

Catedra de chimie farmaceutică a I.M.F. Tirgu-Mureş (cond.: prof. L. Mártonfi)

## IDENTIFICAREA MICROCRISTALOSCOPICĂ A UNOR ALCALOIZI CU NUCLEU CHINOLINIC ŞI FENANTRENIC, GREU DIFERENŢIABILI PRIN METODE DE CHIMICE

L. Mártonfy, Claudia Szánthó, I. Formanek, Ştefania Neumann

Intr-o lucrare anterioară (1) ne-am ocupat cu identificarea microcristaloscopică a alcaloizilor tropanici, prin care ne-am convins că metoda aceasta este cu mult mai simplă decât celelalte, bazate pe proprietăţile fizice ale substanţelor (determinarea punctului de topire, a puterii rotatoare, etc.) şi astfel este foarte convenabilă pentru identificarea rapidă a medicamentelor greu diferentiabile pe cale pur chimică, şi în condiţiile date în farmacii, adică la „masa de analiză”.

În lucrarea de faţă ne ocupăm cu identificarea microcristaloscopică a chininei şi chinidinei, dintre alcaloizii cu nucleu chinolinic, şi a morfinei şi dihidromorfinei, a codeinei şi dihidrocodeinonei, dintre alcaloizii şi derivaţii lor cu nucleu fenantrenic. La identificarea acestora farmacopeele prevăd metode amănunţite şi greu aplicabile, care — în condiţiile date la masa de analiză — s-ar putea înlocui cu metoda microcristaloscopică, tot aşa de sigură sau chiar superioară.

Cu identificarea microcristaloscopică a chininei şi chinidinei, cu ajutorul sării Reinecke şi a reactivului Marmé, s-au ocupat *Poethke* şi colab. (2, 3). *Pozdniacova* (4) descrie reacţiile microcristaloscopice ale chininei cu nitroanilină, clorură mercurică şi cu tiocianat de potasiu. Pentru identificarea morfinei şi codeinei am găsit mai multe date microcristaloscopice; astfel *Axiunina* (5) descrie reacţia cu clorură mercurică şi cu iodobismutat de potasiu: *Pfeiffer* (6) cu acid picrolonic; *Pozdniacova* (7,4) cu acid picrolonic, sare *Reinecke* şi cu iodură de cadmiu, iar *Nikolics* (8) descrie identificarea lor microcristaloscopică prin recristalizare din soluţie metanolică. Am mai găsit anumite date, referitoare la identificarea morfinei şi codeinei în manualele *Korenman* (9) şi *Gonzales* (10); nu am găsit însă date bibliografice în legătură cu identificarea microcristaloscopică a dihidromorfinei şi dihidrocodeinonei.

Scopul lucrării noastre este:

- alegerea celor mai potrivite reacţii microcristaloscopice, pentru identificarea compuşilor susnumiţi,
- completarea acestora cu reacţii noi, nedescrise în literatură şi
- stabilirea condiţiilor optime de executare, pentru a putea fi întrebuinţate, în controlul medicamentelor, la „masa de analiză”.

### Partea experimentală

Reactivi:

- sare *Reinecke* —  $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SCN})_4]\text{NH}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$  — în soluţie apoasă de 0,5% şi 1% proaspăt preparată.
- clorură de aur, în soluţie: 0,20 g trichlorură de aur, se dizolvă în 10 ml acid clorhidric 0,1 n;

- acetat de cadmiu-sulfocianură de amoniu, în soluție; 1 g  $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Cd}$  și 5 g  $\text{NH}_4\text{SCH}$  se dizolvă în apă și se completează la 20 ml;
- cobaltosulfocianură de amoniu, 1 g  $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$  și 2,5 g  $\text{NH}_4\text{SCN}$  se dizolvă în 2 ml apă;
- carbonat de amoniu, în soluție; (R) F.R. VII;
- amoniac, în soluție (R), F.R. VII;
- brom-bromurat 1 g  $\text{KBr}$  se dizolvă în 10 ml apă de brom saturată;
- reactivul Marmé; 2 g  $\text{CdJ}_2$  și 4 g  $\text{KJ}$  se dizolvă în 12 ml apă;
- tetratiocianato-mercurat (II) de potasiu în soluție; 3,16 g  $\text{Hg}(\text{SCN})_2$  se dizolvă în 10 ml soluție fierbinte de  $\text{KSCN}$  10% și se completează la 25 ml.
- nitroprusiat de sodiu, în soluție apoasă de 5%;
- acid picrolonic — 1-(p-nitro-fenil)-3-metil-4-nitro-5-pirazolona — în soluție apoasă de 1%;
- alcool etilic 95°.

La stabilirea reacțiilor am procedat în felul următor: am picurat pe lamă câte o picătură, cam de același volum, din soluția apoasă a sărurilor de cercetat și din reactiv; am amestecat bine picăturile cu lamela, apoi le-am acoperit și le-am examinat la microscop, la o mărire de 100 și de 150 de ori.

### I. Identificarea chininei și chinidinei

Reacțiile le-am executat cu sulfat bazic de chinină și sulfat bazic de chinidină, în soluție apoasă de 0,1% și 0,5% (acidulată în cazul chininei de 0,5% cu acid sulfuric 1 n, pînă la dizolvare).

1. Cu sarea Reinecke (1%), soluțiile apoase de 0,1%, formează precipitate amorfe de culoare roz, din care, în cazul chininei, după 10 minute se separă cristale aciculare, aranjate în pămătuferi, iar în cazul chinidinei se separă aglomerațiuni mai puțin caracteristice care par amorfe.

2. Cu clorura de aur, soluțiile apoase de 0,1%, formează precipitate amorfe, galbene, din care se separă cristale numai în cazul chinidinei, sub formă de ace galbene, aranjate în stele ramificate (fig. nr. 1).

3. Cu acetat de cadmiu-sulfocianură de amoniu, în soluție, sulfatul bazic de chinidină, în soluție apoasă de 0,5%, formează un precipitat amorf care după 3 minute se transformă în cristale aciculare, frumoase dezvoltate, așezate neregulat (fig. nr. 2). Chinina dă un precipitat amorf, care nu se schimbă.

4. Cu cobaltosulfocianură de amoniu, soluțiile apoase de 0,5%, formează precipitate amorfe, de culoare albastră cenușie, din care se separă numai în cazul chinidinei, după 15—20 minute, cristale aciculare, de culoare albastră, aranjate în stele regulate (fig. nr. 3).

5. Cu carbonat de amoniu, soluțiile apoase de 0,5%, formează precipitate amorfe din care numai în cazul chininei apar după 3 minute formațiuni cristaline aciculare, ramificate stufoase (fig. nr. 4).

6. Se evaporă succesiv, de pe lamă, la temperatură obișnuită, câte 3 picături din soluțiile alcoolice de 1%, de sulfat bazic de chinină și sulfat bazic de chinidină. În reziduu se observă cristale fine aciculare, care în cazul chininei sînt mai lungi, aranjate în aglomerațiuni separate, iar în cazul chinidinei sînt mai mărunte și dezordonate.

### II. Identificarea morfinei, dihidromorfinonei, a codeinei și a dihidrocodeinonei.

La stabilirea reacțiilor am întrebuințat soluțiile apoase de 0,5% și 1% ale sărurilor clorhidrice.

1. Sarea Reinecke formează cu soluțiile apoase de 1% a celor patru săruri precipitate amorfe din care se separă cristale într-un minut două, cu excepția codeinei, în formațiuni caracteristice: morfina în ace foarte fine și des aranjate; dihidromorfinona în aglomerațiuni formate din cristale mărunte și dihidrocodeinona în formațiuni ramificate, alcătuite din ace (fig. nr. 5 a, b, c).



Fig. nr. 1.: Chinidină cu clorură de aur sol.

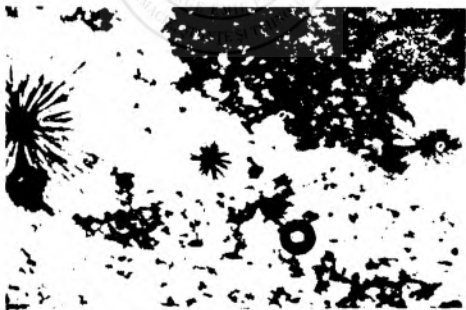


Fig. nr. 3.: Chinidină cu cobaltosulfocianură de  
amonju sol,



Fig. nr. 2.: Chinidină cu acetat de cadmiu sulfocianură de amoniu sol.



Fig. nr. 4.: Chiniță cu carbonat de amoniu sol.



Fig. nr. 5. a): Morfină, cu sare Reinecke sol.



Fig. nr. 5. b): Dihidromorfinonă cu sare Reinecke sol.

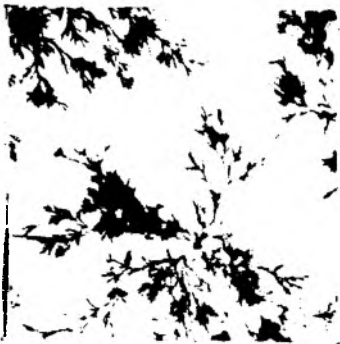


Fig. nr. 5. c): Dihidrocodionă cu sare Reinecke sol.



Fig. nr. 6. a): Morfină cu brom-bromură de potasiu sol.

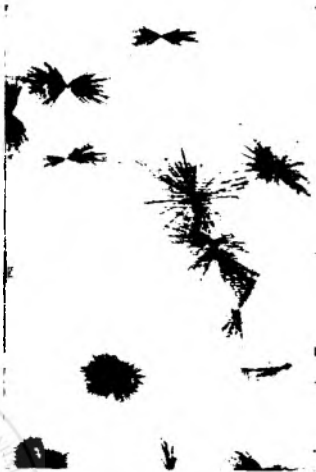


Fig. nr. 6. b): Codeină cu brom-bromură de potasiu sol.



Fig. nr. 7.: Morfină cu tetraiodoatomercurat (II) de potasiu sol.

Fig. nr. 8.: Dihidromorfină cu nitroprusiat de sodiu sol.



Fig. nr. 9. a): Morfină cu amoniac sol.



Fig. nr. 9. b): Codcină cu amoniac sol.



Fig. nr. 9. c): Dihidrocodcină cu amoniac sol.



Fig. nr. 10. a); Morfina, reziduiul obținut după evapora-  
rea soluțiilor alcoolice



Fig. nr. 10. c); Codcina, reziduiul obținut după evapo-  
rarea soluțiilor alcoolice



Fig. nr. 10. b); Dihidromorfinonă, reziduiul obținut după  
evaporarea soluțiilor alcoolice



Fig. nr. 10. d); Dihidrocodcinonă, reziduiul obținut după  
evaporarea soluțiilor alcoolice

2. Cu brom-bromurat, soluțiile apoase de 1% formează precipitate amorfe de culoare galbenă care se dizolvă prin amestecare, în afară de dihidrocodeinonă. Din soluțiile obținute, după 10 minute, apar cristale aciculare în cazul morfinei și codeinei, care se deosebesc în aranjament (fig. nr. 6 a și b).

3. Cu reactivul Marmé, soluția de 0,5% a morfinei formează un precipitat gelatinos, din care se separă ace fine, aranjate în pănățufuri. În cazul codeinei se amestecă 2 picături din soluția de 1%, cu o picătură de reactiv; se formează un precipitat amorf, din care după 5 minute se separă cristale prismatice, aranjate în formațiuni neregulate. Dihidromorfinona și dihidrocodeinona formează precipitate amorfe, care nu se schimbă.

4. Cu tetratiocianato-mercurat (II) de potasiu, soluția morfinei de 1% dă un precipitat amorf, din care după 2 minute se separă cristale fine, aciculare (fig. nr. 7), mai ales dacă se amestecă precipitatul prin mișcarea lamei înaintea acoperirii acestuia cu lamela. La ceilalți alcaloizi nu se obțin cristale,

5. Cu nitroprusiatul de sodiu numai dihidromorfinona (1%) dă reacție microcristaloscopică pozitivă, în formă de lamele caracteristic ramificate (fig. nr. 8).

6. Cu acidul picrolonic, numai codeina (0,5% sau 1%), dă formațiuni caracteristice.

7. Cu soluția de amoniac, în cazul morfinei apar după 2—5 minute formațiuni steliforme, frumos crescute (fig. nr. 9 a), în cazul codeinei și dihidrocodeinonei, cristalele se observă numai după uscare (fig. nr. 9 b și c), iar în cazul dihidromorfinonei reacția este negativă.

8. În reziduu obținut după evaporarea de pe lamă, la temperatură obișnuită a 1—2 picături din soluția alcoolică a sărurilor clorhidrice, se observă diferite formațiuni caracteristice: la morfina cristale aciculare, aranjate în snopi; la dihidromorfinonă cristale mărunte poliedrice; la codeină cristale prismatice, separate sau concrescute în stele și la dihidrocodeinonă cristale aciculare mărunte, aranjate mai ales în grămezi neregulate (fig. nr. 10 a, b, c și d).

### Concluzii

Chinina și chinidina, morfina și dihidromorfinona, precum și codeina și dihidrocodeinona se pot ușor identifica și diferenția prin reacții microcristaloscopice.

În identificarea chininei și chinidinei se ivesc anumite greutăți, deoarece ele dau reacții caracteristice cu un număr redus de reactivi comuni, iar în unele cazuri cristalele apar mai greu; pot fi identificate însă ușor cu sarea Reinecke, cu clorura de aur și cu carbonatul de amoniu.

Morfina, dihidromorfinona, codeina și dihidrocodeinona se pot diferenția ușor pe cale microcristaloscopică, mai ales cu sarea Reinecke și după forma de cristalizare a clorhidraților respectivi.

Este foarte caracteristică reacția dihidromorfinonei cu nitroprusiatul de sodiu.

Reacțiile microcristaloscopice ale chinidinei, stabilite cu acetat de cadmiu-sulfocianură de amoniu și cu cobalto-sulfocianură de amoniu, precum și reacțiile dihidromorfinonei și dihidrocodeinonei nu sînt descrise în literatură.

Reacțiile microcristaloscopice prezentate sînt caracteristice și ușor executabile și la „masa de analiză”; ele pot fi completări valoroase ale reacțiilor chimice de identificare.

*Sosit la redacție: 18 ianuarie 1964.*

### Bibliografie

1. MARTONFI și colab.: Rev. Med. (1962), 3; 2. W. POETHKE și colab.: Pharmaz. Zentralhalle (1959), 7; 3. W. POETHKE și colab.: Pharm. Zentralhalle (1961), 12; 4. V. T. POZDNIKOVA: Mikrokristaloscopiceskie reacții na alkaloidi (1960), 5. AXIUNINA: Apt. Delo (1952), 6; 6. S. PFEIFFER: Die Pharmazie (1960), 4; 7. V. T. POZDNIKOVA: Med. Prom. (1957), 3; 8. K. NIKOLICS: Acta Pharm. Hung. (1960), 6; 9. I. M. KORENMAN: Mikrokristaloskopija (1955); 10. GONZALES și colab.: Legal Medicini (1957);