

CERCETĂRI PRIVIND DIFERENȚIEREA CROMATOGRAFICĂ ȘI DOZAREA SPECTROFOTOMETRICĂ A UNOR DERIVAȚI HALOGENAȚI AI 8-OXICHINOLINEI *

A. Gyéresi, Elena Man

Derivații halogenați (clorurați, bromurați, iodurați) ai 8-oxichinolinei (oxină) sînt medicamente importante cu acțiune antiseptică, utilizate în tratamentul infecțiilor intestinale (1, 2, 5). Compușii mai importanți: cloriodhidroxichinolina (4), se găsește în preparatele Cifoform comprimate, Mexaform P suspensie, Mexaform comprimate, Mexase drajeuri (5); clorchinaldolul (4) în preparatele de Saprozan (drajeuri, microdrajeuri, pulbere) (5); broxichinolina (5, 7-dibrom-8-oxichinolina) și broxaldina (5, 7-dibrom-benzoil-8-oxichinaldina) în Intestopan comprimate (5).

Ne-am propus experimentarea unor tehnici cromatografice menite să diferențieze aceste substanțe cu structură asemănătoare, precum și elaborarea unei metode spectrofotometrice pentru dozarea clorchinaldolului.

Partea experimentală

1. Separarea cromatografică pe strat subțire a clorchinaldolului, cloriodhidroxichinolinei, broxichinolinei și a broxaldinei

În cadrul cercetărilor am constatat, că pe strat de silicagel (+ 5% $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$), separarea poate fi rezolvată cu ajutorul unui dezvoltant bazic (6) — modificat de noi — cu compoziția: eter de petrol-eter-acetonă-metanol-amoniac conc. (45:35:15:5:1).

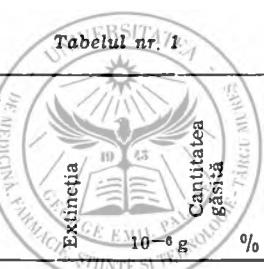
* Lucrarea a fost comunicată la ședința U.S.S.M. Tg.-Mureş — Secția farmacie din 21 noiembrie 1977.

După uscarea și activarea stratului adsorbant (4) se aplică cu ajutorul micropipetei o cantitate de $15-20 \times 10^{-3}$ ml din soluția de analizat de concentrație 0,1 % (echivalent cu $15-20 \times 10^{-6}$ g substanță). Pentru prepararea soluțiilor, respectiv pentru extracția substanțelor din preparate farmaceutice am folosit ca solvent: acetatul de etil (la cloridhidroxichinolină), acetona (la clorchinaldol) și cloroformul (la broxichinolină și broxaldină).

Developarea la o temperatură de $22 \pm 2^\circ$ C pe o distanță de 14 cm are o durată de $1-1\frac{1}{2}$ oră. După uscarea cromatoplăcilor se obțin spoturi colorate, deoarece și substanțele sînt colorate. Colorația se intensifică prin păstrarea la aer și lumină, respectiv prin pulverizarea cu reactivul Dragendorff — în special în cazul derivaților dibromurați.

Pe baza rezultatelor se poate remarca separarea foarte netă a celor doi derivați dibromurați: broxichinolină ($R_f = 0,44$) și broxaldină ($R_f = 0,78$). Broxichinolină și cloridhidroxichinolină ($R_f = 0,50$) deosebindu-se numai în privința halogenilor, migrează cu valori R_f apropiate, dar separîndu-se totuși clar. Clorchinaldolul migrează cu $R_f = 0,71$. În ansamblu, cele patru substanțe se pot diferenția clar. Tehnica experimentată poate fi utilizată și pentru izolarea derivaților din preparate farmaceutice.

Tabelul nr. 1

Nr. crt.	Preparatul	Cantitatea luată în lucru 10^{-6} g		Cantitatea găsită		Eroare %	Calculul statistic
		Extincția	10 ⁻⁶ g	Extincția	%		
							
1. Saprostan draj.	102	0,097	98	96,07	-2,29	$\bar{x} = 98,36$	
2.	204	0,120	200	98,07	-0,29	$S_{\bar{x}} = \pm 0,72$	
3.	306	0,145	310	101,30	+2,94	$\alpha = 0,95$	
4.	408	0,165	398	97,55	-0,81	$t = 2,57$	
5.	510	0,190	504	98,82	+0,46		
$A = 98,36 \pm 1,86 \%$							
1. Saprostan microdraj.	98	0,095	90	91,83	-6,02	$\bar{x} = 97,85$	
2.	196	0,120	200	102,07	+4,22	$S_{\bar{x}} = \pm 1,40$	
3.	294	0,140	288	97,95	+0,10	$\alpha = 0,95$	
4.	392	0,165	390	99,44	+1,63	$t = 2,57$	
5.	490	0,185	484	97,95	+0,10		
$A = 97,85 \pm 3,37 \%$							
1. Saprostan pulbere	100	0,096	96	96,00	+2,99	$\bar{x} = 98,99$	
2.	200	0,120	200	100,00	+1,01	$S_{\bar{x}} = \pm 1,50$	
3.	300	0,140	290	96,66	-2,33	$\alpha = 0,95$	
4.	400	1,165	398	99,50	+0,51	$t = 2,57$	
5.	500	0,195	514	102,80	+3,81		
$A = 98,99 \pm 3,83 \%$							

2. Dozarea clorchinaldolului prin metoda spectrofotometrică

La elaborarea metodei ne-am bazat pe faptul, că clorchinaldolul are în moleculă o grupare —OH fenolică și poate fi cuplată cu acid sulfanilic diazotat în mediu alcalin. Astfel se obține o colorație galbenă-portocalie stabilă, determinabilă spectrofotometric (3).

Sarea de diazoniu se prepară prin tratarea a 1 ml soluție 1 % de Na-sulfanilic cu 1 ml NaNO₂ soluție 1 % și 1 ml HCl diluat, la răcire.

Pentru construirea curbei etalon, sarea de diazoniu se tratează cu 0,1 0,5 ml soluție standard de clorchinaldol 0,1 % în HCl 5%, se completează la volum egal — 4 ml —, cu HCl 5 %, apoi se adaugă 5 ml NaOH 10 %. Se agită, după care se citește extincția la spectrofotometru, la lungimea de undă de 450 nm, în cuve de grosime 1 cm.

Folosind curba etalon, am determinat în continuare clorchinaldolul din preparatele de Saprospan — după extracție. În acest scop se cîntăresc din pulberi cantități ca să rezulte în final soluții de concentrație 0,1 %. Extragerea se face cu acetonă, care în continuare se evaporă, deoarece ar interfera reacția de culoare. Reziduul se dizolvă cu HCl 5 %, apoi se completează la 100 ml cu acid, într-un balon cotate, în cazul drajeurilor și a pulberii Saprospan, respectiv la 50 ml la microdrajeuri. În continuare se procedează ca la soluția standard.

Pe baza extincțiilor citite se calculează din curba etalon cantitățile corespunzătoare de substanță. Rezultatele obținute, ca și evaluarea statistică sînt cuprinse în tabelul nr. 1. După cum reiese din acest tabel, reacția de cuplare este sensibilă, și permite dozarea clorchinaldolului din preparate farmaceutice, cu rezultate bune, ce se încadrează în limitele de erori admise.

Concluzii

Tehnica cromatografică pe strat subțire experimentată, folosind sistemul bazic eter de petrol—eter—acetonă—metanol—amoniac conc. (45:35:15:5:1) asigură separarea derivaților halogenați ai oxinei cu rezultate bune. Tehnica s-a aplicat cu succes și în cazul preparatelor farmaceutice.

Metoda de dozare spectrofotometrică elaborată în cazul clorchinaldolului — bazată pe cuplarea acestuia ca fenol cu acid sulfanilic diazotat în mediu alcalin — poate fi utilizată cu rezultate bune și la determinările din preparate farmaceutice.

Sosit la redacție: 31 martie 1978.

Bibliografie

1. Dobrescu D.: Farmacodinamie. Ed. didactică și pedagogică, București, 1977;
2. Knoll J.: Gyógyszertan. Medicina Kiadó, Budapest, 1976;
3. Man Elena: Contribuții la diferențierea și dozarea unor derivați de chinolină cu importanță farmaceutică. Lucrare de diplomă, I.M.F. Tg.-Mureș, 1976;
4. * * *: Farmacopeea Română, ed. a IX-a. Ed. medicală, București, 1976;
5. * * *: Produse farmaceutice folosite în practica medicală. Ed. medicală, București, 1976;
6. * * *: Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, Berlin—Heidelberg—New York, vol. VIII 1972.

A. Gyéresi, Elena Man

**RESEARCHES REGARDING THE CHROMATOGRAPHIC DIFFERENTIATION
AND SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF CERTAIN HALOGENATED
DERIVATIVES OF 8-HYDROXYQUINOLINE**

The authors have investigated the conditions of chromatographic separation on a thin layer of halogenated derivatives of oxine, as well as they have elaborated a spectrophotometric method for chlorquinaldol determination. The chromatography on silica-gel layer was carried out by means of an experimented basic solvent system: petroleum eter-eter-acetone-methanol-ammonia conc. (45:35:15:5:1). Thus, the following compounds were separated: chlorquinaldol, chloriodohydroxyquinoline, broxyquinoline, broxaldine. The method of chlorquinaldol determination through spectrophotometry is based on its coupling as a phenol with diazotized sulphanilic acid in alkaline medium. The methods have been applied successfully in pharmaceutical preparations, too.
