

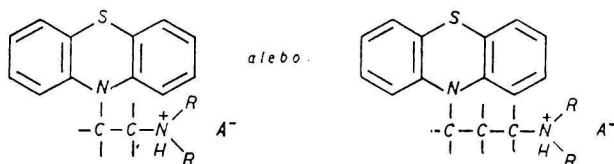
NOVÉ TITRAČNÉ STANOVENIE N-ALKYLAMINODERIVÁTOV FENOTIAZÍNU

G. DUŠINSKÝ, O. LIŠKOVÁ

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, oblastný ústav pre Slovensko v Bratislave

N-alkylaminoderiváty fenotiazínu sú syntetické liečivá, ktoré v posledných rokoch nadobudli veľký význam. Prvým liečivom z radu týchto látok bol r. 1944 syntetizovaný N-(2'-dietylamoetyl)-fenotiazín (*Diparcol*, *Deparkin*), účinný proti Parkinsonovej chorobe. Objavenie antihistamínového účinku derivátov fenotiazínu Halpernom r. 1946 viedlo najmä vo Francúzsku k syntéze antihistamínových liečiv, z ktorých najznámejším je N-(2'-dimetylamino-propyl)-fenotiazín (*Phenergan*). Mimoriadny význam v poslednom čase má 3-chlór-N-(3'-dimetylamino-propyl)-fenotiazín (*Chlorpromazin*, *Largactyl*), ktorého veľmi rozmanité účinky na centrálnu nervovú sústavu dovoľujú použiť ho v rozličných odboroch lekárstva.

N-alkylaminoderiváty fenotiazínu sa používajú vo forme solí rozpustných vo vode. Ich všeobecný vzorec je:



(R = alkyl, A = anión kyseliny)

So zmenou alkylamínovej skupiny sa menia aj farmakodynamické vlastnosti uvedených zlúčenín.

Je samozrejmé, že sa tieto dôležité látky stali predmetom i niekoľkých analyticko-chemických prác u nás, ako aj v zahraničí. Spomínané látky reagujú s väčšinou známych činidiel na alkaloidy, napr. s kyselinou pikrovou, s kyselinou silikovolfrámovou, s reineckátom amónnym, s Dragendorffovým činidlom atď. Na základe týchto pomerne nešpecifických reakcií sa vypracovali niektoré kvantitatívne stanovenia vážkové [1, 2], titračné [3, 4, 5] a kolorimetrické [6]. Ako zásady sa stanovujú aj titračne v prostredí ľadovej kyseliny octovej [7]. Špecifickejšie sú metódy, ktoré vznik červeného zafarbenia pri oxidácii týchto látok v kyslom prostredí využívajú na ich kolorimetrické stanovenie [8, 9, 10].

Vo svojej práci sme sa snažili stanoviť N-alkylaminoderiváty fenotiazínu iným spôsobom, pričom sme zistili možnosť kvantitatívneho sledovania oxydačného vzniku červeného farbiva titračnou analýzou.

Oxydimetrické titrácie vyšetrených zlúčenín sme sledovali vizuálne, spektrofotometricky, potenciometricky a amperometricky metódou Dead-stop. Oxydácie sme uskutočňovali roztokmi manganistanu draselného, dvojchrómanu draselného, bromičnanu draselného, síranu ceričitého, chlóraminu T, jódu a ferikyanidu draselného za rôznych aciditných podmienok. Po pridaní titračného činidla nastávalo v každom prípade červené zafarbenie (maximum svetelnej absorpcie pri $520\text{ m}\mu$) a počas ďalšej oxydácie nastávalo vo väčšine prípadov znova odfarbenie, prípadne zožltnutie titrovaného roztoku.

Zistili sme, že len síran ceričitý a bromičnan (za prítomnosti KBr) reagovali kvantitatívne a stechiometricky, a to pre každý derivát za rôznych optimálnych aciditných podmienok. Pri tom intenzita zafarbenia dosiahla maximum približne pri spotrebe 1 ekvivalentu odmerného činidla a presne pri spotrebe 2 ekvivalentov nastávalo znova odfarbenie.

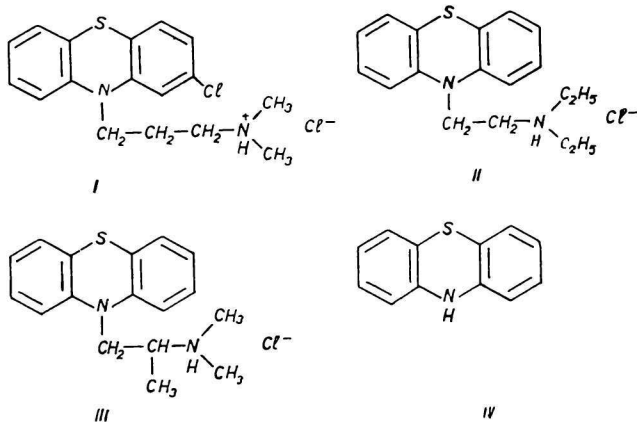
Vypracovali sme nové titračné stanovenie N-alkylaminoderivátov fenotiazínu odmerným roztokom síranu ceričitého a odmerným roztokom bromid—bromičnanu. Elektrochemická indikácia a vizuálna autoindikácia titračného deja umožňujú stanoviť tieto látky aj vedľa iných heterocyklických dusíkatých látok a ostatných organických zásad, čo doteraz uverejnenými titračnými metódami na stanovenie týchto látok nebolo možné.

Uvádzame pracovné podmienky pre stanovenie týchto látok:

3-chlór-N-(3'-dimetylamino-propyl)-fenotiazín.HCl (I),

N-(2'-dietylamoetyl)-fenotiazín.HCl (II),

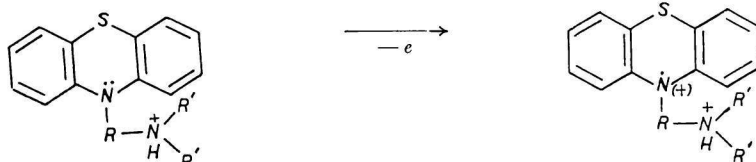
N-(2'-dimetylamino-propyl)-fenotiazín.HCl (III).



Pretože reakcia chlórpromazínu s odmernými roztokmi síranu ceričitého prebieha prakticky okamžite a stechiometricky, môžeme chlórpromazín navrhnuť ako základnú látku na rýchle a presné vizuálne nastavovanie faktora v cerimetrii.

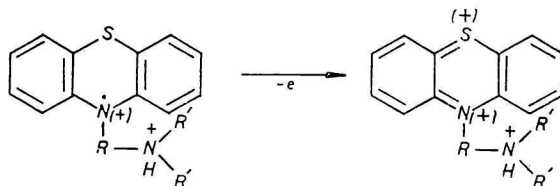
Vznik semichinoidných voľných radikálov pri oxydácii tiazínov zistil Michaelis a spolupracovníci [11, 12, 13].

V súlade s ich prácami možno tvorbu červeného zafarbenia vyšetrených fenotiazínových derivátov vysvetliť vznikom voľného radikálu s jedným pozitívnym nábojom za odovzdania jedného elektrónu:



Uvedený vzorec voľného radikálu s jedným pozitívnym nábojom pri heterocyklickom dusiku predstavuje jednu z krajných štruktúr ďalších možných mezomérnych vzorcov.

Po odovzdaní ďalšieho elektrónu červené zafarbenie zmizne, pričom pravdepodobne prebieha dej



Vzniknutý oxydačný produkt sa pravdepodobne ihneď ďalej oxyduje ďalším pôsobením oxydačného činidla za odbúrania fenotiazínového kruhu, o čom svedčí priebeh potenciometrickej a Dead-stop titrácie. Ďalšia spotreba odmerného činidla neovplyvňuje však opísanú primárnu dvojestupňovú oxydáciu.

Reakcia neprebíhala pri každom deriváte rovnako rýchle. Okamžité prebiehala pri *I*, pomalšie pri *II* a najpomalšie pri *III*.

Optimálne aciditné prostredie pre jednotlivé deriváty udávame v tab. 1.

Tabuľka 1

	Cerimetria	Bromátometria
Chlórpromazín	0,1—1 N-H ₂ SO ₄	2—3 N-HCl
Diparkol	1,0—1,5 N-H ₂ SO ₄	2—3 N-HCl
Phenergan	1,2—1,4 N-H ₂ SO ₄	2—3 N-HCl

Velkú reaktivnosť chlórpromazínu si lahko vysvetlíme prítomnosťou elektronegatívneho chlóru na uhlíku 3, ktorý zvyšuje polarizovanie molekuly a tým aj jej reaktivnosť. Pri samom fenotiazíne (IV) vzniká síce počas oxydimetrickej titrácie červené zafarbenie, ale za žiadnych okolností už nenastáva po spotrebe 2 ekvivalentov odfarbenie, čo si môžeme vysvetliť podstatne menšou reaktivnosťou fenotiazínu v porovnaní s jeho N-alkylaminoderivátmi.

Experimentálna časť

Použité chemikálie

Chlórpromazín subst. (Léčiva, n. p. Modřany), b. t. 180 °C, Deparkin subst. (Spofa, n. p., Praha), b. t. 184 °C, Phenergan subst. (Specia, Paríž), b. t. 201 °C.

0,1 N-Ce(SO₄)₂ bol pripravený rozpustením 42 g síranu ceričitého v 1000 ml odmernej banke v zmesi 500 ml vody a 50 g kyseliny sírovej. Po rozpustení sa roztok ochladil, doplnil po značku vodou a po 24 hod. sa sfiltoval. Faktor sa stanovil potenciometricky na známe návažky ferokyanidu draselného.

0,1 N-KBrO₃ sa pripravil rozpustením 2,7836 g KBrO₃ p. a. vysušeného pri 105 °C do konštantnej váhy v 1000 ml vody.

Ostatné chemikálie boli p. a. alebo chemicky najčistejšie.

Prístroje a zariadenie

Potenciometrické titrácie sa vykonali elektrónkovým voltmetrom Ultraionograph fy Lautenschläger, Mníchov za použitia platinového plieska o rozmeroch 0,5 × 1,0 cm ako indikačnej elektródy a nasýtenej kalomelovej elektródy ako vzťažnej.

Na amperometrické sledovanie Dead-stop titrácií sa používal mikropolarograf M 102, na ktorého svorky anódy a katódy sa pripojili dve ihlovité platinové elektródy o priemere 0,6 mm a dĺžke 0,8 cm.

Používala sa magnetická miešačka zn. Chirana. Spektrofotometrické titrácie sa vykonali na spektrofotometri Coleman jun., model 6, New York.

Titračné stanovenie N-alkylaminoderivátov fenotiazínu

Pri potenciometrickom sledovaní titrácií odmernými roztokmi síranu ceričitého a bromid—bromiňnanu sa dosiahli krivky neobvyklé pri ostatných cerimetrických a bromátometrických titráciách, na ktorých potenciál indikačnej elektródy za červeného zafarbenia roztoku najprv stúpala (na +620 mV voči SKE) a pri spotrebe 2 ekvivalentov za súčasného odfarbenia klesol (obr. 1).

Odmerné činidlo sa pri ďalšom pôsobení spotrebuje na ďalšiu oxydáciu, ktorú sme však v tejto práci nesledovali, keďže nie je charakteristická a nemá vplyv na opísanú reakciu.

Pri sledovaní titrácií metódou Dead-stop za konštantného polarizujúceho napätia 200 mV intenzita prúdu stúpala počas zafarbenia k maximu, kým pri odfarbení klesala prakticky na nulu (obr. 2).

Podobný priebeh mala aj spektrofotometrická titrácia, pri ktorej sa nanášali hodnoty extinkcií voči spotrebe odmerného činidla pri 520 mμ. Spektrofotometrické krivky neboli však také výrazné ako krivky *i* — ml pri metóde Dead-stop.

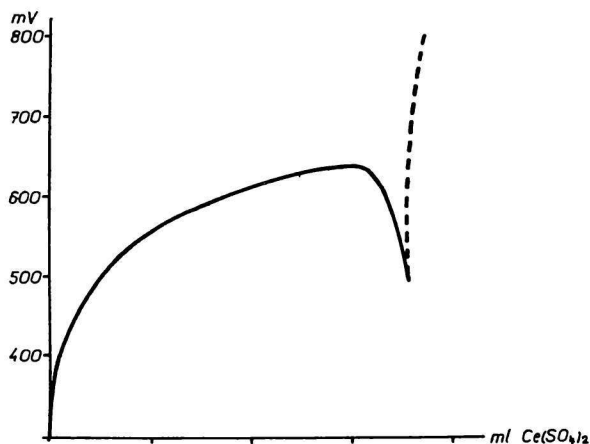
Postup stanovenia

Návažky 0,01—0,1 g uvedených derivátov sa rozpustia v 20—30 ml destilovanej vody a acidita sa upravuje podľa tab. 1. Odmerným roztokom síranu ceričitého sa titruje

až do odfarbenia červeného zafarbenia vzniknutého na začiatku titrácie alebo za indikácie Dead-stop pri konštantnom napätí 200 mV (podľa krivky na obr. 2).

Ak titrujeme odmerným roztokom bromičnanu, pridáme do titrovaného roztoku 5 ml 10 % roztoku KBr a kyselinu chlorovodíkovú, aby jej koncentrácia v roztoku bola 2—3 N.

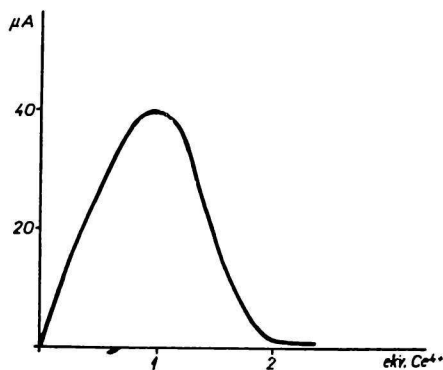
1 ml 0,1 N-Ce(SO₄)₂ alebo 0,1 N-KBrO₃ odpovedá 0,0177 g (I), 0,0167 g (II), 0,0160 g (III).



Obr. 1. Potenciometrická titrácia chlórpromazínu v prostredí 0,5 N-H₂SO₄ odmerným roztokom 0,1 N síranu ceričitého.

— — — Platinová elektróda a nasýtená kalomelová elektróda.

— — — Potenciál je nestály a po pridaní odmerného činidla z hodnôt nanášaných na krivke pozvoľne klesá.



Obr. 2. Dead-stop titrácia chlórpromazínu v prostredí 0,5 N-H₂SO₄ odmerným roztokom 0,1 N síranu ceričitého.

Dve platinové elektródy, konštantné napätie 200 mV.

Presnosť stanovenia podáva tab. 2.

Vypracovanou metódou možno stanoviť N-alkylaminoderiváty fenotiazínu v rozličných formách liečiv aj vedľa alkaloidov a iných organických zlúčenín. Stanovenie neruší prítomnosť kofeínu, amfetamínu, kodeínu, barbiturátov, mliečného cukru a škrobu.

Za cenné rady pri vysvetlení reakčného mechanizmu ďakujeme prof. inž. dr. M. Markovi.

Tabuľka 2

	Návažok	Zistené	Odchýlka %
Chlórpromazín	0,0350	0,0351	+0,3
	0,0362	0,0362	—
	0,0505	0,0503	—0,4
	0,0517	0,0518	+0,2
Diparkol	0,0314	0,0316	+0,6
	0,0388	0,0389	+0,2
	0,0584	0,0588	+0,7
	0,0590	0,0594	+0,7
Phenergan	0,0302	0,0308	+2,0
	0,0344	0,0350	+1,7
	0,0550	0,0561	+2,0
	0,0575	0,0584	+1,6

Súhrn

Sledovali sa vhodné podmienky na vypracovanie oxydimetrickej titrácie najdôležitejších N-alkylaminoderivátov fenotiazínu, a to chlórpromazínu, diparkolu a fenerganu. Zistilo sa, že za vhodných aciditných podmienok vzniká pri titrácii odmernými roztokmi síranu ceričitého alebo bromičnanu (v prítomnosti KBr) za odovzdania jedného elektrónu červeno zafarbený semichinoidný voľný radikál fenotiazínového derivátu, ktorý po odovzdaní ďalšieho elektrónu sa znovu odfarbuje.

Farebná autoindikácia alebo elektrochemická indikácia (najlepšie metódou Dead-stop) umožňuje uvedené látky titračne stanoviť aj vedľa iných organických dusíkatých heterocyklických látok, čo doteraz známymi titračnými metódami nebolo možné.

Reakcia chlórpromazínu s odmernými roztokmi síranu ceričitého prebieha stechiometricky a okamžite, takže túto zlúčeninu možno navrhnúť ako základnú látku na vizuálne nastavovanie faktora v cerimetrii bez ďalšieho potrebného indikátora.

НОВОЕ ТИТРОВАЛЬНОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ N-АЛКИЛАМИНОДЕ-
РИВАТОВ ФЕНОТИАЗИНА

Г. ДУШИНСКИЙ, О. ЛИШКОВА

Государственный институт для контроля медикаментов, областной институт для Словачкии в Братиславе

Выводы

Были исследованы пригодные условия для проработки способа оксидиметрической титрации главнейших N-алкиламинодериватов фенотиазина а то хлорпромазина, дипаркола и фенергана. Было обнаружено, что при соответствующих кислотных условиях при титрации объемными растворами серноокислого церия или же бромата (в присутствии KBr) получается при отдаче одного электрона красно окрашенный семихиноидный свободный радикал фенотиазинового деривата, который после отдачи следующего электрона снова обесцвечивается.

Цветная автоиндикация или же электрохимическая индикация, лучше всего методом Dead-stop, позволяет определять упомянутые вещества и в присутствии иных азотистых гетероциклических веществ, что не было возможным провести до сих пор известными титровальными методами.

Реакция хлорпромазина с объемными растворами серноокислого церия проходила мгновенно и в стехиометрическом отношении, так что это соединение можно предложить как основное вещество для визуального определения фактора в цериметрии, без применения дальнейшего индикатора.

Поступило в редакцию 30. 5. 1957 г.

NEUE MASSANALYTISCHE BESTIMMUNG
VON N-ALKYLAMINODERIVATEN DES PHENTHIAZINS

G. DUŠINSKÝ, O. LIŠKOVÁ

Staatliches Institut für Heilmittelkontrolle, Gebietsinstitut für die Slowakei in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren untersuchten die geeigneten Bedingungen für die Ausarbeitung einer oxydimetrischen Titration der wichtigsten N-Alkylaminoderivate des Phenthiazins, u. zw. des Chlorpromazins, Diparcols und Phenergans. Es wurde festgestellt, dass unter geeigneten Aciditätsbedingungen bei der Titration mit Masslösungen aus Cerisulfat $Ce(SO_4)_2$ oder Kaliumbromat (in Gegenwart von KBr) unter Abgabe eines Elektrons ein rotgefärbtes, semichinoides, freies Radikal des Phenthiazinderivats entsteht, welches sich nach Abgabe eines weiteren Elektrons wiederum entfärbt.

Diese farbige Autoindikation oder elektrochemische Indikation — am besten nach der Dead-stop-Methode — ermöglicht die massanalytische Bestimmung der angeführten Stoffe, auch neben anderen organischen, stickstoffhaltigen, heterocyclischen Stoffen, was bisher nach bekannten titrimetrischen Methoden nicht möglich war.

Die Reaktion des Chlorpromazins mit Massflüssigkeiten des Cerisulfats verläuft stöchiometrisch und augenblicklich, so dass diese Verbindung als Urtitersubstanz für die visuelle Einstellung des Faktors in der Cerimetrie ohne irgendeinen erforderlichen weiteren Indikator vorgeschlagen werden kann.

In die Redaktion eingelangt den 30. 5. 1957

LITERATÚRA

1. Blažek J., Stejskal Z., Čs. farm. 4, 246 (1955). — 2. Uyeno S., Oishi H., J. Pharm. Soc. Japan 72, 116 (1952); cit. C. A. 46, 7708 (1952). — 3. Graf E., Fiedler E., Arch. Pharm. 286, 401 (1953); Naturwissenschaften 39, 556 (1952). — 4. Blažek J., Čs. farm. 5, 210 (1956). — 5. Blažek J., Čs. farm. 5, 792 (1956). — 6. Bräuniger W., Hofmann R., Pharmazie 10, 644 (1955). — 7. Kleckner L. J., Osol A., J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.) 41, 573 (1952). — 8. Dubost P., Pascal S., Ann. pharm. franc. 11, 615 (1953); cit. Z. anal. Chem. 145, 452 (1955). — 9. Fossoul C., J. pharm. Belg. 6, 983 (1951); 7, 308 (1952); cit. Z. anal. Chem. 138, 234 (1953); 144, 444 (1955). — 10. Thiemme H., Pharmazie 11, 725 (1956).
11. Michaelis L., Schubert M. P., Granick S., J. Am. Chem. Soc. 62, 204 (1940). — 12. Granick S., Michaelis L., Schubert M. P., J. Am. Chem. Soc. 62, 1802 (1940). — 13. Michaelis L., Granick S., Schubert M. P., J. Am. Chem. Soc. 63, 351 (1941).

Došlo do redakcie 30. 5. 1957