

OSCILOGRAFICKO-POLAROGRAFICKÉ STANOVENIE CHINÍNŮVÝCH ALKALOIDOV (I)

L. MOLNÁR, K. MOLNÁROVÁ

Oddelenie farmaceutickej chémie a biochémie Chemického ústavu Slovenskej
akadémie vied v Bratislave

Polarografickým chovaním chinínových alkaloidov sa ako prví zaoberali Uffellie [1], Kirkpatrick [2] a Šantavý [3]. Dokázalo sa, že redukcia prebieha na chinolínovom jadre a nie na dvojitej väzbe bočného vinylového reťazca. Na základe týchto poznatkov pokúsili sme sa o oscilograficko-polarografické stanovenie alkaloidov s chinolínovým jadrom. Touto problematikou sa prvý zapodieval Kalvoda [4]. Parrák [5] kvalitatívne opísal oscilografické chovanie chinínu, chinidínu, cinchonínu a cinchonidínu v Britton-Robinsonovom tlmivom roztoku. Jeden z nás [6] podal stručnú zprávu o chovaní týchto látok, pričom ako elektrolyt sa použil 1 N-LiOH a 1 N-NH₄Cl. V tejto práci sa chceme zamerať na možnosti rozlíšenia chinínových alkaloidov vedľa seba.

Pokusy sme rozšírili aj na oscilograficko-polarografické stanovenie esterov chinínu, ako je euchinín, aristochín, ďalej na deriváty kupreínu, ako je optochín, eukupín, vuzín, a napokon na toxíny chinínu. Pri kvantitatívnom stanovení sme používali Kalvodovu metodiku [7, 8] v našej modifikácii pre dvojkanálový oscilograf [9]. Základným elektrolytom boli nie tlmivé roztoky, ale len najjednoduchšie elektrolyty, napr. 1 N-LiOH, 1 N-NaOH, 1 N-LiCl a 1 N-NH₄Cl.

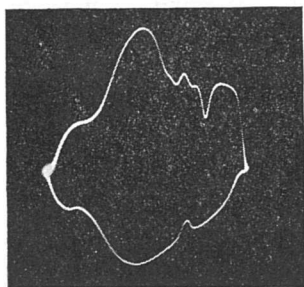
Experimentálna časť

Pracovalo sa na dvojkanálovom oscilografe Siemens-Halske Zwönitz 2KO 721 pomocou oscilografického adaptéra vlastnej konštrukcie [9]. Použitá kapilára mala vnútorný otvor \varnothing 0,04 mm a dĺžku 25 cm. Hodnoty prúdu a zosilnenia sú udané pri oscilogramoch jednotlivých látok. Ako elektrolytickú nádobku sme upotrebili Heyrovského nádobku na analýzu plynov. Používali sme Heyrovského typ prúdovej elektródy.

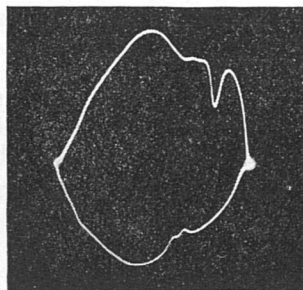
Depolarizačné potenciály sme merali nami navrhnutou metódou [7]. Namerané potenciály sú vyjadrené napätím depolarizácie vo voltoch v potenciálovom rozsahu 0 až $-1,8$ V s presnosťou $\pm 0,02$ V. Tieto hodnoty majú len orientačný význam a udávajú vzájomnú polohu jednotlivých zárezov.

Ako štandardné látky sme používali chininum sulfuricum, cinchoninum sulfuricum, chinidinum sulfuricum, cinchonidinum sulfuricum, chinotoxinum hydrochloricum, cinchotoxinum oxalicum, hydrochininum hydrochloricum, aristochininum basicum, optochininum basicum, vuzinum bhydrochloricum, eucupinum basicum (od firmy Verein. Chinin Fabrik Zimmer & Co., Mannheim), chininum hydrochloricum a euchininum (od firmy Merck, Darmstadt). Z týchto látok sa pripravili roztoky o koncentrácii $5 \cdot 10^{-3}$ M. Látky rozpustné vo vode sa rozpúšťali v redestilovanej vode na vodnom kúpeli, bázy sa rozpúšťali v 0,1 N-H₂SO₄ a doplnili sa vodou.

Keďže chinín a chinidín sú izoméry, ktoré sa chemicky navzájom líšia len priestorovým usporiadaním, na kvapkovej elektróde dávajú rovnaké oscilogramy [9]. V 1 N-LiCl na slučke sú 3 zárezy (oscilogram 1), z ktorých jeden pri $-1,35$ V je dobre definovaný a hlboký, ďalšie dva pri $-1,1$ V a $-1,26$ V sú dobre definované, ale menšie. Dobre vyvinutý anodický zárez leží pri $1,19$ V. V alkalickom prostredí sa získa jeden hlboký dobre definovaný zárez. V 1 N-NaOH katodický zárez leží pri $-1,31$ V a anodický, ktorý je menej vyvinutý, pri $1,0$ V (oscilogram 2). V 1 N-LiOH zárezy nie sú dobre vyvinuté. V kyslom prostredí zárezy ležia pri značne negatívnom potenciáli, napr. v 1 N- H_2SO_4 pri $-1,62$ V. Charakteristický zárez sa prejaví len pri vyšších koncentráciách. V 1 N-HCl vzhľadom na negatívny depolarizačný potenciál sa zárez nejaví.



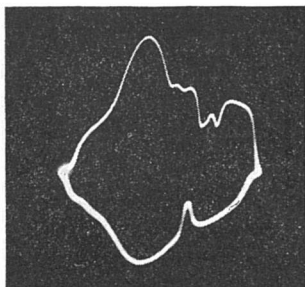
Oscilogram 1.



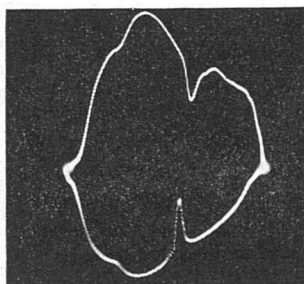
Oscilogram 2.

Oscilogram 1. $1,6 \cdot 10^{-5}$ M chinínu v 1 N-LiCl elektrolyte. Prúd 0,2 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

Oscilogram 2. $1,4 \cdot 10^{-5}$ M chinínu v 1 N-NaOH elektrolyte. Prúd 0,3 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.



Oscilogram 3.



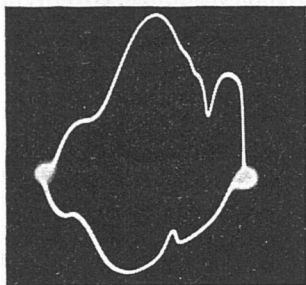
Oscilogram 4.

Oscilogram 3. $1,5 \cdot 10^{-5}$ M cinchonidínu v 1 N-LiCl elektrolyte. Prúd 0,2 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

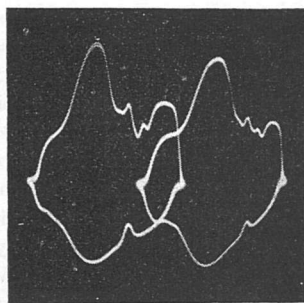
Oscilogram 4. $1,5 \cdot 10^{-5}$ M cinchonidínu v 1 N-NaOH elektrolyte. Prúd 0,3 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

Cinchonín a cinchonidín v 1 N-LiCl dávajú podobné oscilogramy. Tieto sa od chinínového líšia tým, že zo získaných troch zárezov práve stredný pri $-1,24$ V je definovaný a hlboký, kým druhé dva pri $-0,95$ V a pri $-1,4$ V sú dobre vyvinuté, ale menej hlboké (oscilogram 3). Anodický zárez je vyvinutý pri $1,2$ V. V 1 N-NaOH katodický zárez leží pri $-1,24$ V, zatiaľ čo anodický pri $1,18$ V (oscilogram 4).

Chinín a cinchonidín alebo cinchonín sa môžu vedľa seba dobre rozlišovať na kvapkovej elektróde v 1 N-LiCl alebo v 1 N-NaOH elektrolyte. V chiníne možno zistiť najmenej 1 % chinidínu alebo cinchonidínu na základe toho, že v 1 N-LiCl elektrolyte poloha hlbokých zárezov sa navzájom líši. Ak máme za úlohu zistiť malé množstvá jednej zložky v druhej látke, premietneme oscilogramy skúmanej a štandardnej látky na tienidlo dvojkanálového oscilografu [9], čím môžeme bezpečne urobiť kvalitatívnu analýzu (oscilogram 6).



Oscilogram 5.



Oscilogram 6.

Oscilogram 5. $2,0 \cdot 10^{-5}$ M euchinínu v 1 N-LiCl elektrolyte. Prúd 0,2 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

Oscilogram 6. $1,5 \cdot 10^{-5}$ M chinínu vľavo a $1,5 \cdot 10^{-5}$ M cinchonínu vpravo v 1 N-LiCl. Prúd 0,2—0,2 A, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

Na prúdovej elektróde chinín, chinidín, cinchonín a cinchonidín dávajú len jeden hlboký zárez v 1 N-LiCl pri potenciáli $-1,19$ V a v 1 N-NaOH pri $-1,20$ V. Chinínové deriváty nemožno teda na prúdovej elektróde rozlíšiť.

Hydrochinín, ktorý sa od chinínu chemicky líši len tým, že bočný vinylový reťazec je tu nasýtený, v 1 N-LiCl elektrolyte dáva ten istý oscilogram ako chinín. To je tiež dôkazom toho, že redukcia prebieha v chinolínovom jadre a nie na dvojitej väzbe bočného reťazca. V prostredí 1 N-NaOH dáva hydrochinín zložitý oscilogram. Slabé katodické zárezy ležia pri potenciáli $-1,03$ V a $-1,24$ V a hlboký zárez pri $-1,48$ V. Anodický zárez bol nameraný pri $1,24$ V. V kyslom elektrolyte v 1 N-H₂SO₄ dáva dva zárezy: jeden na katodickej vetve pri $-0,308$ V, druhý pri tom istom potenciáli ako chinín, t. j. pri $-1,63$ V. Anodický zárez leží pri $0,618$ V, pravda, prejavil sa len pri vyšších koncentráciách. Na prúdovej elektróde v alkalickom elektrolyte nedáva zárez, v 1 N-LiCl dáva len nedefinovaný lalok. V chiníne ho možno stanoviť v $1-1,5$ % koncentracii v 1 N-NaOH ako elektrolyte. Stanovenie možno urobiť aj v 1 N-H₂SO₄.

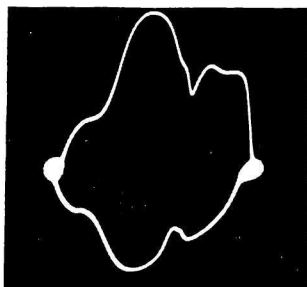
Z esterov chinínu euchinín a aristochín v 1 N-LiCl elektrolyte dávajú chinínu podobný oscilogram s dobre vyvinutým zárezom pri $-1,35$ V (oscilogram 5). V alkalickom prostredí

aristochín dáva podobné zárezy ako hydrochinín, pravda, tieto sa líšia od chinínu, v 1 N-NaOH získaný hlboký zárez leží pri $-1,48$ V, malý nevyvinutý zárez pri $-1,28$ V a lalok pri ca $-1,03$ V. Euchínin dáva lalok aj pri $-0,30$ V. Anodické zárezy obidvoch látok sa objavujú pri $1,24$ V a sú reverzibilné.

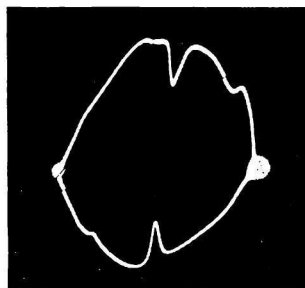
Veľmi charakteristické sú oscilogramy chinotoxínu a cinchotoxínu. Obidve látky dávajú na kvapkovej i na prúdovej elektróde dobre vyvinuté zárezy. V 1 N-LiCl hlboký katodický zárez je pri $-0,85$ V, anodický zárez pri $0,77$ V. alkalickom prostredí katodický zárez v 1 N-NaOH leží pri potenciáli $-1,03$ V, malý zárez pri $-1,2$ V. Anodický zárez je dokonale reverzibilný. V kyslom prostredí v 1 N- H_2SO_4 ako elektrolyte získame dva zárezy: Na katodickej vetve pri $-0,24$ V je hlboký zárez, ktorému odpovedá na anodickej vetve málo ireverzibilný definovaný zárez pri $0,19$ V. Druhý, málo definovaný katodický zárez leží pri $-0,88$ V. V 1 N-HCl elektrolyte sa zárezy neprejavujú. Chinotoxín a cinchotoxín už v malých stopách možno odkryť v chiníne. V 1 N-LiCl elektrolyte kvantitatívne so 4 % presnosťou sa dá dokázať až 0,5 % chinotoxínu. Aj 1 N-NaOH elektrolyt je vhodný a možno dokázať 0,4 % chinotoxínu v chiníne, čo je veľmi výhodné, lebo liekopisy zatiaľ nemajú dost citlivé a vhodné metodiky na zisťovanie chinotoxínu, ktorý je toxickým rozkladovým produktom chinínu. Oscilopolarograficky možno chinotoxín a cinchotoxín rýchlo zistiť. Na prúdovej elektróde sa chinotoxín a cinchotoxín v 1 N-LiOH i v 1 N-LiCl elektrolyte chovajú podobne ako na kvapkovej elektróde. Poskytujú dobre definované zárezy.

Z derivátov kupreínu optochín (etylidihydrokupreín) v 1 N-LiCl dáva podobný oscilogram ako chinín alebo hydrochinín. V alkalickom prostredí sa chová podobne ako hydrochinín, na katodickej vetve poskytuje 2 zárezy a jeden lalok a na anodickej vetve jeden hlboký zárez pri potenciáli $1,22$ V. Na prúdovej elektróde dáva jednodušší oscilogram.

Eukupín (izoamylidihydrokupreín) a vuzín (izooktyldihydrokupreín) v 1 N-LiCl elektrolyte na kvapkovej i na prúdovej elektróde poskytujú dobre definovaný zárez, a to na katodickej vetve pri $-1,25$ V, na anodickej vetve pri $1,1$ V (oscilogram 7 a 8). Eukupín je málo rozpustný vo vodných elektrolytoch, preto sa z roztoku vyzráža. Obidve tieto látky možno stanoviť len v malých koncentráciách. V 1 N-LiOH elektrolyte



Oscilogram 7.



Oscilogram 8.

Oscilogram 7. $9 \cdot 10^{-6}$ M eukupínu v 1 N-LiCl elektrolyte. Prúd 0,3 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

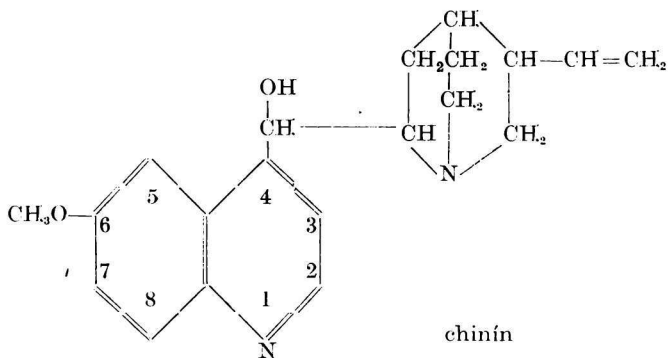
Oscilogram 8. $1,3 \cdot 10^{-5}$ M vuzínu v 1 N-LiOH elektrolyte. Prúd 0,3 mA, zosilnenie na polaroskope P 524 odpovedá hodnote 4.

pri $-1,05$ V dávajú dobre vyvinutý katodický zárez a malý lalok. Anodický zárez získaný pri $0,95$ V je hlboký.

V uvedených pokusoch definované a hlboké zárezy v 1 N-LiCl, 1 N-NaOH a 1 N-LiOH elektrolyte sa vôbec nemenia, ak z roztoku vypudíme kyslík 5–10 minútovým bublaním s medicínálnym dusíkom.

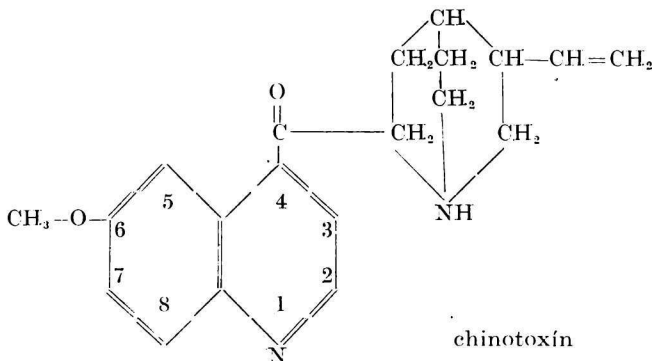
Diskusia

Chinínové deriváty vykazujú silnú oscilografickú aktivitu, čo umožňuje ich rýchle a bezpečné stanovenie. Pri kvalitatívnych stanoveniach za hranicu postrehu považujeme koncentráciu 10^{-4} molárnu v 1 N-LiCl, kým v alkalickom prostredí koncentráciu $2 \cdot 10^{-4}$ molárnu. Oscilografická polarografia týchto látok dáva veľmi pestré výsledky. Ich chovanie a aktivitu vôbec neovplyvňuje bočný vinylový reťazec na chinuklidínovom jadre:



Na depolarizačný potenciál pravdepodobne vplyva substituent na 6. uhlíku chinolínového jadra, čo pozorovať najmä v alkalickom elektrolyte.

Celkom odlišne sa chovajú chinotoxín a cinchotoxín, čoho samozrejmom príčinou je ketoskupina s konjugovanou dvojitou väzbou na 4. spojovacom uhlíku (1), ktorá vzniká po otvorení chinuklidínového jadra:



Tabuľka 1

Depolarizačné potenciály chinínových alkaloidov na kvapkovej elektróde

Alkaloid	v 1 N-NaOH elektrolyte				v 1 N-LiCl elektrolyte				v 1 N-H ₂ SO ₄ elektrolyte			
	1. zár. V	2. zár. V	3. zár. V	anod. zár. V	1. zár. V	2. zár. V	3. zár. V	anod. zár. V	1. zár. V	2. zár. V	3. zár. V	anod. zár. V
chinín	-1,31	—	—	1,0	-1,1	-1,26	-1,35	1,19	-1,62	—	—	
chinidín	-1,30	—	—	1,0	-1,1	-1,26	1,35	1,18	-1,62	—	—	0,6 0,6
cinchonín	-1,24	—	—	1,18	-0,95	-1,24	-1,4	1,2	-1,62	—	—	
cinchonidín	-1,23	—	—	1,18	-0,95	-1,25	-1,4	1,19	-1,62	—	—	
hydrochinín	-1,03	-1,24	-1,48	1,24	-1,1	-1,24	-1,35	1,22	-0,30	-1,63	—	0,61
aristochín	-1,28	-1,48	-1,03 (lalok)	1,24	-1,1	-1,26	-1,35	1,22	-1,41	-1,63	—	0,61
euchinín	-1,48	—	-1,03 (lalok)	1,24	-1,15	-1,26	-1,35	1,19	—	-1,62	—	
chinotoxín	-1,03	-1,2	—	1,03	-0,85	—	—	0,77	-0,24	-0,885	—	0,19
cinchotoxín	-1,03	-1,2	—	1,03	-0,85	—	—	0,77	-0,24	-0,885	—	0,19
optochín	-1,03	-1,24	-1,48	1,22	-1,1	-1,26	-1,35	1,19	—	-1,63	—	0,61
eukupín	-1,05	—	—	1,05	-1,25	—	—	1,1	—	-1,62	—	0,61
vuzín	-1,05	—	—	1,05	-1,25	—	—	1,1	—	-1,63	—	0,61

Poznámka: Potenciály sú vyjadrené vo voltoch. Potenciály vysádzané tučne odpovedajú hlbokému zárezu. Ľavý krajný bod krivky odpovedá potenciálu 0 V, pravý potenciálu -1,8 V.

Pozoruhodný je aj odlišný obraz oscilogramu chinínu a cinchonínu. Počet zárezov je rovnaký i poloha zárezov je podobná. Obidve látky sa líšia iba hĺbkou zárezov, čo natoľko ovplyvňuje ich oscilogramy, že ich možno úplne bezpečne rozlíšiť. Táto otázka nie je zatiaľ riešená a vyžaduje ešte teoretické vysvetlenie.

Na základe uvedených poznatkov pokúsili sme sa využiť definované zárezy na kvantitatívne stanovenie spomínaných látok. O výsledkoch budeme referovať v ďalšej práci.

Depolarizačné potenciály uvádzame v tab. 1.

Súhrn

Po sledovaní oscilograficko-polarografického chovania chinínových derivátov opísali sme oscilogramy chinínu, chinidínu, cinchonínu, cinchonidínu, euchinínu, aristochínu, hydrochinínu, optochínu, eukupínu, vuzínu, cinchotoxínu a chinotoxínu v 1 N-LiCl, 1 N-LiOH, 1 N-NaOH a v 1 N-H₂SO₄ ako elektrolytoch na kvapkovej a na prúdovej elektróde. Uvádame depolarizačné potenciály v uvedených elektrolytoch. Opisujeme možnosť rozlíšenia jednotlivých alkaloidov s chinolínovým jadrom vedľa seba.

Ďakujeme prof. dr. F. Šantavému a doc. dr. L. Zathureckému za ochotné poskytnutie niektorých substancií chinínových alkaloidov a dr. R. Kalvodovi za rady.

ОСЦИЛЛОГРАФИЧЕСКО-ПОЛЯРОГРАФИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХИНИНОВЫХ АЛКАЛОИДОВ (I)

Л. МОЛНАР, К. МОЛНАРОВА

Отделение фармацевтической химии и биохимии Химического института Словацкой Академии Наук в Братиславе

Выводы

Изучено осциллографическое поведение производных хинина и сняты осциллограммы хинина, хинидина, цинхонина, цинхонидина, эухинина, аристоксина, гидрохинина, оптохина, эуцупина, вузина, хинотоксина и цинхотоксина в 1 N-LiCl, 1 N-LiOH, 1 N-NaOH, 1 N-H₂SO₄ электролитах на капельном и струйчатом электродах. Определены деполаризационные потенциалы в приведенных электролитах. Описана возможность определения отдельных алкалоидов, имеющих в своей структуре кольцо хинолина, при их совместном присутствии.

Поступило в редакцию 24. 9. 1956 г.

OSZILLOGRAPHISCH-POLAROGRAPHISCHE BESTIMMUNG VON CHININ-ALKALOIDEN (I)

L. MOLNÁR, K. MOLNÁROVÁ

Abteilung für pharmazeutische Chemie und Biochemie des Chemischen Instituts an der Slowakischen Akademie der Wissenschaften in Bratislava

Zusammenfassung

Nach der Beobachtung des oszillo-polarographischen Verhaltens von Chininderivaten beschrieben die Autoren die Oszillogramme von Chinin, Chinidin, Cinchonin, Cinchonidin, Euchinin, Aristochin, Hydrochinin, Optochin, Eucupin, Vuzin, Cinchotoxin und Chinoxin in 1 *N*-LiCl, 1 *N*-LiOH, 1 *N*-NaOH, 1 *N*-H₂SO₄-Elektrolyten an der tropfende und an der strömende Elektrode. Es wurden die Depolarisationspotentiale in den angeführten Elektrolyten angeführt. Weiter wird die Möglichkeit der Unterscheidung der einzelnen Alkaloide mit einem Chinolinkern nebeneinander beschrieben.

In die Redaktion eingelangt den 24. 9. 1956

LITERATÚRA

1. Uffellie O. F., Diss. Univ. Groningen 141 (1945). — 2. Kirkpatrick H. F. W., *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 19, 127 (1946). — 3. Šantavý F., *Spisy Léč. fak. Masaryk. univ. Brno* 19, 29 (1945). — 4. Kalvoda R., *Čs. Farm.* 3, 124 (1954). — 5. Parrák V., *Čs. Farm.* 4, 337 (1955). — 6. Molnár L., *Acta chim. Acad. Sci. hung.* 9, (1956). Prednesená na I. maďarsko-československom polarografickomsjazde vo Vespríme 1955. — 7. Kalvoda R., Macků J., *Chem. Listy* 48, 378 (1954). — 8. Kalvoda R., *Chem. Listy* 49, 759 (1955). — 9. Molnár L., Molnárová K., *Chem. Zvesti* 10, 228 (1956).

Došlo do redakcie 24. 9. 1956