

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

**ЖУРНАЛ
АНАЛИТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ**

(ОТДЕЛЬНЫЙ ОТТИСК)

МОСКВА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 543.8:547.435

ОКСИДИМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ, ОСНОВАННОЕ НА РЕАКЦИИ N-ОКСИДИРОВАНИЯ ПЕРОКСИКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

© 1999 г. Н. Е. Блажеевский*, А. И. Баталов**

* Украинская фармацевтическая академия
310002 Украина, Харьков, ул. Пушкинская, 53

** Харьковский военный университет, факультет войск радиационной,
химической и биологической защиты
310043 Украина, Харьков, пл. Свободы, 6

Поступила в редакцию 23.05.97 г., после доработки 06.10.9. г.

Предложен новый оксидиметрический метод количественного определения алкалоидов, основанный на реакции N-оксидирования с использованием алифатических дипероксидикарбоновых кислот в качестве аналитического реагента.

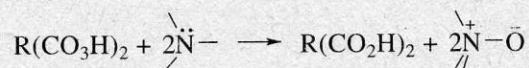
Алкалоиды чаще всего входят в состав лекарственных препаратов в комбинации с другими лекарственными и вспомогательными веществами [1]. Их определение в присутствии других компонентов лекарств обычными химическими методами весьма трудоемко и длительно. Ряд сопутствующих веществ мешает определению, вследствие чего требуется предварительное выделение алкалоидов из анализируемых лекарственных препаратов [2], либо комбинированное использование нескольких аналитических методов, что снижает точность получаемых результатов [2, 3]. Так, в частности, определяют кодеин в порошках с гидрокарбонатом натрия и галогенводородные соли алкалоидов в глазных каплях, содержащих борную кислоту и галогениды щелочных металлов [2, 3].

В настоящей статье описан новый косвенный метод оксидиметрического титрования, позволяющий определять алкалоиды как индивидуально, так и в смеси с другими веществами в многокомпонентных лекарственных препаратах без предварительного разделения ингредиентов.

Предлагаемый метод основан на реакции окисления алкалоида избытком дипероксидикарбоновой кислоты (ДПК) в водной среде с последующим определением израсходованной в реакции ДПК иодометрическим методом.

Нами впервые найдено, что реакция N-оксидирования третичного азота алкалоидов перокси-карбонными кислотами в слабощелочной среде протекает количественно и достаточно быстро при обычных условиях. N-оксидирование большинства алкалоидов завершается полностью в

течение 5–15 мин. Указанные превращения могут быть представлены схемой:

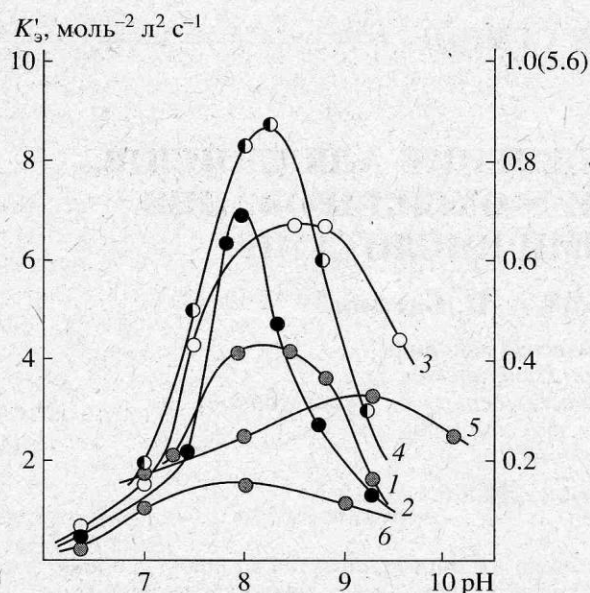


Метод пригоден для определения всех алкалоидов, содержащих третичный атом азота с pK_a 7.5–9.8.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Для приготовления исследуемых растворов использовали алкалоиды в виде свободных оснований или солей фармакопейной чистоты, концентрацию которых устанавливали потенциометрическим титрованием 0.02 М раствором нитрата серебра с применением хлоридселективного электрода ОР-94-17 и электрода сравнения ОР-08200 фирмы "РАДЕЛКИС" (Венгрия), либо методом кислотно-основного титрования [3, 4].

В качестве реагента использовали дипероксиадипиновую и дипероксиазелаиновую кислоты, которые получали по методике [5]. Их выбор обусловлен удовлетворительной растворимостью и стабильностью в водных растворах. Препараты диперокси-кислот, содержащие 90–95% активного вещества, хранили при +5°C. В таких условиях диперокси-кислоты теряют не более 1% активного вещества в течение 2–3 мес. Навеску диперокси-кислоты растворяли в нескольких миллилитрах этанола и разбавляли водой в мерной колбе. Использовали свежеприготовленные 0.005–0.02 М растворы диперокси-кислот, концентрацию которых устанавливали иодометрически, используя 0.01–0.02 М растворы тиосульфата на-



Зависимость от pH эффективной константы K'_3 ($K'_3 = K_3/c_{TA}$) скорости окисления алкалоидов дипероксиадипиновой кислотой.

Алкалоиды: 1 — этилморфин; 2 — кодеин; 3 — кокаин; 4 — стрихнин; 5 — атропин; 6 — папаверин; $c_{ДПАК} = 2.0 \times 10^{-3}$ М.

трия. Объем титранта измеряли микробюреткой емкостью 10 мл.

Для поддержания необходимого pH при изучении кинетики реакций применяли буферные растворы на основе 0.1 М KH_2PO_4 , 0.1 М K_2HPO_4 , а также 0.05 М $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7$. Буферный раствор с pH 8.0 готовили смешиванием 45.0 мл 0.1 М KH_2PO_4 , 405 мл воды и 550 мл 0.05 М буры.

Использовали реагенты х. ч., ч. д. а. и бидистиллят. Опыты проводили при комнатной температуре. Концентрацию дипероксикислоты по мере ее расходования в реакции с алкалоидами контролировали иодометрическим методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для выбора условий анализа исследовали скорость взаимодействия ДПК с различными алкалоидами в зависимости от pH среды. Установлено, что на 1 моль алкалоида расходуется 0.5 моль ДПК. Продуктами реакции во всех случаях являются соответствующие N-оксиды алкалоидов и дикарбоновые кислоты. Стехиометрия реакции ДПК с исследуемыми алкалоидами при pH 5–10 сохраняется вплоть до 100%-ной конверсии, т.е. взаимодействие N-оксидов алкалоидов в побочной реакции с дипероксикислотой не наблюдается. Зависимость скорости окисления алкалоидов от pH имеет вид кривых с максимумом, соответствующим pK_a их солевых форм (рисунок). Такой характер зависимости обусловлен равновесным превращением солевой формы алкалоидов в их реакционноспособную — основную, а молекул дипероксикислоты, напротив, — в их нереакционноспособные — анионные. Более высокая скорость окисления алкалоидов с большими значениями pK_a в щелочной среде объясняется, в частности, их гораздо большей нуклеофильностью по отношению к акцептору электронов — алкильному кислороду группы —O—O— пероксикислоты [6]. Уменьшение скорости окисления алкалоидов в щелочной среде связано со значительным понижением окислительно-восстановительного потенциала дипероксикислот при увеличении pH [7].

Оптимальные значения pH среды и время количественного взаимодействия алкалоидов с ДПК приведены в табл. 1. Время взаимодействия исследованных алкалоидов с ДПК минимально для стрихнина и составляет не более 5 мин. Сильноосновные алкалоиды, такие, как атропин (pK_a 9.7), либо слабоосновные — папаверин (pK_a 6.4), окисляются значительно медленнее, что в последнем случае вовсе не позволяет использовать данную реакцию в анализе.

Таблица 1. Оптимальные условия определения алкалоидов и их солей по реакции с дипероксиадипиновой и дипероксиазелаиновой кислотой

Соединение	pK_a [8]	pH		Время количественного взаимодействия, мин
		Дипероксиадипиновая кислота	Дипероксиазелаиновая кислота	
Стрихнин	8.0	8.3	8.5	5
Морфин	8.0	8.3	8.5	5
Кодеин	8.2	8.0	8.5	5
Хинин	8.0	8.0	8.5	5
Кокаин	8.6	8.7	9.0	15
Этилморфин	8.2	8.0	8.5	15
✓ Атропин	9.7	9.2	9.5	55
Папаверин	6.4	8.0	8.0	>60

На основании проведенных исследований разработаны методики определения алкалоидов в виде свободных оснований или их солей, а также методики анализа ряда коммерческих лекарственных многокомпонентных препаратов на их основе, содержащие в качестве ингредиентов другие лекарственные и вспомогательные вещества [1, 3] (см. состав смесей 1–6).

Смесь 1	
Кодеина фосфат	0.015 г
Натрия гидрокарбоната	0.3 г
Смесь 2	
Кодеина	0.015 г
Натрия гидрокарбоната	0.3 г
Смесь 3	
Этилморфина гидрохлорид	0.1 г
Натрия хлорида	0.075 г
Воды дистиллированной	10.0 мл
Смесь 4	
Хинина гидрохлорид	0.05 г
Натрия хлорида	0.09 г
Воды дистиллированной	10.0 мл
Смесь 5	
Атропина сульфат	0.025 г
Натрия хлорида	0.088 г
Воды дистиллированной	10.0 мл
Смесь 6	
Атропина сульфат 1%	10.0 г
Кислота борная	0.2 г

Результаты определений представлены в табл. 2. Они свидетельствуют о том, что такие ингредиенты основного и кислотного характера как гидрокарбонат натрия, соляная, серная, фосфорная и борная кислоты, а также хлориды натрия и кальция в количествах, регламентируемых прописями, не оказывают заметного влияния на результаты определения алкалоидов.

Методика определения кодеина. Точно взвешенную лекарственную форму количественно

растворяют в 20 мл дистиллированной воды. Отбирают пипеткой 10.0 мл полученного раствора и помещают в коническую колбу емкостью 50 мл, добавляют 2.5 мл 0.005 М раствора дипероксиазелаиновой кислоты, перемешивают и оставляют на время, необходимое для завершения реакции (см. табл. 1). Затем раствор подкисляют 2 мл ледяной уксусной кислоты, добавляют 2 мл 5%-ного раствора иодида калия и титруют освободившийся иод 0.02 М раствором серноватистокислого натрия в присутствии крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт: в коническую колбу помещают 10 мл дистиллированной воды и далее поступают как указано выше. Содержание алкалоида эквивалентно количеству пероксикислоты, израсходованного на его окисление.

Методика определения этилморфина, хинина и атропина. К измеренному микробюреткой 0.5–1.0 мл исследуемого раствора прибавляют с помощью градуированной пипетки 0.005 М раствор дипероксиадипиновой кислоты из расчета 50%-ного избытка по отношению к количеству определяемого алкалоида, 20 мл буферного раствора с pH 8.0 (в случае определения атропина используют 0.05 М раствор буры), перемешивают и оставляют на время, необходимое для завершения реакции (см. табл. 1). Затем прибавляют 1 мл 5%-ного раствора серной кислоты, 2 мл 5%-ного раствора иодида калия и выделившийся иод титруют 0.02 М раствором серноватистокислого натрия в присутствии крахмала. После этого проводят контрольный опыт с тем же количеством дипероксиадипиновой кислоты в аналогичных условиях. Содержание алкалоида соответствует количеству дипероксикислоты, израсходованной на его окисление.

Предлагаемый метод выгодно отличается от известных тем, что позволяет избирательно определять десятые доли миллиграмма алкалоидов в лекарственных препаратах в присутствии остальных компонентов с удовлетворительной точностью. Он не сопровождается заметной систематической погрешностью, характерной для иодометрических определений, поскольку определение ДПК проводится в слабокислой среде. Кроме того метод прост и экспрессен. Нижняя граница опре-

Таблица 2. Результаты определения алкалоидов в лекарственных формах ($n = 5$, $P = 0.95$)

Определяемое вещество	Взято, мг	Найдено, мг $x \pm \delta$	s_r
Кодеин (смесь 1)	7.50	7.50 ± 0.03	0.003
Кодеин (смесь 2)	7.53	7.52 ± 0.02	0.003
Этилморфина гидрохлорид (смесь 3)	5.12	5.12 ± 0.03	0.006
Хинина гидрохлорид (смесь 4)	2.61	2.62 ± 0.02	0.008
Атропина сульфат (смесь 5)	2.50	2.52 ± 0.02	0.01
Атропина сульфат (смесь 6)	5.07	5.08 ± 0.03	0.006

деляемых содержаний кодеина, этилморфина, хинина и атропина в виде их солей равна 0.05–0.1 мг, что на порядок ниже, чем в известных методах [1–3].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Маиковский М.Д.* Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей: В 2-х частях. 9-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 1984. Ч. 1. 624 с.
2. *Полюдек-Фабини Р., Бейрих Т.* Органический анализ: Пер. с нем Л.: Химия, 1981. 622 с.
3. Методы анализа лекарств / Максютин Н.П., Каган Ф.Е., Кириченко Л.А., Митченко Ф.А. К.: Здоров'я, 1984. 224 с.
4. Справочное руководство по применению ионселективных электродов / Под ред. Петрухина О.М. М.: Мир, 1986. 231 с.
5. *Parker W.E., Witnauer L.P., Swern D.* // J. Amer. Chem. Soc. 1957. V. 79. P. 1929.
6. *Терней А.* Современная органическая химия. М.: Мир, 1981. 205 с.
7. *Блажеевский Н.Е., Зинчук В.К.* // Вестн. Львов. ун-та. Сер. хим. 1987. Вып. 28. С. 59.
8. *Clarke's isolation and identification of drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material.* London: The pharmaceutical press, 1986. 1200 p.

Oxidimetric Determination of Alkaloids Based on the N-Oxidation Reaction with Peroxycarboxylic Acids

N. E. Blazheevskii* and A. I. Batalov**

* *Ukrainian Pharmaceutical Academy, ul. Pushkinskaya 53, Kharkov, 310002 Ukraine*

** *Kharkov Military University, pl. Svobody 6, Kharkov, 310043 Ukraine*

A new oxidimetric procedure for the quantitative determination of alkaloids was proposed. The procedure is based on the N-oxidation reaction using aliphatic diperoxydicarboxylic acids as analytical reagents.