

絡合滴定法在生物碱含量測定上的应用

I. 离子交換-絡合滴定法測定生物碱盐类

杜建業 臧鳳和

(北京医学院药學系)

本文介紹了一種測定生物碱的方法——离子交換-絡合滴定法，它系利用銅型陽离子交換樹脂與生物碱盐類作用，交換出的銅离子再以紫脲酸銨作指示劑用 EDTA 滴定。本法曾用于硫酸阿托品、硫酸土的寧、硫酸奎寧、鹽酸麻黃碱、鹽酸普魯卡因、鹽酸硫胺、鹽酸吡多辛、鹽酸金霉素等八種藥物的測定，結果良好；在 20 毫克時誤差在 $\pm 0.5\%$ 以內，10 毫克時不超過 2%，而且每次測定費時不過 20 分鐘。

用絡合法測定生物碱還是近幾年的事，但已看出有其發展的前途。它最突出的優點是終點明顯，因而精密度大，使得有可能用于半微量甚至微量的測定。一般生物碱都是藥理作用較強，劑量含量很小，因此在測定上要求既微量又準確，中和法及重量法較難解決這個問題。近年雖有些用比色法測定如番木鱉碱及阿托品注射液^[1]，但一般也要經過沉淀、溶解等繁雜手續，時間仍不經濟。為了解決微量及快速準確問題，絡合滴定法有其一定價值。

根據已有文獻資料，用絡合滴定法測定生物碱大致可分為以下兩類：(1)用沉降試劑與生物碱作用，過濾後測定濾液中的金屬离子，這是目前常用方法。Budesinsky^[2] 及許汝正^[3] 均有報導；(2)用生物碱沉淀劑把生物碱沉出為定組成絡合物，再分析其中所含的金屬。Kurtenacker^[4] 曾用于測定奎寧。這兩類方法的優點是選擇性高，在劑量測定時干擾問題容易解決；但須經過沉淀劑選擇、反應條件研究、沉淀組成確定等繁雜手續，一般條件要求比較嚴格。由于須經過過濾手續，因此不太适于微量測定。

Sjöstrom^[5] 曾用鎂型的陽离子交換樹脂與生物碱作用，由測定被交換出的 Mg^{++} 而計算生物碱含量。此法在使用上確比以上兩法簡便，溶液通過樹脂後即可直接測定，其中不含干擾物質，終點比較明顯，對於一般生物碱鹽大都適用。雖然此法目前只适用于純鹽類及其簡單劑，但由藥典上收載藥物來看，純鹽類及其單純劑很多，此法有其一定意義。在實驗過程中，我們發現 Sjöstrom 法尚存在一些缺點：(1)Mg 與樹脂結合并不太牢固，在淋洗過程中即使空白（也許由于蒸餾水中二氧化碳之故）也會消耗一定量試劑。(2)對於蒸餾水質量要求較高，而一般蒸餾水中常含少量鈣鎂雜質。(3)終點在小量時不太明顯。基于以上三點，該法不适于 10 毫克左右的測定。

我們考虑采用其他型树脂及合适的指示剂来解决这个问题。发现铜型可以克服以上缺点：(1)它与树脂結合較牢，多次淋洗无洗脫現象。(2)滴定时用紫脲酸鉍作指示剂不受一般杂质干扰，对蒸餾水質量要求不高。(3)終点由黃变紫非常敏銳，在 5—10 毫克时仍可得出准确結果。我們应用以上原則，制定了一个半微量容量法——用銅型磺酸树脂进行交換，交換出的銅离子在氨碱性溶液中，用紫脲酸鉍作指示剂进行滴定。

实 驗 部 分

(一) 样品及主要试剂

硫酸阿托品、硫酸土的宁、硫酸奎宁、盐酸麻黄碱、盐酸普魯卡因、盐酸硫胺、盐酸吡多辛、盐酸金霉素，以上均系药用規格再經純制而得。

离子交換树脂：信誼強酸型 1-3 号（以下簡称信誼 1-3 型）、信誼強酸型 1-12 号（以下簡称信誼 1-12 型）、Zerolit 225（16—50 篩孔）、上海葡萄糖厂制強酸型树脂。

0.005 M EDTA·2Na 液：取 EDTA·2Na·2H₂O 約 1.86 克，加蒸餾水溶解成 1000 毫升，用純銅标定其力价即得。

0.0025 M EDTA·2Na 液：取 EDTA·2Na·2H₂O 約 0.9 克如前制备，并以純銅标定其力价。

紫脲酸鉍指示剂：0.1 克指示剂与 20 克氯化鉀研匀即得。

(二) 試驗方法

1. 树脂的处理：取树脂 10 克左右，放入小烧杯中，加入 20 毫升 1N 盐酸于沸水浴中加热数分钟后傾去酸液，再加入新酸液如前处理，如此三次，然后用水洗去附着的酸液。加入 1N 硫酸銅溶液 20 毫升，再于沸水中加热少时后，傾去銅液，再如前处理 2 次。将其装入 0.5×25 厘米的交換筒中，至高度为 15 厘米，以少量 1N 硫酸銅洗至对甲橙不呈酸性后，再以水洗至洗液对紫脲酸鉍呈阴性反应为止。

2. 測定試驗：取样品溶液 10 毫升（約含 10 毫克生物碱盐类），使之以每分鐘 2—3 毫升通过交換柱，然后以 40 毫升水分四次冲洗树脂柱。合并所有溶液，加入氨試液 0.4 毫升（8—9 滴）及紫脲酸鉍指示剂 20—50 毫克，以 0.005M 或 0.0025M EDTA·2Na 滴定至由黄色突变为紫色。按 EDTA 消耗量計出生物碱含量。

表 1 用硫酸阿托品及盐酸普魯卡因作对照比較本法的准确度

样 品	中国药典法(%)	Sjöstrom 法(%)	Sjöstrom 法 (減空白)(%)	本文方法
硫酸阿托品	99.2	101.4	99.6	98.9
	99.2	102.4	100.1	98.9
	99.4	101.6	99.6	99.2
	99.3	102.9	99.8	99.2
	99.3	101.4	100.1	99.1
	平均 99.28	平均 101.94	平均 99.84	平均 99.06
盐酸普魯卡因	99.5	101.7	100.4	99.5
	99.5	101.7	100.4	99.5
	99.5	101.7	100.2	99.6
	99.6	101.9	100.3	99.5
	99.5	101.8	100.1	99.5
	平均 99.52	平均 101.76	平均 100.28	平均 99.52

(三) 校对实验

为了观察此法的准确度,用已知纯粹药物作了试验,并同时与其他方法作了对照,结果如表 1。

(四) 对几种常见生物碱及有机碱盐类的分析

应用本方法,以信谊 1-3 型树脂作以下几种生物碱及其他有机碱盐类的测定,结果如表 2, 表 3。

表 2 硫酸土的宁、硫酸阿托品、
盐酸硫胺、盐酸吡多辛的测定

样 品	加入量 (毫克)	测得量 (毫克)	回收率 (%)
硫酸土的宁	24.7	24.6	99.6
	24.7	24.6	99.6
	24.7	24.6	99.6
	24.7	24.6	99.6
	24.7	24.5	99.2
		平均	99.56
硫酸阿托品	19.2	19.1	99.5
	19.2	19.3	100.5
	19.2	19.3	100.5
	19.2	19.3	100.5
	19.2	19.2	100.0
		平均	100.2
盐酸硫胺	16.7	16.6	99.5
	16.7	16.6	99.5
	16.7	16.6	99.5
	16.7	16.7	100.0
	16.7	16.7	100.0
		平均	99.7
盐酸吡多辛	25.0	25.1	100.4
	25.0	25.0	100.0
	25.0	25.1	100.4
	25.0	25.0	100.0
	25.0	24.9	99.7
		平均	100.1

表 3 硫酸奎宁、盐酸麻黄碱、盐
酸金霉素测定

样 品	加入量 (毫克)	测得量 (毫克)	回收率 (%)
硫酸奎宁	10.0	10.15	101.5
	10.0	10.15	101.5
	10.0	10.15	101.5
	10.0	9.97	99.7
	10.0	10.15	101.5
		平均	101.14
盐酸麻黄碱	10.0	10.22	102.2
	10.0	10.20	102.0
	10.0	10.20	102.0
	10.0	10.16	101.6
	10.0	10.20	102.0
		平均	101.96
盐酸金霉素	30.0	29.42	98.06
	30.0	29.42	98.06
	30.0	29.42	98.06
	30.0	色变黄无法测定	
	30.0	色变黄无法测定	
		平均	98.06

可以看出样品在 20 毫克左右,误差范围在 $\pm 0.5\%$ 以内,在 10 毫克亦不超过 $\pm 2\%$ 。

表 4 各种不同树脂交换情况

样 品	树 脂 型 号							
	信谊 1-3 型		信谊 1-12 型		上海葡萄糖厂出品		Zerolit 225 号	
	测得量 (毫克)	回收率 (%)	测得量 (毫克)	回收率 (%)	测得量 (毫克)	回收率 (%)	测得量 (毫克)	回收率 (%)
硫酸土的宁 (20毫克)	19.93	99.65	19.92	99.60	19.94	99.70	16.94	84.70
	19.98	99.90	19.90	99.50	19.96	99.80	16.40	82.00
	19.95	99.75	19.87	99.49	19.91	99.55	19.00	95.00
	19.93	99.65	19.98	99.90	19.97	99.85	19.10	95.50
	19.90	99.50	19.93	99.65	19.93	99.65	18.50	92.50
	平均	99.69	平均	99.63	平均	99.71		
硫酸阿托品 (20毫克)	19.98	99.90	19.98	99.90	19.97	99.85	16.70	83.5
	19.96	99.80	19.92	99.60	19.96	99.80	16.10	80.5
	19.90	99.50	19.93	99.65	19.96	99.80	19.10	95.5
	19.94	99.70	19.93	99.65	19.93	99.65	18.45	92.25
	19.98	99.90	19.95	99.75	19.94	99.70	18.20	91.10
	平均	99.76	平均	99.71	平均	99.78		

(五) 采用不同类型树脂对测定结果的影响

开始时,系以硫酸铜溶液直接在交换柱上处理树脂,这种办法在测定 100—200 毫克较大样品时未发现問題,结果均在 99% 以上。但应用到半微量测定时发现除信誼 1-3 型外,回收率均不佳,改用加热处理后方解决。采用这种处理法,以目前国内易于得到的几种树脂在阿托品及土的宁测定上作了試驗。结果如表 4。

可以看出前三种树脂均可应用。

(六) 树脂的再生

为了提高树脂的使用率,我們把用过的树脂(当回收率开始显著降低时)进行再生,其法如下:

将树脂由柱中傾入烧杯中,加入适量含 4% 氨的 80% 乙醇溶液,于 80°C 水浴中处理 4 次,然后傾入原柱中。再以醇液冲洗 4 次后,以水洗淨。用 1N 盐酸每次 10 毫升淋洗三次,至洗液应不呈生物碱反应,用水洗去余酸,再以 1N 硫酸铜处理即得。所得树脂再用硫酸土的宁、硫酸阿托品、硫酸奎宁作检查,结果如表 5。

表 5 树脂处理前后的分析情况对比

样 品	树 脂 型 号			
	信誼 1-3 型		信誼 1-12 型*	
	处理前消耗 EDTA 量(毫升)	处理后消耗 EDTA 量(毫升)	处理前消耗 EDTA 量(毫升)	处理后消耗 EDTA 量(毫升)
硫酸土的宁	5.10	5.11	5.12	5.05
	5.11	5.12	5.06	5.03
硫酸奎宁	5.69	5.79	5.69	5.61
	5.70	5.69	5.67	5.67
硫酸阿托品	5.94	5.97	5.96	6.05
	6.00	5.96	5.97	6.00
盐酸麻黄碱	5.29	5.31	5.30	5.38
	5.28	5.31	5.31	5.30

* 上海葡萄糖厂出品分析情况与信誼 1-12 型一致。

討 論

1. 金属型及指示剂的选择: Sjöstrom 法的缺点已如前述。实验証明用該法时即使用重蒸餾水每 40 毫升淋洗液也会消耗 0.005M EDTA 0.1—0.2 毫升,劣質蒸餾水每 10 毫升可消耗 EDTA 0.1 毫升。这样使得每次实验均須作空白校正,很为不便。用銅型可以完全解决以上問題。实验証明銅与树脂結合較牢,用重蒸餾水 40 毫升冲洗,洗液最多消耗 EDTA 0.02 毫升。其次一般蒸餾水中含銅机会不多,作者用不同来源蒸餾水作試驗,发现取用 40 毫升时并无显著消耗 EDTA 現象。用紫脲酸铵作指示剂測定微量銅时終点非常明显,且不太受鈣鎂之干扰(虽然这些干扰物質常存在于蒸餾水中),这样就使得这个方法能够用于半微量分析,而且不受条件的限制,易于推广。依据这个原則,也可选择其他金属及指示剂。目前試驗結果,除以上銅——紫脲酸铵外,其他如銅——甘氨酸磷甲酚紅、鋁——紫脲酸铵或磷苯二酚紫、鈷——紫脲酸铵、鋅——鉻黑 T 也較滿意。

2. 树脂的选择: 根据以上試驗結果,除 Zerolit 225 型不能应用外,其他国产磺酸型树脂均可应用。以信誼 1-3 型最好,处理方便可以直接在柱上用硫酸銅冲洗,交換作用也比其他几种快,而且适用范围較广,以上所討論的样品均可得滿意的結果。应当注意由于树脂交联度的影响,文献上也有这样記載^[6,7],因此在选用时以交联度較小者为佳,这样可以适用于分子結構較复杂的化合物。交联度較大者如信誼強酸 1-12 号在常量或用于分子結構較简单的生物碱时效果与信誼 1-3 型一致,但对于一些分子量較大的化合物如金霉素,即不能成功。

3. 树脂处理及再生問題: 树脂需先用酸处理变为氢型,这样可以除去其中所含重金属杂质,以免影响指示剂終点。酸处理后,对交联度小的信誼 1-3 型可直接以 3—4 倍容积 1N 硫酸銅淋洗。对于信誼 1-12 型等高交联度树脂,需用硫酸銅液热处理,以保証轉化完全。处理这一步很重要,否則影响結果准确性。再生时先以 4% 氨醇液处理 4—5 次,以保証洗下全部的生物碱,再以盐酸处理成氢型即可。信誼 1-3 型低交联度者再生效果良好,信誼 1-12 型交联度較高者結果較差,特別在多次处理后更为显著。

4. 連續使用問題: 根据多次实验,每个树脂柱約可用 6—10 次(每次 10 毫克計),但也視生物碱而异。对于分子結構复杂者应減低流速以保証交換作用完全,其使用次数也較少。每个树脂柱也可以进行几种生物碱的連續測定,如硫酸土的宁、硫酸阿托品两者互不干扰;但金霉素、吐根碱对其他生物碱測定則有干扰。

参 考 文 献

- [1] 1959 年中华人民共和国药典草案, 59 頁, 325 頁。
- [2] Budesinsky, B. and Vanickova, E.: *Chem. Listy.*, 1956, **50**, 1241—5; *C. A.*, 1956, **52**, 14453.
- [3] 周元瑤、許汝正: 药學学报, 1958, **6**, 7; 1959, **7**, 78; 1960, **8**, 61.
- [4] Kurtenacker, A. Z.: *Anal. Chem.*, 1957, **154**; 药學文摘, 1958, **3**, 132.
- [5] Sjöstrom, E. and Ritter, W. Z.: *Anal. Chem.*, 1956, **153**, 321—324; *C. A.*, 1957, **51**, 8376b.
- [6] Van Etten, C. H.: *Anal. Chem.*, 1955, **27**, No. 6, 954.
- [7] Schutz, O. E. J.: *Pharm. Pharmacol.*, 1956, **8**, 382.

COMPLEXOMETRIC TITRATION IN THE DETERMINATION OF ALKALOIDS

I. THE DETERMINATION OF ALKALOID SALTS BY CATION-EXCHANGE FOLLOWED BY COMPLEXOMETRIC TITRATION

TU CHIEN-YEH AND TSANG FENG-HO

(School of pharmacy, Peking Medical College)

ABSTRACT

The determination is carried out by passing a solution of an alkaloid salt through a 0.5×16 cm column of cation-exchange resin in the Cu-form. The Cu^{++} liberated is washed out with 40 ml of H_2O and titrated with 0.005 or 0.0025 M EDTA·2Na using murexide as indicator. For 10—20 mg samples of the hydrochlorides of ephedrine, procaine, thiamine, pyridoxine, aureomycin, and the sulfates of atropine, strychnine, and quinine, the error is 2—0.5%.