

Polarografické stanovenie substituovaných fenylmetylketónov

IVAN JEŽO, NORA ŠÁRPY a JOZEF TAMCHYŇA.

Polarografická analytika organických slúčenín nadobúda stále väčší význam pre mnohé svoje prednosti. Dnes sa snažíme o uskutočnenie polarografického stanovenia i tam, kde látka ako taká nejaví nijaký charakteristický efekt v priebehu polarografickej krivky a kde je teda potrebné nejakou štruktúrne-chemickou zmenou či substitúciou previesť ju kvantitatívne na látku novú, polarograficky merateľnú (6). Na problém tohto druhu narazili sme pri vyhľadávaní vhodnej analytickej metódy pre kvantitatívne stanovenie efedrínu.

Efedrín je jednou z mnohých organických slúčenín, ktorej analyticke stanovenie naráža na značné ťažkosti. Málo obsiahla literatúra, ktorá sa zapodieva analytickým stanovovaním efedrínu, udáva stanovenie kolorimetrické (1) na základe biuretovej reakcie, alkalimetrické (2), na základe tvorby jodoformu z efedrínu (3) a potom niektoré nepriame stanovenia podľa obsahu dusíka (4) alebo optickej otáčavosti. Pri čistých produktoch uvedené metódy celkom vyhovujú svojmu účelu. Ináč je tomu však, ak sa má stanoviť efedrín popri látkach iných, napr. v kombinovaných liečivách, a tu — prirodzene — stanovenie vyžaduje často namáhavé delenie, od ktorého je potom priamo závislá presnosť stanovenia.

Pre uvedený účel potrebovali sme spoľahlivú a rýchlu analytickú metódu selektívneho stanovenia efedrínu. Pretože sa nám nepodarilo nájsť nejakú farebnú alebo komplexne chemickú reakciu, vhodnú pre kolorimetrické či vážkové stanovenie, obrátili sme svoju pozornosť k polarografii, hoci Kirkpatrick (5) správne označuje efedrín ako polarograficky inaktívny.

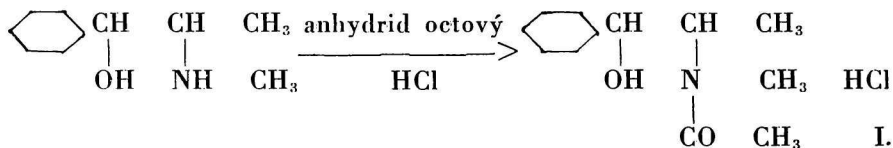
Pravda, našou snahou bolo pripraviť taký derivát efedrínu, ktorý by už javil polarograficky merateľný efekt. Prevedenie na nitrosoderivát v kyslom prostredí dusitanom sódnym nedáva uspokojujúci výsledok, ani nepriame polarografické stanovenia cez komplexné alebo adičné slúčeniny efedrínu s kobaltom, kadmiovým či inými kovmi nevedlo k cieľu. Prídavok efedrínu k polarografovanému roztoku niektorého kovu spôsobil iba pokles kobaltového, kadmiového alebo iného maxima. Pokles je síce úmerný množstvu pridaného efedrínu, ale celý tento zjav nemá praktickej analytickej ceny, pretože potlačenie maxima za podobných experimentálnych podmienok spôsobuje veľmi mnoho látok.

Aj analogicky uskutočnené pokusy s organickými látkami, napr. s kyselinou askorbovou, ukázaly, že ani tu nevznikajú podvojnú slúčeniny, ale že prítomnosť efedrínu iba snižuje charakteristické vlny na polarograme. Silnými oxydačnými činidlami v alkalickom prostredí nastáva rozštiepenie efedrínu a jedným z produktov tohto rozpadu je benzalde.

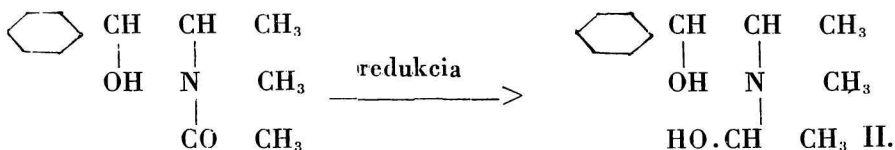
hyd. Pretože aldehydy sú polarograficky stanoviteľné (8), hľadali sme, či je možné uskutočniť stanovenie efedrínu cez štiepaním získaný benzaldehyd. Oxydačné rozštiepenie sme v alkalickom prostredí uskutočnili ferrikyanidom draselným, manganistanom draselným a peroxydom vodíka za najrozmanitejších teplôt.

Experimentálne podmienky sa však nepodarilo upraviť tak, aby aj v malých koncentráciách dávala metóda reprodukovateľné výsledky.

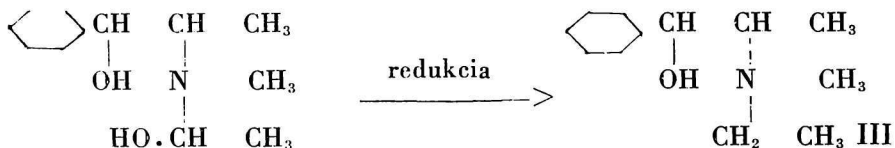
Krátkym zahriatím 1-efedrínu s anhydridom octovým na 70° C vzniká podľa Welsha (7) N-acetyl-1-efedrín (I), ktorý s kyselinou soľnou dáva hydrochlorid s b. t. 106—107° C.



Konštitúcia tejto slúčeniny nám dávala teoretický predpoklad možnosti redukcie na akýsi glykol (II)



alebo azda až na N-etyl-1-efedrín (III)

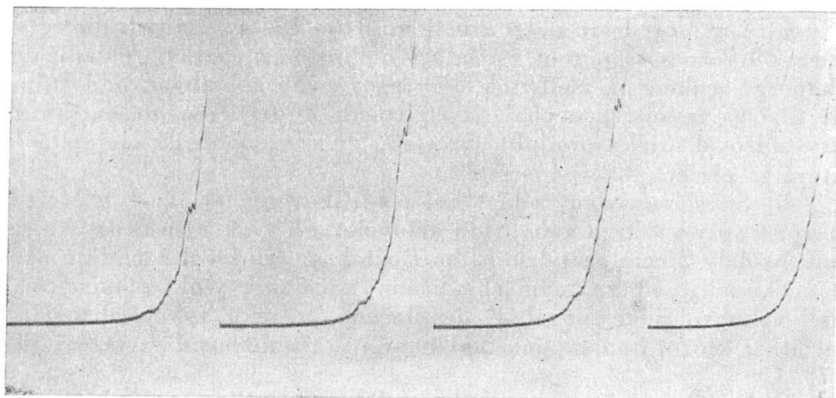


čiže možnosť polarografického stanovenia katodickou polarizáciou.

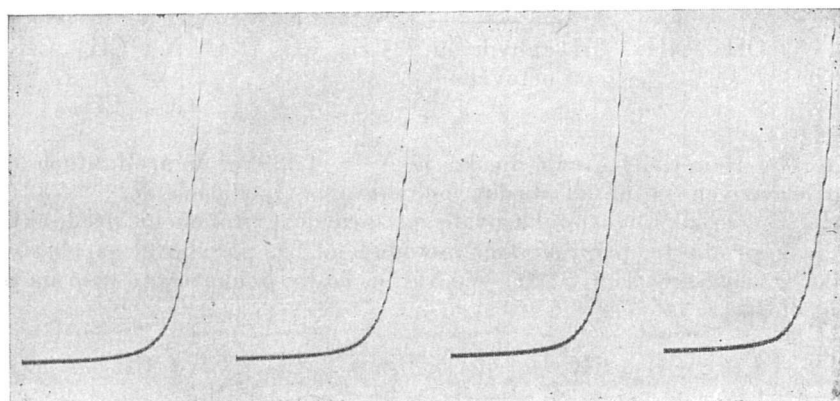
Prvé pokusy v tomto smere sme uskutočnili tak, že k základnému acetátovému nárazníkovému roztoku sa pridal anhydrid kyseliny octovej, reakčný roztok sa mierne zahrial a k nemu sa prikvapkal roztok 1-efedrínu vo vode. Na krivkách sa ukázaly akési nepatrné vlny, ktorých výška však nebola úmerná množstvu pridaného 1-efedrínu.

Ukázalo sa teda, že takáto úprava reakčných podmienok nie je dostatočne vyhovujúca pre malú reaktivnosť anhydridu vo vodnom prostredí a bolo teda potrebné pripraviť najprv N-acetylderivát, tento izolovať a použiť na ďalšie pokusy. Reakcia sa uskutočnila takto: 10 g 1-efedrínu sa rozpustí v 30 ccm benzénu a za dôkladného miešania sa k roztoku prikvapká celkovo 2,2 — 3 ccm acetylchloridu. Počas pridávania nastane vylučovanie bielej kryštalickej látky. Aby jej vylúčenie

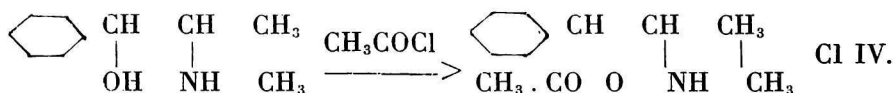
bolo úplné, benzén sa čiastočne oddestiluje a zahustený zvyšok sa ponechá kryštalizácii. Izolovaná kryštalická látka má neurčitý bod topenia od 100 — 180° C.



Získanú látku, o ktorej sa predpokladalo, že je smes 1-efedrínhydrochloridu a N-acetyl-1-efedrínu, podrobili sme polarografickému vyšetreniu za použitia acetátového nárazníkového roztoku a ukázala sa byť taktiež polarograficky inaktívna.



Príčinu tohto neúspechu sme videli v tom, že azda touto reakciou vzniká 0-acetyl-1-efedrínhydrochlorid (IV)



ktorého chemická konštitúcia nedáva predpoklad polarografickej aktivity.

Aby sa konečne seria týchto pokusov doplnila, pokúsili sme sa pripraviť O,N-diacetyl-1-efedrín (V) a s týmto uzavrieť započatú prácu acetylovaných efedrínov.

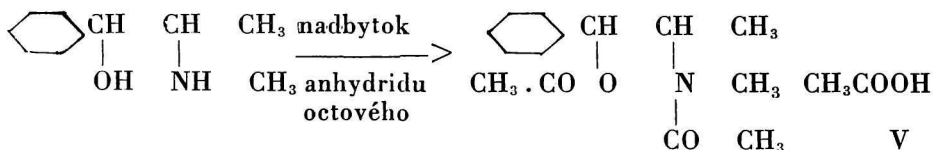
O,N-diacetyl-1-efedrín sme pripravovali takto:

a) 1 g 1-efedrínu sa rozpustí v 10 — 15 cm anhydridu octového a reakčná smes sa potom varila 1,5 hodiny pod zpätným chladičom. Po skončení reakcie sa nadbytok nezreagovaného anhydridu oddestiloval a destilačný zvyšok ponechal kryštalizácii. Z destilačného zvyšku nevykryštalizoval nijaký produkt a zostala len červenohnedá olejovitá látka, ktorá sa pri cca 80° C vysušila.

b) Spôsob uvedený ad a) bol modifikovaný tak, že 2 g 1-efedrínu sa rozpustili v 6 cm anhydridu octového a k reakčnému roztoku sa potom pridali 2 cm acetylchloridu. Roztok sa zahrieval 1 hodinu na vodnom kúpeli pod zpätným chladičom, načo sa zvyšok reakčných činidiel vákuovo oddestiloval. Z destilačného zvyšku vykryštalizovala biela látka, ktorej bod topenia bol neurčitý a pohyboval sa medzi 118 — 170° C.

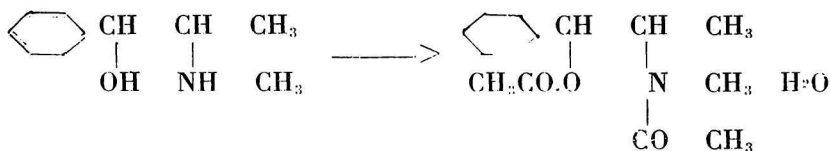
Získané produkty sme analyzovali a stanovili v nich obsah dusíka, pretože z jeho zistenia bolo možné si urobiť predstavu složenía novej slúčeniny.

Jednou z možných slúčení, ktoré mohli vzniknúť pracovným spôsobom, uvedeným ad a), je O,N-diacetyl-1-efedrínacetát složenía



ktorého teoretický obsah dusíka je N = 4,529%. V produktoch nami pripravených sa obsah dusíka pohyboval v medziach N = 4,321 — 4,527%, čo zdanlivo poukazovalo na správnosť urobeného predpokladu.

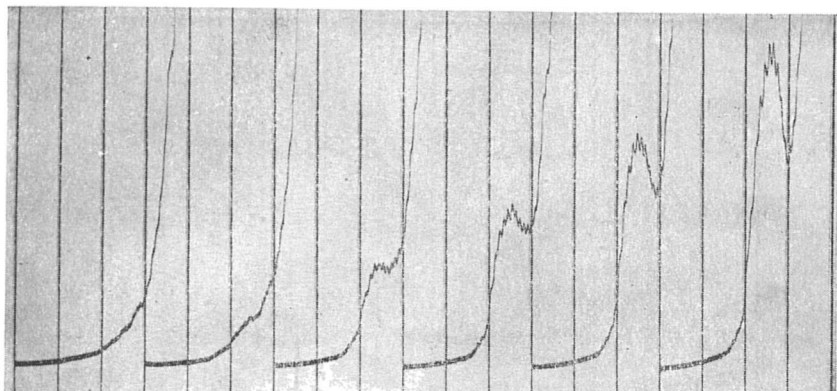
V produkte, pripravenom metódou ad b), pohyboval sa obsah dusíka v medziach N = 5,201 — 5,311%, čo by poukazovalo zase na derivát složenía



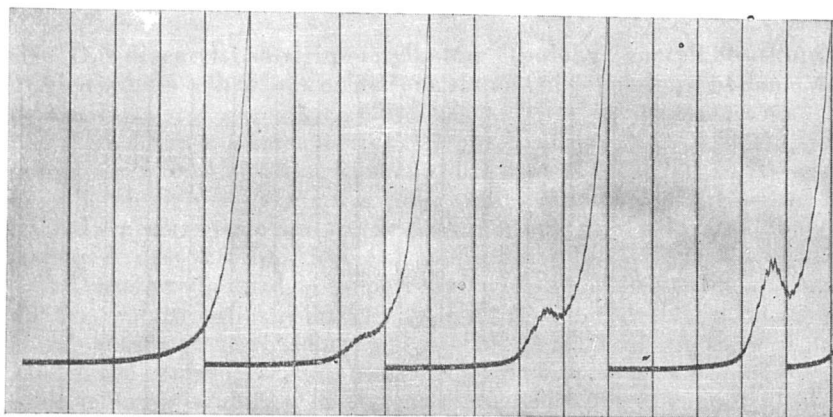
ktorého teoretický obsah dusíka je N = 5,243%.

Pretože sa nepredpokladal polarografický efekt, ktorý by mohla vyvolať funkčná skupina CH₃COO—, malo sa za isté, že obe látky, pripravené metódou ad a) i ad b), budú sa rovnako chovať pri polarografovaní, pretože obe obsahujú rovnakú funkčnú skupinu CH₃CO—. Pri podrobnom polarografickom prieskume oboch týchto látok došlo však

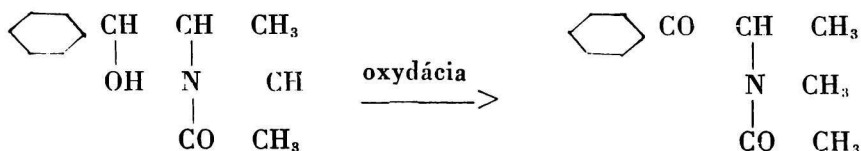
ku prekvapeniu. Látka, pripravená ad a), bola totiž v acetátovom nárazníkovom roztoku polarograficky aktívna a dávala pekné, reprodukovateľné, max. min. vlny.



0,2035 g látky v 20 ccm H₂O. Z tohto roztoku bolo titrované po 0,1 ccm v 10 ccm acetátového nárazníkového roztoku pri citlivosti 1/40. Polarografované je od 1,2 V.



Naproti tomu látka, pripravená ad b), bola za rovnakých pracovných podmienok inaktívna a javila oxydačný efekt, ktorý by sa azda dal vysvetliť takto:



CHEMICKÉ ZVESTI

ROČNÍK V.

ČÍSLO 3—4



OBSAH

Pôvodné práce:

I. Ježo, Fr. Selecký, J. Tamchyna: Hypnoticky účinné triazény — —	121
Ivan Ježo, Nora Šárpy, Jozef Tamchyna: Polarografické stanovenie substituovaných fenylmetylketónov — — — — —	133
Václav Stuchlík, Emil Piš, Ludovít Pašteka: Trstinová melasa a jej upotrebenie na výrobu pekárskoho droždia — — — — —	145
Ivan Ježo: Konduktometrické stanovenie WO_4 — — — — —	157

Referáty:

Viliam Tichý: Insekticídne organické slúčeniny fosforu — — — —	163
V. Petržílka: Výroba radioisotopu a jejich použití — — — — —	200
Dezider Tomeček: Tvorba pribudliny pri spracovaní melasy na lieh —	231
Danica Žuffová: Vitamíny vo výžive a ich analytické stanovenie — —	243
Nové knihy a časopisy — — — — —	246

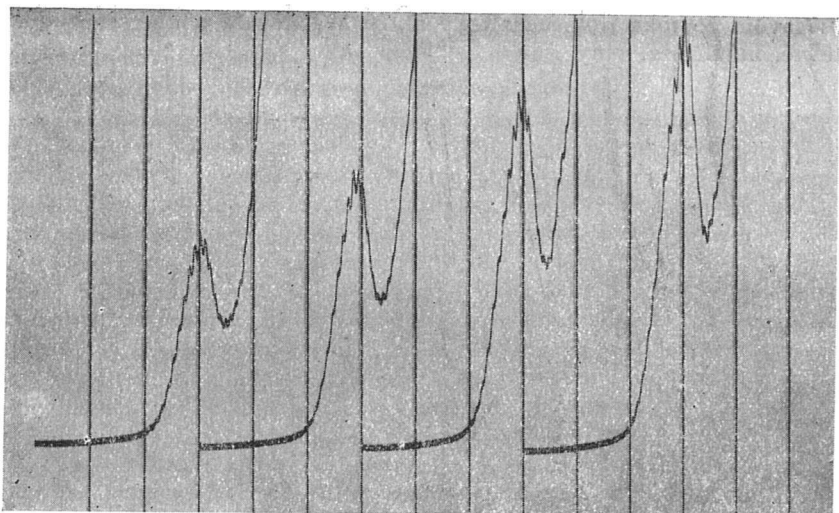
VYDÁVA

SLOVENSKÁ AKADÉMIA VIED A UMENÍ

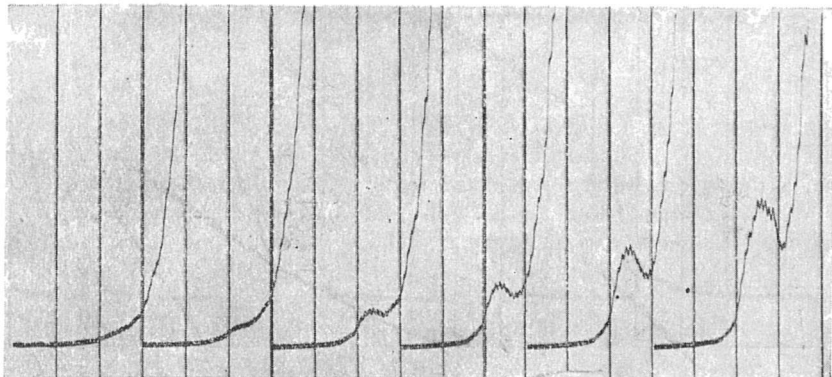
za spolupráce

Spolku chemikov na Slovensku, skupiny Čs. spol. chemickej
pre Slovensko

BRATISLAVA 1951

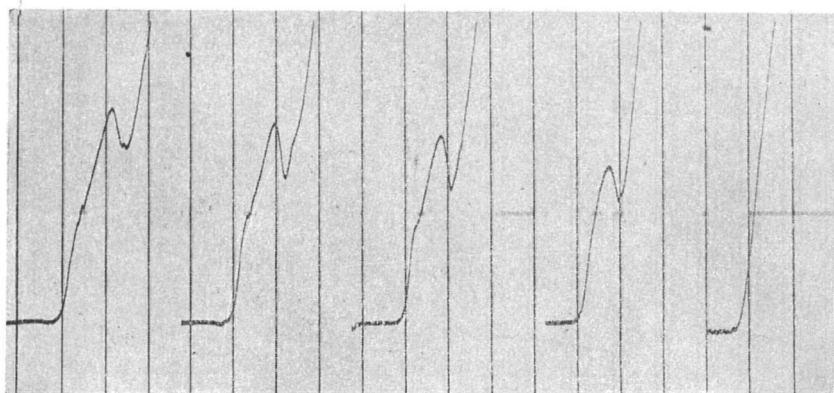


Složenie roztoku a pracovné podmienky sú tie isté ako pri predchádzajúcom príklade. Polarografované je od $1,0\text{ V}$ pri citlivosti $1/70$. Druhý polarogram je od $-1,2\text{ V}$.

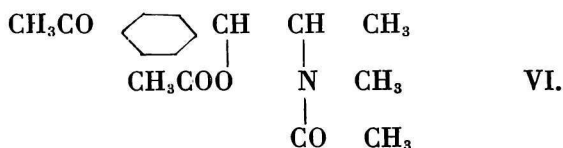


Složenie roztoku a pracovné podmienky sú obdobné predchádzajúcim. Polarografované je od $-1,2\text{ V}$ pri citlivosti $1/100$.

Zistenie tejto skutočnosti nútilo hľadať vysvetlenie uvedeného javu. Keď sme sa presvedčili o správnosti stanovenia obsahu dusíka, bolo treba predpokladať iný spôsob chemickej väzby, a predpokladali sme, že metódou, uvedenou ad a), nevzniká O,N-diacetyl-L-efedrínacetát, ale látka s touto tantomerická (VI) a najpravdepodobnejším sa zdalo takéto složenie látky:



0.1934g látky v 10ccm vody. Z toho do 10ccm základného acetátového nárazníkového roztoku pridávané po 2ccm. Polarografované je pri citlivosti 1/200 od +0.2V anodickou polarizáciou.



čiže O,N-diacetyl-1-efedrín-metylketón (poloha metylketo-skupiny je uvedená iba s výhradou; o bližšom stanovení jej polohy podáme zpravu neskoršie).

Táto látka má sama teoretický obsah dusíka N = 4,809%, jej monohydrát N = 4,529% a konečne dihydrát N = 4,280%. Ako sme už uviedli, obsah dusíka v nami pripravenej látke bol 4,321 — 4,527, čo by teda poukazovalo na to, že látka, ktorú sme pripravili, bola vždy smesou hydrátov tohto derivátu, a nie bezvodá látka.

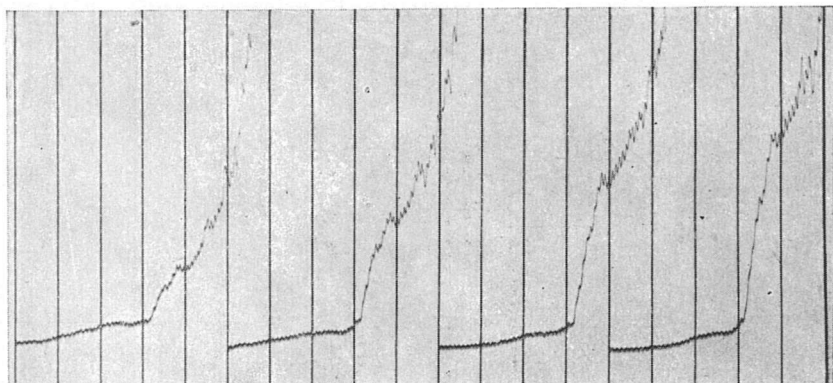
Tento predpoklad bolo potrebné však experimentálne dokázať. Po dôkaze polarografickej inaktivity efedrínového derivátu, ktorý bol v N-polohe acetylovaný (látka, pripravená ad b), boli sme nútení predpokladať, že polarografickú aktivitu spôsobuje metylketonická skupina a ak je tomu skutočne tak, vtedy bez akéhokoľvek zásahu musí byť v acetátovom nárazníkovom roztoku totožne polarograficky aktívny napr. acetofenón, 4-aminoacetofenón (9) a podobné slúčeniny a nesmie byť aktívny čistý acetanilid a pod. Ďalej však tento predpoklad nevyhnutne vyžaduje splnenie ďalších podmienok:

1. že polvlnový potenciál musí byť aspoň približne rovnaký pri všetkých aktívnych látkach tohto druhu,

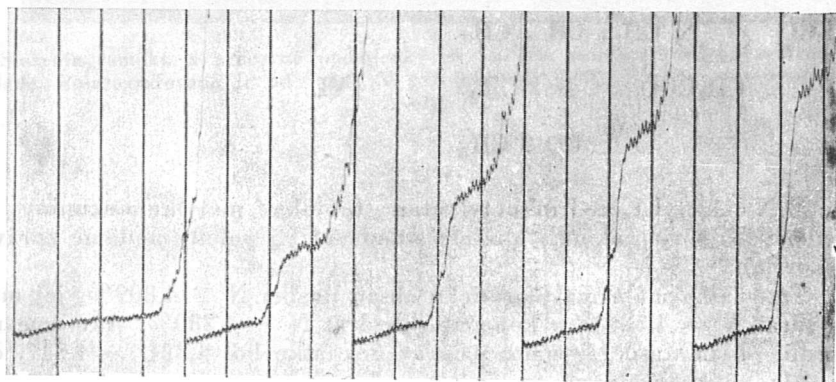
2. že všetky musia javiť priamu úmernosť vzťahu koncentrácia: výška vlny,

3. že pri všetkých látkach tohto typu musí byť za shodných experimentálnych podmienok totožná reprodukovateľnosť.

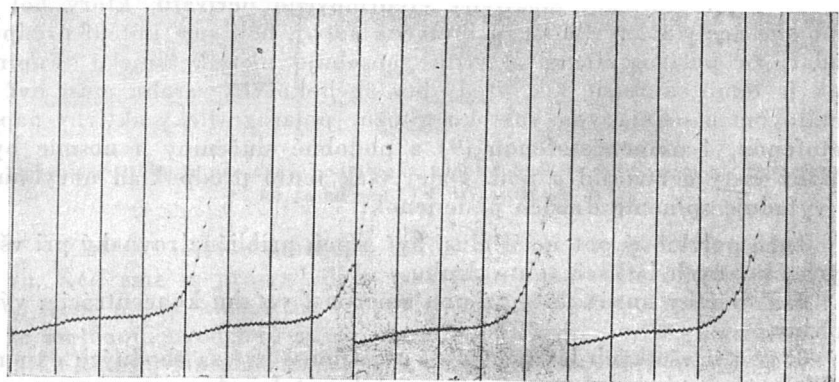
Splnenie požiadaviek bolo dokázané, ako vidieť z nižšie uvedených polarogramov:



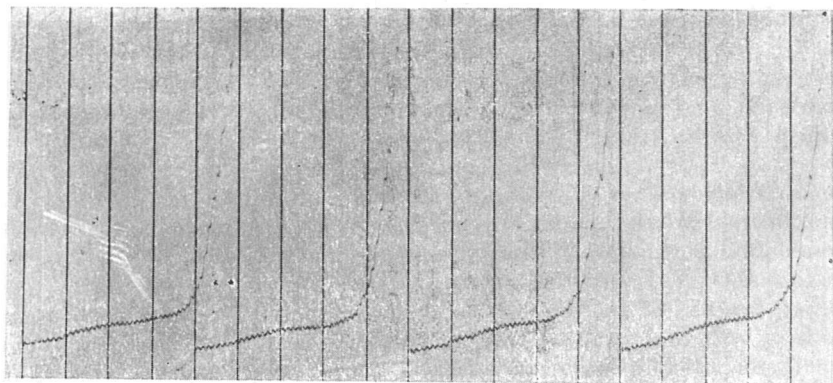
0,1087g acetofenónu sa rozpustilo v 10ccm vody. Z tohto roztoku sa titrovalo po 0,1ccm v 10ccm základného acetátového nárazníkového roztoku pri citlivosti 1/70 od $-1,0V$.



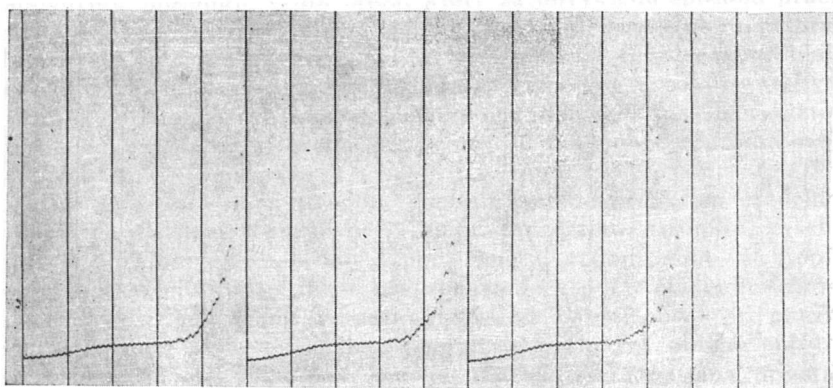
Pri citlivosti 1/40 od $-1,2V$ sa v základnom acetátovom nárazníkovom roztoku polarografoval 4-aminoacetofenón. Každá krivka znamená prírastok 0,2mg látky.



Pri citlivosti 1/40 od $-1,2V$ bol v bežnom prostredí polarografovaný acetanilid. Každá krivka znamená prírastok 1 mg látky.

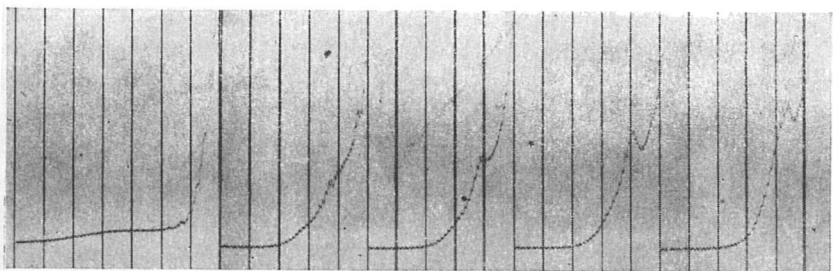


Po rozpustení kyseliny acetylosalicylovej v bikarbonáte sódnom sa kyselina polarografovala v bežnom prostredí pri citlivosti 1/70 od -1,0V. Každá krivka znamená prírastok 1mg látky.

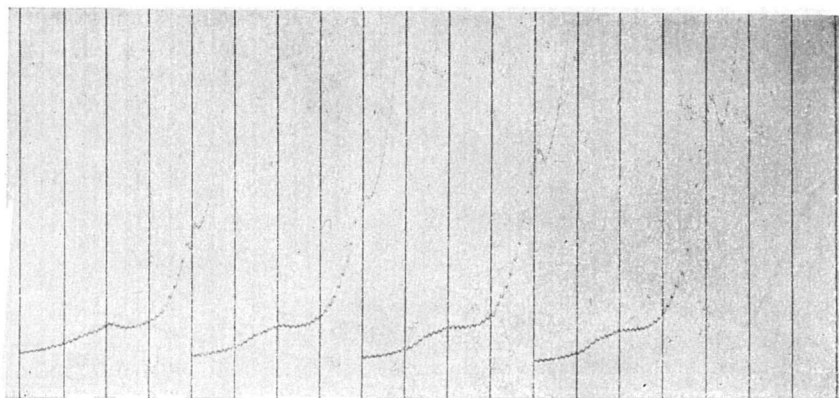


Pri citlivosti 1/40 od -1,0V bol polarografovaný v acetátovom nárazníkovom roztoku fenacetín.

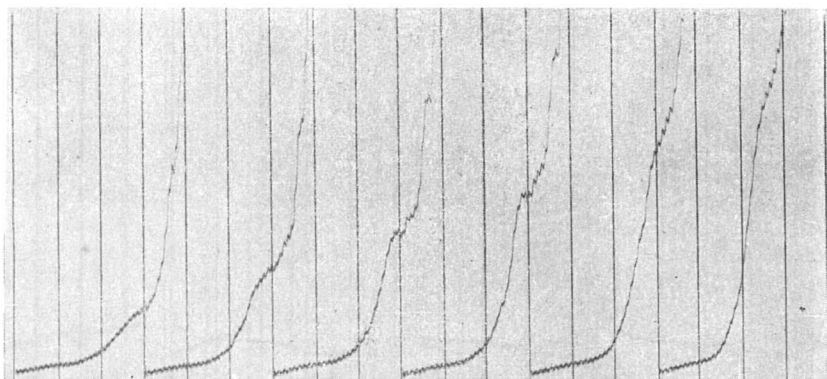
Po prevedení analýz sa ukázalo, že možno zaktivizovať i polarograficky inaktívne látky, ako acetanilid, kyselinu acetylosalicylovú, atropín pôsobením acetanhydridu spôsobom, uvedeným ad a).



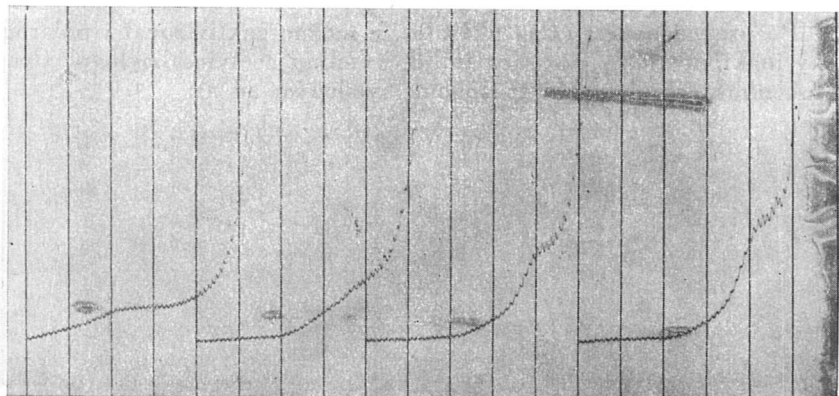
Pri citlivosti 1/40 od -1,0 V bol polarografovaný bežným spôsobom acetanilid po pôsobení acetanhydridu. Každá krivka znamená prírastok 0,5 mg látky.



Pri citlivosti 1/70 od -1,0V bola polarografovaná kyselina acetylosalicylová po pôsobení acetanhydridu. Každá krivka znamená prírastok 1 mg látky.



Od -1,2V pri citlivosti 1/70 bol polarografovaný atropín sulfát po pôsobení acetanhydridu v obvyklom prostredí. Každá krivka znamená prírastok 1mg látky.



Pri citlivosti 1/40 od -1,0V bol polarografovaný v štandardnom prostredí fenacetín po pôsobení acetanhydridu. Každá krivka znamená prírastok 1 mg látky.

Pri skúšaní možnosti stanovenia 1-efedrínu uvedenou metódou za prítomnosti iných látok sa dokázalo, že prítomnosť kofeínu rôznych barbiturátov (s výnimkou fenyletylbarbiturovej kyseliny) a derivátov, neobsahujúcich benzénové jadro, stanovenie neruší, pretože i po pôsobení acetanhydridu sú tieto polarograficky inaktívne. Prejaví sa síce určité potlačenie max. min. vlny, ale toto nie je podstatné.

Polarografická časť tejto práce sa uskutočnila vždy v acetátovom nárazníkovom roztoku pri $\text{pH} = 4,2$, po prebublání roztoku dusíkom. Pracovalo sa v Kalouskových polarografických nádobkách s oddelenou anódou. Najoptimálnejšia citlivosť je $1/40$ až $1/70$ pri 4 V . Odkvapkávanie ortuti z kapiláry bolo vyregulované tak, aby za 30 sekúnd padlo 10 kvapiek. Polvlnový potenciál charakteristickej max. min. vlny je skoro stále $-1,7 \text{ V}$, avšak stúpajúcou koncentraciou sa niekedy nepatrne posunie smerom k negatívnejšiemu potenciálu.

Ako z uvedených príkladov vysvitá, možno touto metódou polarograficky stanoviť mnoho látok. Je tu zaujímavé, že veľký prebytok acetanhydridu spôsobuje vznik látok, ktoré za obvyklého spôsobu práce v organickej preparatívnej chémii sú iba ťažšie alebo okľukou pripraviteľné. Preto bolo pre nás značným prekvapením, že tieto reakčné podmienky, kde pracujeme s acetanhydridom v extrémne vysokom prebytku, vedú k látkam, ktoré možno označiť ako deriváty fenylmetylketónu a výsledky polarografického stanovenia sú tak dobre reprodukovateľné.

Zatiaľ sme dnes nami uvedenú metódu aplikovali okrem efedrínu na stanovenie niektorých iných liečiv, napr. fenacetínu, atropínu, kyseliny acetylosalicylovej, acetanilidu a pod. Sme si vedomí toho, že popísaná metóda vyžaduje ešte ďalšie prepracovanie v počte slúčenín schopných analýzy a pracujeme v tomto smere na zistení obecnosti použitej metódy. Bude aj našou snahou presnejšie definovať polohu substitúcie na benzénovom jadre tak, ako je napr. bližšie popísaná pri stanovení efedrínu.

Príprava látok.

1 g látky sa preleje $10 - 20 \text{ ccm}$ anhydridu octového. Reakčná smes sa potom varí $1 - 2$ hod. pod spätným chladičom, pričom nastane úplné vyčistenie roztoku. Po skončení reakcie sa prebytok nezreagovaného acetanhydridu oddestiluje a destilačný zvyšok sa ponechá kryštalizácii.

S ú h r n .

Pôsobením extrémne vysokého nadbytku anhydridu octového ($10 - 20$ násobok) za niekoľkohodinového varu vzniká pri mnohých látkach so substitúciou schopným benzénovým jadrom derivát metylfenylketónu. Takto získané odvodeniny možno polarograficky stanoviť, a to v acetátovom nárazníkovom roztoku pri $\text{pH} = 4,2$.

Spoločnou vlastnosťou týchto odvodení je, že polvlnový potenciál javí hodnotu —1,7 V tak, ako pri najjednoduchšej látke tohto druhu — pri acetofenóne.

Polarografické stanovenie na tomto princípe bolo vypracované a presnejšie popísané pri efedrine, acetofenóne, 4-aminoacetofenóne, acetanalide, kyseline acetylosalicylovej, atropíne. O ďalších látkach bude podaná správa neskoršie. Najmenšie množstvo látok touto metódou polarograficky stanoviteľné sa pohybuje okolo 0,2 mg.

Literatúra:

1. Read and Feng: J. A. Pharm. Assoc. 1928, 17, 1189.
J. A. Pharm. Assoc. 1929, 18, 134.
Fresenius: Zeitschrift für analytische Chemie 89, 317.
Traité de pharmacie chimique 1946, III, 1776.
3. Sauches: J. Pharm, chim. 1935, 22, 489.
4. Moraw: J. A. Chem. Assoc. 1928, 17, 431.
Hilty: J. A. Chem. Assoc. 1944, 33, 28.
5. Quart: J. Pharm. 1946, 19, 534.
6. Baggesgaard: Rasmussen: Bull. de la Féd. International Pharm. — Polarographic determination of morphine- Separat 1947.
7. Welsh: J. A. Chem. Soc. 1947, 69, 128.
8. Heyrovský—Zuman: Úvod do praktické polarografie, 1950.
9. Kolthoff: Polarographic Analysis and Voltametry Amperometric Titrations 368 (194)
Koršunov, Kuznecova, Kirillova. ŽFCH 24, 551—558 (1950).

*Z Výskumného farmaceutického ústavu
Chemických závodov na Slovensku,
v Bratislave dňa 12. marca 1951.*