

280. Dosage polarographique d'un mélange scopolamine-pantopon (III)

par P.-E. Wenger, D. Monnier et H. Schmidgall.

(27 IX 52)

Dans notre dernier article¹⁾, nous avons indiqué le mode opératoire du dosage de la scopolamine.

Poursuivant notre travail, nous proposons un dosage de la scopolamine et du pantopon sans séparation préalable dans un mélange dans lequel le pantopon présente une composition constante. Nous tenons donc à souligner que les résultats obtenus ne sont valables que dans le cadre du problème posé.

Etude du pantopon.

Le pantopon, mélange d'alcaloïdes de l'opium, est constitué principalement de morphine, de codéine, de papavérine et de narcotine.

La littérature donne diverses méthodes de dosage des constituants du pantopon, méthodes gravimétriques, volumétriques ou colorimétriques. Seul *Kirkpatrick*²⁾ effectua une étude polarographique de quelques alcaloïdes. Ceux-ci ne donnent que des sauts provenant de la réduction catalytique de l'hydrogène. Il est évident que ce type de réaction est extrêmement sensible au pH, à la concentration et au type des sels tampons et ne permet pas un dosage précis de ce composé.

Aussi, avons-nous cherché à transformer les alcaloïdes du pantopon, afin d'obtenir des dérivés plus aisément réductibles au polarographe.

La *narcotine*, nitrée dans les conditions choisies pour le dosage de la scopolamine (loc. cit.), puis polarographiée à un pH 9 en milieu tampon, donne un saut bien net, proportionnel à la concentration de cet alcaloïde. Le potentiel de demi-vague par rapport à la surface de mercure est de 0,6 v.

Nous avons établi une courbe d'étalonnage:

Conc. narcotine mol. g/l	$8,55 \cdot 10^{-6}$	$1,29 \cdot 10^{-5}$	$1,71 \cdot 10^{-5}$	$2,14 \cdot 10^{-5}$	$3,00 \cdot 10^{-5}$
μA	0,5	1,27	1,78	2,31	3,08
μA	0,5	1,35	1,78	2,29	3,08

cette droite passe par l'origine.

¹⁾ Helv. **35**, 1192 (1952).

²⁾ Quart. J. Pharm. Pharmacol. **18** et **19** (1946).

L'étude logarithmique du saut polarographique $\log i/id - i/E$ montre que nous avons une seule réduction sur la goutte de mercure.

Il est possible de doser, par ce procédé, 0,04 mg de narcotine avec une précision de $\pm 0,002$ mg; la méthode n'est pas spécifique.

La *papavérine* nitrée est insoluble dans l'eau, par contre il est possible d'effectuer le polarogramme dans un mélange acétone-eau. Au pH 9, il n'y a pas de saut, alors qu'au pH 5, on observe 2 vagues bien dessinées.

La *codéine* et la *thébaïne* se nitrent aussi dans les conditions sus-indiquées et donnent des sauts au polarographe.

Influence des alcaloïdes sur la nitration de la scopolamine.

Tous les alcaloïdes étudiés ici donnant des ondes polarographiques après nitration, nous avons examiné leur influence sur la nitration de la scopolamine.

0,05 g de scopolamine sont traités par 5 cm³ d'acide nitrique concentré. Après neutralisation avec de l'hydroxyde de potassium, on complète le volume à 50 cm³. A 1 cm³ de cette solution, on ajoute 5 cm³ du tampon de pH 9 et on complète à 10 cm³. Cette dernière solution, qui contient 1 mg/10 cm³ de scopolamine, correspondant à une concentration de $2,29 \cdot 10^{-3}$ -m., est polarographiée.

Nous avons fait les mêmes opérations à partir de prises de 0,05 g de scopolamine, auxquelles furent ajoutés successivement des quantités constantes d'alcaloïdes.

Que l'on ajoute à la scopolamine, de la morphine ou du pantopon, l'un et l'autre en quantités égales, on constate une augmentation des sauts identique.

C'est sur ce fait que nous nous baserons pour établir le dosage simultané scopolamine-pantopon *Hoffmann-La Roche* (voir page 2246).

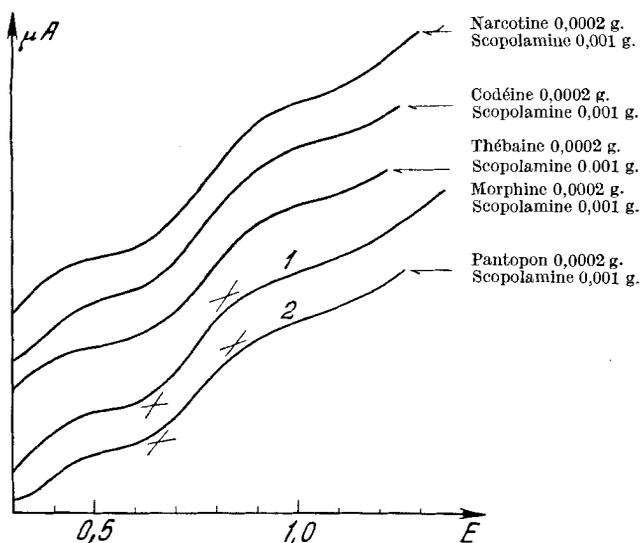


Fig. 1.

En comparant d'ailleurs les courbes 1 et 2 de la fig. 1 (morphine et pantopon en présence de scopolamine), nous constatons que leur allure est exactement la même. La forme caractéristique de la courbe de la scopolamine, due à la superposition de deux sauts (loc. cit.) n'est pas visible ici, où la régularité de la courbe s'explique par le fait que le polarogramme de la morphine seule est plus régulier. Par contre, les courbes obtenues avec des mélanges de scopolamine en présence de narcotine, de codéine ou de thébaine ressemblent beaucoup à celle de la scopolamine seule.

Dosage du pantopon.

Les constituants du pantopon sont donc tous transformés (par nitration à l'acide nitrique) en nitro-composés. Nous avons dès lors effectué un dosage après nitration.

Le pantopon est traité par 5 cm³ d'acide nitrique concentré. Le liquide se colore immédiatement en brun foncé. En évaporant au bain-marie, on voit la couleur s'éclaircir et, après avoir réduit le volume à 1 cm³, on reprend le résidu par de l'eau bidistillée. Le pH de cette solution est compris entre 0,5 et 1,5. On neutralise jusqu'au pH 7 par une solution normale d'hydroxyde de potassium. La liqueur (A), ainsi obtenue, est conservée.

Préparation de la solution pour la polarographie. A 1 cm³ de la solution A, on ajoute, au moment de faire le dosage, 5 cm³ du tampon pH 9 et 4 cm³ d'eau bidistillée.

Après avoir fait passer un courant d'hydrogène durant 10 min. pour chasser l'oxygène dissous, on polarographie sur le radiomètre «PO₃ e». Nous avons effectué la polarographie de la morphine dans les mêmes conditions.

Les résultats de ces essais sont donnés dans la fig. 2.

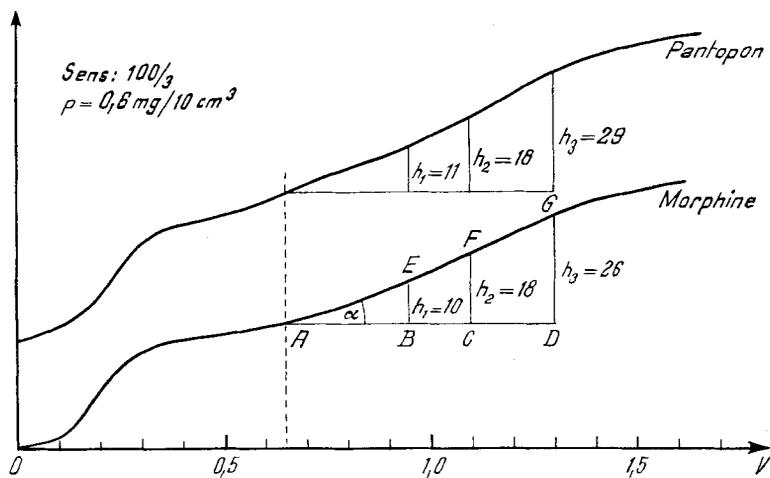


Fig. 2.

Si nous comparons ces deux courbes, nous constatons qu'elles se ressemblent, mais qu'il est impossible de mesurer un saut. Nous avons donc été conduits à procéder comme suit: Nous considérons le triangle ACF où A est un point de potentiel $v = 0,65$ v, et B un

point de potentiel $v = 1,1 v$, ces deux points étant choisis arbitrairement.

Nous calculons alors le rapport des longueurs FC et AC (en mm) ce qui nous donne la tangente. Calculant de même BE/AB et GD/AD nous trouvons :

	Morphine	Pantopon
BE/AB	$10/30 = 0,333$	$11/30 = 0,365$
FC/AC	$18/45 = 0,400$	$18/45 = 0,400$
GD/AD	$26/65 = 0,400$	$29/65 = 0,430$

Comme FC/AC a la même valeur pour la morphine et le pantopon et que, d'autre part, la valeur de cette tangente est proportionnelle à la concentration du pantopon, nous pouvons choisir cette région de la courbe pour établir le dosage de ce dernier. Cette méthode a cependant le désavantage de ne pas être sélective. C'est pourquoi nous avons recherché une méthode plus sélective pour le dosage du pantopon.

mg de pantopon .	0,2	0,6	1,0	1,4
h(mm)	14	18	23	28
FC/AC	0,29	0,40	0,51	0,62

Dosage indirect du pantopon (par nitrosation).

Dans le problème posé, nous avons admis que la composition du pantopon était constante, particulièrement en ce qui concerne la morphine, le dosage de cette dernière permettra donc de calculer la quantité de pantopon renfermé dans le mélange.

Rasmussen¹⁾ a proposé un dosage de la morphine par nitrosation au moyen d'une solution de nitrite de potassium molaire, dans une solution normale d'acide chlorhydrique. On obtient ainsi la nitroso-2-morphine.

Des essais préliminaires ont permis de nous assurer que la scopolamine ne gêne pas dans ces conditions.

0,05 g de pantopon sont donc dissous dans 15 cm³ d'acide chlorhydrique n. On ajoute 10 cm³ d'une solution de nitrite de potassium m. et on laisse reposer 10 min. On neutralise avec de la potasse caustique et on effectue le polarogramme sur 1 cm³ de cette solution, en ajoutant 5 cm³ du tampon de pH 9 et 4 cm³ d'eau bidistillée. Le saut apparaît au potentiel de 0,73 volt. Il faut effectuer le polarogramme dans les 10 min. suivant la préparation de la solution, car 20% du corps nitrosé sont décomposés en 1h. à 18°.

Nous obtenons avec des quantités variables et connues de pantopon les données ci-dessous permettant d'établir la courbe d'étalonnage.

0,05 g de scopolamine traités de la même manière ne donnent aucun saut. Le mélange de 0,05 g de pantopon avec 0,05 g de scopolamine donne un saut semblable à celui du pantopon seul.

¹⁾ Dansk. Tids. Farm. **19** (1941).

Courbe d'étalonnage du pantopon nitrosé. Sensibilité: 100/2.

Pantopon mg/10 cm ³ . . .	0,2	0,4	0,8	1,0	1,2	1,4
i(μA)	0,59	0,96	1,95	2,43	2,90	3,40
E _{1/2} en volt	0,73	0,71	0,71	0,74	0,73	0,77

E₂ est donné par rapport à la surface de mercure.

Il nous est ainsi possible de doser le pantopon *Hoffmann-La Roche*, à la condition que le rapport morphine/pantopon soit connu et constant. Il faut donc déterminer par nitrosation la teneur en morphine du pantopon, si celle-ci est inconnue et faire alors une courbe d'étalonnage correspondant au rapport morphine-pantopon trouvé.

Dosage du mélange scopolamine-pantopon.

Nous avons vu que le saut de la scopolamine est augmenté par adjonction d'autres alcaloïdes. Le pantopon lui-même provoque aussi une certaine évolution du saut, évolution qui a été étudiée en effectuant des nitrations de la manière décrite précédemment.

Après avoir réduit le volume de la solution nitrée à 1 cm³, on dilue avec de l'eau chaude pour permettre une dissolution complète du produit nitré. La solution jaune de pH 1 est neutralisée à pH 7 par de la potasse caustique. On fait les polarogrammes sur 1 cm³ de cette solution, auquel sont ajoutés 5 cm³ du tampon de pH 9 et 4 cm³ d'eau bidistillée.

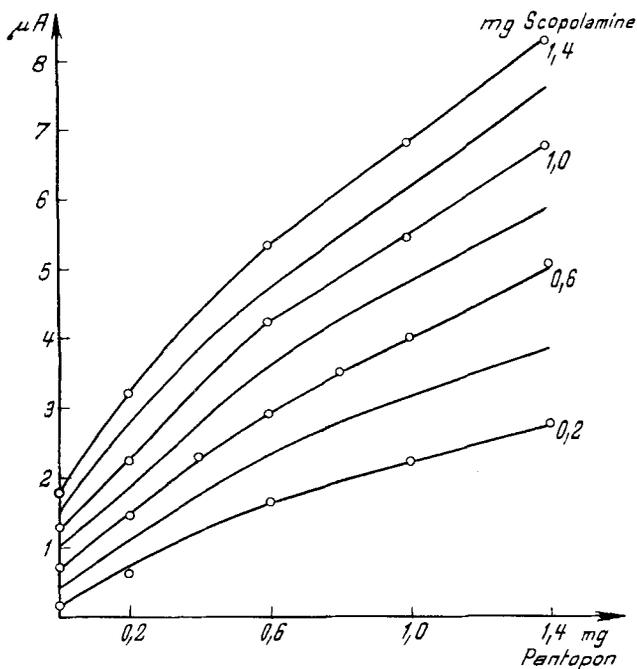


Fig. 3.

La courbe d'étalonnage du mélange scopolamine-pantopon ainsi nitré est donnée dans la fig. 3 où chaque courbe donne la hauteur des sauts pour une quantité variable de pantopon ajoutée à une quantité constante de scopolamine.

En résumé, nous pouvons dire que nous avons trouvé une méthode de dosage polarographique du mélange scopolamine-pantopon. On effectue deux opérations:

1° Nitrosation pour déterminer la quantité de pantopon par l'intermédiaire de la morphine.

2° Nitration pour déterminer la quantité de scopolamine + pantopon.

La quantité exacte de scopolamine est déterminée au moyen des courbes fig. 3 par interpolation s'il y a lieu.

Nous avons effectué plusieurs analyses du mélange scopolamine-pantopon, dont voici les résultats:

Anal. n°	scopol. mg	panto. mg	trait.	sens.	i (μ A)	scopol. trouvé	panto. trouvé	erreur mg
1	0,8	1,2	KNO ₂	100/3	2,87		1,2	0
	0,8	1,2	KNO ₂	100/5	2,90		1,2	0
	0,8	1,2	KNO ₂	100/5	2,97		1,23	+0,03
	0,8	1,2	HNO ₃	100/5	5,35	0,81		+0,01
	0,8	1,2	HNO ₃	100/5	5,30	0,80		0
	0,8	1,2	HNO ₃	100/5	5,35	0,81		+0,01
2	0,4	0,4	KNO ₂	100/3	1,00		0,42	+0,02
	0,4	0,4	KNO ₂	100/2	0,90		0,38	-0,02
	0,4	0,4	KNO ₂	100/1	0,86		0,40	0
	0,4	0,4	HNO ₃	100/3	1,85	0,430		+0,03
	0,4	0,4	HNO ₃	100/3	1,78	0,415		+0,015
	0,4	0,4	HNO ₃	100/2	1,85	0,430		+0,03
3	0,466	1,185	KNO ₂	100/3	2,87		1,180	-0,05
	0,466	1,185	KNO ₂	100/3	2,93		1,192	+0,07
	0,466	1,185	KNO ₂	100/2	2,87		1,180	-0,05
	0,466	1,185	HNO ₃	100/3	3,80	0,48		+0,014
	0,466	1,185	HNO ₃	100/3	3,80	0,48		+0,014
	0,466	1,185	HNO ₃	100/3	3,95	0,51		+0,044

L'erreur maximum est: pour la scopolamine $0,4 \pm 0,03$ mg; pour le pantopon $1,1 \pm 0,07$ mg.

Conclusions.

Nos recherches nous ont permis d'établir une méthode de dosage polarographique de la scopolamine, soit par précipitation à l'acide picrique, soit par nitration.

Nous avons essayé d'autre part d'élaborer une méthode de dosage polarographique de la scopolamine en présence de pantopon et vice-versa, ceci par nitration du mélange de ces deux produits. Cependant, le pantopon se nitrant dans les mêmes conditions que la scopolamine,

nous avons eu recours à la nitrosation de la morphine (constituant principal du pantopon) dont la teneur se trouve être constante pour un pantopon donné.

A la suite de ce travail, nous pensons que le dosage polarographique des alcaloïdes dont nous n'avons envisagé qu'un cas particulier, est un sujet encore vaste et peu étudié jusqu'ici, et qu'il serait possible d'établir, par un travail systématique, des méthodes de séparation et de dosage du mélange des divers alcaloïdes.

RÉSUMÉ.

Nous avons établi une méthode de dosage polarographique du mélange pantopon-scopolamine, par une détermination du pantopon (morphine), après nitrosation, puis par une détermination du mélange scopolamine-pantopon, après nitration. On peut donc effectuer ce dosage sans séparation. Pour 0,4 mg de scopolamine, l'erreur est de $\pm 0,03$ mg. Pour 1,1 mg de pantopon, l'erreur est de 0,07 mg.

Laboratoire de chimie
analytique et de microchimie, Université, Genève.

281. Zur Bestimmung von Niob und Tantal in Columbit und Euxenit

von W. D. Treadwell, H. Guyer, Renate Hauser und G. Bischofberger.

(27. IX. 52.)

Die Analyse von Columbit [(Fe, Mn) (NbO₃, TaO₃), mit Th, U, seltenen Erden und H₂O, bei überwiegendem Tantalgehalt Tantalit genannt] und von Euxenit [einem Niobat-Tantalat-Titanat von seltenen Erden, mit Th, U und H₂O] bietet bei der Bestimmung von Niob und Tantal spezielle Schwierigkeiten, welche durch die Anwesenheit der Titansäure erhöht werden. Die zur Verfügung stehenden chemischen Bestimmungsmethoden von Niob und Tantal gehen vom Gemisch der Pentoxyde der Erdsäuren aus. Von dem Gemisch der Pentoxyde der Erdsäuren kann mit den üblichen analytischen Methoden das Verhältnis der Komponenten oder der Gehalt an Niob bestimmt werden. Es fehlen indessen exakte analytische Trennungsmethoden.

Zunächst handelt es sich darum, die Niob- und Tantalsäure von den seltenen Erden, Titan und Thorium zu trennen. Dies kann am besten durch Chlorieren der Minerale geschehen, nachdem diese zuvor durch Glühen vom gebundenen Wasser befreit worden sind. Schon