

Ф. М. ШЕМЯКИН А. Н. КАРПОВ и Н. К. МЕДВЕДЕВА

ХАРАКТЕРНЫЕ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ НА АЛКАЛОИДЫ

(Представлено академиком М. М. Дубининым 13 III 1953)

Как известно, для открытия алкалоидов предложен ряд цветных реакций, описанных, например, в работах (1, 2). К числу их относятся: реакции окрашивания с серной кислотой, а также со смесями, состоящими из солей молибдена, ванадия и кислот, из формальдегида и кислот и др.

Недостатком этих реакций является получение после реакции смешанной окраски от присутствия в растворе нескольких образовавшихся соединений; ввиду этого для идентификации морфина, папаверина и кодеина мы предлагаем хроматографический вариант реакций на эти алкалоиды. С этой целью нами исследованы при помощи хроматографического варианта реакции Зонненштейна, Драгендорфа, Марки, Фреде и Эрдмана.

Если проводить эти реакции на хроматографической колонке или на хроматографической бумаге, то, как было показано нами, можно получить для каждой реакции несколько окрашенных зон, расположенных в определенной последовательности, что позволяет сделать эти реакции на алкалоиды значительно более характерными. Такое усовершенствование значительно облегчает распознавание отдельных алкалоидов. Предложенные нами хроматографические реакции могут быть использованы во всех случаях, где требуется быстрое определение соответствующих алкалоидов.

Для солянокислого морфина на колонках окиси алюминия были проведены следующие реакции: 1) с концентрированной азотной кислотой, дающей оранжевое и затем желтое окрашивание, были получены две характерно окрашенные полосы; 2) с водным раствором хлорного железа были получены две полосы: сначала одна голубая постепенно перемещающаяся сверху вниз; по мере ее продвижения над ней возникает еще розовая полоса; 3) с реактивом ванадат аммония в серной кислоте были получены на окиси алюминия четыре характерные полосы: вверху широкая яркожелтая, ниже узкая голубовато-лиловая, еще ниже темно-коричневая и в самом низу розовато-лиловая.

Опыты проведены в четырех вариантах для смесей морфина с 75, 50 и 25% кодеина. Установлено также, что вид хроматограмм меняется от порядка нанесения реагентов на адсорбент.

Реакция солянокислого морфина с раствором хлорного железа проведена также на хроматографической бумаге. При этом в центре получено желтое пятно, опоясанное голубой полосой, сохраняющееся месяцами. Во всех случаях морфин наносили на адсорбент и затем проявляли раствором соответствующего реактива.

Подобным же образом нами были проведены реакции на кодеин. Опыты показали, что заслуживает внимания реакция со смесью серной кислоты и молибдата аммония (реактив Фреде) в хроматографическом

варианте на окиси алюминия. Здесь также для получения характерных зон имеет значение порядок нанесения реактивов на колонку. Можно получить до шести характерно окрашенных полос.

Кроме того, хроматографические реакции для морфина и кодеина были проведены нами на колонках, содержащих последовательные слои различных адсорбентов, таких, как окись алюминия, силикагель и стеклянный порошок. Были испытаны различные варианты их последовательного расположения.

Ф. М. Шемякин ⁽³⁾ описал новую реакцию морфина с азотнокислым церием в аммиачной среде. Нами эта реакция была обследована в хроматографическом варианте в присутствии кодеина и папаверина, которые, как установлено, не мешают реакции морфина с церием.

1. Опыты с морфином на колонках окиси алюминия. Реакция с азотной кислотой. 0,1 мл водного 0,1 М раствора солянокислого морфия проявлено на колонке 1 мл конц. азотной кислоты. Получены две полосы: 1) розовая верхняя и 2) желто-оранжевая нижняя.

Технический морфин дал несколько иную картину. Были получены три полосы: 1) верхняя светлосерая, 2) яркожелтая, 3) светложелтая.

Реакция с серной кислотой + азотная кислота. На холоду при взаимодействии солянокислого морфина с реактивом Эрмана (20 мл серной + 10 капель 30% азотной в 100 мл воды) окрашивания колонки не наблюдается. Смесь морфина и реактива, предварительно нагретая, приобрела розовато-лиловую окраску и после пропускания через колонку дает на ней светлосерую полосу.

Реакция с серной кислотой + ванадат аммония. 0,1 мл раствора 0,1 М морфина на колонке проявлено 1 мл реактива Манделина (свежеприготовленный раствор ванадата аммония 0,01 г в 2 мл серной). Получены две полосы: 1) яркожелтая верхняя и 2) темносерая нижняя. При дальнейшем проявлении можно отметить четыре полосы: 1) светлоголубая, 2) яркожелтая, 3) темносерая, 4) светлая.

Технический морфин дал несколько иную картину последовательности полос: сверху образуется 1) широкая яркожелтая полоса, 2) узкая голубовато-лиловая, 3) темнокоричневая, 4) розовато-лиловая. Эта хроматограмма была получена в четырех вариантах: 100% морфина; 75% морфина + 25% кодеина; 50% морфина + 50% кодеина; 25% морфина + 75% кодеина.

Реакция с раствором хлорного железа. 0,1 мл раствора 0,1 М морфина проявлено на колонке 1 мл раствора 0,5 N хлорного железа. Наблюдается одна голубая полоса, постепенно передвигающаяся вниз, над ней постепенно образуется розовая полоса. Технический морфин дал ту же картину, но вместо розовой наблюдается полоса желтая или светлокоричневая (над голубой полосой).

Затем нами был изменен порядок нанесения вещества: вначале на колонку наносили раствор хлорного железа, затем раствор соли морфина. В этом случае хроматограмма имеет вид: 1) верхняя полоса — светлокоричневая, 2) ниже — широкая голубая. Таким образом, вид полученной хроматограммы зависит от порядка нанесения растворов реагирующих веществ.

Если вначале нанести на колонку морфин, затем раствор хлорного железа, то голубая полоса узкая. Если нанести вначале раствор хлорного железа и затем морфин, то получается очень широкая голубая полоса.

2. Опыты с морфином на хроматографической бумаге. Такие же опыты были проведены на хроматографической бумаге, пропитанной золей гидроокиси алюминия и приготовленной по способу Ф. М. Шемякина и И. П. Харламова ⁽⁴⁾. На хроматографическую бумагу нанесено 3 капли 0,1 М солянокислого морфина, далее, после впиты-

вания раствора в бумагу, нанесено 3 капли 0,5 *N* раствора хлорного железа. Полученная хроматограмма имеет следующий вид: 1) в середине желтое пятно, 2) голубое лучистое кольцо, 3) светложелтое кольцо. При хранении в течение 10 мес. голубое кольцо стало серым. Хроматограмма хорошо сохранилась. Желтая окраска осталась прежней.

Обратный порядок нанесения реактивов на бумагу дал: в середине голубое пятно, по периферии желтое кольцо. При хранении в течение 10 мес. голубое пятно стало серым, желтая полоса сохранилась.

Если на хроматограмму морфина с хлорным железом на хроматографической бумаге поместить каплю 25% аммиака в середину пятна, то образуется коричневое кольцо, окруженное голубой каймой.

3. Опыты с морфином и азотнокислым церием в аммиачной среде. Реакция с азотнокислым церием в аммиачной среде проведена Ф. М. Шемякиным⁽³⁾ только с морфином. Мы исследовали эту же реакцию с кодеином и папаверином в тех же условиях, что и с морфином. Опыты проведены параллельно с солянокислым морфином, фосфатом кодеина, основанием кодеина, солянокислым папаверином, на хроматографической бумаге с растворами азотнокислого церия и аммиака.

0,1 *M* морфин солянокислый дал красно-коричневое пятно, основание кодеина дало слабую желто-коричневую окраску по периферии пятна, фосфат кодеина не дал цветной реакции. Папаверин солянокислый дал желто-коричневое пятно.

Таким образом, реакция морфина с азотнокислым церием в аммиачной среде дает наиболее яркую окраску. Окраска от папаверина значительно слабее, от кодеина окраски почти нет.

4. Опыты с кодеином на колонках окиси алюминия. Реакция с серной кислотой, азотной кислотой и хлорным железом. На колонку окиси алюминия, заранее смоченную водой, наносят 1 мл предварительно приготовленной смеси, полученной путем прибавления к 1 мл 0,1 *M* фосфата кодеина сначала 1 мл конц. серной кислоты, затем 1 мл конц. азотной кислоты и, наконец, 1 мл 0,5 *N* раствора хлорного железа. Цвет этой смеси красный. Получена хроматограмма, состоящая из трех четко разграниченных полос: 1) песочная верхняя, 2) красно-коричневая, 3) песочная нижняя. Через 12 час. стояния в колонке красно-коричневая полоса стала темной, песочные полосы остались без изменения. Темная полоса продвинулась вниз.

Та же реакция при другом порядке смешения. Вначале фосфат кодеина, затем серная кислота, после этого хлорное железо и, наконец, конц. азотная кислота. Смесь приобретает розово-красное окрашивание. Эта смесь налита на колонку окиси алюминия и проявлена (после образования первичной хроматограммы) 0,1 *M* раствором красной кровяной соли. Получены две полосы: 1) желтая верхняя, 2) зеленая нижняя.

Реакция с реактивом Фреде (насыщенный раствор молибдата аммония в конц. серной кислоте). Предварительно смешивают 0,1 *M* раствор фосфата кодеина с реактивом Фреде в равных объемах. На колонку окиси алюминия наливают 1 мл приготовленной смеси и полученную хроматограмму проявляют раствором красной кровяной соли, затем водой. Образуется одна желтая полоса. Удобнее вначале пропитать колонку 0,1 *M* раствором красной кровяной соли, затем налить на колонку раствор смеси соли кодеина с реактивом Фреде. Наблюдается образование коричневой полосы. Если вначале колонку пропитать водой, затем налить смесь кодеина и реактива Фреде, то образования цветных полос не наблюдается. Все описанные опыты хорошо воспроизводимы. Колонка окиси алюминия смачивалась 1 мл 0,1 *M* раствора фосфата кодеина и затем проявлялась 1 мл реактива Фреде.

Получены следующие полосы: 1) светлоголубоватая верхняя, переходящая в ясно голубую, 2) светлосерая нижняя.

5. Определение морфина и кодеина на колонках слоистых адсорбентов. Приготавливались колонки с послойным расположением адсорбентов, толщиной по 1 см каждого. Затем смешивались в равных объемах 0,05 М растворы солянокислого морфина и фосфата кодеина. В смеси каждый алкалоид имеет концентрацию 0,025 М. Эта смесь в количестве 1 мол. наливалась на колонку, и затем хроматограмма проявлялась реактивом Манделина (2 мл конц. серной кислоты + 0,01 г ванадата аммония).

1-й вариант. При этом наблюдается: 1) верхний слой (окись алюминия) окрашен в голубой цвет, 2) нижний слой (стеклянный порошок) — в желтый цвет. Проявление велось путем просасывания водоструйным насосом.

2-й вариант. 1) Верхний слой (силикагель) окрашен в темно-желтый цвет, 2) нижний слой (стеклянный порошок) — в темносерый цвет.

3-й вариант. 1) Верхний слой (стеклянный порошок) окрашен в яркожелтый цвет, 2) нижний слой (окись алюминия), вначале светложелтый, переходит в нижней части в темносерый.

4-й вариант. 1) Верхний слой (стеклянный порошок) яркожелтый, 2) нижний слой (силикагель) темносерый.

Аналогичные опыты, проведенные для трех слоев с добавлением слоя бентонита, не дали четких результатов.

Московский фармацевтический институт

Поступило
11 III 1953

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

¹ А. В. Степанов, Судебная химия, 1951, стр. 244. ² Я. М. Перельман, Б. А. Бродский, Анализ готовых лекарственных форм, 1950. ³ Ф. М. Шемякин, ДАН, 14, № 3, 113 (1937). ⁴ Ф. М. Шемякин, И. П. Харламов, Авт. свид. № 87210, 19 XII 1949; Л. Г. Ванярхо, В. А. Гаранина, Аптечное дело, № 3, 22 (1952).