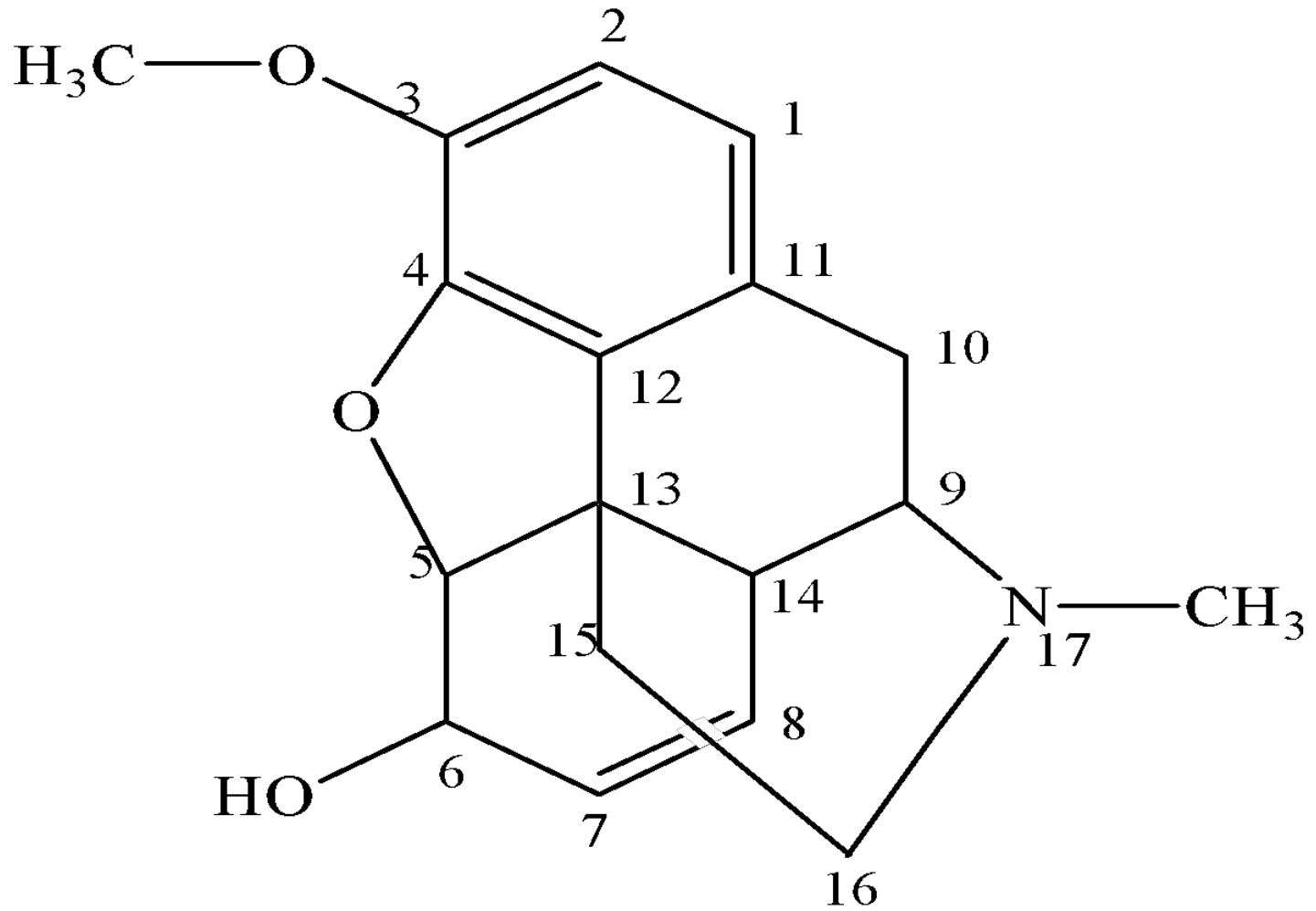
Кодеин (основание)

- **Температура плавления** 154-158 °С
- **Растворимость**
 - Вода 1:120 1:120 (гор.)
 - Этанол 1:2
 - Хлороформ 1:0,5
 - Диэтиловый эфир 1:50

Фосфат

- **Температура плавления** 0С
- **Растворимость**
 - Вода 1:4
 - Этанол 1:450
 - Хлороформ не растворим
 - Диэтиловый эфир не растворим

КОДЕИН



Кодеин

- **Качественные реакции**
- Либермана - черный
- Манделина - зеленая, переходящая в синюю
- Фреде - синяя, затем зеленая
- Хлорид железа (III) - синяя
- Эрдмана - нет окраски, при нагревании синяя
- Арсенат калия - синяя
- Азотная кислота (конц.) - желтый
- Марки - фиолетовый

- **УФ-спектрометрия**

имеет максимумы в водном растворе 285 нм

- **ИК-спектрометрия**

характерные значения пиков поглощения 1052, 1500, 1111, 793, 934

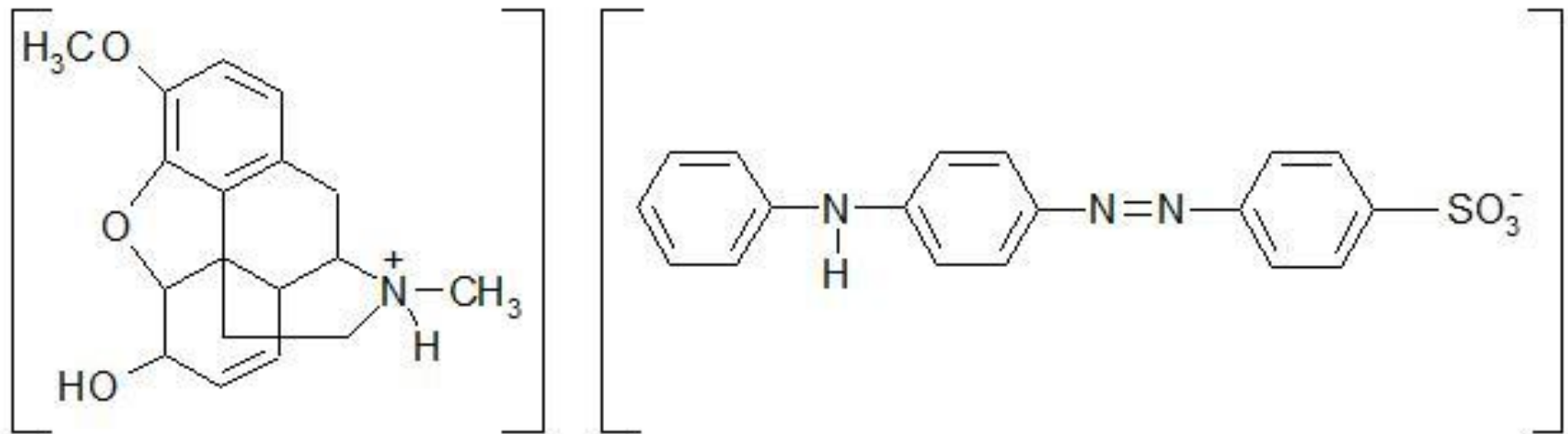
- **Масс спектрометрия** $m/z = 299, 42, 162, 124, 59, 300, 69$

- **ТСХ**

значения $R_f \cdot 100$ в системах:

- метанол-аммиак (100:1,5) 33 (Siluf.)
- бензол-этанол-триэтиламин (диэтиламин) (9:1:1) 46 (Сорбф.); 34 (Силуфол)
- гексан-хлороформ-диэтиламин (9:9:4) 17 (Сорбф.); 16 (Силуфол)
- **Проявление:** 1) Реактивом Драгендорфа - **оранжевое**; 2) Реактивом **Марки** - **фиолетовое** окрашивание.

**С кислотными красителями образует ионные ассоциаты
(фотоколориметрия)**



Фиолетово-красный раствор

Дополнительные сведения

- **Реакция с сахаром в присутствии серной кислоты.** Несколько миллиграммов **кодеина** растирают с сахаром и нагревают смесь с **серной** кислотой, появляется **красная** окраска..
- В отличии от **морфина**, **кодеин** экстрагируется **диэтиловым эфиром** из щелочного раствора.
- **Выделение.** Выделение кодеина проводят из **щелочных** растворов органическими растворителями. **Максимальная** экстракция при **pH=8,0-8,5**.

- **Не дает** реакции образования **берлинской лазури**, обнаружения **йода**, **железа (III) хлоридом**, образование **азокрасителя**.

Героин

Синонимы: **Диацетилморфин.**

Свойства: **Основание**

- **Температура плавления 170 °С**

- **Растворимость**

Вода 1:1700

Этанол 1:31

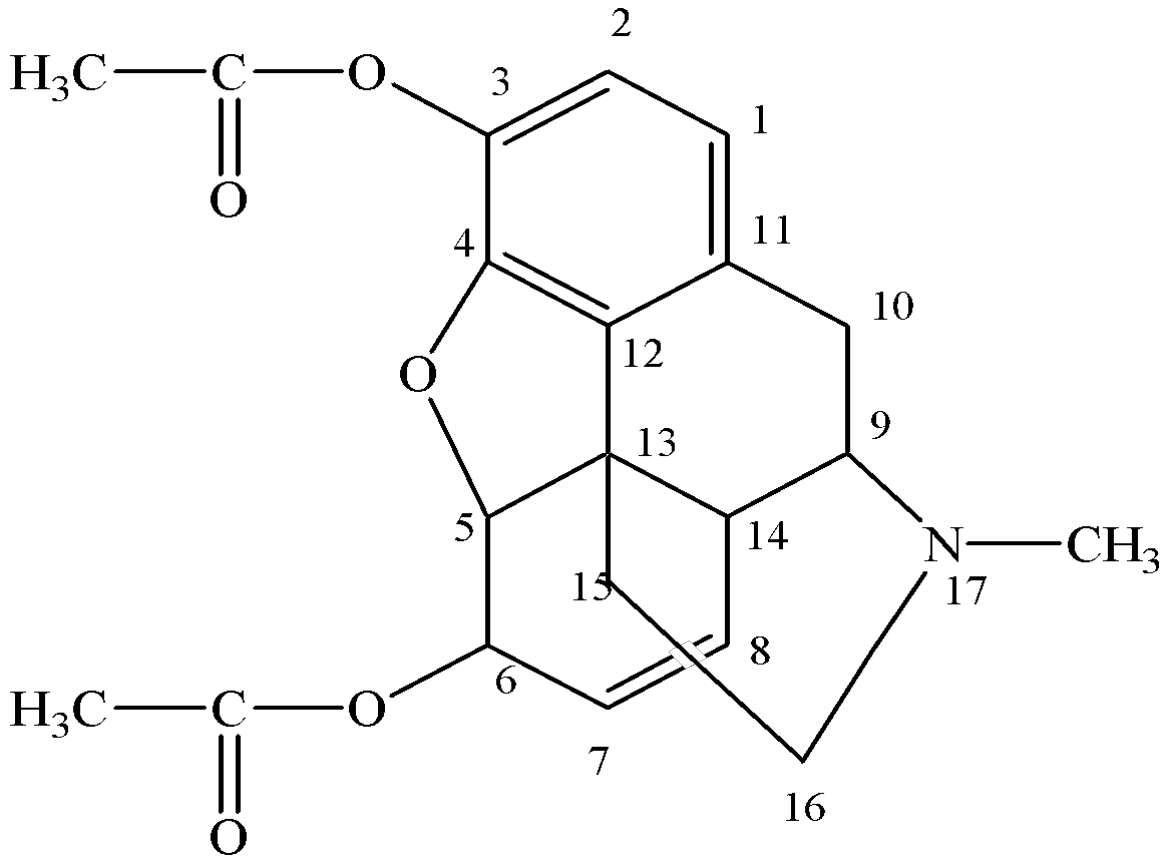
Хлороформ 1:1,5

Глицерин 1:100

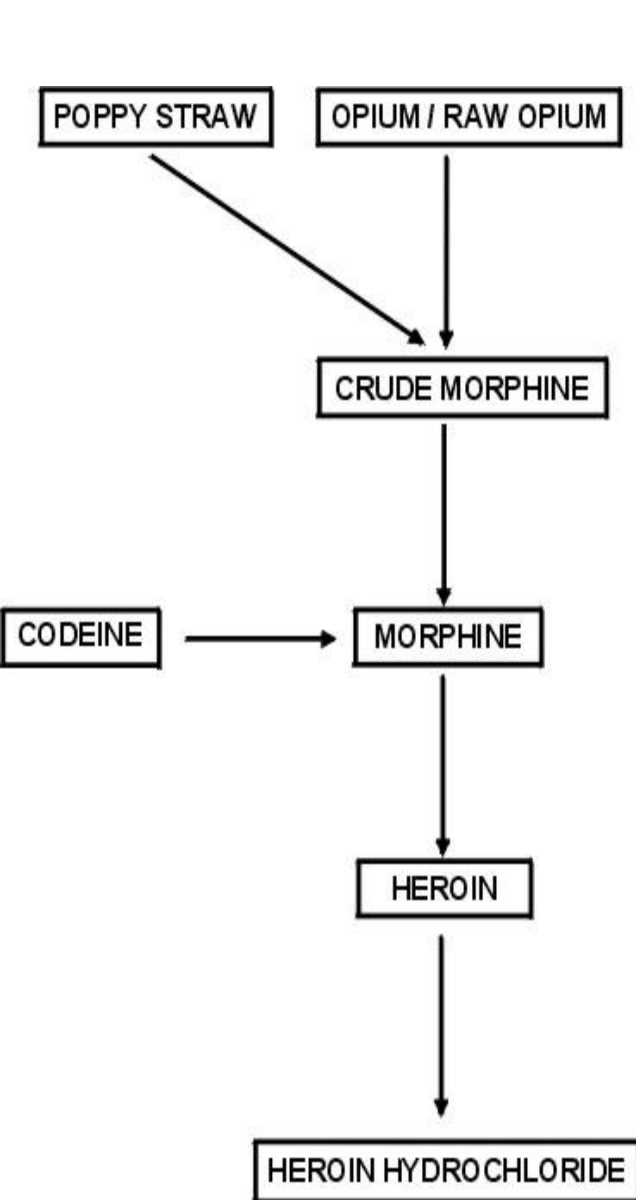
Диэтиловый эфир 1:100

ГЕРОИН

1



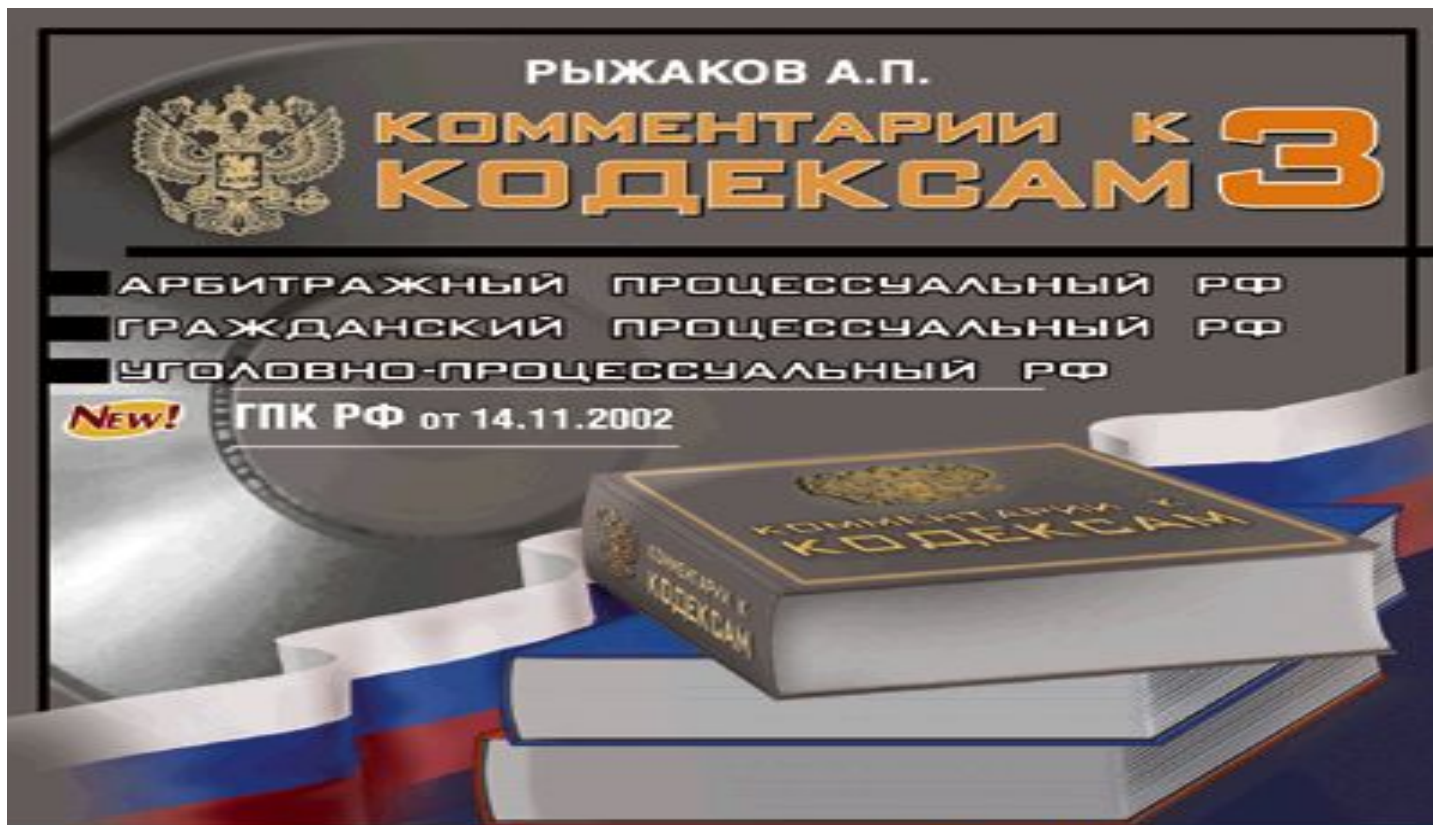
СИНТЕЗ ГЕРОИНА



10 кг опия + гашеная известь (lime) + вода (40 л)

- осадок (основание морфина) около 1 кг фильтруют и сушат.
- для очистки добавляют хлорид аммония или соляную кислоту и активированный уголь (стадия иногда пропускается)
- основание морфина или его соль кипятят с уксусным ангидридом или ацетилхлоридом
- добавляют карбонат натрия или кальция для осаждения основания героина
- очистка основания героина путем растворения в растворителях, добавления активированного угля и фильтрования
- раствор в ацетоне (хлороформе, эфире, этаноле) обрабатывают соляной кислотой до полного выпадения осадка соли героина

- **Перед тем, как пытаться сотворить что-либо подобное криминалу, почитай УК РК.**



Качественные реакции

- Либермана - черный
Манделина - голубой, переходящее в
зеленый
Марки - фиолетовый

- **УФ-спектрометрия**

имеет максимумы в кислых растворах 279 нм, в щелочных растворах - 299 нм

- **ИК-спектрометрия**

характерные значения пиков поглощения 1245, 1764, 1178, 1215, 1736

- **Масс спектрометрия** $m/z = 327, 43, 369, 268, 310, 42, 215, 204$

- **ТСХ**

значения $R_f \cdot 100$ в системах:

этилацетат-метанол-аммиак(85:10:5)44 (Сил.Г)

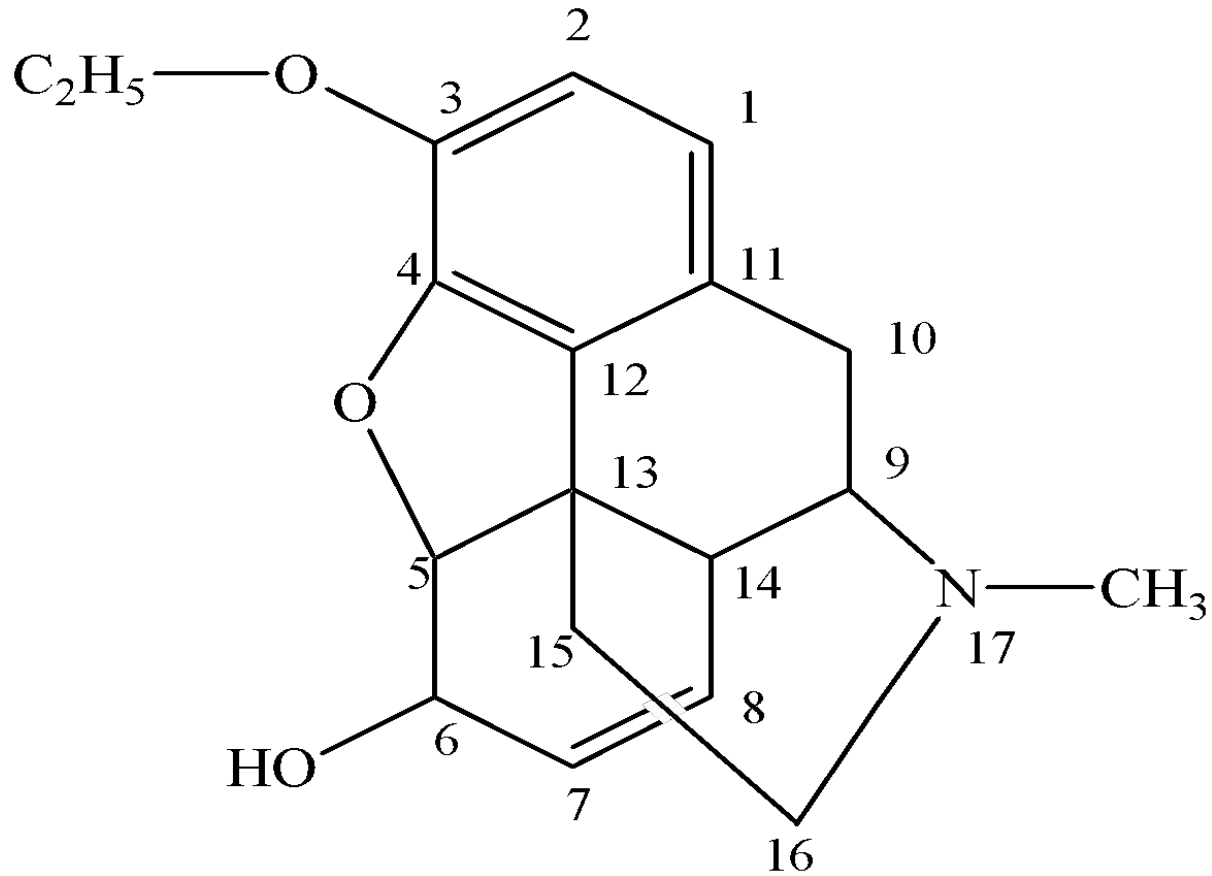
метанол-аммиак (100:1,5); 67 (Сил.Г)

гексан-хлороформ-диэтиламин (9:1:1) 44 (Сорбф.); 43(Сил.)

- **Проявление:** 1) Реактивом Драгендорфа- оранжевое; 2) Реактивом Марки - фиолетовое окрашивание, Манделина - красно-фиолетовое, конц. азотная кислота - желтое окрашивание, переходящее в светло-зеленое.

ЭТИЛМОРФИН

• 1



Дионин

Синонимы: **Этилморфин.**

Химическое название: **3-0-этилморфин**

Свойства:

Основание		Гидрохлорид	
Темп. плавления	86-91 °С	Темп. плавления	122-124 °С (разл.)
Растворимость		Растворимость	
Вода	1:1700	Вода	растворим
Этанол	хор. растворим	Этанол	растворим
Хлороформ	хор. растворим	Хлороформ	нерастворим
Диэтиловый эфир	растворим	Диэтиловый эфир	нерастворим

Качественные реакции

- Фреде- Зеленый
Манделина - красная
Азотная кислота (конц.) - Зеленовато-
желтая
Марки - коричневая, затем сине-
фиолетовая

- **УФ-спектрометрия** имеет максимумы в кислых растворах 279 нм, в щелочных растворах - 299 нм
- **ИК-спектрометрия**
характерные значения пиков поглощения 1245, 1764, 1178, 1215, 1736
- **Масс спектрометрия** $m/z = 327, 43, 369, 268, 310, 42, 215, 204$
- **ТСХ**
значения $R_f \cdot 100$ в системах:
 - этилацетат-метанол-аммиак (85:10:5) 44 (Сил.Г)
 - метанол-аммиак (100:1,5) 47 (Merk); 67(Сил.Г)
- Проявление: 1) Реактивом **Драгендорфа**-**оранжевое**;
2) Реактивом **Марки** - **желтое**, переходящее в **фиолетовое**, а затем в черное окрашивание,
Манделина - **красно-фиолетовое**, конц. азотная кислота - **желтое** окрашивание, переходящее в **светло-зеленое**.

