

X1.3

547.94 633.85

PRÍSPEVOK K PROBLEMATIKE STANOVENIA OBSAHU ALKALOIDOV V MAKOVICIACH

B. DVOŘÁKOVÁ, J. TOMKO

Ústav chemickej technológie organických látok Slovenskej akadémie vied v Bratislave

Už Tilloy [1] r. 1827 dokázal, že ópiové alkaloidy, najmä však morfín, sú prítomné nielen v ópiu, ale aj v suchých makoviciach. V tom čase sa uvedený objav nevedel technologicky využiť, a preto sa tejto práci nevenovala väčšia pozornosť. Až od r. 1930, keď sa začínajú makovice priemyselne spracovávať na morfín, ako aj na vedľajšie alkaloidy, venuje sa analytickému stanoveniu obsahu alkaloidov v suchých makoviciach väčšia pozornosť.

V literatúre sa stanovením morfínu v makoviciach zaoberajú práce viacerých autorov [2—15]. Küssner [16] okrem stanovenia obsahu morfínu venoval pozornosť i stanoveniu obsahu ostatných alkaloidov v makoviciach. Niektoré práce sa zaoberajú aj oddeľovaním alkaloidov na základe ich rozpustnosti v rôznych organických rozpúšťadlách, resp. tvorby nerozpustných solí [17—18].

Podstatou analytických metód je prevažne titračné a vážkové stanovenie morfínu po vyextrahovaní z drogy. Menej metód je publikovaných na podklade kolorimetrického, prípadne polarografického stanovenia.

Stanovenie obsahu alkaloidov v makoviciach sa skladá z dvoch častí:

1. stanovenie obsahu morfínu,
2. stanovenie obsahu ostatných alkaloidov.

Pri stanovení obsahu morfínu v makoviciach sme používali metódu založenú na titračnom princípe a pri stanovení ostatných alkaloidov sme používali vážkovú metódu.

V práci uvádzame postup pri stanovení alkaloidov v makoviciach. Ďalej uvádzame porovnanie hodnôt získaných titračne uvedenou metódou s hodnotami získanými vážkovo podľa Mannicha [6].

Titračné stanovenie morfínu v makoviciach

Jemne rozomleté makovice sa sušia 3 hodiny pri 105 °C. Z vysušených makovic sa odváži 10 g do kadičky a dôkladne sa premieša s 10 ml 10% NH_4OH . Kadička sa prikryje hodinovým sklíkom a nechá stáť 1 hodinu. Nato sa napučané makovice naplnia do extrakčnej patróny a extrahujú sa 4 hodiny v Soxletovom prístroji zmesou 250 ml chloroform-metanolu (9 dielov chloroformu, 1 diel metanolu). Po skončení extrakcie sa organické rozpúšťadlo oddestiluje na ca 100 ml, prefiltruje sa cez vatový filter do oddeľovacieho lievika o obsahu 250 ml, pričom banka a filter sa prepláchnu 3-krát po 10 ml chloroformu. V oddeľovacom lieviku sa extrahuje chloroform 15 ml 10% NaOH. Po pridaní NaOH sa roztoky dobre premiešajú, nechajú sa oddeliť vrstvy a znova sa zamiešajú. Po treťom zamiešaní a oddelení vrstiev sa oddelí chloroform a znova sa extrahuje ďalšími 15 ml 10% NaOH. Po treťom zamiešaní sa chloroform znova oddelí a extrakcia s 10% NaOH

sa vykoná ešte raz. Nakoniec sa chloroform vyextrahuje 20 ml destilovanej vody, ktorá sa potom pridá do alkalického roztoku. Chloroform sa odloží na stanovenie ostatných alkaloidov. Alkalický roztok sa v oddeľovacom lieviku pretrepáva s 50 ml chloroformu. Alkalická vrstva sa chloroformom premýva trikrát, aby sa morfinfenolát zbavil nečistôt. Nato sa v alkalickom roztoku 50 % kyselinou sírovou za pridania ca 0,3 g NH_4Cl upraví pH na 9,1 (slaboružovo sfarbený fenolftaleínový papier) a morfin sa vyextrahuje 3-krát po 50 ml organického rozpúšťadla (3 diely chloroformu + 1 diel izopropylalkoholu). Roztok sa prefiltruje do destilačnej banky a oddestiluje sa do sucha. K zvyšku sa pridá 5 ml 0,1 N H_2SO_4 + 50 ml prevarenej destilovanej vody a zahreje sa na vodnom kúpeli, aby sa zvyšok rozpustil. Nato sa banka ochladí, pridá sa metylčervená a nespotrebované množstvo H_2SO_4 sa titruje späť 0,1 N NaOH. Zo spotreby 0,1 N H_2SO_4 na tvorbu morfin-sulfátu sa vypočíta obsah morfinu v droge.

1 ml 0,1 N H_2SO_40,02853 g morfinovej bázy. Výsledok udáva množstvo morfinu v 10 g drogy.

Stanovenie ostatných alkaloidov

Chloroform, z ktorého sa morfin vyextrahoval ako fenolát, spojí sa s chloroformom, ktorým sa premyl morfinfenolát, a oddestiluje sa. K zvyšku sa pridá 25 ml 1 % H_2SO_4 a zahrieva sa na vodnom kúpeli, až uniknú posledné stopy chloroformu. V kyseline sírovej sa rozpustia alkaloidy ako sulfáty. Kyslý roztok sa prefiltruje do oddeľovacieho lievika o obsahu 250 ml. Banka sa premyje 2-krát po 15 ml 1 % H_2SO_4 za zahriatia na vodnom kúpeli a kyselina sa cez predošlý filter znova prefiltruje do oddeľovacieho lievika. Spojené kyslé roztoky sa extrahujú 3-krát po 50 ml éteru, aby sa odstránili nečistoty. Po oddelení éteru sa v kyslom roztoku upraví pH na 9,1 prídavkom 10 % NaOH za pridania ca 0,3 g NH_4Cl . Vedľajšie alkaloidy sa vylúčia ako bázy. Tieto sa vyextrahujú v oddeľovacom lieviku 3-krát po 50 ml organického rozpúšťadla (3 diely chloroformu + 1 diel izopropylalkoholu). Organické rozpúšťadlo sa prefiltruje do 250 ml banky a oddestiluje do sucha. Z destilačného zvyšku sa alkaloidy extrahujú 100 ml éteru 1 hodinu za varu pod spätným chladičom na vodnom kúpeli. Éter sa prefiltruje do odváženej banky. Banka, v ktorej sa extrahovali nenefenolické alkaloidy, a filter sa premyjú 2-krát po 50 ml éteru. Z odváženej banky sa éter oddestiluje a zvyšok sa vysuší do konštantnej váhy pri 105 °C. Po vychladnutí banky v exsíkátore sa nafenoly odvážia. Rozdiel váh udáva množstvo ostatných opiových alkaloidov v 10 g drogy.

Pred zavedením uvedenej metódy na stanovenie morfinu v makoviciach sa rôzne doby napučievania a extrakcie makovic, rozličné spôsoby stanovenia a konečne celkové výsledky obsahu morfinu porovnali s inými analytickými metódami.

1. Sledoval a porovnal sa spôsob napučievania makovic a doba extrakcie. Küssner navrhuje použiť 7,5 % roztok Na_2CO_3 na napučievanie makovic pred extrakciou. My sme používali 10 % roztok NH_4OH . Súčasne sme porovnali výsledky obsahu morfinu v makoviciach získané extrakciou trvajúcou 4 a 8 hodín. Hodnoty sú uvedené v tab. 1.

Tabuľka 1

spôsob napučievania	doba extrakcie	obsah morfinu
10 % NH_4OH	4 hod.	0,45 %
10 % NH_4OH	8 hod.	0,45 %
7,5 % Na_2CO_3	4 hod.	0,43 %
7,5 % Na_2CO_3	8 hod.	0,43 %

Z porovnania výsledkov v tab. 1 vyplýva, že tá istá vzorka pri napučíavaní drogy 7,5% roztokom Na_2CO_3 dáva rovnaké hodnoty obsahu morfinu ako pri napučíavaní 10 % roztokom NH_4OH .

Z porovnania doby extrakcie vyplýva, že extrakcia trvajúca 4 hodiny stačí, aby sa morfin vyextrahoval z makovic kvantitatívne.

2. Porovnanie titračných výsledkov priamou a spätnou titráciou morfinovej bázy. Pretože sa niekedy po oddestilovaní organického rozpúšťadla do sucha destilačný zvyšok málo rozpúšťa v 0,1 N H_2SO_4 , použil sa pri titracii morfinovej bázy spôsob, ktorý navrhol Poethke [11]. Destilačný zvyšok sa rozpustí v metanole a po pridaní destilovanej čerstvo prevarenej vody sa morfinová báza priamo titruje 0,1 N H_2SO_4 na metylčerven. Výsledky sú uvedené v tab. 2.

Tabuľka 2

označenie vzorky	obsah morfinu	
	spätnou titráciou v %	priamou titráciou podľa Poetkeho v %
MK 11—7—52	0,66	0,63
MK 11—9—52	0,67	0,68
MK 11—11—52	0,67	0,69
75/52	0,18	0,18
67/52	0,44	0,46
71/52	0,20	0,20
101/52	0,28	0,29
102/52	0,29	0,29

Z údajov v tab. 2 vyplýva, že výsledky sú zhodné pri oboch titráciách. Pri priamej titracii je však metanolicý roztok morfinu niekedy viac sfarbený ako roztok 0,1 N H_2SO_4 pri spätnej titracii, a preto pri priamej titracii ťažšie rozoznať farebný prechod indikátora.

3. Za účelom porovnania výsledkov obsahu morfinu v makoviciach sa vykonali rozbor aj podľa iných metód uvedených v literatúre.

Morfin sa stanovil v tých istých vzorkách makovic:

a) titračne podľa opisanej metódy,

b) vázkove podľa Mannicha [6] ako morfindinitrofenyléter. (Tab. 3.)

Z uvedených hodnôt vyplýva, že pri vázkovom stanovení sú výsledky ca o 0,04% nižšie ako pri titračnom stanovení. Uvedený poznatok sa dá vy-

svetlíť tým, že pri titračnom stanovení morfinu sú výsledky vyššie o narkotolín prítomný v makoviciach. Tento má v svojej štruktúre fenolickú skupinu, a preto prechádza s morfínom do alkalického roztoku. Po reakcii s 1-chlór-2,4-dinitrobenzénom podľa údajov literatúry [19—20] však nevykryštaluje tak, ako morfíndinitrofenyléter, a preto pri vázkovom stanovení je obsah morfinu nižší.

Tabuľka 3. Porovnanie výsledkov obsahu morfinu v makoviciach titračne a vázkove podľa Mannicha

označenie vzorky	obsah Mo titračne v %	obsah Mo vázkove (Mannich) v %
MK 1—5—52	0,48	0,45
55/52	0,32	0,26
47/52	0,38	0,34
57/52	0,51	0,44
48/52	0,34	0,30
19/52	0,48	0,40
44/52	0,46	0,41
45/52	0,68	0,64
49/52	0,33	0,28
50/52	0,57	0,57
Váhovecký/52	0,60	0,58

Tabuľka 4

vzorky	obsah morfinu		obsah ostatných alkaloidov	
	I	II	I	II
	v %		v %	
8/49	0,32	0,31	0,13	0,15
9/49	0,32	0,33	0,11	0,12
10/49	0,33	0,32	0,10	0,12
11/49	0,32	0,33	0,08	0,08
12/49	0,45	0,46	0,06	0,07
13/49	0,31	0,30	0,10	0,12

Ostatné ópiové alkaloidy sa stanovujú vázkove. Keďže sú dobre rozpustné v chloroforme, prechádzajú s morfínom z drogy do organického rozpúšťadla. Po oddestilovaní rozpúšťadla a vyextrahovaní morfinu ako fenolátu roztokom ľúhu sodného zostávajú v chloroforme, v ktorom sa stanovia uvedeným spôsobom.

Pri vázkovom stanovení môžu však byť výsledky oniečo vyššie, čo je spôsobené prítomnosťou balastných látok, ktoré sprevádzajú alkaloidy.

Robili sa pokusy stanoviť titračne aj ostatné alkaloidy. Táto metóda dáva však nižšie výsledky, pretože sa nedá presne stanoviť prepočítací faktor. Pomer a obsah ostatných alkaloidov závisí totiž okrem odrody maku aj od pôdnych, klimatických a agrotechnických podmienok.

V tab. 4 zároveň uvádzame reprodukovateľnosť výsledkov pri paralelných rozboroch tých istých vzoriek.

Z hodnôt uvedených v tab. 4 vyplýva, že opísaná metóda dáva pri opakovaných rozboroch reprodukovateľné výsledky na obsah morfinu aj na obsah ostatných alkaloidov.

Súhrn

Opísali sme metódu stanovenia morfinu a ostatných alkaloidov v makoviciach a prehľadne sme uviedli niektoré výsledky porovnané s inými metódami.

К ПРОБЛЕМАТИКЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ АЛКАЛОИДОВ В МАКОВИЦАХ

Б. ДВОРЖАКОВА, И. ТОМКО

Словацкая академия наук, Институт химической технологии органических соединений, Братислава

Выводы

Описана методика определения морфина и других алкалоидов в маковицах и приведен обзор результатов и их сравнение с другими методами.

Получено в редакции 16-го июня 1954 г.

EIN BEITRAG ZUR PROBLEMATIK DER ALKALOIDGEHALTSBESTIMMUNG IN MOHNKÖPFEN

B. DVOŘÁKOVÁ, J. TOMKO

Institut für organisch-chemische Technologie, Slowakische Akademie der Wissenschaften Bratislava

Zusammenfassung

Die Methodik der Bestimmung von Morphin und anderen Alkaloiden in Mohnköpfen ist beschrieben worden. Einige Ergebnisse sind in einer Übersicht mit den Ergebnissen anderer Methoden verglichen worden.

In die Redaktion eingegangen am 16. VI. 1954

LITERATÚRA

1. Tilloy, J. *Pharmac. Chim.* **13**, 316 (1927).
2. Heiduschka A., Faul M., *Arch. Pharm.* **255**, 172 (1917).
3. Lautenschläger L., *Arch. Pharm.* **257**, 13 (1919).
4. van Italie L., Steenhauer A. J., *Arch. Pharm.* **265**, 698 (1927).
5. Rojahn C. A., Fachmann W., *Arch. Pharm.* **273**, 515 (1935).
6. Mannich C., *Arch. Pharm.* **273**, 97 (1935); **280**, 386 (1942).
7. Gingsberg A., Fraszewski N., *Promyšlennost' organičeskoj chimii* **2**, 104 (1936).
8. Wuest H. M., Frey A. J., *Festschrift EC Barell* 556 (1936).
9. Kabay J., *Magyar Gyógyszerész Tudományi társaság értesítője* **12**, 387 (1936).
10. Detrie J., Lelièvre J., *Congr. chim. ind. Nancy* **18**, *I.*, 95 (1938).
11. Poethke W., *Arch. Pharm.* **278**, 109 (1940).
12. Baggesgaard Rasmussen, *Bulletin de la Féder. Internationale Pharmaceutique* **21**, 2 (1947).
13. Baggesgaard Rasmussen, *Ann. pharm. franç.* **10**, 693—708 (1952).
14. Poethke W., Arnold E., *Pharm. Zentralhalle* **88**, 1 (1949).
15. Moorhoff C. F., *Pharm. Weekbl.* **87**, 593 (1952).
16. Küssner W., *E. Merk's Ber.* **54**, 29 (1940).
17. Anneler E., *Festschrift E. C. Barell* 344—346 (1936).
18. Kljatschkina B., *Arch. Pharm.* **271**, 558 (1937).
19. Poethke W., Arnold E., *Pharm. Zentralhalle* **90**, 146 (1951).
20. Baumgarten G., Christ W., *Die Pharmacie* **5**, 80 (1950).

Došlo do redakcie 16. VI. 1954