

ARCHIWUM
CHEMJI I FARMACJI

WYDAWANE STARANIEM DZIAŁU CHEMJI
PAŃSTW. ZAKŁ. HIGJENY

TOM III
ZESZYT DRUGI

WARSZAWA 1936

ARCHIWUM CHEMJI I FARMACJI

wydawane staraniem

DZIAŁU CHEMJI PAŃSTW. ZAKŁADU HIGJENY

Ukazuje się w zeszytach objętości 4 arkuszy druku (64 strony)

Cztery zeszyty składają się na 1 tom

ADRES REDAKCJI:

Dr M. Dominikiewicz, Dyrektor Działu Chemji P. Z. H.
Warszawa, Chocimska 24.

Prenumerata za jeden tom zł. 12.—.

Cena zeszytu zł. 3.—

Konto czekowe P. K. O. 20.576

ARCHIVE DE CHIMIE ET DE PHARMACIE

publié par

LE DEPART. DE CHIMIE DE L'INSTITUT D'HIGIENE D'ETAT

Adresse de la Rédaction:

Dr M. Dominikiewicz, Directeur du Départ. de Chimie,
de l'Inst. d'Hygiène d'Etat, Varsovie, 24 rue Chocimska.

TREŚĆ ZESZYTU Nr 2. SOMMAIRE DU No 2

1. *M. Gedroyć i S. Otolski*: O właściwościach przeciwkrzywicowych niektórych związków fosterowych mineralnych i organicznych ze szczególnem uwzględnieniem inozytofosforanów. — Sur les propriétés antirachitiques de quelques composés minéraux et organiques du phoshore particulièrement des inositophosphates 68
2. *J. V. Supniewski i M. Serafinówna*: Synteza nowych ciał chemicznych drażniących układ nerwów parasympatycznych. Estry metylowe kwasu N-metylo-izonikotynowego oraz jego pochodnych czteroi sześciuowodorniej. — Synthèses chimiques des substances parasymphaticotoniques. Les éthers méthyliques de l'acide N-méthylisonicotinique et de ses dérivés tetra- et hexahydrogénés. 109
3. *M. Szwarc*: Badanie procesu elektrooxydation der Glukose zu Glukonsäure 118
4. *M. Dominikiewicz*: Estry benzytowe niektórych pochodnych kwasu cynchoninowego. — Les éthers-sels benzyliques de quelques dérivés de l'acide cinchonique 131

M. GEDROYĆ i S. OTOLSKI

O właściwościach przeciwkrzywicznych niektórych związków fosforowych mineralnych i organicznych ze szczególnem uwzględnieniem inozytofosforanów

Celem doświadczeń zastępczych, mających określić wartość biologiczną soli wapniowych i połączeń fosforowych, znanych obecnie pod najrozmaitszemi postaciami i kombinacjami, jest zbadanie ich wchłaniania i zatrzymywania przez ustrój oraz poznanie wartości leczniczej tych soli. Z prac Voita¹, Rüdela², Forstera³, Raudnitza⁴, Arona i Fresego⁵, Höbera⁶, Condorelli⁷, Lascha⁸, Hessego⁹ oraz innych wynika, iż wapń tak w połączeniach organicznych, jak i nieorganicznych, w postaci w wodzie rozpuszczalnej, jak i nierozpuszczalnej, zostaje wchłaniany przez jelito. Resorbcja ta jest jednakże ilościowo różna, w zależności od budowy związku, we wszystkich jednak przypadkach ma ona miejsce, jak to wynika z określenia bilansu wapniowego (Handowsky¹⁰, Rose¹¹, Mc Laughlin¹², Hart, Steenbock i Hoppert¹³).

Z prac Klinkego¹⁴ wysnuć należy wniosek, iż wapń przenika przez ścianę jelita jako zespół mydeł wapienno-żółciowych i że tylko znikoma ilość wapnia przechodzi w postaci jonu wolnego Ca⁺⁺. W stanach normalnych wchłanianie, zarówno soli wapniowych, jak i fosforowych, zależy w dużej mierze od rozpuszczalności odnośnych związków w wodzie lub kwasach, od produkcji żółci (ze względu na rolę kwasów żółciowych), oraz od stężenia jonów wodorowych.

Wskaźnikiem wchłaniania soli wapnia w ustroju może być fakt znajdowania pierwiastków tych w krwiobiegu i tkankach, dalej efekty lecznicze i doświadczalne, wywoływane przez doprowadzenie soli tych do ustroju. W pierwszym zwłaszcza przypadku czynnikiem ważnym będzie dozowanie dostarczanych ustrojowi soli, z szczególnem uwzględnieniem stosunku Ca do P. Jeżeli wyniki terapeutyczne nie zawsze pokrywają się ze stwierdzeniem wapnia i fosforu we krwi i tkankach ustroju, jak to ma miejsce przy tężycze i krzywicy, to dla tych skaz szybkość wchłaniania soli wapniowo-fosforowych jest prawdopodobnie bez znaczenia; często bowiem przy minimalnej retencji wyniki lecznicze mogą być w pełni dodatnie.

Mimo wszystko wchłanianie soli omawianych zależne jest, poza czynnikami już wspomnianymi, również od pożywienia. Cukier mleczny (Bergheim¹⁵) i tłuszcze (Stolzer¹⁶) ułatwiają wchłanianie soli, prawdopodobnie w związku z wzrostem kwasowości. Zauważono ogólnie, a zwłaszcza w stosunku do soli wapniowych, iż małe ich ilości są dla ustroju korzystniejsze, niż większe. Dotyczy to przedewszystkiem węglanu wapniowego w stosunku do P w ustroju, o czym będzie mowa niżej. Przy podawaniu mniejszych ilości soli przez czas dłuższy wyniki lecznicze są wyraźniejsze i głębsze.

Wapń, wchłonięty przez jelito, zostaje w większej części wydalony z powrotem przez barierę jelitową (mniej-więcej w 90⁰₀ przez jelito grube), wreszcie w ilościach małych przez barierę wątrobową i nerkową. Przy parenteralnem podawaniu wapnia jego wydalanie przez jelito grube wzrasta jeszcze bardziej (Rey¹⁷, Aristowsky¹⁸). Zatem tylko znikoma część wapnia zostaje przez ustrój zmagazynowana (Heubner¹⁹, Heubner i Rona²⁰). Nie brak nawet doniesień ujemnych, dotyczących zatrzymania wapnia w narządach (Hecht²¹, Jungman i Samter²²). Jednakże mimo tych wszystkich okoliczności ujemny bilans wapniowy ustroju, występujący po zbyt obfitem karmieniu mięsem, przy dodawaniu do pożywienia soli magnezowych i innych (Lecoq i Villette²³), zostaje łatwo zlikwidowany przez dodatek związków nieorganicznych lub organicznych wapnia.

Poza zatrzymaniem wapnia w ustroju normalnym niez-

wodnie ciekawszą jest sprawa losu tego pierwiastka i fosforu w ustroju chorym, rachitycznym. Jak wiadomo, w skazach rachitycznych, prócz schorzenia kośćca, zauważyć można zmniejszoną przemianę materji, zaznaczającą się w zmniejszeniu rezerwy alkalicznej. Co ciekawsze jednak, że ilość fosforu jest zmniejszona, gdy ilość wapnia pozostaje najczęściej bez zmian. Zatem czynnikiem decydującym będzie w skazach rachitycznych, jak zobaczymy niżej, działanie fosforu i jego związków. Bilans fosforowy ujemny występuje wskutek wyrzucania rezerw mineralnych, przede wszystkim przez barjerę jelitową.

Pogląd, iż leczenie tranem, ergosteryną naświetlaną lub naświetlaniem zmienia stosunki w ten sposób, że ilość fosforu we krwi zwiększa się i że dzięki temu przywraca się dodatni bilans wapniowo-fosforowy, jest słuszny tylko do pewnego stopnia. Sprzeczności doświadczalne i kliniczne są wyraźne. Bergheim twierdzi, że u szczurów normalnych i rachitycznych wchłanianie wapnia w rozmaitych odcinkach jelita jest jednakowe; mimo tego jednak kwestja, czy ustrój rachityczny przede wszystkim może pierwiastki te zatrzymywać — nie jest dostatecznie wyjaśniona. Grosser²⁴ znajduje, iż przy podawaniu rachitykom glicerofosforanu wapnia następuje zatrzymanie zarówno wapnia, jak i fosforu, gdy znów Heyman²⁵ twierdzi, iż oseski rachityczne wydzielają fosfor organiczny w postaci niezmienionej, i to w 100%-ach!

Chociaż więc sprawa wchłaniania i zatrzymywania soli wapniowych, a w tem i soli wapniowo-fosforowych nie jest wyjaśniona ostatecznie, to jednak pozostaje faktem, iż ustrój rachityczny wykazuje zmniejszoną ilość wapnia i fosforu. Biorąc to pod uwagę, postanowiliśmy zbadać działanie na ustrój rachityczny i kośćciec szeregu preparatów wapniowo-fosforowych przy podawaniu ich zapobiegawczem i leczniczem. W doświadczeniach swych odrzuciliśmy wszelki wpływ czynników aktywujących i wprowadzających sole mineralne, a więc takich, jak naświetlania, ergosteryny naświetlanej, tranu i t. p.

Zanim przejdziemy do opisu stosowanej przez nas metodyki, korzystnem będzie dla pełności obrazu krótkie przytoczenie wyników, które przy podobnem założeniu doświadczał-

nem otrzymali Hesse, a także już w trakcie badań naszych Lecoq i Villette.

Hesse znajduje, iż pewne sole wapniowe rozpuszczalne w wodzie zimnej zaledwie do 0,5%, wchłaniają się bez względu na to, czy podawane są jako takie, czy też z dodatkiem fosforanów. Uderza jednak, iż dodatek gumy arabskiej¹ zwiększa wybitnie (prawie trójrotnie) wchłanianie tych soli, natomiast dodatek fosforanów do mieszaniny gumy i soli wapnia, wchłanianie zmniejsza. Same fosforany ulegają szybko zupełnemu wchłanianiu przez jelito, ergosteryna naświetlana w przypadku tym nie wywiera wpływu na wchłanianie wapnia. W badaniach swych znalazł Hesse, że zarówno sole wapniowe rozpuszczalne w wodzie, zmieszane ze związkami fosforowymi (np. cytrynian wapnia z dodatkiem glicerofosforanu wapnia), jak i sole w wodzie nierozpuszczalne, ulegają wchłanianiu w stopniu jednakowym. Nie mogą przeto dziwić nas fakty, iż bez względu na to, w jakiej postaci dodawalibyśmy do preparatów fosforowych przeciwkrzywicowych soli wapniowych, skoro nie będzie zachowany właściwy stosunek Ca do P, wyniki lecznicze wypadną ujemnie.

Z danymi doświadczalnymi pokrywają się również i dane kliniczne. Sole wapniowe tylko w warunkach specjalnych wchłaniają się dobrze. W wielu przypadkach, bez względu na stopień rozpuszczalności soli tych w wodzie, wchłaniają się one tylko w ilościach bardzo małych. Mimo tego jednak, tak w odniesieniu do soli wapniowych jak i fosforowych, podkreślić należy, iż zarówno dane doświadczone, jak i kliniczne dowiodły, że długotrwałe podawanie soli wapniowo-fosforowych i wapniowych jest dla ustroju korzystne.

W ocenie zależności ustroju od soli tych najbardziej uderzającym jest fakt, iż obliczenia bilansu wchłaniania i zatrzymania w doświadczeniach na zwierzętach nie pokrywają się z danymi klinicznymi i leczniczymi. Doświadczenia wykazują, iż przy podawaniu soli wapniowych i fosforowych częstokroć

¹). Wpływ gumy arabskiej zdaje się wynikać z jej kwasowości, gdyż ta w procesie wchłaniania się soli mineralnych w jelicie odgrywa dość ważną rolę.

nie udaje się nie tylko ująć ilościowo, ale nawet stwierdzić ich zatrzymanie, a jednak mimo tego, wyniki kliniczne są w pełni zadowalające.

Niezupełnie zgodzić się można z poglądem niektórych badaczy, dopatrujących się istoty sprawy w tem, iż zatrzymywanie, a zwłaszcza wchłanianie ma być świadectwem skuteczności preparatu. Wbrew temu preparaty, których wchłanianie i zatrzymywanie nie możemy częstokroć uchwycić, spełniają niekiedy swe zadania lecznicze.

Zaznaczyć należy, iż zatrzymanie i wchłanianie parenteralne może być całkiem niezależne od wchłaniania enteralnego, bowiem posiadać może zgoła odrębną dynamikę. W przypadkach takich zatrzymywanie preparatów silnie wchłaniających się przez jelito może być minimalne i naodwrot — bardzo wybitne dla preparatów bardzo źle wchłaniających się przez jelito, oraz dla preparatów podawanych drogą parenteralną. O wartości preparatu decyduje jego miano lecznicze i retencyjne z wyłączeniem jelita. Jelito jest niezawodnie ultrafiltrem, ale filtrem dwukierunkowym, jak to widzieliśmy na przykładzie pewnych soli wapniowych i fosforowych, które wprawdzie zostają w pewnych przypadkach wchłonięte w większych ilościach, lecz przez to samo jelito nawet w 100%-ach wydzielane zpowrotem.

Lecoq i Villette, którzy badają własności przeciwkrzywicowe soli fosforowych, stwierdzają, iż jon P_2O_3 , występujący w fosforynie sodowym, nie posiada własności przeciwkrzywicowych (kalcyfikacji kostnej). Natomiast jon P_2O_5 posiada je bezsprzecznie. Własności przeciwkrzywicowe soli, w których skład jon powyższy wchodzi, pozostają w zależności od cząsteczek wody konstytucyjnej. Zatem, ażeby otrzymać jednaki efekt biologiczny, należy do 100 cz djety, wywołującej krzywicę, dodać 0,1 cz P w postaci fosforanu sodowego drugorzędowego (Na_2HPO_4), 0,2 cz P w postaci pyrofosforanu sodowego ($Na_4P_2O_7$) i wreszcie 0,3 cz P w postaci metafosforanu sodowego ($NaPO_3$). Własności przeciwkrzywicowe ortofosforanów zależałyby od ewentualnej ich kwasowości. Przeciwkrzywicowe własności soli tych zmniejszają się, poczynając od pierwszorzędowych (jednosodowych) w kierunku trzeciorzēdo-

wych (trójmetalicznych), czyli w zależności od liczby atomów wodoru, zastąpionych sodem. Zrzesztą różne metale wpływają rozmaicie na te własności jonu P_2O_5 . Fosforany magnezu i strontu prowadzą do zwapnienia kości i dają efekty lecznicze, natomiast fosforan żelazowy i manganowy, niezależnie od innych własności biologicznych, wybitniejszych własności przeciwkrzywicowych nie zdradzają. Dodatek węglanu magnezowego, strontowego, żelazowego i manganowego wstrzymuje działanie lecznicze i przeciwkrzywicowe fosforanu dwusodowego (S. Mouriquand, A. Leulier i Roche ²⁶).

Wiadomo powszechnie, iż węglany wapnia i bizmutu zaostwiają chorobę krzywicy, zaś według Lecoq'a i Villette słabiej jednak, niż inne węglany przez nich zbadane. Mimo wszystkiego jednak wapń, a bardziej jeszcze bizmut, wstrzymują działanie jonu P_2O_5 . W rezultacie w tych przypadkach własności przeciwkrzywicowe fosforanów zależą od ich kwasowości oraz rodzaju metalu. Efekty te wyjaśnić można biologicznie w taki sposób, iż węglany powodują eliminację enteralną fosforu (Roche ²⁷) i przez to sprowadzają pewien rodzaj odporności wapniowej ustroju, której nawet podawanie witaminy D nie jest w stanie przewyciężyć (Mouriquand, Leulier, Bernheim).

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Celem pracy było zbadanie porównawcze wartości biologicznej, w szczególności zaś własności przeciwkrzywicowych pewnych związków fosforu, zarówno mineralnych, jak i organicznych.

Z pośród związków mineralnych zbadano niektóre pochodne kwasów podfosforowego (H_2PO_2'), fosforowego (HPO_3'') i fosforowego (PO_4'''). Z pośród związków organicznych zbadano niektóre glicerofosforany i szereg inozytofosforanów. Doświadczenia wykonano na szczurach białych. U szczurów wywoływano krzywicę zapomocą diety stosunkowo ostrej, do jakiej zaliczyć należy dietę Zuckera (1924), złożoną z mąki pszennej — 85 g, białka kurzego — 10 g, mleczanu wapnia — 2,8 g, cytrynianu żelazowego — 2,0 g, chlorku sodowego—2,0, z dodatkiem 20—30 g szpinaku (w celu uniknię-

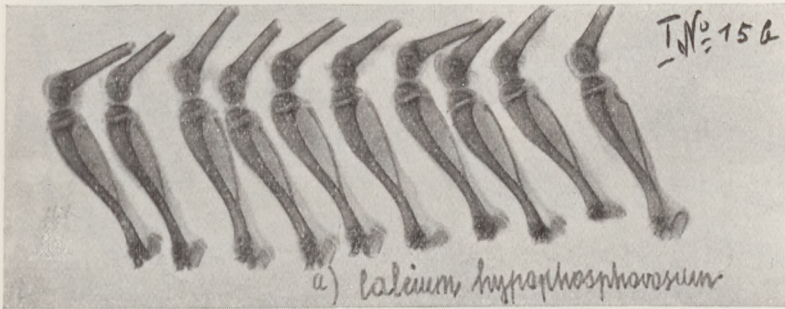
cia niedoboru witaminy A). Ilość tę zestawiano dla 10 szczurów dziennie. Djetę zaostzano i zmieniano jeszcze w ten sposób, iż usuwano z niej najczęściej składniki mineralne, pozostawiając tylko mąkę, białko, szpinak oraz preparat badany.

Związki mineralne fosforu

I. Pochodne kwasu podfosforowego (H_2PO_2)

Djeta podstawowa dzienna: 85 g mąki pszennej, 10 g białka kurzego, 20–30 g szpinaku na 10 szczurów. Do niej dodawano podfosforyn wapniowy (Calcium hypophosphorosum) w dawkach:

a) 1,37 g podfosforynu, co odpowiada 0,5 g P i 0,32 g Ca. (Ca : P = 0,64). Działania przeciwkrzywicowego nie stwierdzono (+++). Zdjęcie rentg. I, N 15b (Tab. I).



Tab. I

b) 3,30 g do 100 g djety, co odpowiada 1,20 g P i 0,77 g Ca, działa przeciwkrzywicowo. Obraz kości normalny (0). Zdjęcie rentg. I, N 9a (Tab. II).

II. Pochodne kwasu fosforowego (H_3PO_3)

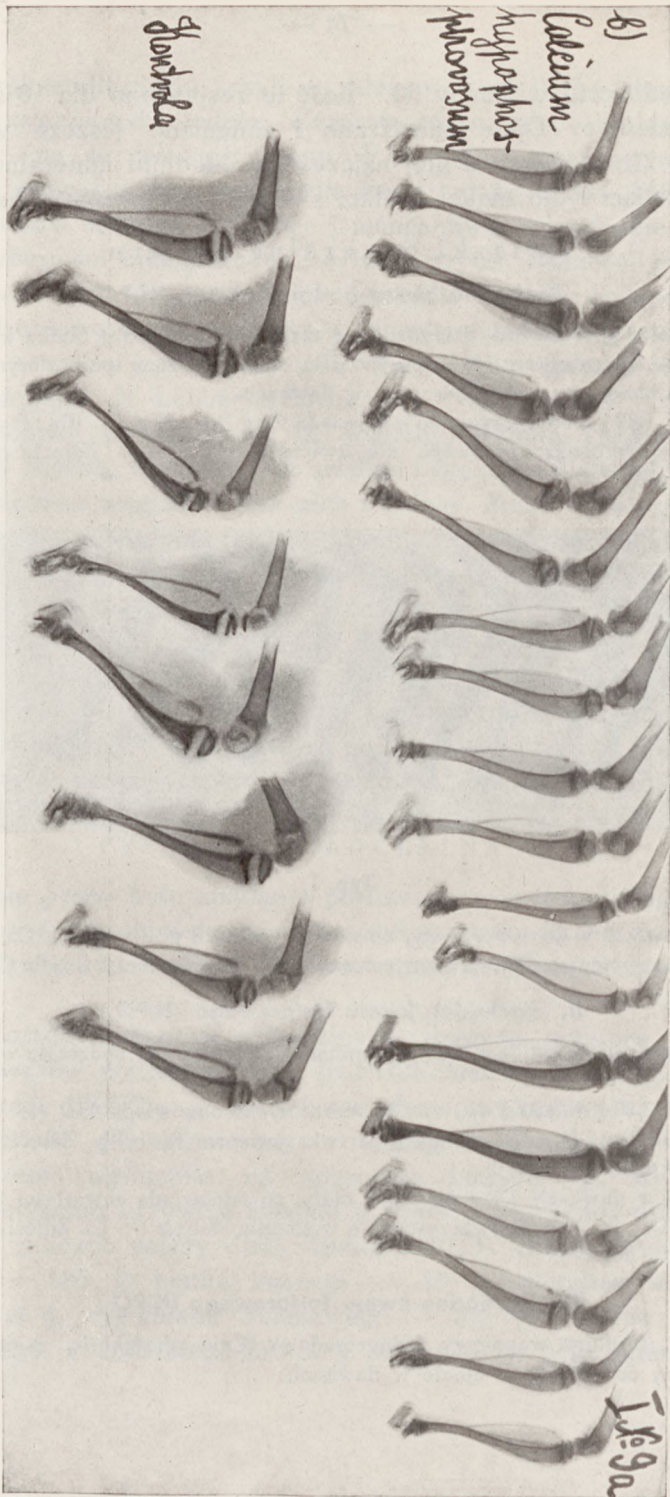
Fosforyn wapniowy (Calc. phosphorosum) podawany codzienne w djetcie w dawkach:

a) 2,30 g do 100 g djety na 10 szczurów, co odpowiada 0,60 g P i 0,77 g Ca. (Ca : P = 1,3). Nie działa przeciwkrzywicowo (+++). Zdjęcie rentg. II, N 10 (Tab. III).

b) w dawkach 4,6 g na 100 g djety, co odpowiada zawartości 1,2 g P i 1,54 g Ca, działa przeciwkrzywicowo w stopniu słabym (++). Zdjęcie rentg. II, N 9a (Tab. IV).

III. Pochodne kwasu fosforowego (H_3PO_4)

1. Fosforan wapniowy jednozasadowy (Calc. phosphoric. monobasic.) podawany codziennie w djetcie w dawkach:



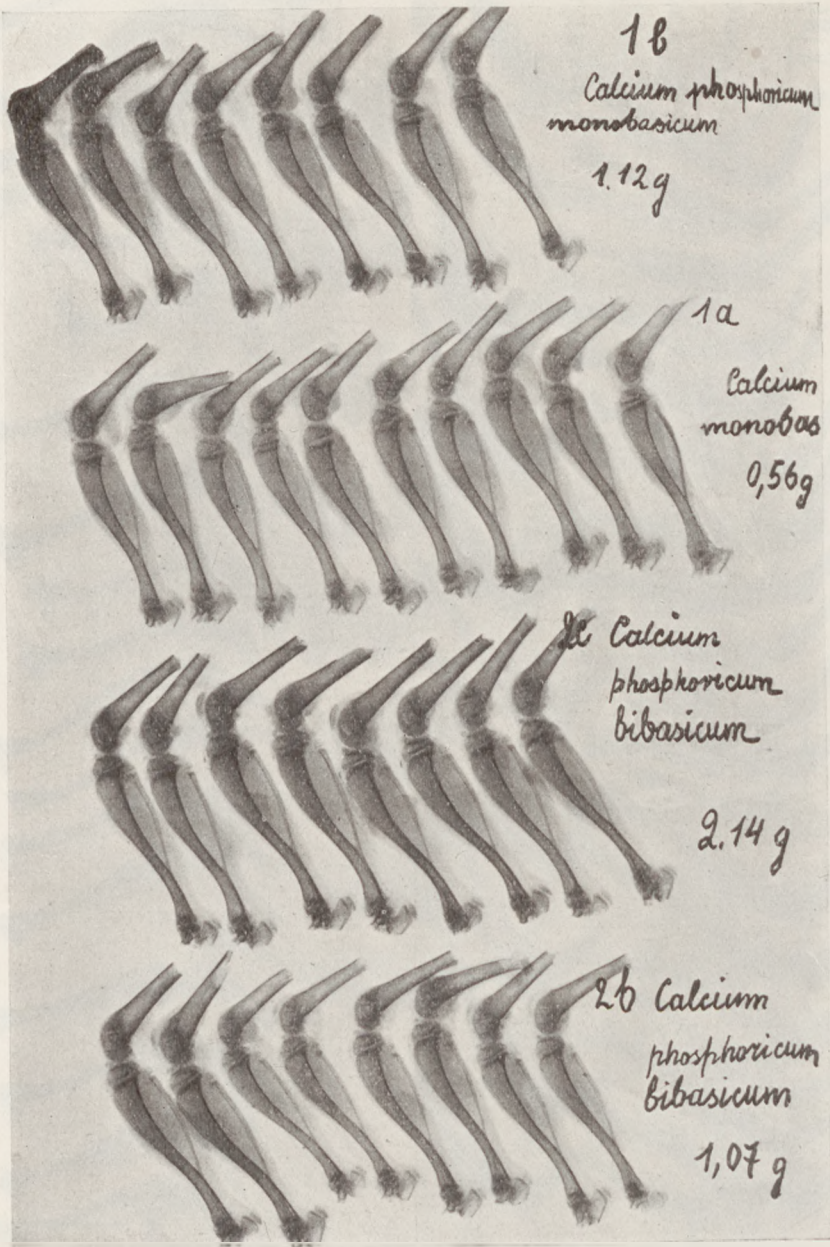
Tab. II



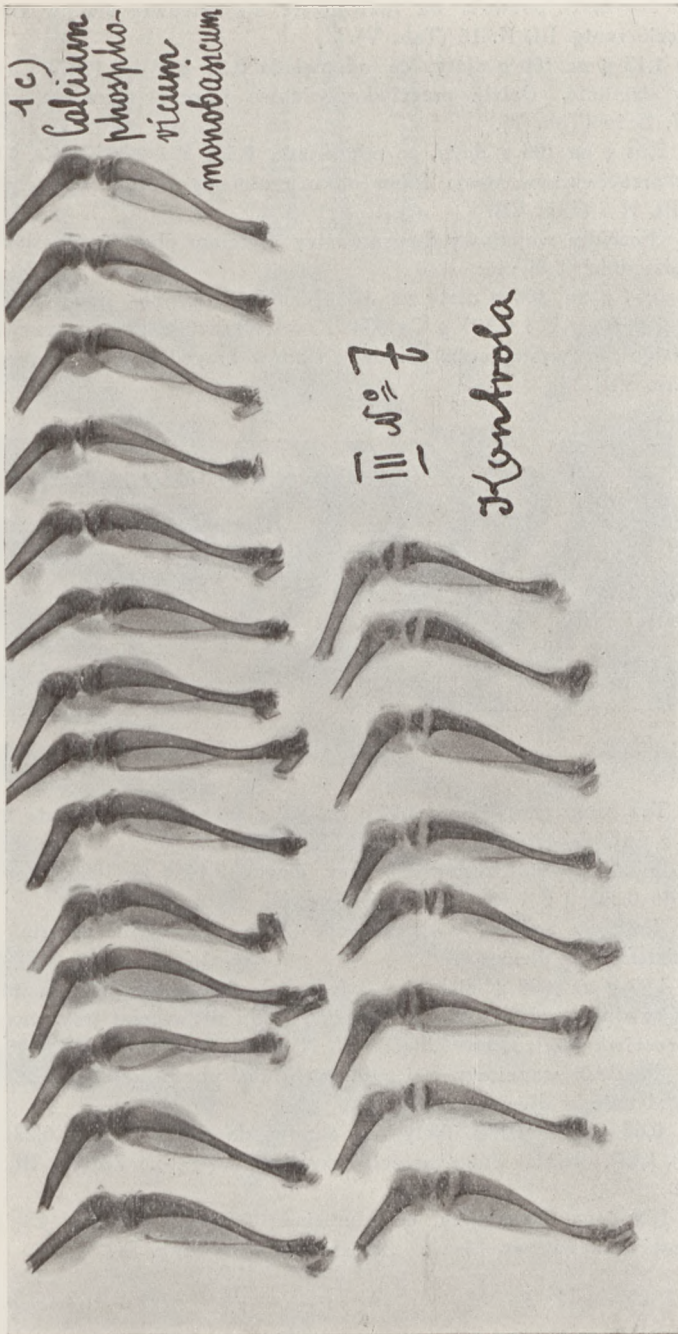
Tab. III



Tab. IV



Tab. V



Tab. VI

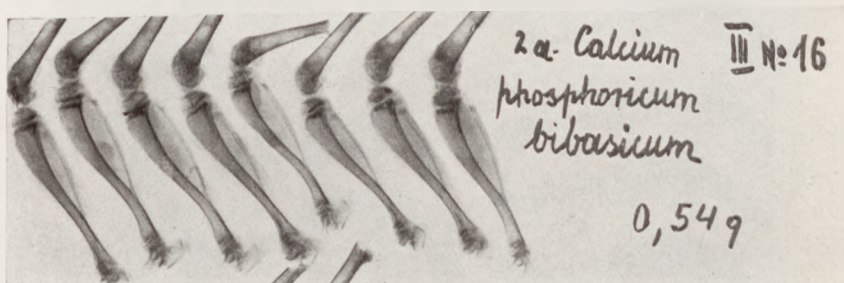
a) 0,56 g na 100 g diety, odpowiednio do zawartości 0,125 g P i 0,0763 g Ca. (Ca : P = 0,61), pozwala na rozwinięcie się zaledwie śladów krzywicy (+). Zdjęcie rentg. III, N. 16 (Tab. V).

b) 1,12 g na 100 g diety, co odpowiada 0,25 g P i 0,152 g Ca na 10 szczurów dziennie. Działa przeciwkrzywicowo jeszcze wyraźniej. Zdjęcie rentg. III, N 16 (Tab. V).

c) 2,24 g na 100 g diety, co odpowiada 0,5 g P i 0,305 g Ca. Działa wybitnie przeciwkrzywicowo, dając obraz rentgenogr. kości normalnej (0). Zdjęcie III, N 7 (Tab. VI).

2. Fosforan wapniowy dwuzasadowy (Calcium phosph. bibasic) podawany codziennie w dżecie:

a) 0,54 g na 100 g diety na 10 szczurów dziennie, odpowiednio do zawartości 0,096 g P i 0,125 g Ca (Ca : P = 1,30), działa przeciwkrzywicowo, dopuszczając do wystąpienia zaledwie śladów krzywicy (+—); zdjęcie III, N 16 (Tab. VII).



Tab. VII

b) Tak samo przy dawce 1,07 g na 100 g diety, co odpowiada 0,192 g P i 0,25 g Ca. Zdjęcie III, N 16. (Tab. V).

c) Podobny wynik otrzymano przy dawce 2,14 g na 100 g diety, odpowiednio do 0,385 g P i 0,50 g Ca. Zdjęcie III, N 16. (Tab. V).

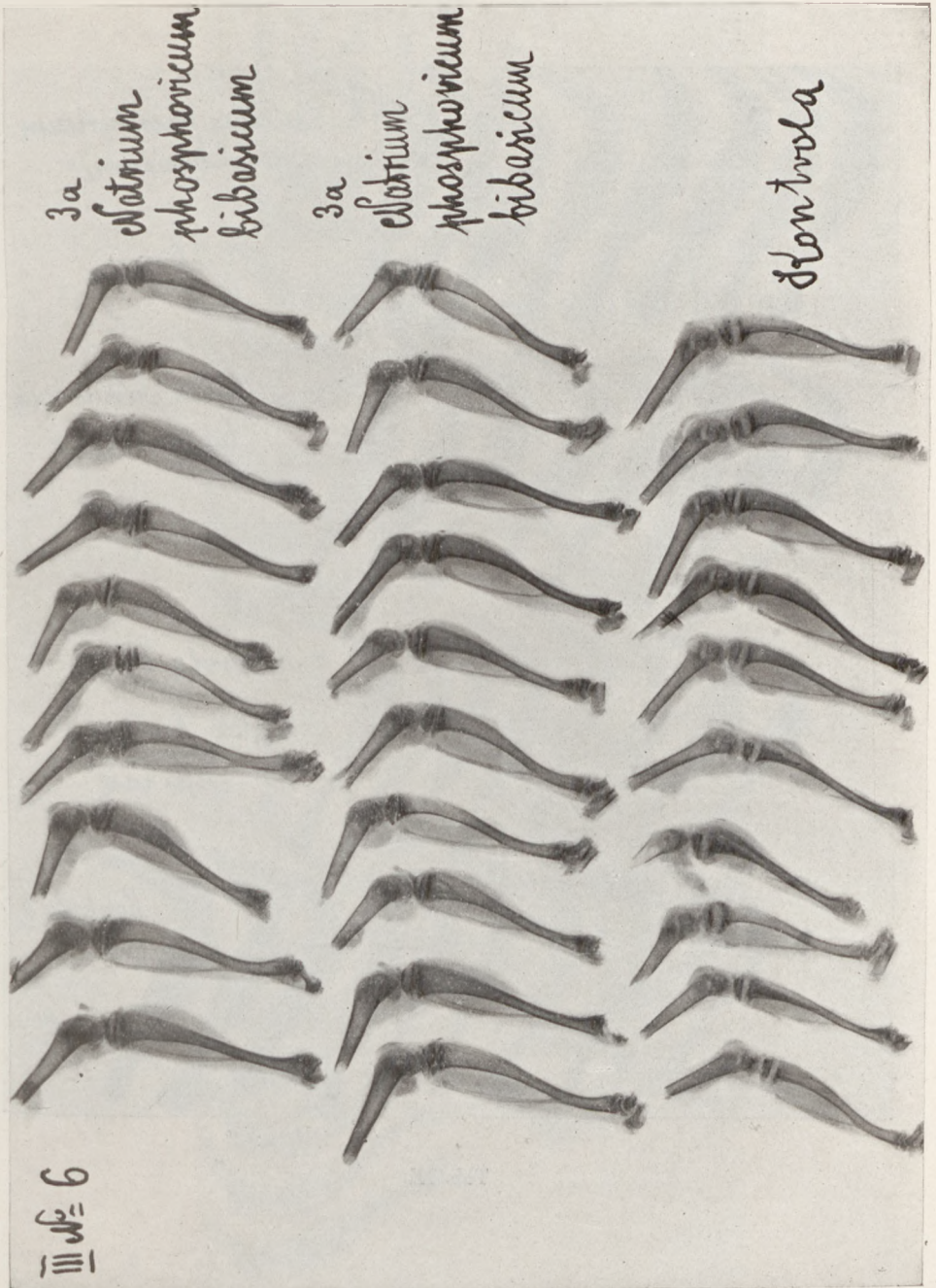
3. Fosforan sodowy dwuzasadowy (Natr. phosphoric. bibasic.) podawany codziennie w dżecie:

a) 4,90 g na 100 g diety, co odpowiada 0,358 g P. Działa również przeciwkrzywicowo, dając obraz normalny kości u zwierząt trzymanyh na dżecie przeciwkrzywicowej. Zdjęcie III, N 6 (Tab. VIII).

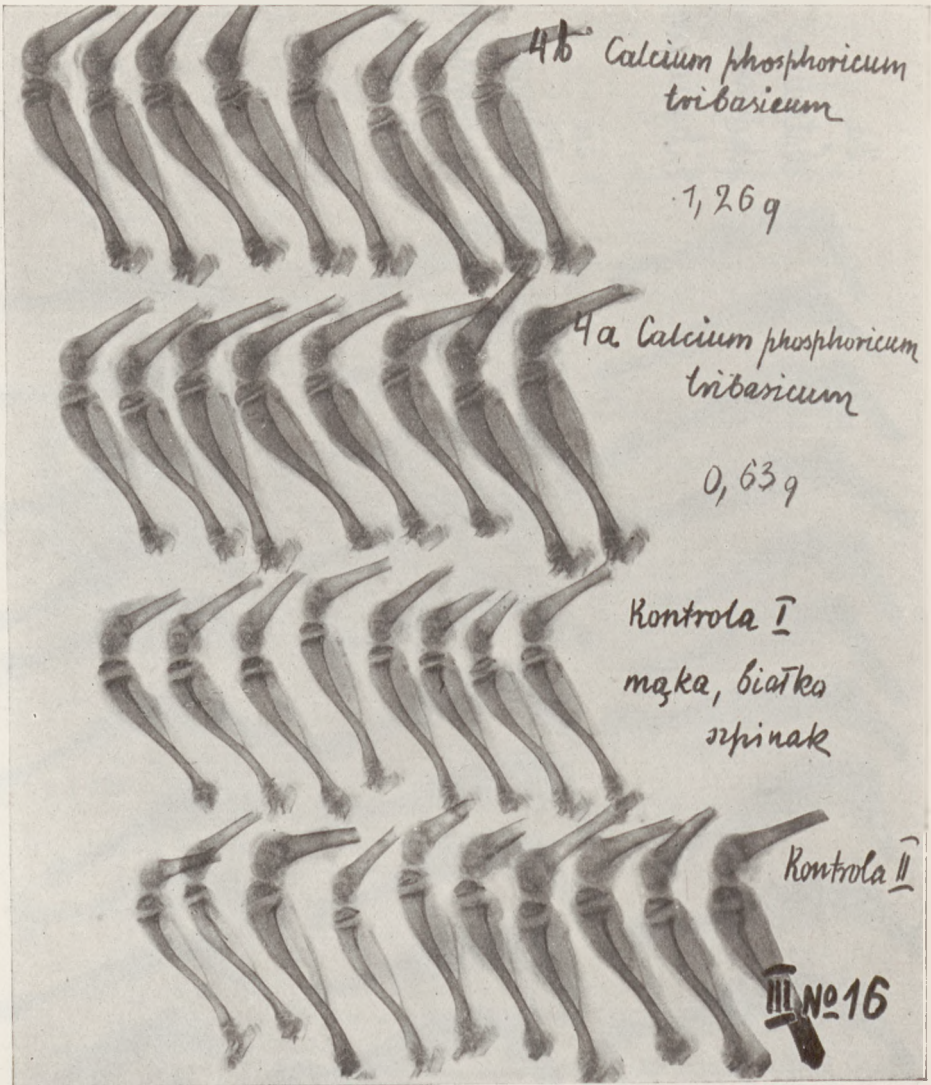
4. Fosforan wapniowy trójzasadowy (Calc. phosphoric. tribasic.) podawany codziennie w dżecie:

a) 0,63 g na 100 g diety, co odpowiada 0,125 g P i 0,23 g Ca, (Ca : P = 1,83), działa słabo przeciwkrzywicowo (++). Zdjęcie III, N 16. (Tab. IX).

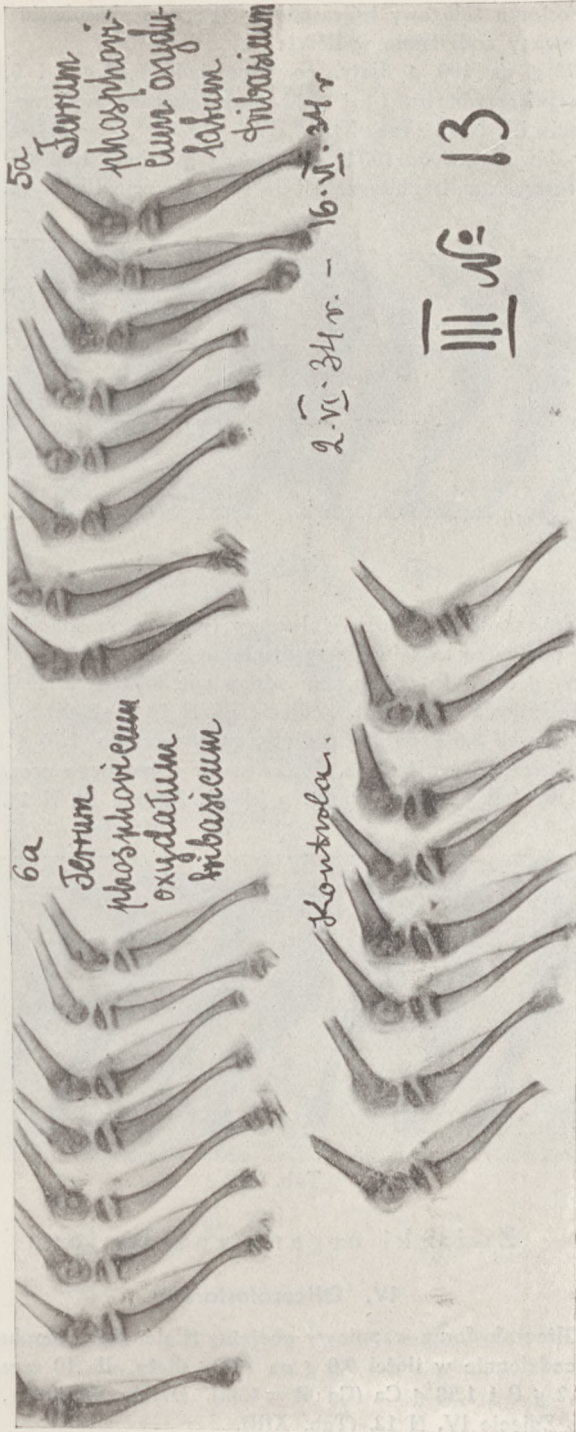
b) 1,26 g na 100 g diety, co odpowiada 0,25 g P i 0,46 g Ca, działa słabo przeciwkrzywicowo (++). Zdjęcie III, N 16 (Tab. IX).



Tab. VIII



Tab. IX

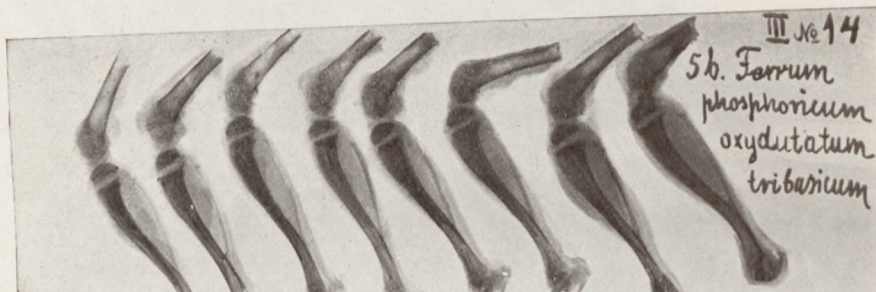


Tab. X

5. Fosforan żelazawy trójzasadowy (Ferrum phosphoric. oxydulat. tribasic.) podawany codziennie w ilości:

a) 0,75 g na 100 g djety, co odpowiada 0,13 g P i 0,36 g Fe, nie działa przeciwkrzywicowo (+++), dając bardzo wybitny obraz krzywicy. Zdjęcie III, N 13 (Tab. X).

b) w dawce 6,90 do 100 g djety, co odpowiada 1,20 g P i 3,20 g Fe, nie działa również antirachitycznie (+++). Zdjęcie III, N 14. (Tab. XI).

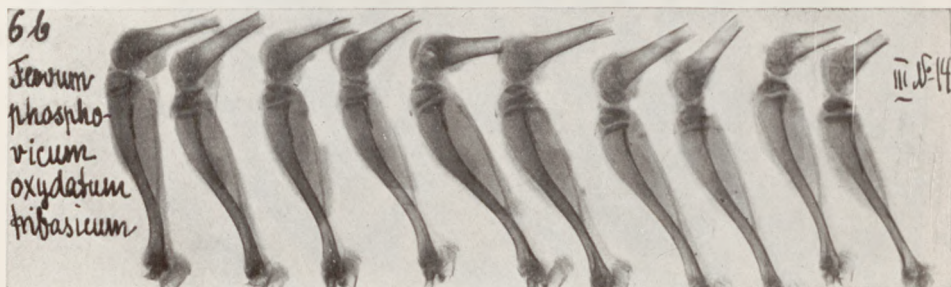


Tab. XI

6) Trójzasadowy fosforan żelazawy (Ferrum phosphoricum oxydatum tribasicum) podawany codziennie w djecie w ilości:

a) 0,94 g do 100 g djety, co odpowiada 0,13 g P i 0,26 g Fe, nie działa antirachitycznie (++++). Zdjęcie III, N 13 (Tab. X).

b) w dawce 8,6 g do 100 g djety, co odpowiada 1,20 g P i 2,4 g Fe, działa wyraźnie antirachitycznie, dopuszczając u pewnego procentu zwierząt do wystąpienia tylko śladów krzywicy (+-). Zdjęcie III, N 14. (Tab. XII).

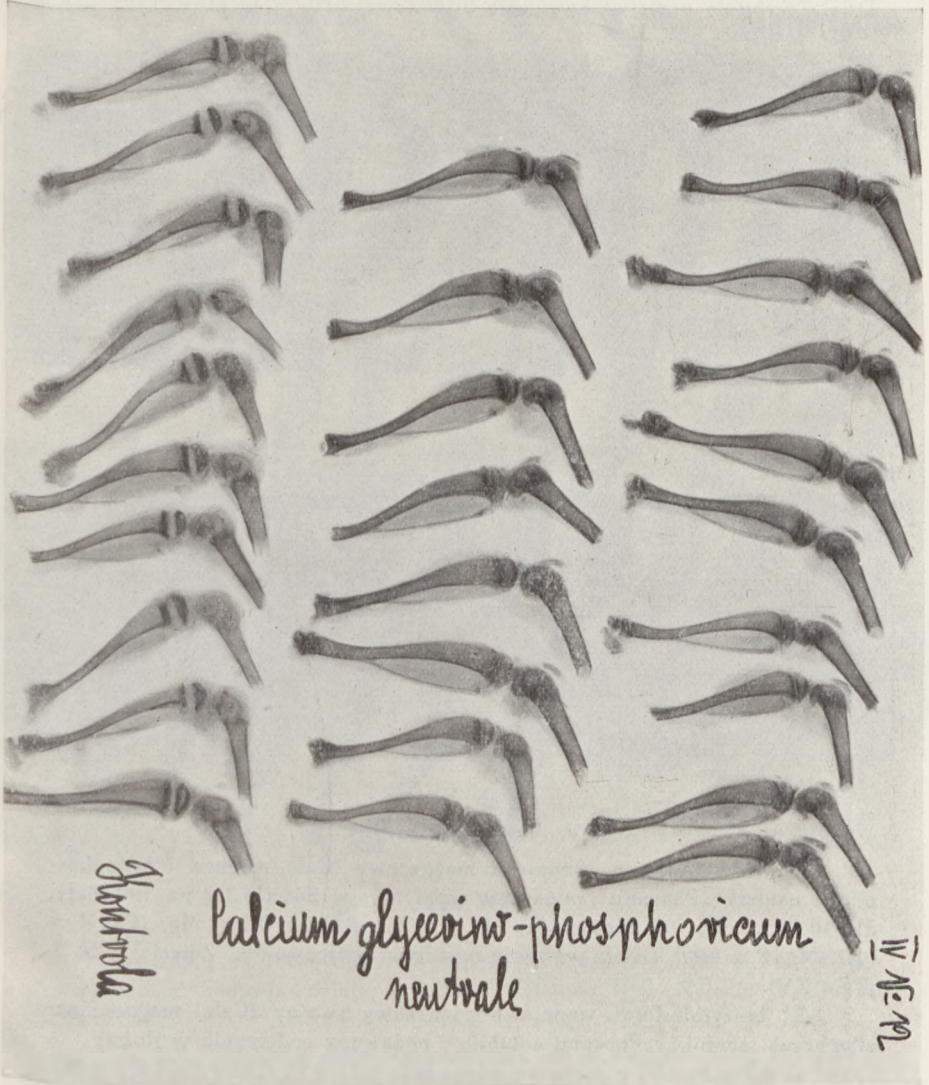


Tab. XII

Związki organiczne fosforu

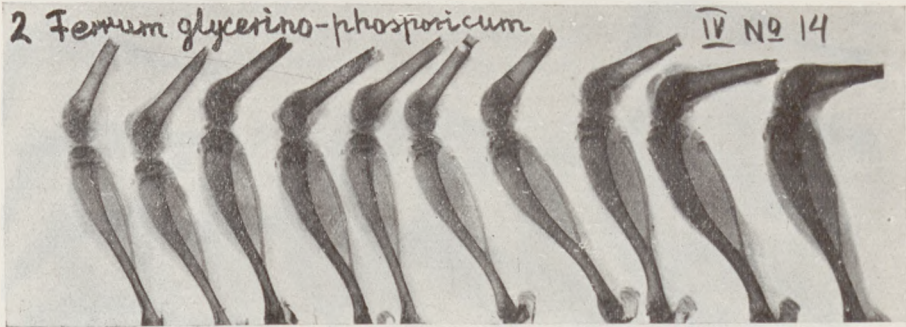
IV. Glicerofosforany

1. Glicerofosforan wapniowy obojętny (Calc. glycerinophosp. neutrale), podawany codziennie w ilości 9,8 g na 100 g djety, dla 10 szczurów, co odpowiada 1,2 g P i 1,58 g Ca (Ca : P = 1,32). Działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie IV, N 12. (Tab. XIII).



Tab. XIII

2. Glicerofosforan żelazowy (Ferrum glycerinophosphoric.) podawany codziennie w ilości 8 g na 100 g diety, co odpowiada 1,2 g P i 1,43 g Fe. Działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie IV, N 14 (Tab. XIV).



Tab. XIV

V. Inozytofosforany

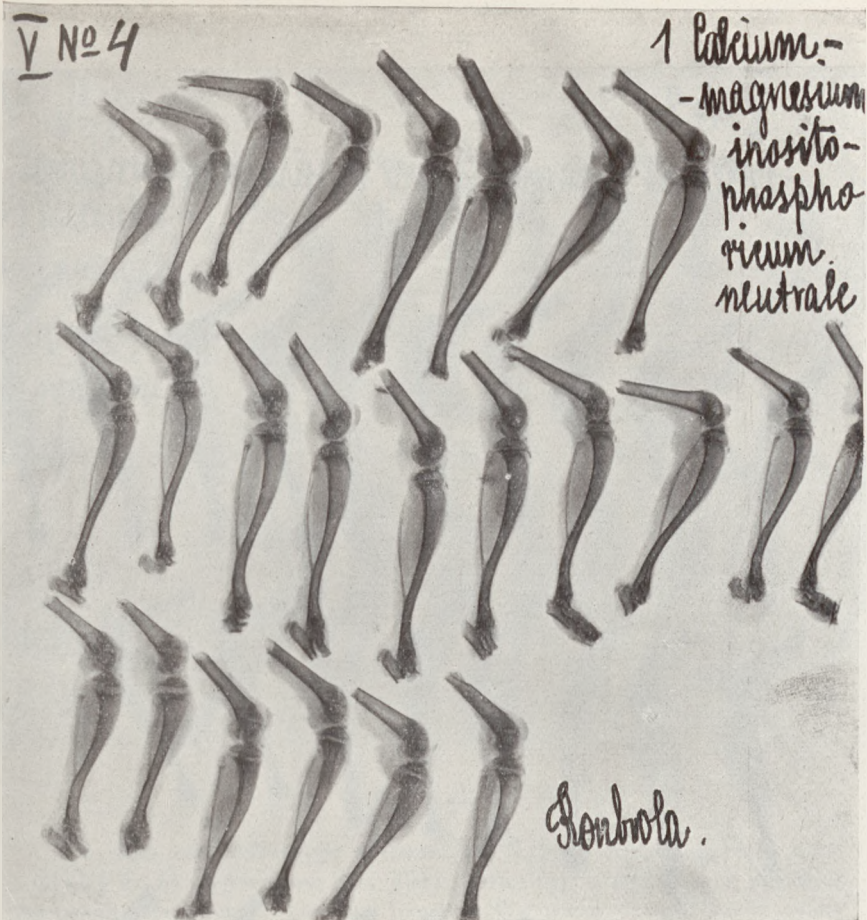
1. Inozytofosforan wapniowo-magnezowy (Calc. magnes. inositolphosphoric neutral. „Phosphit”, podawany codziennie w ilości 6,3 g na 100 diety, dla 10 szczurów, co odpowiada 1,1 g P, 0,3 g Ca i 0,3 g Mg, (Ca:P = 0,27, Mg:P = 0,27). Działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie V, N. 4. (Tab. XV).

2. Inozytofosforan wapniowo-magnezowy kwaśny (Calc. magnes. inositolphosph. acidul.), „Phosphit solubile”, podawany codziennie w ilości:

a) 6,3 g na 100 g diety, co odpowiada 1,17 g P, 0,53 g Ca i 0,1 g Mg. (Ca:P = 0,45 i Mg:P = 0,08). Działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie V, N 2 i 3. (Tab. XVI i XVII).

b) 0,54 g na 100 g diety, co odpowiada 0,108 g P, 0,054 g Ca i 0,011 g Mg. Działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie V, N 15B. (Tab. XVIII).

3. Inozytofosforan żelaza (Ferr. inositolphosphoric.) podawany codziennie w ilości:



Tab. XV

a) 3,65 g na 100 g diety, co odpowiada 0,6 g P i 0,585 g Fe. W porównaniu z kontrolą działa przeciwkrzywicowo (+). Zdjęcie V, N 10 (Tab. XIX).

b) 7,3 g na 100 g diety, odpowiednio do zawartości 1,2 g P i 1,17 g Fe, działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie V, N 10. (Tab. XIX).

c) W dawce jak pod b) z dodatkiem 4,8 g CaCl_2 działa również wybitnie przeciwkrzywicowo. Zdjęcie V, N 10. (Tab. XIX).

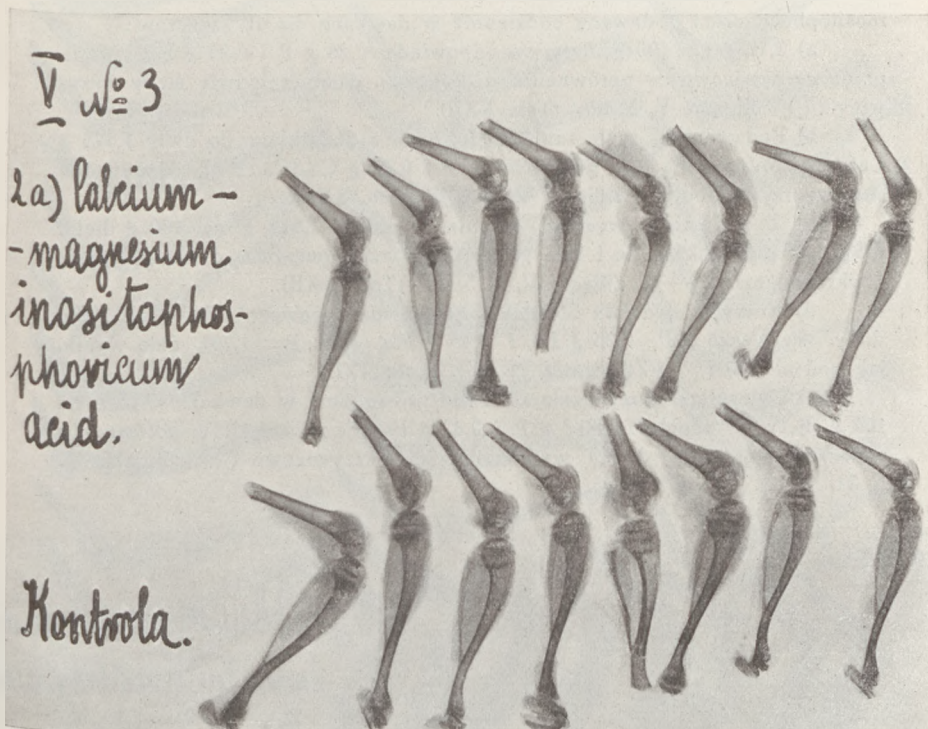
4. Inozytofosforan dwuetyloamino-żelazowy, wchodzący w skład preparatu „Efisan”, podawany codziennie w ciągu 14 dni w dawkach:

$\bar{V} \approx 2$

Calcium-magnesium inositolphosphoricum
acid.



Tab. XVI



Tab. XVII

a) 0,25 ccm 35%-owego roztworu per os, co odpowiada 0,11 g P i 0,112 g Fe na 10 szczurów przy djecie normalnej, w porównaniu z innymi preparami żelazowymi i kontrolą, nawet w tak małej dawce, działa wybitnie przeciwkrzywicowo (+—). Zdjęcie V, N 9b. (Tab. XX).

b) W tej samej dawce przy djecie normalnej, lecz z dodatkiem CaCl_2 , przy 0,11 g P, 0,112 g Fe i 0,132 g Ca. (Ca:P = 1,2), działa wybitnie przeciwkrzywicowo (0). Zdjęcie V, N 9b. (Tab. XX).

c) 6 ccm roztworu 40%-ego na 100 g djety, co odpowiada 0,3 g P i 0,33 g Fe (Fe:P = 1,1) na jednego szczura działa przeciwkrzywicowo (++) w porównaniu z kontrolą (++++). Zdjęcie V, N 20. (Tab. XXI).

d) 12 ccm roztworu 40%-ego na 100 g djety, co odpowiada 0,6 g P i 0,66 g Fe (Fe:P = 1,1), działa przeciwkrzywicowo (+). Zdjęcie V, N 20. (Tab. XXI)*.

*) Jest charakterystyczne, że dawki większe tego preparatu działają słabiej przeciwkrzywicowo aniżeli dawki mniejsze. Efekt ten należy odnieść do ujemnego działania Fe.

5. Cytrynianoinozytofosforan żelazowo-sodowy (Ferr.-Natrium citrico-inositolphosphoric.) podawany codziennie w dawkach na 10 szczurów:

a) 3,15 g na 100 g djety, co odpowiada 0,26 g P i 0,25 g Fe, działa przeciwkrzywicowo w porównaniu z kontrolą, dając zaledwie ślady krzywicy (+). Zdjęcie V, N 5/II. (Tab. XXII).

b) Podawany w tych samych ilościach z dodatkiem do djety 1,575 g CaCl_2 , co odpowiada 0,26 g P, 0,25 g Fe i 0,29 g Ca ($\text{Ca}:\text{P}=1,1$) daje ten sam wynik, co pod a). Zdjęcie V, N 5 II, (Tab. XXII).

c) Z dodatkiem węglanu wapnia w ilości 1,575 g na 100 g djety, przy 0,26 g P, 0,25 g Fe i 0,63 g Ca ($\text{Ca}:\text{P}=2,4$) pogarsza działanie przeciwkrzywicowe (++). Zdjęcie V, N 5/IV. (Tab. XXII).

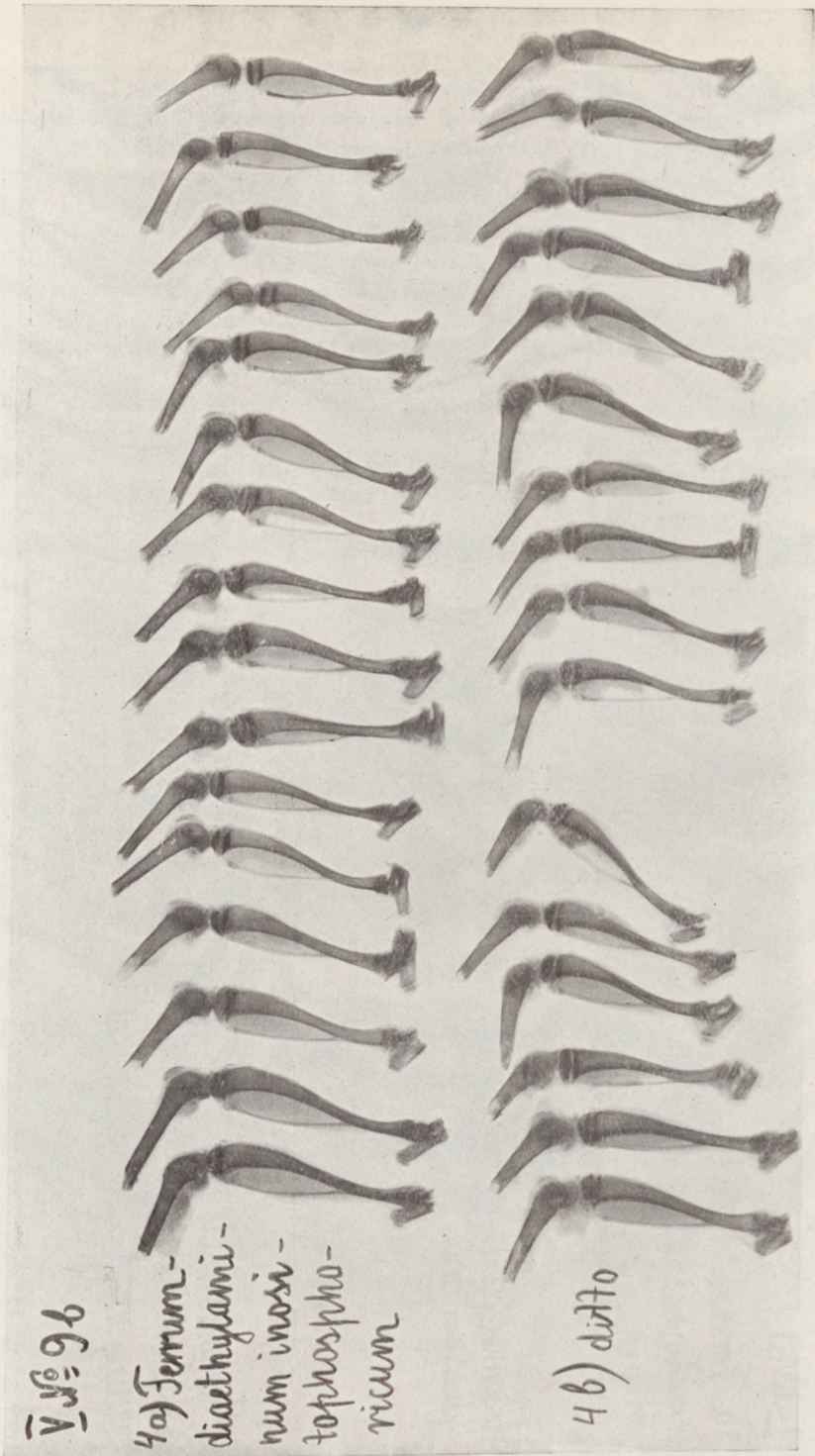
d) Korzystniej działa dodatek węglanu magnezowego 1,575 g na 100 g djety. Przy 0,26 g P, 0,25 g Fe i 0,45 g Mg ($\text{Mg}:\text{P}=1,73$), daje wynik, jak pod a) i b) (+). Zdjęcie V, N 5/III. (Tab. XXII).

e) Cytrynianoinozytofosforan żelazowo-sodowy w dawkach 3,75 g na 100 g djety, co odpowiada 0,3 g P i 0,33 g Fe ($\text{Fe}:\text{P}=1,1$), w porównaniu z kontrolą (++++) działa wyraźnie przeciwkrzywicowo (+). Zdjęcie V, N 21. (Tab. XXIII).



Tab. XVIII





V No 96.

Stantula.



V No 20

4c) Ferrum -
-diacetylamminum
in orthophospho-
ricum

4d) ditto

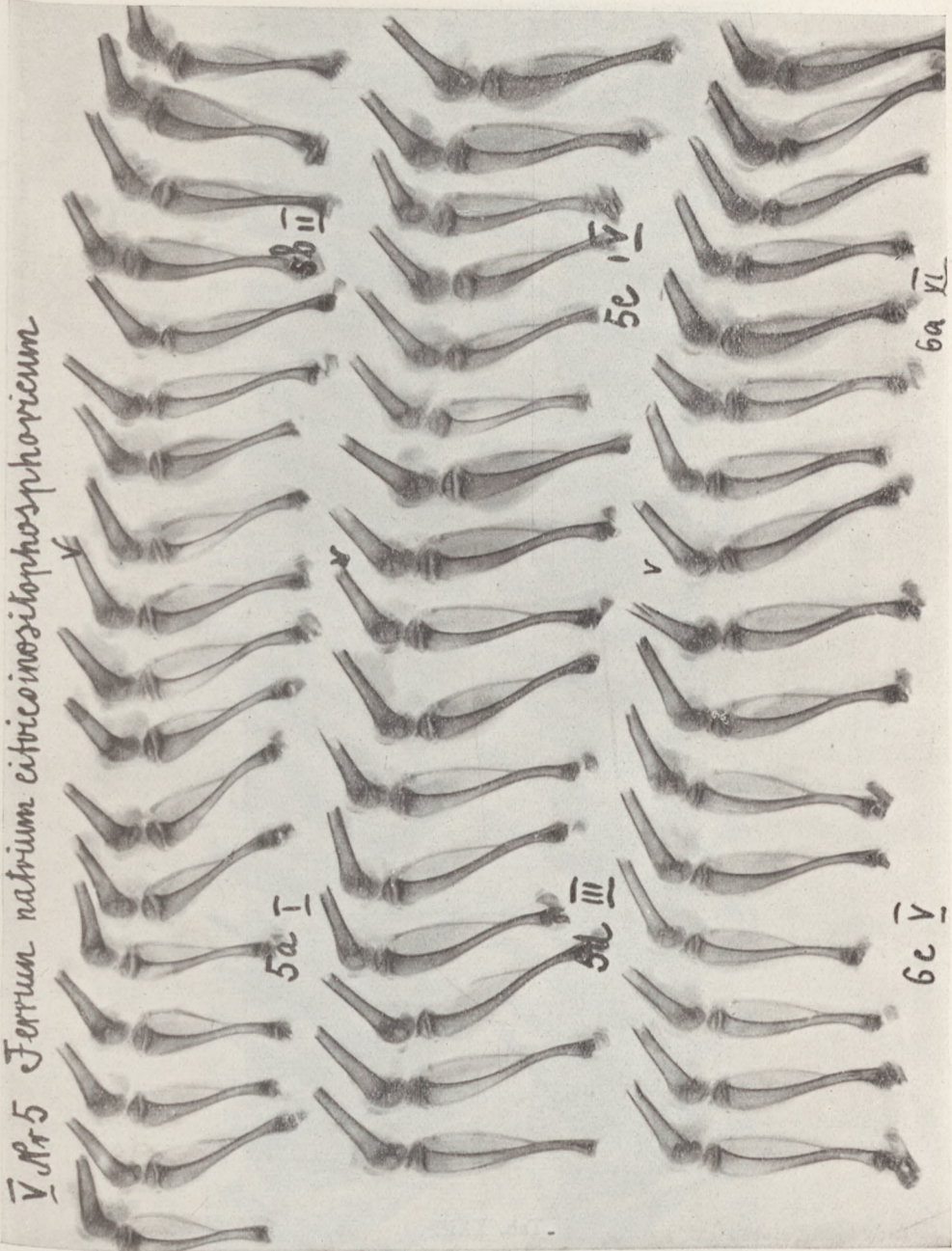
(Do Tab. XX)

Tab. XXI

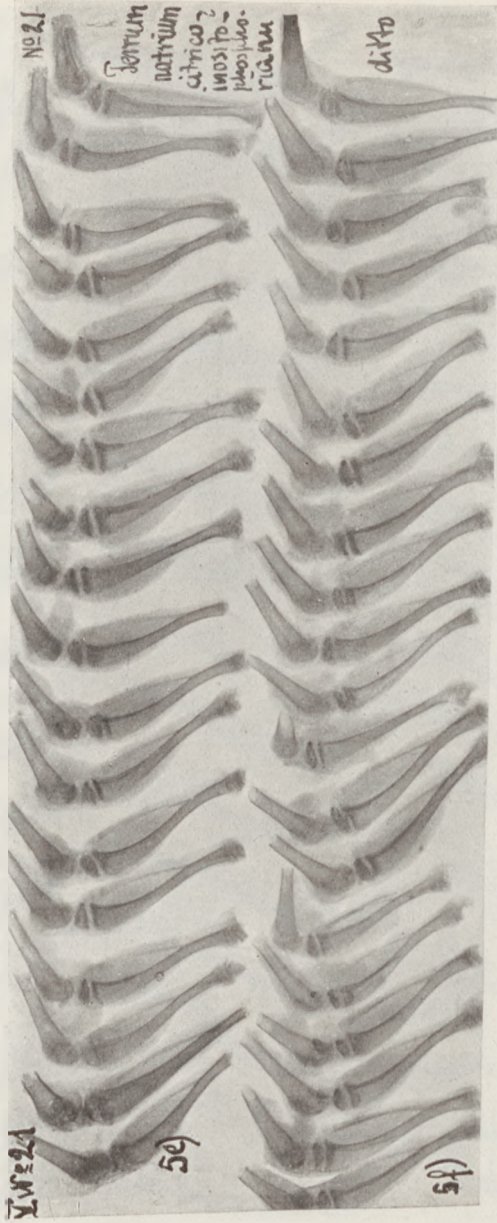


(Do Tabl. XXI i XXIII)

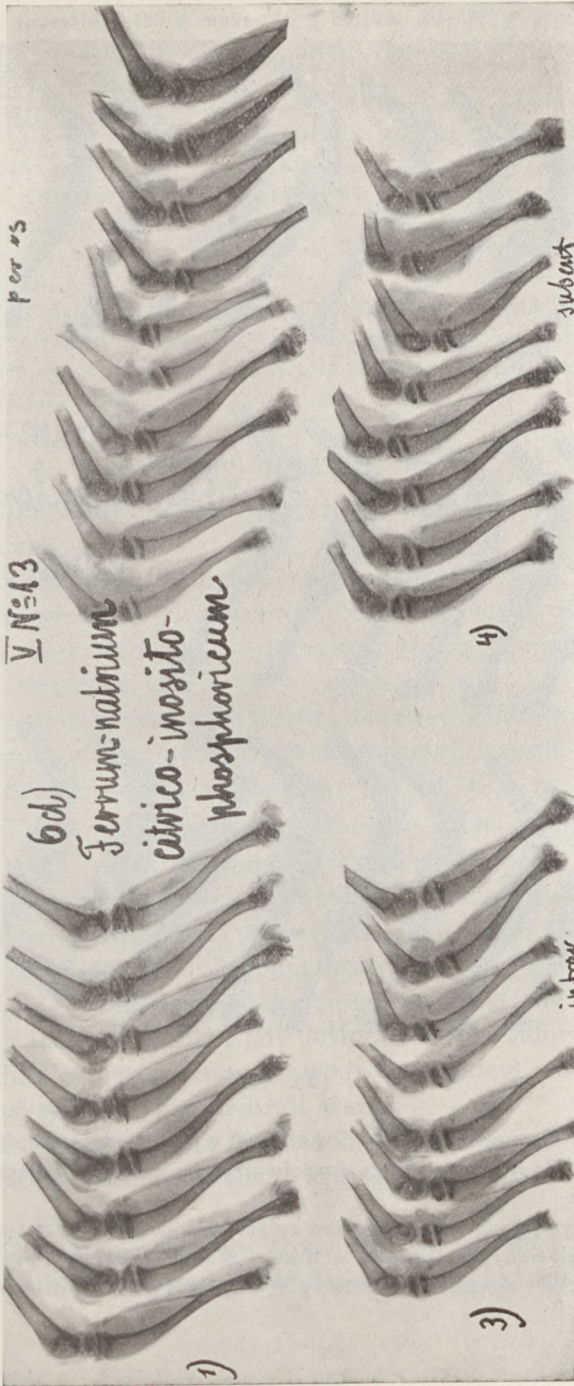
V No 5 Ferrum natrium citricinositophosphoricum



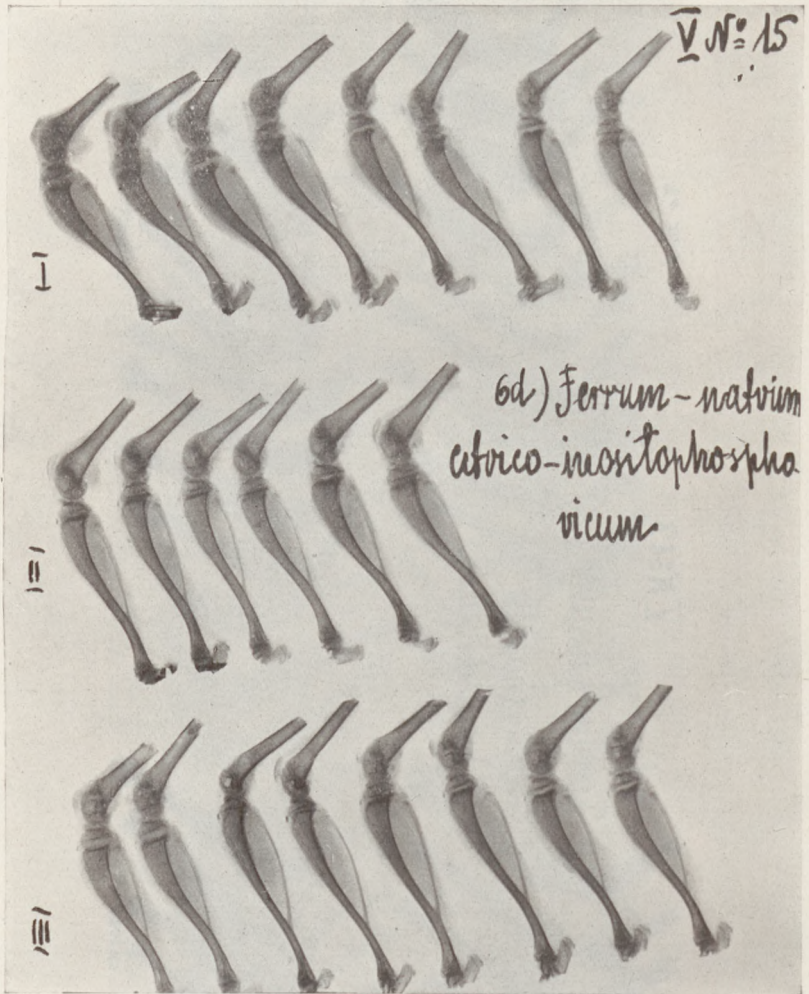
Tab. XXII



. Tab. XXIII



Tab. XXIV



Tab. XXV

f) To samo w dawkach 7,5 g na 100 g diety, odpowiednio do 0,6 g P i 0,66 g Fe ($Fe:P = 1,1$) działa przeciwkrzywicowo (+). Zdjęcie V, N 21. (Tab. XXIII).

6. Cytryniano-inozytofosforan żelazowo-sodowy w zastrzykach.

a) Podawany podskórnie w ilości 0,5 ccm roztworu 1%-go codziennie, odpowiednio do zawartości 0,00416 g P i 0,00404 g Fe na dziesięć szczurów.

przy djeie normalnej (85 g mąki, 10 g białka, 20—30 g szpinaku na 10 szczurów), w pewnych przypadkach działa wyraźnie przeciwkrzywicowo. Zdjęcie V, N 5, 6a/VI. (Tab. XXII).

b) Przy podawaniu domięśniowem codziennie w dawkach odpowiadających 0,00412 g P i 0,00468 g Fe na jedno go szczura działa również przeciwkrzywicowo.

c) W pewnych przypadkach podawanie dożylne w dawkach dziennych po 0,2 ccm roztworu, zawierającego 0,00166 g P i 0,00161 g Fe na jedno go szczura, wywiera wyraźne działanie przeciwkrzywicowe. Zdjęcie V, N 5, 6c/V. (Tab. XXII).

d) Przy dawkach mniejszych, względnie stosowanych z przerwami, działanie przeciwkrzywicowe nie zaznacza się wyraźnie, zwłaszcza przy równoczesnem podawaniu w djeie soli wapniowych. Zdjęcia V, N 13. (Tabl. XXIV) i 15 (Tabl. XXV).

Streszczenie wyników i dyskusja

Wyniki doświadczeń naszych upoważniają do wniosków następujących:

I. Podfosforyn wapniowy w dawkach małych nie działa przeciwkrzywicowo. Korzystnie działa dopiero w dawkach większych, lecz słabiej niż ortofosforany przy tem samem dozowaniu i stosunku Ca:P.

II. Fosforyn wapniowy nie działa przeciwkrzywicowo z jednej strony ze względu na wysoki stosunek wapnia (Ca : P = 1,3), z drugiej zaś ze względu na jon HPO_3'' .

III. Fosforan wapnia jednozasadowy działa wyraźnie przeciwkrzywicowo już w dawkach stosunkowo małych, w dużych zaś nawet wybitnie, przyczem nie bez znaczenia jest tu bardzo korzystny stosunek Ca : P = 0,61.

IV. Dla fosforanu wapnia dwuzasadowego o stosunku Ca:P = 1,3, przy wszystkich dawkach dają się zauważyć u zwierząt ślady krzywicy, gdy fosforan dwuzasadowy sodowy działa wybitnie przeciwkrzywicowo. Czynnikiem rozstrzygającym jest w tym przypadku brak wapnia.

V. Fosforan wapnia trójzasadowy, w którym Ca : P = 1,83, daje jeszcze wyraźniejsze ślady krzywicy, niż fosforan dwuzasadowy.

VI. Fosforan żelazawy trójzasadowy własności przeciwkrzywicowych nie posiada. W dawkach większych własności

te posiada natomiast fosforan żelazowy trójzasadowy, choć i ten nie chroni przed wystąpieniem śladów krzywicy. Trudno jednak rozstrzygnąć, czy różnicę, występującą w działaniu obu tych związków, przypisać należy różnicy w wartościowości żelaza, czy też, co jest prawdopodobniejsze, niekorzystnemu działaniu przeciwkrzywicowemu żelaza wogóle, o czym częste znajdujemy wzmianki w piśmiennictwie. W każdym bądź razie w trójzasadowym fosforanie żelazowym żelaza jest więcej, niż w żelazowym.

Pragnąc więc ocenić ogólnie wpływ związków nieorganicznych fosforu na zapobieganie krzywicy u szczurów, podkreślić należy to, iż najkorzystniej działają ortofosforany sodu i wapnia, przyczem działanie fosforu w dużym stopniu jest regulowane i zależne od stosunku Ca:P. Działanie to maleje wraz ze wzrostem wapnia na niekorzyść fosforu.

W odniesieniu do działania przeciwkrzywicowego związków organicznych fosforu wyniki nasze streszczają się, jak następuje:

I. Glicerofosforany wapnia i żelaza w dawkach dużych działają wybitnie przeciwkrzywicowo, mimo, iż stosunek Ca:P = 1,32 jest już częściowo niekorzystny.

II. Inozytofosforany wapniowo-magnezowe zarówno obojętne, jak i kwaśne, w dawkach małych i dużych działają wybitnie przeciwkrzywicowo, nie tylko podawane zapobiegawczo, lecz również leczniczo, już po wywołaniu krzywicy.

III. Inozytofosforany żelazowe działają również korzystnie, a skoro uwzględnić stosunki ilościowe — korzystniej i wybitniej, niż fosforany żelaza nieorganiczne. Należy to odnieść do korzystnego wpływu połączeń inozytofosforowych.

IV. Co dotyczy inozytofosforanu dwuetyloamino-żelazowego, to jakkolwiek już w dawkach małych działa on wyraźnie przeciwkrzywicowo, jednakże dodatek do diety wapnia w postaci CaCl_2 własności powyższe wybitnie wzmacnia. Preparat ten pozatem posiada też bardzo korzystny wpływ na układ krwiotwórczy jak to wynika z badań Leinkramówny, Hałacińskiej-Zier i Stabrowskiego²⁸.

V. Cytrynianoinozytofosforan żelazowo-sodowy, podawany w diecie w tych samych dawkach co i inozytofosforan wapniowo-magnezowy, posiada również własności przeciwkrzywici-

cowe. Związek omawiany, stosowany w postaci zastrzyków domięśniowych, dożylnych i podskórnych, również wykazuje działanie przeciwkrzywicowe, potęgujące się przy dodawaniu do diety soli wapniowych z wyjątkiem węglanów (zarówno bowiem węglan wapnia, jak i magnezu, dodawane do diety, zaostrzają objawy chorobowe krzywicy) w określonych zastrzeżeniami doświadczalnymi dawkach, t. j. ażeby ilości Ca nie przekraczały właściwego stosunku do P.

Nadmienić również można, iż preparat ten, stosowany dożylnie, wywiera silne działanie farmakodynamiczne, znamienne tem, że w roztworach 1%-wych powoduje lekkie podwyższenie ciśnienia krwi. W roztworach bardziej stężonych, 2,5 — 5 — 10%-wych, powoduje wybitne obniżenie tego ciśnienia.

Należy podkreślić, iż badania nasze w całej rozciągłości aktualizują zagadnienie stosunku Ca:P. Doniosłość tego stosunku ujawniają prawie wszystkie badania doświadczalne nad krzywicą. Ostatnio Vincent²⁹, ujmując stosunek ten ilościowo, również znajduje, iż w krzywicy u osesków stosunek Ca:P jest podwyższony. Przy stosunku Ca:P = 1,10 do 1,25 krzywica nie grozi. Przy przewadze ilościowej Ca zjawia się krzywica tem pewniej, im mniej korzystne warunki miały dzieci. W mleku krowy znajduje Vincent stosunek Ca:P = 1,32, w mleku kobiecym 1,19. Ostatnie mleko jest zatem dla osesków korzystniejsze. Podawanie preparatu fosforowego organicznego, w którym stosunek Ca:P jest obniżony na korzyść fosforu, według Vincenta przeciwdziała występowaniu krzywicy.

Rottensten i Maynard³⁰ badają wchłanianie fosforanu wapnia dwu- i trójzasadowego, nadto dwuzasadowego fosforanu wapnia z kości i z gotowanej mąki kostnej. Do diety, zawierającej możliwie minimalną ilość związków fosforu, dodają odpowiednie ilości substancyj badanych. We wszystkich przypadkach dodatek fosforanów wymienionych okazał się korzystny dla szczurów badanych, jak wynikało z ilościowej analizy popiołu kostnego. Przy dodatku soli fosforowych, mimo iż samice rodziły więcej młodych w porównaniu z kontrolą, badanie wykazało wyższy poziom procentowy popiołu kostnego, przy czem poziom fosforu nieorganicznego we krwi, będący czynni-

kiem przeciwkrzywicowym rozstrzygającym, wykazał wzrost. Chociaż badacze wymienieni nie stwierdzili znacznej różnicy w przyswajalności stosowanych przez siebie preparatów, to jednak skłaniają się oni do twierdzenia, iż fosforan dwuzasadowy działa korzystniej. To samo mieliśmy sposobność stwierdzić i w naszych doświadczeniach z tem, iż czynnikiem tutaj rozstrzygającym jest stosunek Ca:P. Różna jest zatem siła działania preparatów fosforowych w zależności od tego, czy w doświadczeniu stosujemy połączenia kwasów fosforowych jedno-, dwu-, czy też trójzasadowe.

W doświadczeniach nad działaniem inozytofosforanów stwierdziliśmy ponad wszelką wątpliwość ich działanie przeciwkrzywicowe. Jednakże z prac Lecoqa i Barban³¹ (wzgl. jeszcze Lecoqa i Galliera³²) wynikałoby, iż połączenia kwasu ortofosforowego z alkoholem o łańcuchu otwartym zachowują własności przeciwkrzywicowe; natomiast estry szeregu aromatycznego (pochodne fenoli) własności tych nie posiadają. W celu przekonania się, czy powodem tego może być wielkość cząsteczek, wyższa u pochodnych fenolowych, badali oni związki nukleinowe z mleka, drożdży i grasicy, oraz inozytofosforan wapniowo-magnezowy Posternaka. Trzy pierwsze preparaty, mimo dużych cząsteczek, wykazały własności przeciwkrzywicowe, natomiast inozytofosforan nie.

Pomijając tę okoliczność, iż Lecoq i Barban użyli do badania tylko jednego preparatu inozytofosforowego o składzie nie podanym bliżej, podkreślić należy, że w czynności tych preparatów rolę stosunkowo znaczną odgrywa zarówno stosunek Ca:P, jako też ich kwasowość lub zasadowość; że i zawartość magnezu też nie jest sprawą całkiem obojętną; dalej że ze względów fizjologicznych, jak przepuszczalność jelita i zmiany w jego ścianie przy krzywicy daleko posuniętej, wypadaloby się liczyć z komplikacjami przy wchłanianości różnych związków. Przy tym stanie rzeczy trudno byłoby zgodzić się z wnioskiem autorów powyższych, iż tylko estry fosforowe o łańcuchu otwartym posiadają własności przeciwkrzywicowe, tracą je natomiast po zamknięciu łańcucha.

W piśmiennictwie nas interesującym odnajdujemy jeszcze

jedną wzmiankę sceptyczną o działaniu rzekomo niekorzystnem związków inozytofosforowych. Bruce i Callow³³ badali wpływ rozmaitych zbóż w pokarmach o wysokiej zawartości Ca i małej P. Z badań tych okazało się, iż przy nadmiarze Ca w przypadku podawania mąki kukurydzowej i pszennej (20—48%) i przy stosunku $Ca:P = 10,3:1$, po zastąpieniu tych zbóż mąką owsianą ($Ca:P = 5,5:1$) występuje w doświadczeniu lekkie działanie zwapniające u rachityków. Skoro w pierwszej serii doświadczeń ilość fosforu doprowadzimy przez dodatek Na_2HPO_4 do zawartości P w mące owsianej, to działanie lecznicze mąki pszennej i kukurydzowej staje się wybitniejsze, niż owsianej. Autorowie przypuszczają, iż przyczyną tego jest występowanie w mące owsianej związków fosforu w postaci inozytofosforanów, które według nich miałyby być słabiej użytkowane przez ustrój.

Doświadczeniom tym zarzucić można po pierwsze że nie uwzględnienie w nich zbyt wysokiego stosunku $Ca:P$, który, jak to wykazaliśmy już, po przekroczeniu 1,3 prowadzi do krzywicy. Dalej, skoro powołują się oni na lekką poprawę z powodu dodatku do pokarmu Na_2HPO_4 , to objaw ten jest zupełnie zrozumiały, gdyż związek powyższy, jak przekonaliśmy się wyżej, wstrzymuje zupełnie występowanie krzywicy. Nakoniec, i co najważniejsze, że w mące owsianej, poza inozytofosforanami, znajduje się jakieś ciało swoiste, działające niekorzystnie na odkładanie się w kości soli wapniowo-fosforowych i w ten sposób prowadzące do krzywicy. Ciało to przez hydrolizę 1%-owym HCl zostaje przynajmniej częściowo unieczynnione; kwas ten, wbrew pogładowi Bruce i Callowa, nie rozkłada inozytofosforanów. Rozkład tych związków pod działaniem HCl następuje dopiero przy znacznie wyższem stężeniu kwasu i ogrzewaniu pod ciśnieniem. Mellanby i Holst³⁴ stwierdzili, iż z rozmaitych zbóż owies posiada najsilniejsze własności przeciwzwapniające. Prace w tym kierunku podejmuje Christiansen³⁵, który po odrzuceniu z wyciągów połączeń inozytofosforowych stwierdził szkodliwe, przeciwzwapniające i krzywicowo-twórcze działanie wyciągów z owsa. Że poza hydrolizą związków fosforowych odgrywają pewną rolę ochronną (dzia-

łając przeciwkrzywicowo) znajdujące się w inozyto-fosforanach, zawartych w zbożach, jakieś czynniki tymczasem nieuchwytnie, dowodziłyby do pewnego stopnia doświadczenia J. T. Lowe'a i H. Stenbocka³⁶, wykonane na szczurach. Autorowie ci dowodzą, że zmniejszone krzywicotwórcze działanie kielkującego, zautolizowanego, niedojrzałego lub też poddawanego działaniu HCl ryżu (w jakich warunkach?) polega na zwiększonej zawartości fosforu nieorganicznego. Działanie HCl zwiększa zatem przeciwkrzywicowe własności zbóż w zależności od hydrolizy phytiny. Phytina według cytowanych autorów jest słabo użytkowana przez ustrój w przeciwieństwie do jonu H_3PO_4 i glicerofosforanu sodowego. Mimo wszystkiego jednak podkreślają, że zwapniające działanie traktowanego kwasem solnym ryżu jest nie mniejsze, aniżeli wypadaloby to na przyrost fosforu nieorganicznego. Być może, iż mamy do czynienia w tym wypadku z tym samym błędem, który czynią Bruce i Callow, lub też niewiadome te potwierdzają badania Christiensena i nasze. Doświadczenia Bruce i Callowa były więc pod względem chemicznym dokonane nieprawidłowo. Inozytofosforanom przypisać musimy mimo wszystkiego wybitne własności przeciwkrzywicowe.

Z badań zwłaszcza autorów włoskich (Frontali³⁷, Angelini³⁸ i inni) wynikałoby, iż krzywica we wszystkich swych postaciach, zarówno u zwierząt, jak i ludzi, ma za przyczynę ujemny bilans fosforu nieorganicznego przy niezmienionym bilansie wapniowym (wyjąwszy zaburzenia gruczołu przytarczowego) i niezmienionym bilansie fosforu w połączeniach organicznych. Ten ostatni w pewnych przypadkach może być nawet podwyższony. Fosfatemia organiczna zatem nie jest w stanie zniwelować hypofosfatemji nieorganicznej, ustrój bowiem rachityka nie może zjonizować fosforu organicznego. Natomiast naświetlanie djety krzywicowej, jak również ustroju żywego rachitycznego, nawet bez dowozu większej ilości fosforu wystarczy, by zmienić stosunek fosforu organicznego na korzyść mineralnego. Czynnikiem przeciwkrzywicowym przy naświetlaniu jest wytwarzająca się w skórze witamina D, która jedynie może prowadzić do jonizacji fosforu organicznego (naświetlanie djety?).

Hypofosfatemja zależy więc wyłącznie od czynników wewnętrznych. Niektórzy jednak sądzą, iż helioterapja krzywicy polega na powstającej w ustroju fosfatemji (Ames i Cayla³⁹). Czy jednak ten czynnik wewnętrzny, uznany przez Frontali, jest konieczny, to kwestja ze względu na to, iż wiele preparatów fosforowych chroni zapobiegawczo przed wystąpieniem krzywicy, zaś niektóre z nich krzywicę leczą (ortofosforany, inozytofosforany). Naturalnie, iż w stanach krzywicy przewlekłej i ostrej leczenie jest trudniejsze wskutek zmienionej wchłaniałości jelita, upośledzonej dla fosforanów, oraz zmienionej przepuszczalności bariery nerkowej.

Frontali, broniąc teorii ergosterynowej i wysuwając jako argument, iż promienie pozafioletkowe poniżej 3000 λ , oraz ergosteryna naświetlana zmieniają w surowicy stosunek fosforu organicznego na korzyść mineralnego, bynajmniej nie przekonywa, iż tylko witamina D, powstająca z ergosteryny naświetlanej, jest jedynym czynnikiem przeciwkrzywicowym. Jest jednym z nich, ale nie jedynym. Nie można zapoznawać licznych prac, dotyczących zagadnienia działania przeciwkrzywicowego ustroju, jego roli ujętej ze stanowiska wartości jonów fosforowych tak, jak ją przedstawili w szeregu prac Lecoq, Villette, Vincent i inni, i jak w naszym badaniu porównawczem również i my staraliśmy się sprawę krzywicy doświadczalnej ująć.

Pani Inż. Marji Giedroyć za łaskawą pomoc w przygotowaniu zbadanych preparatów fosforowych składamy serdeczne podziękowanie.

Pracownia Chemiczna i Biologiczna
Przem.-Handl. Zakł. Chem. Ludwik Spiess i Syn
W a r s z a w a

Piśmiennictwo

1. Voit, Zschr. f. Biol. **29**, 1892.
 2. Rüdell, Arch. f. exp. Path. Pharm. **33**, 1894.
 3. Forster, Arch. f. Hyg. **2**, 1894.
 4. Raudnitz, Arch. f. exp. Path. Pharm. **31**, 1893.
 5. Aron i Frese, Biochem. Z. **9**, 1908.
 6. Höber, Pflügers Arch. f. d. g. Physiol. **70**, 1898.
 7. Condorelli, Arch. ital. d. Biol. **77**, 1927.
 8. Lasch, Biochem. Z. **164**, 1926.
 9. Hesse, Arch. f. exp. Path. Pharm. **147**, 1930.
 10. Handowsky, Jahrb. f. Kinderklinik **91**, 1920.
 11. Rose, Journ. of. biol. chem. **41**, 1920.
 12. Mc. Laughlin, ibidem **74**, 1927.
 13. Hart Steenbock i Hoppert, ibidem **48**, 1921.
 14. Klinke, Erg. d. Physiol. **26**, 1927.
 15. Bergheim, Journ. of. biol. chem. **70**, 1926; ibidem **76**, 1926.
 16. Stolzer, Jahrb. f. Kinderheilk. **74**, 1911.
 17. Rey, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **35**, 1895.
 18. Aristowsky, Biochem. Z. **166**, 1925.
 19. Heubner, ibidem **171**, 1925.
 20. Heubner i Rona, ibidem **135**, 1923.
 21. Hecht, ibidem **144**, 1924.
 22. Jungmann i Samter, ibidem, **144**, 1934.
 23. Lecoq i Villette, C. R. Soc. Biol. **112**, 1933; Journ. Pharm. Chim. **18**, 1933, Journ. Pharm. Chim. **15**, 1932; ibidem **19**, N. 5, 1934; ibidem **19**, N. 1, 1934.
 24. Grosser, Zschr. f. Kinderklinik **25**, 1920.
 25. Heyman, ibidem **45**, 1928.
 26. Mouriquand. A. Leulier i Roche, C. R. Soc. Biol. **107**, 1931.
 27. Roche, Bull. Soc. chim. Biol. **14**, 1932.
 28. Leinkramówna, Pol. Gaz. Lek. N. **52**, 1934, *Hałacińska-Zier*, Nowiny Lek. z. **7**, 1935. *Stabrowski*, Medycyna prakt. z. **4**, 1935.
 29. Vincent, Journ. de Med. de Paris, p. **964**, 1934.
 30. Rottensten i Maynard, J. Nuttrit **8**, 715—30, 1934.
 31. Lecoq i Barban, C. R. Soc. Biol. **118**, 867, 1935.
 32. Lecoq i Gallier, ibidem t. **116**, 1383, 1933.
 33. Bruce i Callow, Biochem. Journ. **28**, 517, 1934.
 34. Mellanby i Holst, ibidem **22**, 1928; Brit. med. J. N. **4**, 865, 1932.
 35. Christiansen, Biochem. Z. **271**, 247, 1934.
 36. J. T. Lowe i H. Steenbock, Biochem. Journ. **30**, 1126, 1936.
 37. Frontali, Klin. Wschr. **289**, 1935.
 38. Angelini, Riv. Clin. Pediatr. N. **10**, 1933.
 39. Ames i Cayla, Acad. de Med. z dnia 30 lipca 1935.
-

M. GEDROYĆ et S. OTOLSKI

Sur les propriétés antirachitiques de quelques composés minéraux et organiques du phosphore particulièrement des inositolphosphates

Le but que nous nous sommes proposé dans cet ouvrage est l'étude comparative des propriétés antirachitiques de quelques composés inorganiques et organiques du phosphore. Quoique les résultats obtenus concordent en général avec les données de la littérature scientifique concernant ce sujet, néanmoins les controverses dans l'appréciation des résultats trouvés par différents expérimentateurs sont assez importantes pour qu'on les souligne à cette place.

Des animaux ont été soumis au régime rachitigène additionné de corps étudiés avec exclusion de tout autre composé minéral.

Nos résultats sont les suivants :

A. Composés inorganiques du phosphore.

1). L'hypophosphite de calcium en petites doses n'a pas d'action antirachitique. Son action n'est favorable qu'en grandes doses, quoique elle est moindre que celle des orthophosphates pour les mêmes doses et la même proportion Ca/P.

2). Le phosphite de chaux est dépourvu d'activité antirachitique. Cela tient d'un côté à une proportion défavorable du calcium et du phosphore (Ca/P = 1,3), d'un autre côté à la présence de l'ion HPO_3^- .

3). Le phosphate de calcium monobasique jouit d'une action antirachitique même en petites doses, et il est particulièrement antirachitique en doses supérieures. La proportion avantageuse Ca/P = 0,61 n'y est pas sans influence.

4). Le phosphate de calcium bibasique, avec sa proportion Ca/P = 1,3, appliqué en toutes doses possibles donne des traces de rachitisme, quoique en comparaison avec le contrôle il possède certaines propriétés antirachitiques. Comme agent décisif intervient aussi la proportion défavorable du Ca/P car :

5). le phosphate de sodium bibasique ne contenant pas de calcium agit d'une manière spécialement antirachitique.

6). Le phosphate de calcium tribasique, dans lequel la proportion Ca/P = 1,83 est encore moins avantageuse que dans les composés précédents, donne en appliquant les mêmes doses, des déformations rachitiques plus accentuées.

7). Le phosphate ferreux tribasique est dépourvu d'activité antirachitique. Par contre, le phosphate ferrique tribasique administré en grandes doses possède une certaine activité, quoiqu'il ne préserve pas l'organisme des traces de rachitisme. Il est difficile de décider si la différence d'activité des deux derniers corps appliqués en doses égales résulte de la valence

du fer, respectivement de sa quantité (le phosphate ferreux contient plus de fer que le phosphate ferrique), ou bien, ce qui est probable, de l'action désavantageuse du fer, s'il s'agit de son action sur l'organisme et de l'ionisation des composés du phosphore. En tout cas, dans la littérature traitant la question du rachitisme on souligne l'action défavorable du fer des composés inorganiques du phosphore.

En évaluant l'influence des composés inorganiques du phosphore sur la prophylaxie du rachitisme il faut souligner le fait que l'action des orthophosphates de sodium et de calcium est la plus favorable et que l'activité du P dépend en grande mesure de son rapport au Ca. L'activité antirachitique du phosphore diminue avec l'augmentation du Ca.

B. Composés organiques du phosphore et leur activité antirachitique.

1). Les glycérophosphates de calcium et de fer en grandes doses agissent d'une manière particulièrement antirachitique, malgré que la proportion $\text{Ca/P} = 1,32$ est déjà partiellement défavorable.

2). Les inositolphosphates de calcium et de magnésium, aussi bien neutres qu'acides jouissent d'une action antirachitique très efficace, administrés en petites doses déjà, non seulement dans des buts prophylactiques au cas de l'élévage des animaux soumis au régime rachitigène prolongé au-delà du temps prescrit, mais aussi comme thérapeutiques, après avoir provoqué des troubles osseux caractéristiques.

3). Les inositolphosphates de fer ont aussi une activité antirachitique prononcée. Il est à remarquer pour les inositolphosphates de fer que leur activité antirachitique est partiellement entravée par la présence du fer. Cependant, en comparant avec le contrôle, l'activité antirachitique de ces composés est incontestable, quoique moindre que celle des corps dans la composition desquels entrent les sels de calcium. Dans les composés de l'inositolphosphate de fer il faut discerner les propriétés antirachitiques de celles provoquant l'augmentation de l'hémoglobine du sang et des propriétés pharmacodynamiques, qui n'entrent pas dans la sphère des études présentées dans cet ouvrage.

4). Quant à l'inositolphosphate diéthylaminoferrique, il agit déjà en petites doses d'une manière franchement antirachitique cependant l'addition de chaux au régime sous forme de CaCl_2 , augmente ces propriétés d'une manière remarquable. Cette préparation a une action efficace sur le système produisant l'hémoglobine du sang.

5). Le citro-inositolphosphate de fer et de soude administré per os dans les mêmes doses et pour le même régime que pour l'inositolphosphate acide de chaux et de magnésium, est aussi doué de propriétés antirachitiques en comparaison avec le contrôle.

Le citro-inositolphosphate de fer et de sodium appliqué sous forme d'injections intramusculaires, sous-cutanées et intra-veineuses se montre également antirachitique. Son activité est augmentée par l'addition au régime de

sels de calcium (exception faite des carbonates, car aussi bien le carbonate de calcium que le carbonate de magnésium additionné au régime, augmente les symptômes du rachitisme) en quantités prescrites par les expériences, c'est-à-dire dans des doses, où la proportion Ca/P ne dépasse pas les limites convenables.

Il est à noter que cette préparation appliquée sous forme d'injections intraveineuses a une forte activité pharmacodynamique caractérisée par le fait que les solutions à 1 pour cent donnent une légère augmentation de la pression sanguine. Pour des solutions plus concentrées de 2,5 à 5 pour cent il y a une forte diminution de pression.

Dans nos expériences sur l'activité des inositolphosphates nous avons établi, d'une manière incontestable, leurs propriétés antirachitiques malgré que des travaux de Lecoq et Barban, respectivement de ceux de Lecoq et Gallier, il en résulterait, que les alcools à chaînes ouvertes fixés sur l'acide orthophosphorique n'entravent pas son activité antirachitique; par contre, les éther-sels à chaîne fermée (phénoliques) paraissent inhiber cette action.

Pour se persuader, si la grandeur de la molécule, supérieure dans les composés phénoliques, n'est pas la cause de cette différence d'activité, les auteurs ont étudié les nucléates de la laitance, de la levure et du thymus ainsi que l'inositolphosphate de calcium et de magnésium de Posternak.

Les trois premières préparations se sont montrées antirachitiques malgré leur grande molécule, par contre l'inositolphosphate ne l'était pas.

Abstraction faite de ce que Lecoq et Barban ont étudié qu'une seule préparation inositolphosphorique dont la composition chimique n'a pas été précisée, il faut souligner le fait, que dans l'activité de ces préparations, la proportion du Ca/P joue un rôle prépondérant, de même que leur acidité, respectivement leur alcalinité; la teneur en magnésium n'est pas de même indifférente; d'autre part, en considérant les conditions physiologiques, comme p. ex. la perméabilité des intestins et les changements des parois des intestins dans des états de rachitisme avancé on devrait tenir compte des complications dans l'absorption de ces composés. Il est difficile d'admettre la conclusion, très bien sonnante d'ailleurs, que l'alcool à chaîne ouverte laisse subsister l'activité antirachitique initiale, la fixation d'un phénol (à chaîne fermée) inhibe toute action calcificatrice.

Dans les ouvrages traitant le sujet qui nous intéresse nous trouvons une mention sceptique se rapportant à l'inosite, corps soit disant doué d'une activité défavorable dans ses composés avec le phosphore. Bruce et Callow ont étudié l'influence de différents blés dans les aliments possédants une haute teneur en Ca et petite en P. Il en résulte de ces études qu'en remplaçant les consommations de farine de maïs et de froment caractérisées par un excès de Ca (20—48% avec une proportion Ca/P = 10,3:1), par de la farine d'avoine, où Ca/P = 5,5:1, on aperçoit dans l'expérience une légère action calcifiante chez les rachitiques.

Si dans la première série d'expériences nous augmenterons la quantité de phosphore par l'addition de Na_2HPO_4 jusqu'à la quantité égale à celle

contenue dans la farine d'avoine les propriétés thérapeutiques de la farine de froment ou de maïs seront supérieures à celles de la farine d'avoine. Bruce et Callow supposent, que cela est dû à ce que les produits phosphorés dans la farine d'avoine sont des inositophosphates, qui selon ces auteurs sont moins bien utilisés par l'organisme.

Les objections suivantes pourraient être faites aux susdites expériences.

1). On ne tenait pas compte de la trop grande proportion du Ca P. Dans nos expériences la proportion supérieure à $\text{Ca/P} = 1,3$ menait déjà au rachitisme; 2) le fait d'une légère amélioration par l'addition de Na_2HPO_4 à l'aliment est tout-à-fait compréhensible, vu, que ce composé inhibe toute action rachitigène; 3) ce qui est le plus important, c'est que la farine d'avoine contient outre les inositophosphates un composé spécifique dont l'influence est désavantageuse à l'accumulation des sels de calcium et de phosphore dans les os, ce qui mène au rachitisme. L'acide chlorhydrique à 1 pour cent hydrolyse ce corps en le rendant partiellement inoffensif, mais il n'a aucune action, contrairement à ce que supposent Bruce et Callow, sur inositophosphate, lequel pour être décomposé exige un acide de concentration beaucoup plus forte ainsi qu'une température et une pression augmentées. Mellanby et Holst ont constaté que l'avoine possède, entre tous les blés les propriétés anticalcifiantes au plus haut degré. Des études à ce sujet ont été reprises par Christiansen qui constata l'action nuisible anticalcifiante et rachitigène des extraits d'avoine, même après les avoir libéré des composés inositophosphoriques. Le même problème est étudié dernièrement par Lowe et Steenbock. Les expériences de Bruce et Callow ont donc été inexactes, tant au point de vue chimique, que biologique. Malgré tout, nous devons attribuer aux inositophosphates des propriétés franchement antirachitiques et calcificatrices.

J. V. SUPNIEWSKI i M. SERAFINÓWNA

Synteza nowych ciał chemicznych drażniących układ nerwów parasympatycznych

Estry metylowe kwasu N-metylo-izonikotynowego oraz jego pochodnych cztero- i sześciowodornionej

W orzechach betelu (*Areca catechu*) znajduje się alkaloid arekolina, obdarzony bardzo silnymi własnościami farmakodynamicznymi. Arekolina drażni zakończenia nerwów parasympatycznych, powoduje więc silne skurcze jelit i żołądka, silne skurcze macicy, oskrzeli i pęcherza moczowego, pobudzenie wydzielania śliny i soku żołądkowego oraz zwolnienie pulsacji serca.

Jahns¹ wykazał, że arekolina jest estrem metylowym arekaidyny, arekaidyna zaś jest kwasem N-metylo-czterohydronikotynowym. Wzory arekoliny i arekaidyny potwierdzone zostały przez syntezę tych związków, wykonane przez Jahnsa², Wohla i Johnsona³ oraz przez Hessa i Leibbrandta⁴. Arekaidyna nie drażni zakończeń parasympatycznych, działanie to zależy więc od grupy estrowej, występującej u arekoliny.

Próbowano otrzymać drogą syntez chemicznych prostsze pochodne arekolinowe, które byłyby obdarzone jej działaniem biologicznym. Przez zmetylowanie azotu i grupy kwasowej otrzymano z kwasu nikotynowego (Wolffenstein) ester metylowy kwasu N-metylonikotynowego, którego chlorek został wprowadzony na rynek handlowy pod nazwą cezolu. Ciało to posiada niektóre własności farmakologiczne arekoliny⁵. Dalej wykazano, że produkty uwodornienia cezolu działają silniej farmakodynamicznie od tego ciała. Do celów leczniczych wprowadzono syntetyczny bromek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-sześciohydro-nikotynowego nazwany neo-cezolem⁶. Cezol i neo-cezol działają słabiej farmakodynamicznie niż arekolina.

Tematem pracy naszej było znalezienie między estrami metyłowymi kwasów N-metylo-pirydynokarbonowych ciał, działających silniej od neo-cezolu.

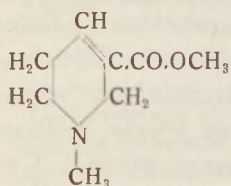
Działanie farmakodynamiczne arekoliny zależy również od grupy metylowej przy azocie, ani bowiem nor-arekolina ani ester metylowy kwasu nikotynowego nie wywierają działania arekolinowego; działanie to zjawia się dopiero po zmetylowaniu azotu tych ciał. Badania nasze zaczęliśmy od syntezy jodków estrów metylowych trzech kwasów N-metylo-pirydynokarbonowych. Jodek estru metylowego kwasu N-metylo-pirydyno- α -karbonowego wogóle nie działa na zakończenia nerwów parasympatycznych, podczas gdy analogiczna pochodna kwasu γ -karbonowego działa na te zakończenia silniej od cezolu. Produkt uwodornienia ostatniego związku, jodowodorek kwasu

¹). Jahns, B. **21**, 3404 (1888) **23**, 2972 (1890) **24**, 2615 (1891). ²). Jahns, Archiw. d. Pharm. **229**, 669 (1891). ³). Wohl i Johnson, B. **40**, 4712 (1907). ⁴). Hess, Leinbrandt, B. **51**, 806 (1918). ⁵). D. R. P. 340874 Kl. 12 p 1917, 343054 Kl. 12 p 1919. ⁶). D. R. P. 340873 Kl. 12 p 1917, 346888 Kl. 12 p 1919, 346461 Kl. 12 p 1917, 12 p 1919, 336414 Kl. 12 p 1919, 344030 Kl. 12 p 1920, 344029 Kl. 12 p 1920.

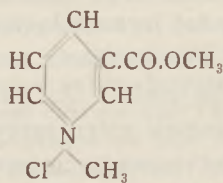
N-metylo-izonikotynowego, działa biologicznie nieco słabiej od produktu wyjściowego.

Już badania nad pochodniami cholinowemi wykazały, że w odróżnieniu od zasad amonowych, aminy trzeciorzędowe działają słabiej na zakończenia nerwów parasympatycznych. Podobnie zachowują się nasze pochodne pirydynowe. Zato produkt zmetylowania tej pochodnej uwodornionej, jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-izonikotynowego działa farmakodynamicznie silniej i to prawie równie silnie jak arekolina.

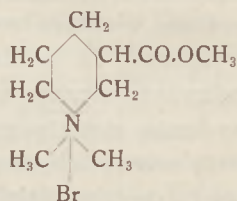
Jako produkty uboczne otrzymaliśmy jodek i jodowodorek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-izonikotynowego. Ciała te pod względem biologicznym zachowywały się jak odpowiednie związki sześciuwodornione.



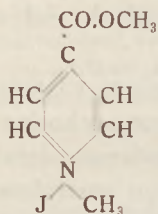
Arekolina



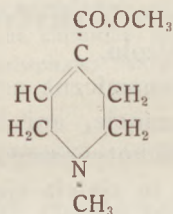
Cezol



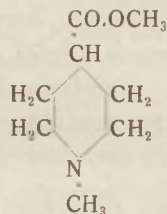
Neo-cezol



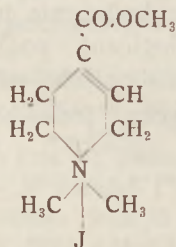
Jodek estru metylowego kwasu N-metylo-izonikotynowego



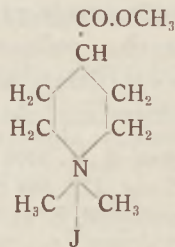
Ester metylowy kwasu N-metylo-czterohydro-izonikotynowego



Ester metylowy kwasu N-metylo-sześciohydro-izonikotynowego



Jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-czterohydro-izonikotynowego



Jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-sześciohydro-izonikotynowego

Produktem wyjściowym naszej syntezy była pirydyna, z której otrzymaliśmy metodą Dorna i Horstera¹ γ -etylopirydynę, tę zaś utleniliśmy wodnym roztworem nadmanganianu potasowego na kwas γ -pirydynokarbonowy (izonikotynowy). Kwas ten łatwo estryfikuje się bezwodnym alkoholem metylowym, nasyconym chlorowodorem. Badania nasze wykazały jednak, iż ester metylowy pręcej i łatwiej otrzymać można, ogrzewając kwas z bezwodnym metanolem i stężonym kwasem siarkowym. W warunkach tych estryfikacja przebiega prawie ilościowo, w odróżnieniu od kwasu pikolinowego i nikotynowego, które w warunkach tych estryfikują się bardzo źle. Otrzymany ester metylowy metylujemy następnie czystym bezbarwnym jodkiem metylu bądź w roztworze bezwodnego metanolu, bądź też w roztworze benzenowym. Metylowanie przebiega gładko w temp. wrzenia rozpuszczalników. Ze względu na to, że powstający jodek estru metylowego kwasu N-metylo-izonikotynowego nie rozpuszcza się w benzenie, wytrąca się on w postaci krystalicznej podczas reakcji.

Otrzymany produkt metylowania ma barwę pomarańczową. Mimo wielokrotnych krystalizacji nie udało się nam otrzymać preparatu zupełnie bezbarwnego, choć poszczególne frakcje krystalizacyjne nie różniły się między sobą ani składem chemicznym ani też punktami topnienia.

Związek otrzymany poddaliśmy redukcji katalitycznej wodorem pod ciśnieniem trzech atmosfer, w temp. pokojowej, używając metanolu jako rozpuszczalnika, a tlenku platyny jako katalizatora. Redukcję samą wykonano w aparacie Adamsa i Voorheesa². Bardziej korzystnym okazało się zredukowanie małych próbek preparatu, niż wielkich. Zupełne uwodornienie związku nastąpiło dopiero po trzech godzinach. Z roztworu, poddanego redukcji, otrzymaliśmy krystaliczny jodowodorek estru metylowego kwasu N-metylo-sześćiohydro-izonikotynowego.

Gdy redukcja trwa godzinę, roztwór zawiera związek chemiczny, topiący się poniżej punktu topnienia związku sześciu-uwodornionego. Analiza otrzymanego preparatu przekonywa, że jest to jodowodorek estru metylowego kwasu N-metylo-

¹). D. R. P. 390333, ²). Organic Syntheses I. 53, 1932.

czterohydro-izonikotynowego. Najprawdopodobniej wiązanie podwójne w tym związku leży obok grupy estrowej.

Z tych soli łatwo możemy otrzymać estry zasady wolnej przez zaalkalizowanie roztworów wodnych jodków węglanem potasu i wyciągnięcie eterem. Estry te mają postać cieczy oleistych o amonjakalnej woni. Można je oczyścić przez destylację w próżni. Działając na zasady powyższe jodkiem metylu w roztworze metanolu otrzymujemy w temp. wrzenia rozpuszczalnika odpowiednie związki jodometylowe. Jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-czterohydro-izonikotynowego krystalizuje się w bezbarwnych igiełkach-słupkach i topi się niżej, niż analogiczna pochodna kwasu sześciuwodornionego, która krystalizuje się w bezbarwnych tabliczkach.

Już Jahns zauważył, że pochodne arekolinowe i sama arekolina są bardzo wrażliwe na działanie czynników hydrolicujących. Estry te łatwo rozpadają się na odpowiednie kwasy. Z podobnemi trudnościami spotkano się podczas syntez cezolu i neocezolu. Nasze związki hydrolizują się równie łatwo.

Próbowaliśmy przemienić jodek estru metylowego kwasu N-metylo-izonikotynowego na odpowiedni bromek. Ani ogrzewanie wodnego roztworu jodku ze strąconym bromkiem srebra, ani działanie jodku na świeżo strącony tlenek srebra i wtórna neutralizacja powstałego wodorotlenku bromowodorem, nie dały pożądanego wyniku, bowiem ulegała również odczepieniu grupa estrowa.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Ester metylowy kwasu izonikotynowego $\text{NC}_5\text{H}_7\text{CO.OCH}_3$

12 g kwasu izonikotynowego i 24 g bezwodnego metanolu w kolbce na 200 ccm, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszczamy na siatce drucianej; przez chłodnicę dolewamy 24 g stężonego kwasu siarkowego. Mieszanina ogrzewa się i kwas karbonowy stopniowo się rozpuszcza. Następnie mieszaninę ogrzewamy do wrzenia w ciągu pięciu godzin. Po upływie tego czasu kolbkę chłodzimy i ciecz reagującą wylewamy do 40 g potłuczonego lodu, mieszaninę zobojętniamy i alkalicujemy otrzymany roztwór węglanem sodu. W miarę

zobojętniania wytrąca się krystaliczny siarczan sodu. Sól tę odsączamy od roztworu i przemywamy ją wodą i eterem. Otrzymany przesącz wodny wytrząsamy pięciokrotnie eterem w rozdzielaczu. Otrzymany wyciąg eterowy suszymy przez 12 godz. suchym węglanem potasu i wreszcie oddestylowujemy zeń eter.

Pozostaje ciecz oleista o przyjemnym zapachu estrowym. Ciecz tę oczyszczamy przez destylację w próżni. W temp. 87—89° i ciśnieniu 5 mm przechodzi 10 g bezbarwnego, oleistego estru.

Jodek estru metylowego kwasu N-metylo-izonikotynowego
 $\text{JCH}_3\text{NC}_5\text{H}_7\text{CO.OCH}_3$

I. 10 g poprzedniego związku i 30 g bezwodnego metanolu mieszamy w kolbce na 200 ccm, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną. Kolbkę umieszczamy na łaźni wodnej i przez chłodnicę wlewamy 20 g bezbarwnego jodku metylowego. Mieszaninę ogrzewamy na wrzącej łaźni w ciągu pięciu godzin, następnie oddestylowujemy alkohol metylowy i niezużyty jodek metylu. W kolbce pozostaje krystaliczna masa koloru pomarańczowego, którą proszkujemy i w aparacie Soxletha wyciągamy eterem dotąd, aż eter odpływający z substancji będzie zupełnie bezbarwny.

Substancję pozostałą po wyciągnięciu rozpuszczamy na zimno w możliwie małej ilości metanolu i po przesączeniu ostrożnie dodajemy do roztworu bezwodnego eteru, aż płynna mieszanina zetnie się na masę krystaliczną. Kryształy odsączamy od cieczy i do przesączu znów dodajemy porcjami eteru, aż się straci wszystka substancja krystaliczna. Wymienione zabiegi krystalizacyjne powtarzano pięć razy. Ostatecznie otrzymany produkt przekryształizowano z niewielkiej ilości gorącego bezwodnego metanolu. Otrzymano 14 g czystego preparatu.

Otrzymany produkt krystaliczny miał barwę żółtą. Rozpuszczał się dobrze w wodzie, alkoholu etylowym i metylowym, nie rozpuszczał się w eterze i benzenie, topił się z rozkładem w 183—184°. P. t. podany w literaturze 183° (Monh f. Chemie 21, 455).

Analiza: 0,2395 g subst., 0,3336 g CO₂, 0,0812 g H₂O.

Znalez. C—34,78%, H—3,79% Dla $\text{JCH}_3\text{NC}_5\text{H}_7\text{CO.OCH}_3$

Oblicz. „ 34,78%, „ 3,69%.

II. 10 g estru metylowego kwasu izonikotynowego, 60 g benzenu i 15 g jodku metylowego w kolbce z chłodnicą zwrotną mieszamy na łaźni wodnej. Mieszaninę ogrzewamy przez 5 godzin. Opada krystaliczny osad, który sączymy i oczyszczamy dalej, jak poprzednio.

Jodowoderek estru metylowego kwasu N-metylo-sześciohydro-izonikotynowego $\text{HJCH}_3\text{NC}_5\text{H}_9\text{CO.OCH}_3$

4 g poprzedniego preparatu rozpuszczamy w 130 ccm bezwodnego metanolu. Mieszaninę tę umieszczamy w butelce aparatu Adamsa, gdzie znajduje się już 0,6 g tlenu platyny, zredukowanego uprzednio w 30 ccm metanolu. Mieszaninę wytrząsa się z wodorem pod ciśnieniem trzech atmosfer w temp. pokojowej przez 3 godziny. Ciecz staje się bezbarwna, z gazomierza zostaje pochłonięta prawie ilościowa objętość wodoru.

Ciecz otrzymaną odsączamy od platyny i oddestylowujemy z niej alkohol metylowy, przytem żółknie ona nieco. Zagęszczoną do 10 ccm pozostałość wylewamy do zlewki i dodajemy bezwodnego eteru. Mieszanina ścina się na krystaliczną, żółtawą masę. Surowy produkt oczyszczamy przez pięciokrotne rozpuszczenie w możliwie małych ilościach metanolu i wytrącanie jodowodorku przy pomocy eteru. Ostatecznie otrzymujemy bezbarwne, jedwabiste łuski, rozpuszczalne w wodzie i alkoholu, nierozpuszczalne w benzenie i eterze. Waga otrzymanego produktu wynosi 3,6—4,0 g. P. t. 154—155°.

W sposób analogiczny zredukowano małemi porcjami po 1 g jodek estru metylowego kwasu N-metylo-izonikotynowego.

Analiza: 0,1326 subst., 0,1629 g CO_2 , 0,0658 g H_2O .

Znalez. C—33,51%, H—5,55%. Dla $\text{HJCH}_3\text{NC}_5\text{H}_9\text{CO.OCH}_3$

Oblicz. „ 33,68, „ 5,66,.

Jodowoderek estru metylowego kwasu N-metylo-czterohydro-izonikotynowego $\text{HJCH}_2\text{NC}_6\text{H}_7\text{CO.OCH}_3$

2 g jodku estru metylowego kwasu N-metylo-izonikotynowego redukujemy, podobnie jak związek poprzedni, w 70 ccm metanolu w obecności 0,3 g tlenu platyny w temp. pokojowej przez półtorej godziny. Następnie z produktem redukcji postępujemy, jak ze związkiem poprzednim. Otrzymujemy 1,5 g

jedwabistych, bezbarwnych, krystalicznych łusek, nie różniących się własnościami ogólnymi od związku poprzedniego. Ciało to topi się w 130—131°.

Analiza: 0,004408 g subst., 0,005518 g CO₂, 0,002012 g H₂O.

Znalez. C—34,14%, H—5,07%. Dla H₃CH₃NC₅H₇.CO.OCH₃

Oblicz. „ 33,92%, H 4,99%,

Mikroanalizy wykonano w Zakładzie Farmakognozji U. J.

Ester metylowy kwasu N-metylo-sześciohydro-izonikotynowego
CH₃NC₅H₉CO.OCH₃

12 g jodowodoru estru metylowego kwasu N-metylo-sześciohydro-izonikotynowego rozpuszczamy w 25 g wody i roztwór chłodzimy w lodzie.

Do roztworu dodajemy chłodzonego lodem 30% roztworu wodnego węgla potasowego aż do reakcji silnie alkalicznej na lakmus i fenoltaleinę. Mieszaninę tę wyciągamy szybko pięć razy eterem w rozdzielaczu. Wyciągi eterowe suszymy dwanaście godzin suchym węglem potasu, odparowujemy eter, a oleistą pozostałość destylujemy w próżni. Przechodzi 6 g bezbarwnej cieczy w temp. 138° przy ciśnieniu 32 mmHg. Płyn ten ma woń aminową, miesza się z wodą i rozpuszczalnikami organicznymi, reaguje silnie alkalicznie. C. G. w 22 1,013 n_{22}^d —1,464.

Analiza: 0,1100 subst., 0,2150 g CO₂, 0,0958 g H₂O.

Znalez. C—53,33%, H—9,75%. Dla CH₃NC₅H₉CO.OCH₃.

Oblicz. C 52,45%, H—9,62%.

Ester metylowy kwasu N-metylo-czterohydro-izonikotynowego

W sposób analogiczny, jak związek poprzedni, otrzymano z 1 g jodowodoru estru metylowego kwasu N-metylo-czterohydro-izonikotynowego odpowiedni ester zasadowy, który własnościami ogólnymi nieznacznie się różni od związku poprzedniego. Ester ten nie był oczyszczany przez destylację i bez oczyszczania został użyty do następnej przemiany.

Jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-sześciohydro-izonikotynowego J(CH₃)₂NC₅H₉CO.OCH₃

W kółce na 150 ccm, zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną, umieszczamy 5 g estru metylowego kwasu N-metylo-sześci-

hydro-izonikotynowego, 25 g bezwodnego metanolu i 10 g bezbarwnego jodku metylowego. Mieszaninę tę ogrzewamy przez pięć godzin na łaźni wodnej. Płyn żółknie przytem.

Następnie odpędzamy alkohol i jodek metylu, a syropowatą brunatną pozostałość wytrząsamy z suchym eterem. Pozostałość ta ścina się na żółtawą masę krystaliczną. Kryształy suszymy na talerzu porowatym w eksikatorze nad kwasem siarkowym, następnie oczyszczamy je przez pięciokrotną krystalizację z mieszaniny eteru i metanolu, aż staną się zupełnie bezbarwne.

Otrzymano 8 g krystalicznego proszku, który topił się z rozkładem w 193—194°, dobrze rozpuszczał się w wodzie i alkoholu, nie rozpuszczał się w eterze i benzenie.

Analiza: 0,112 g subst., 0,1496 g CO₂, 0,0604 g H₂O.

Znalez. C—36,43%, H—6,04%. Dla J(CH₃)₂NC₅H₉COOCH₃

Oblicz. C—36,11%, H—6,06%.

Jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-czterohydro-izonikotynowego J(CH₃)₂NC₅H₉CO.OCH₃

1 g surowego estru metylowego kwasu N-metylo-czterohydroizonikotynowego, 10 g metanolu i 2 g jodku metylowego ogrzewamy na łaźni wodnej i postępujemy podobnie, jak poprzednio.

Tą drogą otrzymano 1 g krystalicznego, bezbarwnego proszku, rozpuszczalnego w wodzie i alkoholu, nierozpuszczalnego w eterze, o p. t. 152—53°.

Analiza: 0,004464 g subst., 0,005869 g CO₂, 0,002213 g H₂O.

Znalez. C—35,85%, H—5,55%. Dla J(CH₃)₂NC₅H₉COOCH₃

Oblicz. C—36,36%, H—5,43%.

Streszczenie

Kwas izonikotynowy estryfikuje się łatwo mieszaniną bezwodnego metanolu i stężonego kwasu siarkowego. Otrzymany ester metylowy kwasu łatwo wiąże jodek metylu, zamieniając się w odpowiednie połączenie jodometylowe o p. t. 183—84°. Związek ten, poddany redukcji katalitycznej wodorem w obecności platyny, daje jodowodurek estru metylowego kwasu N-metylo-sześciohydro-izonikotynowego o p. t. 154—55°, a obok

tego jodowoderek estru metylowego kwasu N-metylo-czterohydro-izonikotynowego o p. t. 130—31°. Z ciał tych łatwo otrzymać można wolne estry działaniem węglanu potasowego. Estrы te reagują łatwo z jodkiem metylu, dając jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-sześćiohydro-izonikotynowego o p. t. 193—94° i jodek estru metylowego kwasu N-dwumetylo-czterohydro-izonikotynowego o p. t. 151—53°. Oba ostatnie ciała obdarzone są bardzo silnymi własnościami farmakodynamicznymi, bowiem drażnią one silnie zakończenia nerwów parasympatycznych.

Zakład Farmakologii Uniwersytetu
Jagiellońskiego w Krakowie

Résumé

J. V. SUPNIEWSKI et M. SERAFINÓWNA

Synthèses chimiques des substances parasymphaticotoniques

Les éthers méthyliques de l'acide N-méthyl-isonicotinique et de ses dérivés tetra- et hexahydrogénés

L'acide isonicotinique s'éthérifie facilement sous l'action de CH_3OH et de H_2SO_4 concentré.

L'éther méthylique de cet acide obtenu d'après cette méthode réagit avec CH_3J dans une solution de CH_3OH et donne de l'iodure d'éther méthylique de l'acide N-méthyl-isonicotinique, qui est une poudre blanche, bien soluble dans l'eau et dans l'alcool, insoluble dans l'éther éthylique; p. f. 184.⁰

Cette substance a été réduite d'après la méthode d'Adams. Pendant cette réduction il se forme de l'iodhydrate d'éther méthylique de l'acide N-méthyltetrahydro-isonicotinique, p. f. 130—31° et de l'iodhydrate d'éther méthylique de l'acide N-méthyl-hexahydro-isonicotinique, p. f. 154—55°.

Par l'action de la solution aqueuse de K_2CO_3 sur ces sels nous avons obtenu les éthers libres, qui sont des liquides alcalins, solubles dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther éthylique.

Ces substances réagissent avec CH_3J dans une solution de CH_3OH et donnent des iodméthylates correspondants, qui sont des substances cristallines blanches, solubles dans l'eau et dans l'alcool, insolubles dans l'éther éthylique.

L'iodure de l'éther méthylique de l'acide N-méthylhexahydro-isonicotinique fond à 193—94° et l'iodure de l'éther méthylique de l'acide N-méthyltetrahydro-isonicotinique à 152—53°.

Institut de Pharmacologie
de l'Université de Cracovie

M. SZWARC

Badanie procesu elektrotleniania glukozy do kwasu glukonowego *

Celem niniejszej pracy było zbadanie przebiegu elektrotleniania glukozy do kwasu glukonowego w roztworze wodnym soli jodowej, jako środka utleniającego.

Rozpatrując sprawę utleniania glukozy teoretycznie, możemy wyobrazić sobie 4 możliwe przypadki:

1. Utlenianiu ulega grupa CHO na COOH.
2. Utlenianiu ulega grupa CH_2OH na CHO, a następnie na COOH.
3. Utlenianiu ulega jedna z grup CHOH.
4. Utlenianie powoduje pęknięcie łańcucha węglowego i powstanie związków o mniejszej zawartości węgla do CO_2 włącznie.

Wreszcie jest możliwe powstawanie związków, będących wynikiem utlenienia równoczesnego według dwóch lub więcej punktów wymienionych, jakim będzie np. kwas cukrowy.

Dane o przebiegu utleniania glukozy różnymi środkami chemicznymi prowadzą do wniosku, iż należy się liczyć w pierwszej fazie procesu z powstaniem kwasu glukonowego, pewną ilością kwasu cukrowego i z częściowym spalaniem.

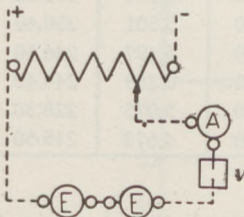
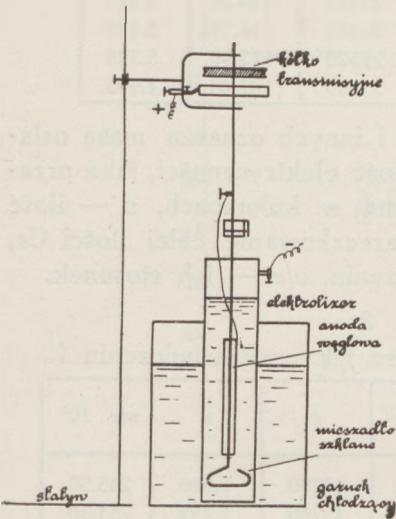
Skoro zastanowimy się nad zużyciem tlenu we wszelkich możliwych kombinacjach, zauważymy, iż najmniejsza jego ilość wchodzi w reakcję przy powstawaniu kwasu glukonowego, a mianowicie 1 mol tlenu na mol glukozy (ta sama ilość jest zużywana w procesie 3, mało prawdopodobnym i prowadzi do związku o charakterze niekwasowym).

Doświadczenia wykonywano w roztworze, zawierającym zawiesinę węglanu wapnia. Miernikiem przebiegu było przechodzenie wapnia do roztworu, co następowało jedynie przy powstawaniu związków o charakterze kwasowym.

*) Praca ta wykonana w Zakładzie II Fizyki Politechniki Warszawskiej, stanowi początek większej pracy, którą autor zamierzał wykończyć, jako pracę doktorską. Na przeszkodzie wykończeniu stanął wyjazd autora z Warszawy. Fragment opracowany stanowi zamkniętą w sobie w pewnej mierze całość i dlatego zasługuje, zdaniem moim, na ogłoszenie drukiem. Prof. St. Kalinowski, Kierownik Zakładu II Fizyki Politechniki Warszawskiej.

CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

1. Aparatura. — Aparatura składała się z elektrolizera cylindrycznego miedzianego, w którym wewnątrz znajdowała się elektroda wirująca, również cylindryczna, z węgla retortowego. Szczegółowa konstrukcja jest podana na rys. 1. W obwód prądu, którego napięcie regulowało urządzenie potencjometryczne, włączone były szeregowo amperomierz, 2 elektrolizery i woltomierz miedzio-
wy. Schemat połączenia amperomierza przedstawia rys. 2.



Rys. 1 i 2

tryczne, włączone były szeregowo amperomierz, 2 elektrolizery i woltomierz miedzio-
wy. Schemat połączenia amperomierza przedstawia rys. 2.

2. Materiały. — Do doświadczeń użyto glukozy chemicznie czystej firmy „Merck”, jodku potasowego chemicznie czystego tejże firmy, oraz strąconego węgla wapnia, chemicznie czystego firmy Riedel.

3. Oznaczanie wapnia. — W celu oznaczenia wapnia otrzymany roztwór po zagotowaniu (aby wytrącić powstałe dwuwęglany wapnia) sączono, rozcieńczano do ściśle określonej objętości, z pewnej części strącano wapń kwasem szczawiowym, otrzymany osad po wymyciu rozpuszczano w kwasie siarkowym i miareczkowano 0,1-n nadmanganianem potasu.

W y n i k i

Serja 1

Skład mieszanki: glukozy	60,0 g = $\frac{1}{3}$ mola.
węgla wapnia	16,0 g = $\frac{1}{6}$ „
KJ	6,0 g
wody	300,0 g

Temperatura 20⁰—25⁰C.

Nr	gęst. prądu	czas	<i>m</i>	<i>e</i>	<i>v</i>	<i>v/e</i> · 10 ³
1	1.6	7 g.	7.540	21540	118.80	5.502
2	2.0	5 g. 35'	7.518	21480	118.40	5.501
3	2.4	4 g. 40'	7.555	21580	118.90	5.502
4	2.8	4 g.	7,523	21500	118.60	5.504
5	3.2	3 g. 30'	7.504	21430	118.20	5.502
6	3.6	3 g. 10'	7.509	21450	116.70	5.445
7	4.0	2 g. 50'	7.532	21520	113.90	5.298
8	4.4	2 g. 30'	7.522	21500	107,40	4.995

m zarówno w tej tabeli, jak i innych oznacza masę osiadłej w woltomierzu miedzi, *e* — ilość elektryczności, jaka przepłynęła przez elektrolizer, wyrażoną w kulombach, *v* — ilość ccm 0,1-n KMnO₄, zużyta na zmiareczkowanie całej ilości Ca, rozpuszczonej w danem doświadczeniu, *v/e* — ich stosunek.

Serja 2

Skład mieszanki i temperatura jak w doświadczeniu 1.

Nr	gęst. prądu $\frac{A}{dcm^2}$	czas (t)	<i>m</i>	<i>e</i>	<i>v</i>	<i>v/e</i> · 10 ³
9	1.6	14 g.	15.624	44700	5.500	245.50
10	2.0	11 g. 10'	16.028	45760	5.499	251.50
11	2.4	9 g. 20'	16.130	46120	5.500	253.20
12	2.8	8 g.	15.985	45650	5.501	250.40
13	3.2	7 g.	15.726	44980	5.497	246.10
14	3.6	6 g. 20'	15.915	45480	5.389	244.40
15	4.0	5 g. 40'	15.753	45020	5.075	228.30
16	4.4	5 g.	16.102	46040	4.673	215.50

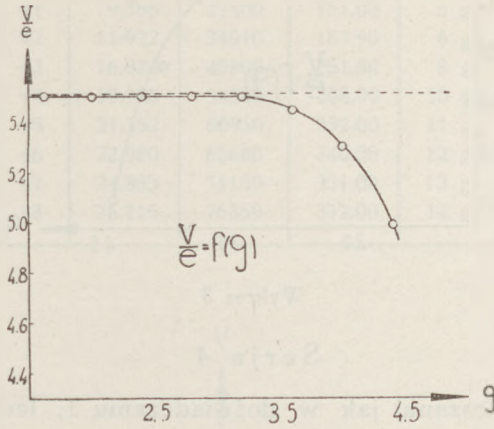
Serja 3

Skład mieszanki i temperatura jak w doświadczeniu 1.

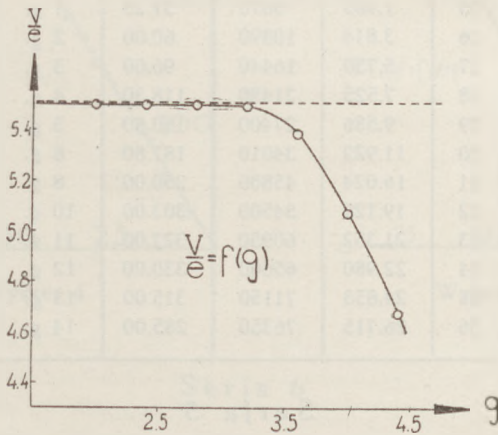
Nr	gęst. prądu	czas	<i>m</i>	<i>e</i>	<i>v</i>	<i>v/e</i> · 10 ³
17	1.6	21 g.	23.164	66120	360.10	5.445
18	2.0	16 g. 45'	23.546	67240	366.80	5.455
19	2.4	14 g.	23.685	67700	365.20	5.400
20	2.8	12 g.	23.508	67150	361.40	5.385
21	3.2	10 g. 30'	23.230	66410	355.20	5.350
22	3.6	9 g. 30'	23.424	66930	353.90	5.295
23	4.0	8 g. 30'	23.285	66540	329.00	4.945
24	4.4	7 g. 30'	23.604	67540	297.70	4.408

Graficznie ujęto wyniki tych 3 seryj doświadczeń w wykresach Nnr 1. 2 i 3, przedstawiających v/e jako funkcję gęstości prądu, wyrażonej w amp. 1.

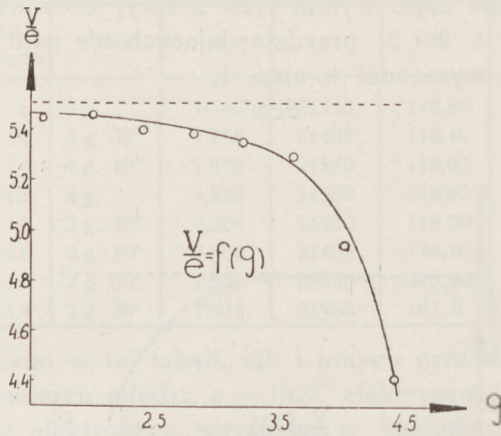
$dc\text{m}^2$



Wykres 1



Wykres 2



Wykres 3

Serja 4

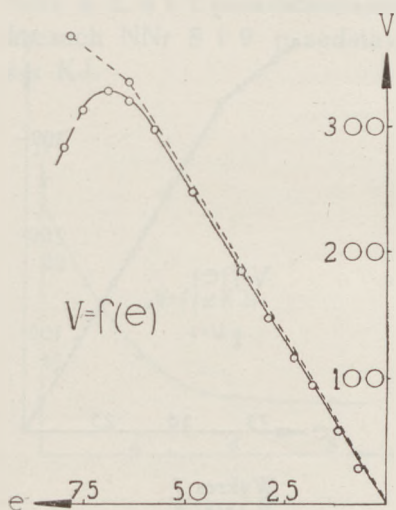
Skład mieszanki jak w doświadczeniu 1, lecz zawartość KJ wynosi 2,0 g, temperatura 20 — 25°, gęstość prądu 2.8 amp./ cm^2 .

Nr	m	e	v	czas
25	1.985	5670	31.25	1 g.
26	3.814	10890	60.00	2 g.
27	5.750	16440	96.00	3 g.
28	7.525	21430	118.30	4 g.
29	9.586	27400	150.60	5 g.
30	11.922	34010	187.80	6 g.
31	16.024	45800	250.00	8 g.
32	19.125	54500	303.00	10 g.
33	21.352	60950	322.00	11 g.
34	22.980	65600	330.00	12 g.
35	24.853	71150	315.00	13 g.
36	26.715	76350	285.00	14 g.

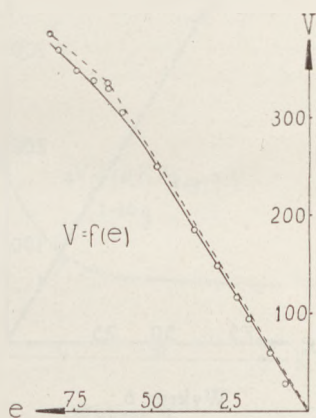
Serja 5

Skład mieszanki jak w doświadczeniu 1, ale zawartość KJ wynosi 4,0 g, temperatura jak w doświadczeniu 1, gęstość prądu jak w doświadczeniu 4.

Nr	m	e	v	czas
37	1.985	5670	31.60	1 g.
38	3.814	10890	60.10	2 g.
39	5.750	16440	96.15	3 g.
40	7.525	21480	118.50	4 g.
41	9.586	27400	151.00	5 g.
42	11.922	34010	187.90	6 g.
43	16.024	45800	251.80	8 g.
44	19.125	54500	308.00	10 g.
45	21.352	60950	332.00	11 g.
46	22.980	65600	340.00	12 g.
47	24.853	71150	351.00	13 g.
48	26.715	76350	372.00	14 g.



Wykres 4

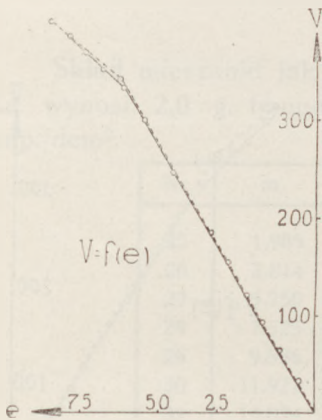


Wykres 5

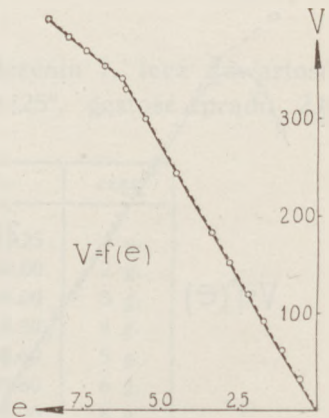
Serja 6

Skład mieszanki jak w doświadczeniu 1, temperatura jak w doświadczeniu 1, gęstość prądu jak w doświadczeniu 4.

Nr	m	e	v	czas
49	1.920	5490	30,12	1 g.
50	3.862	11130	61.04	2 g.
51	5.702	16310	89.80	3 g.
52	7.545	21590	118.00	4 g.
53	9.628	27560	151.40	5 g.
54	11.434	32680	181.25	6 g.
55	15.511	44420	242.35	8 g.
56	18.842	53880	297.20	10 g.
57	21.006	60050	329.00	11 g.
58	23.254	66510	348.00	12 g.
59	25.112	71820	366.00	13 g.
60	26.804	76650	382 00	14 g.



Wykres 6



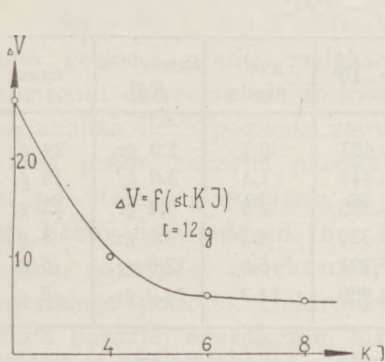
Wykres 7

Serja 7

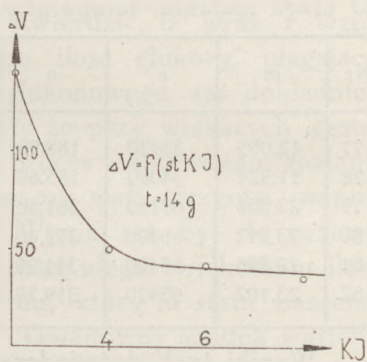
Skład mieszanki jak w doświadczeniu 1, ale zawartość KJ wynosiła 8,0 g, temperatura jak w doświadczeniu 1, gęstość prądu jak w doświadczeniu 4.

Nr	<i>m</i>	<i>e</i>	<i>v</i>	czas
61	1.920	5490	30.20	1 g.
62	3.862	11130	61.00	2 g.
63	5.702	16310	89.75	3 g.
64	7.545	21590	117.90	4 g.
65	9.628	27560	151.50	5 g.
66	11.434	32680	181.50	6 g.
67	15.511	44420	242.60	8 g.
68	18.842	53880	297.40	10 g.
69	21.006	60050	330.00	11 g.
70	23.254	66510	352.00	12 g.
71	25.112	71820	369.00	13 g.
72	26.804	76650	382.00	14 g.

Graficznie ujęte zostały wyniki tych 4 seryj w wykresach NNr 4, 5, 6 i 7 przedstawiających *v* jako funkcję *e*, oraz w wykresach NNr 8 i 9 przedstawiających *v* jako funkcję zawartości KJ.



Wykres 8



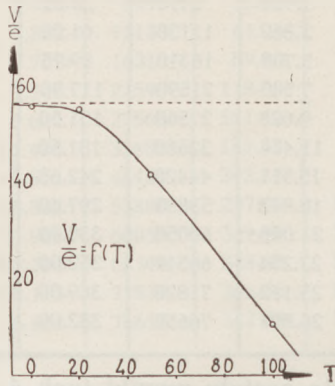
Wykres 9

Serja 8

Skład mieszanki jak w doświadczeniu 1, gęstość prądu jak w doświadczeniu 4, czas zachowano stały = 12 g.

Nr	<i>m</i>	<i>e</i>	<i>v</i>	$v/e \cdot 10^3$	temp.
73	23.125	66000	362.00	5.495	0°C
74	23.125	66000	359.90	5.450	20°C
75	22.940	65500	273.40	4.181	50°C
76	22.940	65500	78.50	1.062	100°C

Wyniki tej serii doświadczeń ujęto w postaci wykresu 10-go, v jako funkcję temperatury.



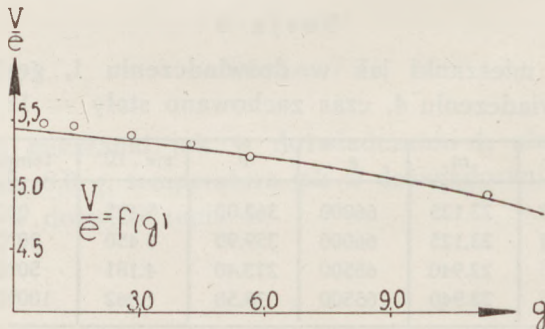
Wykres 01

Serja 9

Skład mieszanki, jak w doświadczeniu 1, ale zawartość KJ ulega zmianie, temperatura 20—25°C.

Nr	m	e	v	$v/e \cdot 10^3$	gęst. prądu	zawartość KJ	czas
77	12.005	34420	188.90	5.483	0.7	1.5 gr.	24 g.
78	11.924	34080	185.60	5.447	1.4	3.0 gr.	12 g.
79	23.508	67150	361.40	5.385	2.8	6.0 gr.	12 g.
80	23.212	66400	352.40	5.320	4.2	9.0 gr.	8 g.
81	22.895	65400	341.20	5.223	5.6	12.0 gr.	6 g.
82	23.102	65970	319.70	4.950	11.2	24.0 gr.	3 g.

Wyniki tych doświadczeń zostały przedstawione w postaci wykresu 11-go, v/e jako funkcji gęstości prądu.



Wykres 11

Stwierdzenie identityczności produktu utleniania

Dla stwierdzenia identityczności produktu roztwór reakcyjny, przejrzysty stężono, produkt wykrystalizowany ponownie rozpuszczono, przesączono, stężono i wykrystalizowano. W ten sposób otrzymaną białą pastę po dokładnem odcisnięciu i wymyciu wodą, a następnie alkoholem, wysuszono i oznaczono zawartość CaO.

Otrzymano zawartość CaO 12,95% i 12,88%.

Obliczono „ „ 13,02% w glukonianie wapnia.

22,76% w cukrzanie wapnia.

13,15% w odpowiednim aldehydo-kwasie lub ketono-kwasie, ale obecność jego wymagałaby podwójnego zużycia prądu.

Otrzymanie liczb nieco mniejszych da się wytłómaczyć zanieczyszczeniem produktu glukozą i solami J.

W n i o s k i

Serje Nr 1, 2 i 3 pozwalają stwierdzić, iż wraz z wzrostem gęstości prądu, zwiększa się ilość glukozy, ulegającej utlenieniu dalszemu niż do kwasu glukonowego, zaś dokładniejsza analiza liczb pozwala zauważyć, że przy większych gęstościach prądu zaczyna przeważać proces całkowitego spalania już powstałego glukonianu, co tłumaczy mały przyrost wapnia (np. liczby doświadczeń 16 i 24). Wynik ten był do przewidzenia, gdyż przy zwiększonej gęstości ulega zwiększeniu ilość powstałego podczas elektrolizy tlenu, który in statu nascendi działa bardziej energicznie, niż J. Gwałtowny spadek wartości v/e po zwiększeniu gęstości prądu powyżej ca. 3 amp./ dcm^2 da się wytłómaczyć nasyceniem anody jonami J, tak iż od pewnej gęstości dalsze jej zwiększenie nie powoduje zwiększenia ilości J (powstałego przy reakcji $J' + \oplus = J$), bo jonów J' zaczyna brakować w otoczeniu anody, zaś nadmiar prądu wywołuje wydzielanie tlenu, powodującego spalanie.

Widzimy zatem, że istnieje granica, powyżej której rozpoczyna się wzmożony proces spalania, a która w warunkach doświadczeń serji 1, 2 i 3 wynosi około 3 amp./ dcm^2 .

Serje 4, 5, 6 i 7 pozwalają zorjentować się w przebiegu procesu utleniania w czasie. Odpowiednie krzywe wskazują, iż początkowo, dopóki w roztworze znajduje się dostateczna ilość glukozy oraz niezbyt znaczna ilość kwasu glukonowego, utlenianie zachodzi prawie wyłącznie w myśl reakcji:



w szczególności o ile zachować odpowiednie warunki procesu, t. zn. gęstość prądu, stężenie KJ, temperaturę (np. warunki serji 6 i 7).

Natomiast w późniejszych okresach, gdy ilość glukozy w roztworze staje się nieznaczna, a stężenie kwasu glukonowego większe, rozpoczyna się proces dalszego utleniania, który w warunkach optymalnych w dużej mierze prowadzi do tworzenia się kwasu cukrowego (porównanie krzywych 6 i 7 z przebiegiem procesu idealnego), a przy zbyt małych stężeniach KJ lub zbyt dużych gęstościach prądu prowadzi do spalania już powstałego glukonianu, szczególnie po przepuszczeniu większej ilości ładunku, niż należałoby teoretycznie. Tem się tłumaczy spadek krzywej 4.

Krzywe 8 i 9 wskazują, iż wraz ze zmniejszeniem się stężenia KJ wzmagają się proces niewłaściwego utleniania, które to zjawisko da się wytłumaczyć w sposób identyczny do zwiększenia gęstości prądu.

Serja 8 wskazuje na wpływ temperatury; wykazuje ona wyraźnie, iż podwyższenie temperatury powoduje wzmocnienie procesów dalszego utleniania, nadto, że o ile w temp. 50° można sądzić, iż powstaje kwas cukrowy, o tyle wyniki doświadczenia 76 wskazują niedwuznacznie, iż w temp. 100° przeważa proces całkowitego spalania. Wyniki te pokrywają się w zupełności z obserwacjami utleniania glukozy innymi środkami czysto chemicznymi, np. bromem, podchlorynem, rozcieńczonym kwasem azotowym.

Wreszcie serja 9 miała na celu wyjaśnienie, który z dwóch czynników, gęstość prądu czy stężenie KJ, silniej działają na kierunek procesu. W serji tej zwiększano jednocześnie stężenie KJ oraz gęstość prądu. Wyniki wykazały, iż mimo zwiększenia stężenia KJ, zwiększenie jednoczesne gęstości prądu spowodowało wzmocnienie procesów dalszego utleniania.

Wynik ten może być tłumaczony przegrzaniem się cieczy w bezpośrednim otoczeniu anody (ciepło Joule'a), które przy znaczniejszych gęstościach mogło być dość znaczne.

Powyższe dane dyktują następujące wskazówki o warunkach procesu, któryby prowadził do otrzymania maksymalnej ilości kwasu glukonowego:

1. Temperatura możliwie niska (10^0 — 15^0 C).
2. Gęstość prądu nie przekraczająca ca. 3 amp/dcm².
3. Odpowiednie stężenie KJ niezbyt małe (wartość zależy od gęstości prądu i szybkości mieszania).
4. Przepuszczanie ładunku raczej o parę procentów mniejszego od teoretycznie wymaganego, w żadnym jednak razie nie większego.

Zakład II Fizyki
Politechniki Warszawskiej

Zusammenfassung

M. SZWARC

Über Elektrooxydation der Glukose zu Glukonsäure

Zum Experimentieren bediente sich der Verf. eines auf der Abb. 1 angegebenen Apparates. Er besteht aus einem mit Kühlgefäss umgebenen Kupferzylinder, in dessen Mitte sich ein koaxial rotierender Zylinder aus Retortenkohle befindet, der als Anode dient. Schematische Zusammenstellung der Apparatur zeigt Abb. 2 (E-Elektrolyser, A-Ampermeter, V-Kupfervoltmeter).

Für Versuchen wurden chemisch reine Substanzen—Glukose, KJ, gefälltes CaCO_3 — benutzt. Die Elektrooxydation der Glukose wurde in wässriger Lösung bei Gegenwart von KJ ausgeführt.

In den Tabellen und Diagrammen sind folgende Grössen angegeben; die Elektrizitätsmenge e (in Coulombs); das Volumen (in ccm) der zum Titrieren der Gesamtmenge des gelösten Ca verbrauchten 0,1-n KMnO_4 -Lösung; das Verhältniss v/e ; die Stromdichte (in A/dm^2); die Temperatur.

Als optimalen Bedingungen zum Erhalten der maximalen Glukonsäuremengen wurden festgestellt:

1. Die Temperatur ca 10 — 15^0 ,
2. Die Stromdichte nicht grösser als ca $3 \text{ A}/\text{dm}^2$,
3. Die entsprechende nicht zu kleine Konzentration der KJ-Lösung (von der Stromdichte und der Mischungsgeschwindigkeit abhängig).
4. Die Durchführung von vielmehr um einige Procente kleinerer (in keinem Falle grösserer) Ladung, als die Theoretisch vorausgesehene.

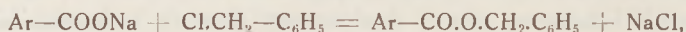
II Physikalisches Institut
der Polyt. Hochschule Warschau

MIECZYŚLAW DOMINIKIEWICZ

Estry benzytowe niektórych pochodnych kwasu cynchoninowego

Jak wiadomo, estryfikowanie kwasów karbonowych aromatycznych alkoholem benzyłowym, w warunkach pospolicie stosowanych, np. przy alkoholach alifatycznych, nie prowadzi do celu. Dlatego też do wytwarzania estrów benzyłowych stosuje się sposób inny, mianowicie działanie chlorkiem benzyłowym na sole alkaliczne kwasów w stosownym środowisku. Najczęściej nadaje się do tego celu alkohol, przyczem jest sprawą drugorzędną, czy dana sól jest w alkoholu rozpuszczalna, czy też nie.

Reakcja przebiega stosownie do równania:



lecz wydajności osiągnęte w różnych przypadkach świadczą, iż nie odbywa się ona wyłącznie w myśl szematu przytoczonego. Doświadczenia poczynione nad benzyłowaniem różnych kwasów karbonowych aromatycznych świadczą, iż rolę dominującą odgrywają warunki budowy i własności poszczególnych kwasów. Wynika to z prób benzyłowania różnych kwasów w warunkach zupełnie jednakowych, więc np. przy zastosowaniu jednakowych soli, jednakowych ilości alkoholu tej samej mocy, jednakowego czasu trwania reakcji i t. d.

Zastanawiając się nad możliwością zwrotu reakcji w innym kierunku, trzeba dojść do wniosku, iż obecność niewielkich nawet ilości wody może powodować bądź częściowe zmydlanie się estru, bądź też bezpośrednio tworzenie się alkoholu benzyłowego:

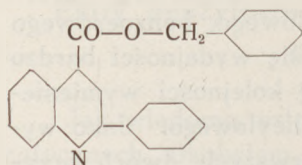
1. $\text{Ar}-\text{CO}\cdot\text{O}\cdot\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 + \text{H}_2\text{O} = \text{Ar}\cdot\text{CO}\cdot\text{OH} + \text{HO}\cdot\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
2. $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\cdot\text{Cl} + \text{H}_2\text{O} = \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2\cdot\text{OH} + \text{HCl}$

Istotnie, im więcej odwodniony jest alkohol, tem lepsze bywają wydajności, lecz uzyskiwane wydajności ostateczne na ogół nie stoją w stosunku prostym do kosztów użycia alkoholu bezwodnego. Zatem niewielka ilość wody, obecna z tytułu za-

stosowania alkoholu 96%-owego, nie jest przyczyną główną zbaczenia reakcji od kierunku pożądanego. Dobrym tego przykładem jest benzylowanie kwasów salicylowego, benzoesowego i α -fenylo-cynchoninowego, gdzie osiąga się wydajności bardzo niejednolite. Wzrastają one tutaj według kolejności wymienienia kwasów i najniższe są dla kwasu salicylowego. Jako wytwór reakcji uboczny stwierdzono w pierwszych dwóch przypadkach alkohol benzylowy, natomiast przy benzylowaniu kwasu α -fenylo-cynchoninowego obecności tego alkoholu nie stwierdzono. Okoliczność ta jest nader znamienna i w obliczu doskonałej wydajności estru nastęrcza wniosek, iż na przebieg reakcji musi wpływać budowa chemiczna ogólna związku, czyli że uzdolnienie do esteryfikacji jest własnością indywidualną kwasów.

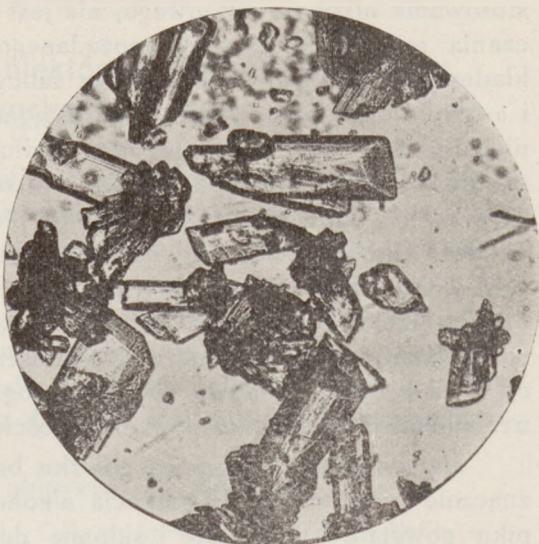
Benzylowanie zapomocą chlorku benzylowego odbywa się znacznie prościej, niż estryfikacja alkoholem. Jeżeli w jej wyniku powstają estry stałe i skłonne do krystalizacji, to cały proces sprowadza się do czynności bardzo prostej. Przykładem tego jest estryfikacja kwasu α -fenylo-cynchoninowego. Stosuje się ilości równocząsteczkowe kwasu, wodorotlenku sodowego i chlorku benzylowego. Kwas rozpuszcza się w alkoholu i dodaje alkoholowy roztwór wodorotlenku; strąca się przytem sól sodowa kwasu. Po dodaniu chlorku benzylowego mieszaninę gotuje się pod chłodnicą zwrotną; sól stopniowo znika z cieczy (o ile była w alkoholu nierozpuszczalna) i na miejsce jej zjawia się osad drobnokrystaliczny chlorku sodowego. Mieszaninę gotuje się dotąd, aż ustanie wydzielanie się chlorku sodowego. Wówczas ciecz gorącą przesącza się i pozostawia do ostygnięcia. Wykrystalizowują z niej obfite, załamujące światło kryształy blado-żółte estru benzylo- α -fenylo-cynchoninowego (rys. 1). Po odsączeniu kryształów przesącz stęża się przez oddestylowanie alkoholu i pozostawia do krystalizacji powtórnej. Uzyskuje się następną frakcję kryształów mniej czystych. Ostatecznie uzyskuje się wydajność estru niemal teoretyczną. W ługu pokryształizacyjnym pozostają resztki nieprzereagowanego chlorku benzylowego, których nie potrzeba odpędzać przez destylację z parą wodną.

Benzylian α -fenylo-cynchoninowy topi się w 78—79° roz-



Analiza:

Znaleziono N — a) 4,12%,
b) 4,02, oblicz. 4,07%.



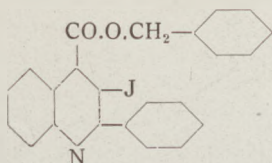
Rys. 1.

rozpuszcza się w alkoholu etylowym, metylowym, chloroformie, benzenie i inn., przeważnie na ciepło, pozostaje przez pewien czas w roztworze, lecz potem szybko wykrystalizowuje. Podobnie zachowuje się w stosunku do węglowodorów nasyconych i olejów tłustych. Własność ta uniemożliwia zastosowanie tego związku do celów lekarskich.

Ester benzylowy kwasu α -fenylo- β -jodo-cynchoninowego. — W sposób podobny otrzymano ester benzylowy z pochodnej jodowej kwasu fenylo-cynchoninowego. Pochodna ta została otrzymana swego czasu¹ w sposób okólny, mianowicie drogą rтęciovania kwasu fenylo-cynchoninowego octanem rтęci w kwasie octowym oraz wymianą rтęci na jod.

Równocząsteczkowe ilości związku, wodorotlenku sodowego i chlorku benzylowego gotowano pod chłodziącą zwrotną i dalej postępowano w sposób już opisany. Benzylan α -fenylo- β -jodo-cynchoninowy ma postać żółtawych igiełek o p. topn. 107°, rozpuszczalnych w alkoholu, eterze, chloroformie, benzenie i olejach.

¹). M. Dominikiewicz, Roczn. Chemji XI, 664 (1931).



Analiza: — Znalezione N—3,12%, J—27,20%. Dla C₂₃H₁₆O₂NJ obliczono N—3,01%, J—27,31%.

Ester tworzy się z doskonałą wydajnością, co świadczy, iż bliskie sąsiedztwo jodu do grupy karbonylowej nie stanowi przeszkody przestrzennej dla przebiegu reakcji.

Dział Chemji
Państwowego Zakładu Higjeny.

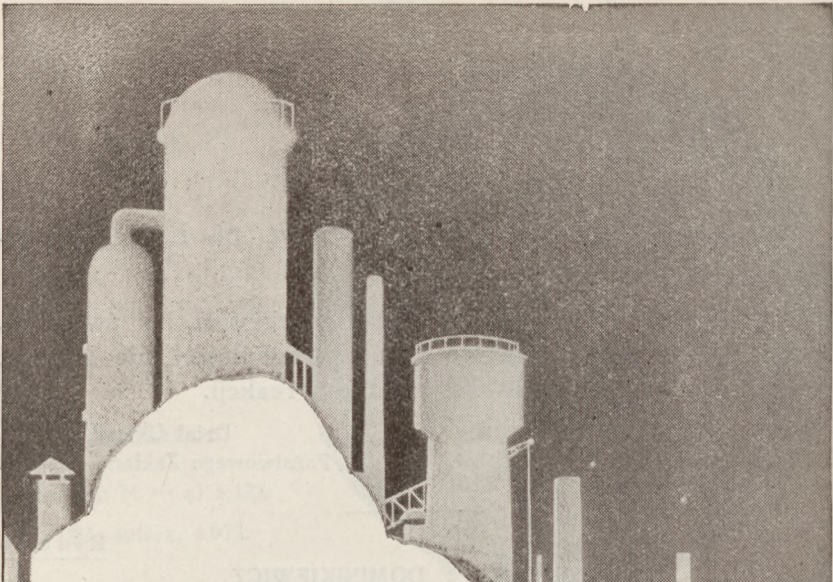
R é s u m é

MIECZYŚLAW DOMINKIEWICZ

Les éthers-sels benzyliques de quelques dérivés de l'acide cinchonique

Des observations pratiques ont été noté pendant l'introduction des fonctions benzyliques dans les acides carboniques aromatiques. On a décrit les éthers-sels benzyliques de l'acide α -phénylquinoléinecarboxylique (f. 78—79^o) et de l'acide α -phényl- β -iodocinchonique (f. 107^o). Ces composés ont une tendance remarquable à la cristallisation. Quoique en générale ils sont solubles dans le solvents organiques à chaud, après un certain temps ils recristallisent facilement. Cette propriété empêche leur application dans la médecine.

Le Département de Chimie
de l'Institut d'Higiène d'Etat



Wytwornie dbające
o najwyższą czystość,
najnowocześniejsze
metody wytwarzania
i stały nadzór naukowy
gwarantują standardową
doskonałość

Chemikaljów Farmaceutycznych

FIRMY *»Bayer«*



»Bayer«

LEVERKUSEN n/R.

Wylączna Reprezentacja na Rzeczpospolitą Polską:
Dom Agenturowy *»REMEDIA«*
Warszawa, Hipoteczna Nr. 5

