

101655/15

ROCZNIKI FARMACJI

(ANNALES DE PHARMACIE)

*Wydawane pod redakcją D-ra Stanisława Weila,
Dyrektora Państwowego Instytutu Farmaceutycznego*

ROK II

ZESZYT 1

TREŚĆ:

Dr. St. Weil. — Studja w dziedzinie środków miejscowo znieczulających.

M. Dominikiewicz. — Redukcja katalityczna tymolu na mentol.

J. M. Dobrowolski. — Studja nad paprotnikiem lekarskim.

Referaty z czasopism obcych.

SOMMAIRE:

Etudes sur quelques remèdes
anesthésie locale — p. 25.

Réduction catalytique du thymol — p. 32.

Etudes sur la fougère mâle.

Comptes rendus des journaux étrangers.

NAKŁADEM TOWARZYSTWA POPIERANIA
NAUK FARMACEUTYCZNYCH „LECHICJA”

Z pracowni chemicznej Państwowego Instytutu Farmaceutycznego.

Studja w dziedzinie środków miejscowo znieczulających ¹⁾.

(Etudes sur quelques remèdes anésthésie locale)

Dr. Stanisław Weil.

Zalecenie kokainy, jako środka miejscowo znieczulającego, przez Moréno y Matza w dysertacji swej, ogłoszonej w Paryżu w r. 1868, i późniejsze spostrzeżenia w tej mierze Kollera, stały się pobudką do studjów nad istotą kokainy. Badania te doprowadziły R. Willstättera ²⁾ do ustalenia wzoru tego alkaloidu.

Wobec wzrastającego zapotrzebowania na kokainę, jej wysokiej ceny, jej własności pobudzających i trujących, i wreszcie wobec trudności wyjaławiania roztworów kokainy, z biegiem czasu starano się ten alkaloid zastąpić innymi związkami: bądź pochodnemi kokainy lub innemi pochodnemi tropiny, bądź na drodze syntezy przez wytwarzanie związków, któreby posiadały niektóre grupy, powodujące w cząsteczce kokainy jej własności znieczulające.

Związków w tym celu skonstruowanych lub zbadanych liczyć można na setki i dziś sporą już jest odnośna literatura, traktująca o studjach nad środkami miejscowo znieczulającymi.

Wszakże z pośród tej znacznej liczby związków przestudjowanych, tylko nieliczne zdobyły sobie prawo obywatelstwa na rynku lekarskim, a i te w większości przypadków szybko usunięte zostały w cień zapomnienia.

Z pośród środków tego rodzaju wymieniłbym jedynie następujące, które zdobyły sobie mniej lub więcej trwałe zastosowanie w lecznictwie, a więc: alkaminy: Eukainy A ³⁾ i B ⁴⁾, Stovainę ⁵⁾,

¹⁾ W pracy niniejszej pomocną mi była p. D-r M. Grabowska.

²⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 31 (r. 1899), str. 1534, 2498, 2665; 32. str. 1635.

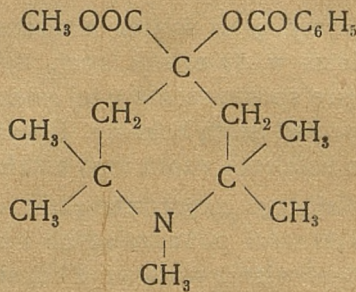
³⁾ Pat. niem. 90069.

⁴⁾ Pat. niem. 90245.

⁵⁾ E. Fourneau, pat. franc. 339131; pat. niem. 169787.

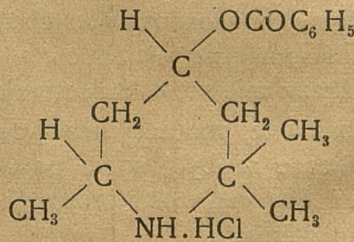
Alypinę¹⁾, Novocainę²⁾, dalej amidyny: holokainę³⁾ i Akoiny⁴⁾, estry kwasów aromatycznych: oba ortoformy⁵⁾, anestezyne, propezyne i Nirvaninę⁶⁾. Z tych kilkunastu związków żaden nie zdołał całkowicie usunąć z obiegu kokainy, a tylko kilka cieszy się pewnym popytem.

Eukaina A działa żrąco na naskórek i tkankę łączną, krwawienia po operacji po zastosowaniu tego środka nie są rzadkie, działanie jej jest powolniejsze niż kokainy.



α — Eukaina.

Również Eukaina B wywołuje krwawienia przy operacjach ocznych i obolałość po iniekcji.



β — Eukaina

Alypina czasami wywołuje podrażnienie i uszkodzenie tkanki.

1) Pat. niem. 173631.

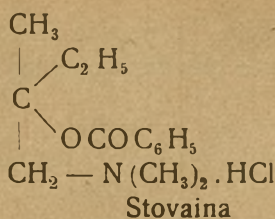
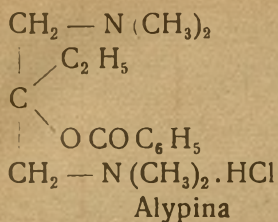
2) A. Einhorn, pat. niem. 179627.

3) E. Täuber, pat. niem. 79868.

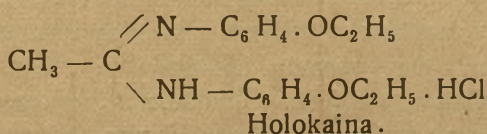
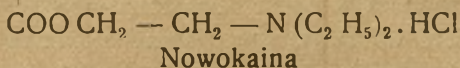
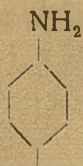
4) Pat. niem. 104361.

5) A. Einhorn, pat. niem. 97333, 97334, 111932.

6) A. Einhorn, pat. niem. 106502.

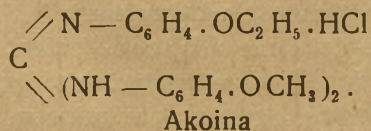


Stovaina i Novocaina są dobrymi środkami znieczulającymi, lecz nie zdołały całkowicie zastąpić kokainy.

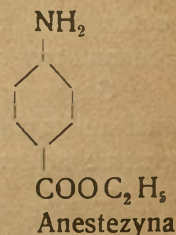
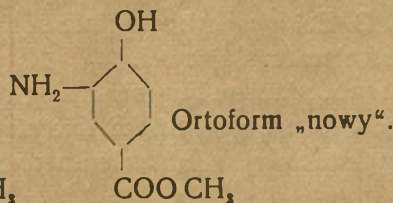
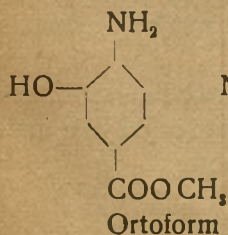


Holokaina jest trudno rozpuszczalna i jest bardziej trująca od kokainy.

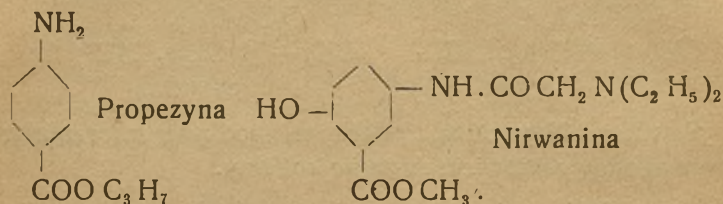
Akoina w silniejszym stężeniu działa żrąco i roztwory jej rozkładają się na świetle; akoina i jej pochodne (z grupy akoin) trudno się rozpuszczają.



Ortoform w iniekcjach wywołuje silne uczucie bólu; nie zdobył sobie szerszego zastosowania i tańszy ortoform „nowy”.



Anestezyna, propezyzna i Nirwanina działają słabiej jak kokaina; nirwaninie przypisywane są pewne ujemne cechy w praktyce ocznej.



Problemat zatem otrzymania dobrego środka zastępującego kokainę bynajmniej jeszcze rozwiązany nie jest, pomimo istnienia obszernej literatury chemicznej i farmakologicznej w tej dziedzinie.

Dla nas problemat ten jest tem donioslejszy, że jesteśmy zupełnie uzależnieni od zagranicy w sprawie środków znieczulających, co jeszcze bardziej się komplikuje przez fakt, że surowiec do wyrobu kokainy znajduje się jedynie w krajach podzwrotnikowych.

Sprawa ta i z tego powodu zasługuje na dalsze dociekanie, ponieważ dotychczas nie jest w dostatecznej mierze wyjaśniona rola, jaką odgrywają w efekcie znieczulającym poszczególne grupy danego związku, ewentualnie cały ich zespół.

E. Fourneau z Instytutu Pasteura twierdzi¹⁾ że działanie znieczulające wywołane jest funkcją estru, lecz nie wyłącznie estru benzoylowego. Estry benzoylowe działają tylko bodaj silniej. Fourneau sądzi, że gdyby benzoan metylowy był rozpuszczalny, posiadałby on wybitne własności znieczulające.

Sądzi on też, że działanie miejscowo znieczulające najwybitniej się ujawnia wówczas, gdy w cząsteczce związku grupa alkoholowa jest trzeciorzędową, i gdy grupa aminowa cząsteczki sąsiaduje z grupą alkoholową.

Estrowa grupa metylokarboksylowa zdaniem tego badacza nie posiada wpływu na działanie znieczulające, gdyż zarówno tropakokaina, jak i B-Eukaina grupy tej nie posiadają, a jednak są środkami miejscowo znieczulającymi.

Grupa aminowa, zdaniem Fourneau nie powoduje sama działania znieczulającego, lecz przypuszczalnie ułatwia jedynie umieszczenie się grupy kwasowej w substancji nerwowej.

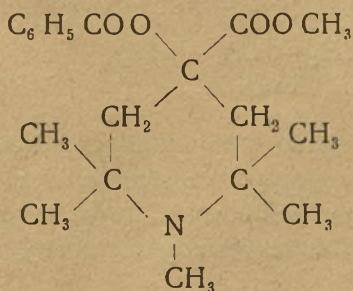
¹⁾ Journal de Pharm. et de Chimie r. 1910, str. 56.

M. Ehrich ¹⁾ przypuszcza natomiast, że grupa aminowa odgrywa dominującą rolę w efekcie znieczulającym cząsteczki, a grupa benzoylowa jest tylko grupą zaczepną.

Obie grupy te spotykamy w różnych środkach miejscowo znieczulających, lecz spotykamy je również i w takich środkach, które działania znieczulającego zupełnie są pozbawione; np. p. aminobenzoylo-p-fenetydyd działania znieczulającego nie posiada. Niewątpliwie więc działanie to wywołane jest nie li tylko obecnością poszczególnych grup w cząsteczce, lecz całym splotem warunków i wzajemnem rozmieszczeniem poszczególnych grup.

Geneza powyżej wymienionych środków miejscowo znieczulających i całego szeregu otrzymanych już innych związków analogicznych lub zbliżonych, sprowadza się do studjów nad budowę kokainy i tropakokainy. Jeżeli więc dochodzimy do wniosku, że zbadane dotychczas na tej podstawie związki nie odpowiadają w zupełności pokładanym w nich nadziejom, to być może dzieje się to dlatego, że związki te w niektórych szczegółach zbyt odbiegają od swego pierwowzoru.

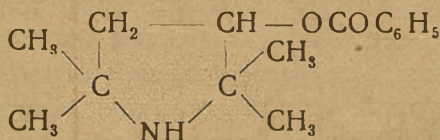
Najbliższymi budowie kokainy, po za pochodniami o pierścieniu tropanowym, — są związki z grupy eukainy, a więc pochodne dwu- i trojacetonoalkaminy i pochodne pyrrolidyny. Związków takich otrzymano prócz eukainy A i B, cały szereg. Że wspomnę tu o estrze metylowym kwasu N-metylobenzoylotetrametylo- γ -oksy-piperidynokarbonowego, o estrze etylowym powyższego kwasu, o estrze metylowym kwasu N-propylo i n-allylobenzoylotetrame-



Ester metylowy kwasu N-metylobenzoylotetrametylo- γ -oksy-piperidynokarbonowego.

¹⁾ Ber. d. deut. Chem. Gesel. 27. (r. 1894), str. 1870.

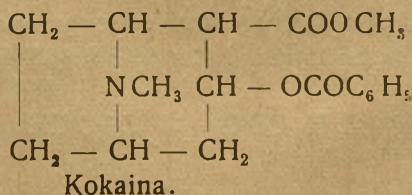
tylooksypiperydynokarbonowego i t. d. ¹⁾; dalej o trójmetylodwutylooksypiperydynie ²⁾, o benzoylo- β -hydroksytetrametylopyrrolidynie ³⁾; o o-benzoylotrójacetonalcaminie ⁴⁾ i t. p.



Benzoylo- β -hydroksytetrametylopyrrolidyna.

Związki te posiadają znaczną ilość grup alkylowych, a wiadomo, że w miarę zastępywania wodoru w pierścieniu aniliny grupami alkyłowymi, własności jej wywołujące kurcze, potęgują się. Być więc może, że i tu to nagromadzenie grup alkylowych nie przemawia na korzyść związków, należących do grupy eukainy, i że rozmieszczenie poszczególnych grup w inny sposób, niż to ma miejsce w kokainie, wywołuje te ujemne cechy tych związków, które w rezultacie skłoniły do wycofania z użycia niektórych z nich, a innym nie pozwoliły nigdy pojawić się na rynku lekarskim.

Gdy przyjrzymy się budowie kokainy, to zauważymy, że jest ona trzeciorzędowym aminem, posiada zesteryfikowaną grupę karboksylową i grupę OH zbenzoylowaną; zawiera dalej pierścień piperydynowy, tropanowy i pyrrolidynowy.



Wszakże działanie swe zawdzięcza kokaina nie obecności jedynie tej lub owej grupy w cząsteczce, lecz swoistemu układowi grup w pierścieniu ekgoninowym, przyczem grupie karboksylowej przypisywane są własności grupy zaczepnej, natomiast grupa me-

¹⁾ Pat. niem. 90069, 90245, 91122, 91081, 91121, 15620, 97009, 97672 101332, 102235.

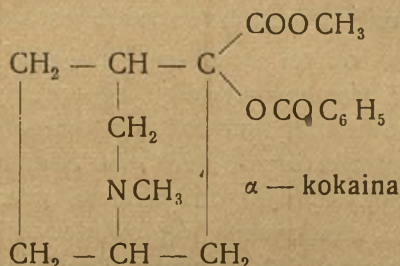
²⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 40, (r. 1908), str. 777.

³⁾ Annal. 322, str. 92.

⁴⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 45 (r. 1912), str. 2060.

tylowa w grupie karboksylowej przytłumia kwaśną cechę grupy karboksylowej, przeszkadzającej w działaniu czynnych farmakologicznie związków. Że tak jest w rzeczywistości dowodem tego służyć może fakt, że benzyloekgonina lub ester metylowy ekgoniny posiadają o wiele słabsze działanie od kokainy; ekgonina nie działa zupełnie znieczulająco, natomiast norkokaina działa silniej znieczulająco, ale jest bardziej trująca.

α -kokaina, otrzymana syntetycznie przez Willstättera ¹⁾ nie posiada własności znieczulających. Pomimo więc wielu podobieństw z kokainą jednak budowa związku tego odbiega od budowy kokainy, i być może wskutek tego różni się od niej brakiem własności miejscowo znieczulających.

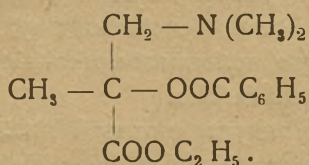


Ten moment, jak się zdaje, nie jest należycie doceniany przez znaczną część badaczy, którzy przeprowadzali studia nad środkami miejscowo znieczulającymi.

Usiłowania badaczy szły tu przeważnie w tym kierunku, aby otrzymać prostszą cząsteczkę, niż cząsteczka kokainy, jednakże taką, któraby posiadała niektóre grupy wspólne z tym alkaloidem. Na rozmieszczenie zaś tych grup i wzajemny ich stosunek, jak się zdaje, zwracano uwagę mniejszą. Opierając się przytem na powyższej przytoczonym zdaniu Fourneau o nie decydującem znaczeniu w efekcie miejscowo znieczulającym — grup metylokarboksylowych, studjowano i otrzymywano cały szereg produktów, które grupy tej nie posiadają zupełnie. Z drugiej strony, również powyższej przytoczona opinia Fourneau o zależności siły działania znieczulającego od wzajemnej odległości grup alkoholowej i aminowej stała się powodem tego, że z pośród związków, które grupę metylokarboksylową posiadają, większość skonstruowano w ten sposób,

¹⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 29 (r. 1896), str. 396.

że grupa karboksylowa i alkoholowa związane są z jednym i tym samym atomem węgla. Np. ester etylowy kwasu dwumetyloaminooksyizomasłowego ¹⁾, lub jego benzoyłowa pochodna :



Związki takie otrzymali: Fourneau ²⁾, firma Riedla w Berlinie ³⁾, Z. Schmidt ⁴⁾, firma Schering w Berlinie ⁵⁾, firma Bayer ⁶⁾, firma Meister Lucius i Brüning w Hoechst ⁷⁾, firma E. Merck ⁸⁾. Również Nowokaina ⁹⁾ w podobny sposób jest skonstruowaną.

Nie odbiegają od tej struktury i związki otrzymane przez Fourneau i opublikowane w ostatniej jego pracy ¹⁰⁾, w której referuje on o otrzymaniu metylonowokainy, aminostowainy i innych t. p. związków, nagrzewając do 125° pod ciśnieniem aminy z odpowiednimi bromohydrinami, otrzymanymi przez działanie 2%—ą wodą bromową na nienasycone węglowodory alifatyczne w obecności masy katalitycznej (40 cz. ziemi okrzemkowej, 30 cz. glinki i 30 cz. granulowego drzewa korkowego).

Tymczasem w kokainie grupa aminowa jest o atom węgla oddaloną od grupy alkoholowej, i ta nie znajduje się przy tym samym atomie węgla, co i grupa karboksylowa, jak to ma miejsce w nieposiadającej własności znieczulających α —Kokainie, w α —Eukainie, lub w powyżej wspomnianym estrze etylowym kwasu dwumetyloaminobenzoylooksyizomasłowego. W kokainie widzimy grupę $\text{N}(\text{CH}_3) - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{CH}(\text{OCOC}_6\text{H}_5) - \text{CH} - \text{COOCH}_3$

¹⁾ Pat. niem. 198306.

²⁾ Journ. de Pharm. et de Chimie 20, 481.

³⁾ Pat. niem. 169746, 169787, 169819, 181175, 189481, 194051, 199148.

⁴⁾ Arch. der Pharmac. 242 (r. 1904), str. 706.

⁵⁾ Pat. niem. 175080, 181287, 189482.

⁶⁾ Pat. niem. 173631, 290522, 173610.

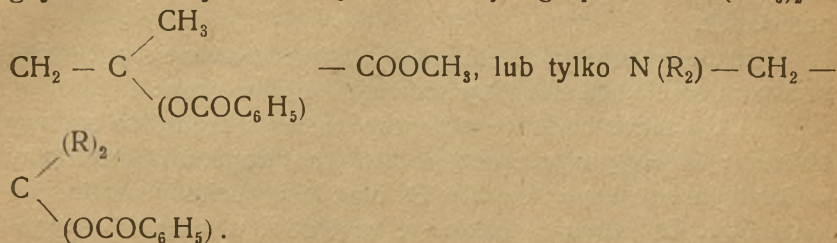
⁷⁾ Pat. niem. 179627, 180291, 180292, 187209, 190683, 194748, 170587, 172568, 172301, 172447, 188571, 270529, 287905, 187593.

⁸⁾ Pat. niem. 189335.

⁹⁾ Annal. 371 (r. 1910), str. 125.

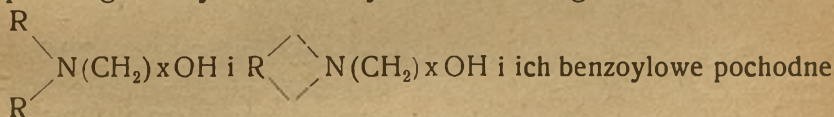
¹⁰⁾ Bull. de la Société Chimique r. 1922, 424.

lub $N(CH_3)_2 - CH - CH(COOCH_3) - CH(OCOC_6H_5)$, podczas gdy w omawianych tu związkach istnieje ugrupowanie $N(CH_3)_2 -$



Że oddalenie grupy wodorotlenowej od grupy aminowej odgrywa pewną rolę na zdolność działania znieczulającego niektórych alkamin, zdają się to potwierdzać również nowsze prace Brauna¹⁾.

J. Braun i K. Rāth²⁾ ustalili, że w benzoylowych pochodnych oksynortropanu maximum działania znieczulającego ujawnia się wówczas, gdy grupa wodorotlenowa znajduje się w stanowisku γ , a więc również wówczas, gdy jeden atom węgla oddziela te grupy, które posiadają grupę aminową i wodorotlenową. W pracy wykonanej z Braunsdorfem¹⁾, starali się Braun i Rāth rozwinąć swe badania i na związki prostsze, nie posiadające pierścienia tropanowego. W tym celu otrzymali oni szereg alkamin o wzorze



i stwierdzili, że i tu benzoylowe estry γ — alkamin są bardziej czynne pod względem fizjologicznym, niż także estry β — alkamin (estry kwasu tropowego zachowują się odwrotnie).

Wydaje mi się więc, że nie jest wykluczonem, że różne od kokainy rozmieszczenie poszczególnych grup w cząsteczkach stowainy, alypiny, nowokainy i innych t. p. przetworów, znajduje się w przyczynowym związku z faktem, że przetwory powyższe nie dorównywują w pewnej mierze alkaloidowi z liści koka.

Uwzględniając powyższe, rozpocząłem pracę, która być może będzie przyczynkiem do wyświetlenia zależności między budową chemiczną a działaniem farmakologicznym środków miejscowo

¹⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 55 (r. 1922), str. 1666.

²⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 53 (r. 1920), str. 601.

znieczulających. Ograniczyłem się przytem jedynie do badań chemicznych, nie szukając narazie farmakologicznego potwierdzenia przesłanek.

Znane w leczeniu lub jedynie przestudjowane środki miejscowo znieczulające możnaby podzielić na kilka grup:

1) Związki o budowie mniej lub więcej zbliżonej do budowy kokainy; do tej grupy prócz pochodnych tropanu i pyrrolidyny zaliczyłbym eukainę α i eukainę B, oraz inne pochodne acetonalkaminowe. Tą grupą związków ze względu, o których wspominałem powyżej, nie zajmowałem się w pracy niniejszej zupełnie.

2) Prostsze alkaminy, do których zaliczyć należy i związki takie, jak stowaina, alypina, nowokaina i t. p., i związki z grupy ortoformu (a więc ortoform, ortoform „nowy“, nirwanina i t. p.).

3) Amidyny, jako to holokaina, akoiny i t. p. związki.

4) Związki o funkcjach aminów i ketonów.

Praca niniejsza uwzględnia ostatnie trzy działy.

CZĘŚĆ SZCZEGÓŁOWA

I. DZIAŁ ALKAMIN

Ester benzoesowy dwuetyloaminoetanolu $C_6H_5 - COO - CH_2 - CH_2 - N(C_2H_5)_2$ posiada własności miejscowo znieczulające. Jej pochodna para-aminowa $NH_2(4) C_6H_4 - COO - CH_2 - CH_2 - N(C_2H_5)_2 \cdot HCl$ znaną jest w leczeniu pod nazwą nowokainy i jest dobrym, aczkolwiek może nieco słabym, środkiem miejscowo znieczulającym.

Wydawało mi się więc prawdopodobnem, że gdy zastąpimy w ogólnej konfiguracji nowokainy i jej podobnych związków, alkohol etylowy — alkoholem fenyloetylowym, który sam przez się posiada pewne własności znieczulające, osiągniemy efekt być może korzystniejszy.

Prace Fourneau dowiodły¹⁾, że grupę benzoylową można zastąpić rodnikiem kwasu cynamonowego, fenylooctowego, a nawet kwasów tłuszczowych wyższych, począwszy od rodnika kwasu walerianowego. Również w związkach grupy eukainy można zastąpić rodnik benzoylowy innym rodnikiem kwasowym, nie zatra-

¹⁾ Journ. de Chimie et Pharmacie 1910 r., str. 58.

cając przytem ich własności miejscowo znieczulających; to samo — w alkaminach alifatycznych.

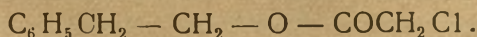
Jeżeliby zatem zastąpienie grupy benzoylowej inną grupą kwasową było faktycznie bez donioślejszego znaczenia dla pożądanego efektu, to możnaby powyżej wspomniane zastąpienie alkoholu etylowego — alkoholem fenyloetylowym, osiągnąć esteryfikując go kwasem aminooctowym. W ten sposób osiągnięto by naprzykład związek o budowie $C_6H_5-CH_2-CH_2-O-OC-CH_2-N(C_2H_5)_2$.

Coprawda, powyżej naszkicowany schemat związku nie zawiera grupy benzoylowej, lecz brać należy pod uwagę, że kokainę poczytywać można nie tylko za pochodną aminoalkoholu, ale i aminokwasu. Powyżej nakreślony związek jest estrem kwasu dwuetyloaminooctowego, i to estrem alkoholu fenyloetylowego. Być więc może, że związek ten, ewentualnie inne w podobny sposób skonstruowane związki, posiadać będą własności miejscowo znieczulające i to w sensie bardziej dodatnim, niż to widzimy w nowokainie i innych temu podobnych związkach.

Ciekawem też byłoby stwierdzenie, czy i w jakim stopniu wpływ obecności grupy alkoholu fenyloetylowego przytłumiony zostaje zastąpieniem rodnika benzoylowego — rodnikiem acetylowym.

W celu otrzymania tego rodzaju związków, łączyłem chlorek kwasu monochlorooctowego z alkoholem fenyloetylowym i tą drogą otrzymany chlorek zamieniałem na aminy.

Monochlorooctowy ester alkoholu fenyloetylowego.



Chlorek kwasu monochlorooctowego, otrzymany pod ciśnieniem w temp. 150^0 z kwasu monochlorooctowego i trójchlorku fosforowego ¹⁾, mieszamy z suchym benzolem, dodajemy równocząstkową ilość alkoholu fenyloetylowego i gotujemy pod chłodnicą zwrotną tak długo, póki jeszcze wydziela się kwas chlorowodorowy. Po odpędzeniu benzolu pozostaje płyn, który podano frakcyjowanej destylacji.

Anthoine ²⁾ poddał działaniu chlorku kwasu monochlorooctowego octan sodowy i otrzymał bezwodnik we wzorze CH_2ClCO-

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesel 46, str. 2168.

²⁾ J. r. 1883, str. 1032.

O — CO — CH₃; Delacre¹⁾ w podobny sposób otrzymał z chlorku kwasu dwuchlorooctowego i glikokolochlorohydryny ester o wzorze CHCl₂COOCH₂CH₂Cl.

W analogiczny więc sposób i w omawianej tu reakcji przebieg jej odbył się niewątpliwie po myśli równania: C₆H₅CH₂CH₂OH + ClCOCH₂Cl → C₆H₅CH₂CH₂OCOCH₂Cl. Związek ten zmydlony z alkoholowym ługiem potasowym, regeneruje alkohol fenyletylowy.

Ester monochlorooctowy alkoholu fenyletylowego jest bezbarwnym, przezroczystym płynem, wrzącym w temp. 265°; pod ciśnieniem 93 mm wrze płyn ten w temp. 196°, pod ciśnieniem 125 mm wrze w temp. 206°.

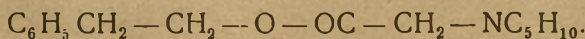
Płyn ten rozpuszcza się w alkoholu, eterze, benzolu, nie rozpuszcza się w wodzie. Z papierkiem lakmusowym daje odczyn kwaśny. Powyżej 270° płyn ten brunatnieje i rozkłada się.

Oznaczenie chloru: (Carius) wzięto do analizy 0,2486 gr. Otrzymano AgCl 0,1785 gr. Znaleziono 17,76% Cl. Wyliczono dla C₆H₅CH₂CH₂OCOCH₂Cl 17,88% Cl.

Atom chloru w monochlorooctowym estrze alkoholu fenyletylowego jest mocno związany. Ester ten gotowany pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin na kąpeli piaskowej z suchym octanem srebra nie dał odnośnego estru octowego, i dał się wydzielić z mieszaniny niezmieniony zupełnie.

Również nie uległ zmianie i nie dał odnośnego estru octowego wówczas, gdy przez kilka godzin nagrzewano go w rurze zatopionej z octanem srebra w temp. 100°. Natomiast wskutek gotowania przez krótki okres czasu z alkoholowym roztworem wodzianu potasowego, opada na dno naczynia biały krystaliczny osad. Pozostałą ilość KOH zamieniono na węglan, przypuszczając CO₂ i osad odcedzono. W przesączu stwierdzono obecność alkoholu fenyletylowego.

Ester piperydynooctowy alkoholu fenyletylowego.

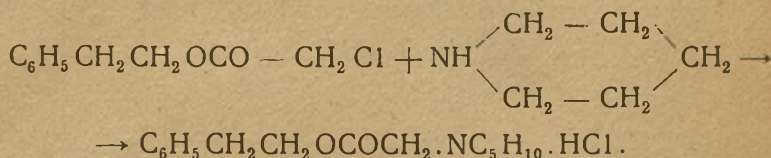


9 gr chlorooctowego estru alkoholu fenyletylowego zmieszano w kolbce z 8 gr piperydiny (2 cząsteczki); odrazu utworzył się osad, całość przytem tak bardzo zaczęła się rozgrzewać, że

¹⁾ Bull. de la Société Chim. 48, 708.

trzeba było ją studzić; po rozcieńczeniu całości eterem, nagrzewano ją pod chłodnicą zwrotną. Po ostudzeniu i odparowaniu nadmiaru eteru, całość zastyga. Rozpuszczono ją w wodzie, dodano nadmiaru NaHCO_3 dla wydzielenia wolnych zasad, i zasady te ekstrahowano eterem. Eterowy wyciąg wysuszono wyprężonym siarczanem potasowym i odpędzono nadmiar eteru. Pozostałość frakcjonowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Ester piperidynoctowy alkoholu fenyloetylowego jest bezbarwnym płynem, wrzącym pod ciśnieniem 36 mm w temp. 215° , pod ciśnieniem 75 mm wrze w temp. 234° .

Reakcja przebiega po myśli równania:



Ester piperidynoctowy alkoholu fenyloetylowego rozpuszcza się w alkoholu, eterze, benzolu; w wodzie się nie rozpuszcza. Reaguje z odczynnikami na alkaloidy, a mianowicie: z roztworem taniny — daje osad, rozpuszczalny w alkoholu, z odczynnikami Scheiblera (kwas fosforowo-wolframowy) — daje osad żółtawy, z odczynnikami Meyera (jodek potasowo-ręciowy) — daje osad, z kwasem pikrynowym daje zmętnienie, z roztworem AuCl_3 daje zmętnienie.

Z kwasami daje sole b. łatwo rozpuszczalne w wodzie i alkoholu; sole te rozplývają się na powietrzu.

Roztwór kwaśny tego estru odbarwia niemal natychmiast roztwór KMnO_4 ; z wodą bromową daje żółtawe zmętnienie, które po dodaniu alkoholu niezwłocznie znika i płyn odbarwia się.

Analiza elementarna dała następujące cyfry: Wzięto do analizy $0,2787\text{ gr.}$; otrzymano $0,7420\text{ gr. CO}_2$ i $0,2099\text{ gr. H}_2\text{O}$.

Obliczono dla $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}$: $72,87\% \text{ C.} - 8,50\% \text{ H}$

Znaleziono $72,61\% \text{ C.} - 8,33\% \text{ H}$.

Sól chlorowodorowa.

Sól kwasu arsenowego jest syropowata. Rozplýwały się natychmiast i sole kwasu pikrynowego, szczawowego i połączenia z chlorkiem platyny i jodkiem etylowym.

Udało się natomiast otrzymać pod postacią krystaliczną sól kwasu chlorowodowego, dodając oznaczoną ilość tego kwasu, rozpuszczonego w suchym eterze do estru piperydynooctowego kwasu fenyloetylowego. Opada wówczas natychmiast krystaliczna sól, którą szybko umieszcza się w eksikatorze, z którego wypompuje się powietrze. Wówczas otrzymuje się sól suchą, pod postacią białych, z czasem różowiejących kryształków, na powietrzu zamieniających się na syrop; kryształki te topią się w temp. 120°.

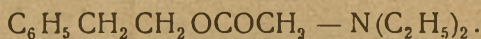
Analiza dała następujące cyfry (preparat ważono po wysuszeniu do stałej wagi; ważyć należy w zamkniętym naczyniu, nader szybko, bowiem podczas ważenia preparat wchłania wodę):

Wzięto do analizy 0,5434 gr.; zużyto 18,03 cm^3 $\frac{1}{10}$ n. $AgNO_3$

Znaleziono HCl 12,10%

Teoretycznie „ 12,47%.

Dwuetyloaminoctowy ester alkoholu fenyloetylowego.



4 gr monochlorooctowego estru alkoholu fenyloetylowego nagrzewano na łaźni pod chłodnicą zwrotną z 3 gr dwuetyloaminy; natychmiast po dodaniu dwuetyloaminy całość zagrzała się i zastrygła. Po nagrzewaniu przez czas pewien na łaźni, rozpuszczono całość w wodzie, dodano $NaHCO_3$ do odczynu alkalicznego, aby wydzielić zasady, i te ekstrahowano eterem. Wyciąg eterowy wysuszono zapomocą K_2CO_3 , przefiltrowano i przesącz destylowano w próżni. Frakcję przechodzącą pod ciśnieniem 135 mm w temp. 215° — 225° zebrano, i przefrakcjonowano powtórnie. Powyżej 225° pod tem ciśnieniem produkt się rozkładał; najwięcej płynu przefrakcjonowało w temp. 215 — 225°.

Dwuetyloaminoctowy ester alkoholu fenyloetylowego jest bezbarwnym płynem, łatwo żółkniejącym, wrzącym — pod ciśnieniem 135 mm w temp. 222° — 223°. Z kwasami mineralnymi i pikrynowym daje sole, b. łatwo rozplývające się, dające syropowatą ciecz. Z odczynnikiem Meyera, z roztworem azotanu srebra, z roztworem tanniny daje osad, rozpuszczalny w alkoholu; z roztworem kwasu fosforowo-wolframowego daje osad żółtawy; z kwasem pikrynowym, z chlorkiem złota — daje zmętnienie. Wywołuje na języku uczucie znieczulenia.

Analiza elementarna dała następujące rezultaty:

Wzięto do analizy 0,3265 gr. Otrzymano 0,8522 gr. CO₂ i 0,2655 gr. H₂O. Znaleziono 71,20% C i 9,04% H, teoretycznie dla C₁₄H₂₁O₂N — 71,48% C i 8,93% H.

II. DZIAŁ AMIDYN.

Holokaina, otrzymana przez Täubera¹⁾ i Akoina²⁾, działają żrąco i w lecznictwie utrzymać się nie zdołały. Również zastosowania w lecznictwie nie zdobyły sobie inne pochodne tych związków i inne amidyny, których otrzymano cały szereg. A więc i związki, otrzymane przez C. Goldschmidta³⁾, lub przez firmę J. D. Riedla⁴⁾.

Jeżeli porównamy ze sobą amidyny, które poddawano badaniu farmakologicznemu, lub które otrzymano w celach leczniczych, jako to: holokainę:

$$\text{CH}_3 - \text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{OC}_2 \text{H}_5 \\ \text{NH} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{OC}_2 \text{H}_5 \cdot \text{HCl} \end{array}$$
 pochodną estru kwasu cynamonowego:

$$(\text{C}_2 \text{H}_5)_2 \text{N} \cdot \text{CH}_2 - \text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOCH}_3 \\ \text{NH} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOCH}_3 \cdot \text{HCl} \end{array}$$
 pochodną kwasu benzoesowego:

$$\text{CH} \begin{array}{l} \text{//} \text{N} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{COOCH}_3 \\ \text{NH} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{COOCH}_3 \end{array}$$
 , lub

akoinę:

$$\text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{N} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{OC}_2 \text{H}_5 \\ \text{//} (\text{NH} - \text{C}_6 \text{H}_4 - \text{OCH}_3)_2 \cdot \text{HCl} \end{array}$$
 to zauważymy, że trujące

własności amidyn (chlorowodurek benzamidyny

$$\text{C}_6 \text{H}_5 \cdot \text{C} \begin{array}{l} \text{//} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \cdot \text{HCl} \end{array}$$
 jest bardzo trujący i słabo działa znieczula-

¹⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 40, str. 4173 (r. 1908). Pat. niem. 79868, 80568.

²⁾ Pat. niem. 104361.

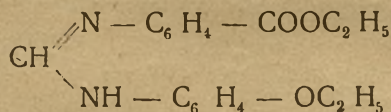
³⁾ Chem. Ztg. 25, str. 178; 26, str. 743. Pat. niem. 103982, 97103.

⁴⁾ Pat. niem. 66550, 68706.

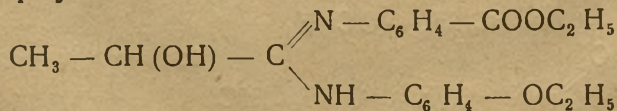
jąco) zostały słabo przytępione w holokainie i jej pochodnych i w akoinach, przez obecność grup etoksyfenylowych lub metoksyfenylowych; silniej natomiast działanie to przytępione jest w pochodnej estru kwasu benzoowego—ze względu na obecność grup zesteryfikowanego kwasu benzoowego; natomiast pochodna estru kwasu cyjamonowego też jest trującą, aczkolwiek posiada grupy zesteryfinowanego kwasu cyjamonowego; lecz ten kwas zawiera grupę nienasyconą, i wskutek tego cała omawiana tu amidyna posiada kilka grup nienasyconych, które potęgują zazwyczaj działanie toksyczne związku.

Wydawało mi się niepozbawionem znaczenia rozważenie zagadnienia, czy drogą odpowiedniej modyfikacji grup w cząsteczce holokainy nie osiągnie się związków, któreby obdarzone były własnościami znieczulającymi, które posiada holokaina, a pozbawione były w większym lub mniejszym stopniu niekorzystnych cech, które holokaina jest obarczoną.

Takim przetworem przypuszczalnie byłby związek pośredni pomiędzy zbyt silnie działającą holokainą, a zbyt słabo działającą amidyną, pochodną estru kwasu benzoowego:



Również być może, że związek, posiadający przy atomach azotu nie grupę węglowodorową CH≡, lecz grupę zawierającą tlen, — będzie mniej trujący, niż jego prototyp — holokaina; a więc na przykład:



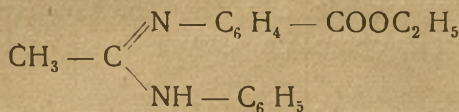
Dalej, ujemną cechą holokainy jest jej trudna rozpuszczalność; cecha zasadowa tej amidyny jest za słabą, aby była ona w możności tworzyć obojętną sól, łatwo rozpuszczalną, i nie żrącą. Nasuwa się więc przypuszczenie, że wytwarzając amidynę, przez łączenie acetyloaminy aromatycznej z takim związkiem, któryby w odpowiedniej mierze posiadał cechę zasady, — możnaby osiągnąć przetwór, nie obdarzony tą cechą niekorzystną dla działania leczniczego. Dr. T. Emilewicz sądzi, że związkiem takim mogłaby być amidoantipiryna, a to tembardziej, że grupa antipirynowa

może przyczynić się do działania kojącego — wytworzonego w ten sposób związku.

Kombinując więc amidoantipirynę np. z fenacetyną lub acetyloanestezyną otrzymać można związki, które przypuszczalnie pewne dodatnie cechy mieć mogą.

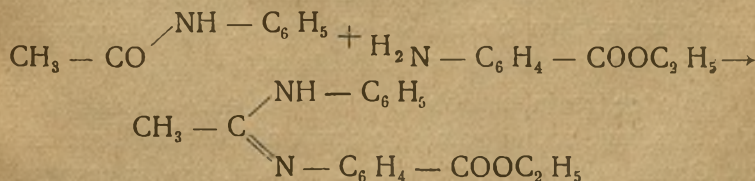
W myśl tych przesłanek kondensowałem antyfebrynę, fenacetynę i laktofeninę z anestezyną oraz fenacetynę i acetanestezynę z aminoantipiryną.

*Etylowy ester kwasu etenylodifenylamino — p —
monokarbonowego.*



3 gr antyfebryny i 3,5 gr anestezyny zawieszamy w suchym benzolu i dodajemy 5 gr oksychlorku fosforowego, poczem gotujemy pod chłodnicą zwrotną na kąpeli wodnej przez 8 godzin. Pierwotnie mętny płyn po pewnym czasie klaruje się całkowicie i powoli z barwy jasno-żółtej przechodzi w barwę rubinowo-czerwoną. Po odpędzeniu benzolu pozostaje mazista ciecz, którą wlano do wody, zagotowano i dodano nadmiar Na_2CO_3 . Płyn stał się mętny i po ostudzeniu opadła na dno mazista żółtawa masa. Masę tę, po zlaniu płynu i przemyciu wodą, rozpuszczono w 50%-ym alkoholu na gorąco. Z roztworu tego krystalizuje się substancja pod postacią igiełek, które po ponownym przekrystalizowaniu z alkoholu topią się w temp. 132° .

Reakcja przebiega tu niewątpliwie na wzór podobnej reakcji przy syntezie holokainy: ¹⁾



E. Silberstein otrzymał ²⁾ wskutek reagowania na siebie podobnych związków, zasady o składzie innym, niż powyższy. Ana-

¹⁾ Ber. d. deut. chem. Gesel. 40 (r. 1908) str. 4173.

²⁾ Pat. niem. 137121.

logiczne jednak związki w podobnych warunkach otrzymał Walach¹⁾.

Analiza jednak wskazuje, że w danym przypadku reakcja przebiegła w podobny sposób, jak to ma miejsce przy tworzeniu się holokainy. A mianowicie: wzięto do analizy 0,7074 gr.: spalono metodą Kjeldahla; zużyto 10,2 cm³ 1/2-n H₂ SO₄.

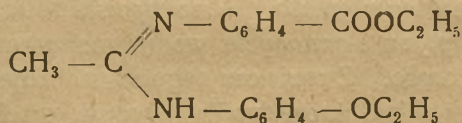
Znaleziono 10,06% N. Obliczono C₁₇ H₁₈ O₂ N₂ — 9,93% N.

Etylowy ester kwasu etenylodifenylaminomono-p-karbonowego rozpuszcza się w alkoholu, eterze, benzolu; w wodzie rozpuszcza się b. mało.

Alkoholowy roztwór odbarwia kwaśny roztwór KMnO₄; z wodą bromową na gorąco po pewnym czasie odbarwia się całkowicie.

Z odczynnikami na alkaloidy reaguje: z odczynnikiem Meyera daje osad biały, z roztworem kwasu fosforowolframowego osad biały, z roztworem AuCl₃ — osad żółty, z roztworem kwasu pikrynowego — osad żółty; z kwasami daje sole łatwo rozpuszczalne w wodzie i alkoholu.

Etylowy ester kwasu etenylodifenylamino — p. etoksy — p — karbonowego.



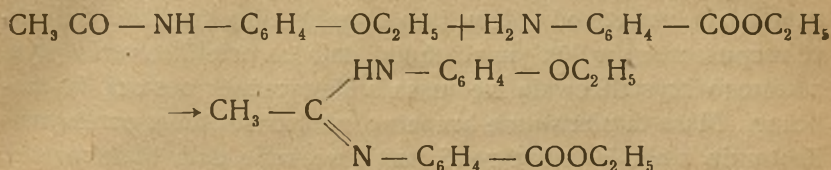
9 gr. fenacetyny i 8 gr. anestetyny zawieszamy w suchym benzolu, dodajemy 8 gr. POCl₃ i nagrzewamy pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin. Zawieszony pierwotnie proszek bardzo szybko się rozpuszcza, płyn klaruje się całkowicie, powoli czerwienieje, wreszcie staje się czerwono-brunatnym.

Po odpędzeniu benzolu i ostudzeniu, pozostałość zadaje się wodą, alkalizuje sodą i gotuje do chwili ulotnienia się resztek benzolu. Opada wówczas mazista masa, która niebawem zastyga.

Masę tę przekryształizowano z rozcieńczonego alkoholu, i powtórnie przekryształizowano w benzolu i ligroiny. Otrzymuje się kryształki, topiące się w temp. 138,5°.

¹⁾ Ann. 184, str. 93.

Reakcja przebiega niewątpliwie po myśli następującego wzoru:



Etylowy ester kwasu etenylodifenylamino—p—etoksy — p — karbonowego jest białym, krystalicznym proszkiem; rozpuszcza się z łatwością w alkoholu, b. łatwo w benzolu, trudniej w alkoholu rozcieńczonym, i mało w ligroinie; w wodzie rozpuszcza się bardzo mało. Odczyn roztworu wodnego jest obojętny. Z kwasami daje sole; sole kwasów mineralnych są łatwo rozpuszczalne w wodzie i alkoholu.

Z odczynnikami Meyera daje osad biały, z roztworem kwasu fosforowolframowego (odczynnik Scheiblera), — osad biały, z roztworem taniny — osad żółtawy, z roztworem AuCl_3 — żółtawy osad, z roztworem kwasu pikrynowego — żółty osad. Odbarwia kwaśny roztwór KMnO_4 ; wodę bromową odbarwia na gorąco po pewnym czasie.

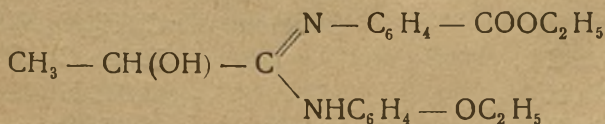
Wzięto do analizy 0,2277 gr.; otrzymano:

0;5869 gr. CO_2 ; 0,1479 gr. H_2O .

Znaleziono: 70,14% C. 7,16% H.

Obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ 69,96% C. 6,80% H.

Etylowy ester kwasu metylooksyetenylodifenylaminoetoksy — p — karbonowego.



6,2 gr. laktofeniny i 5 gr. anestetyny zawieszono w suchym benzolu, dodano 6 gr. POCl_3 , i gotowano pod chłodnicą zwrotną 8 godzin. Pierwotnie substancja nie rozpuszczała się, dopiero po kilkogodzinnem gotowaniu utworzył się roztwór przezroczysty; płyn początkowo był niemal bezbarwny, potem ciemniał, wreszcie po upływie 5 godzin stał się brunatnym. Gdy HCl wydzielać się

przestał, z plynu odpędzono benzol, dodano zimnej wody i nadmiar Na_2CO_3 . Utworzyła się na dnie gęsta brązowa maź, która nie twardniała, nawet pod lodem, i po upływie kilku tygodni. Jednakże rozpuszczona w 95%-ym alkoholu, dała po przefiltrowaniu płyn, z którego krystalizowała się masa o niewyraźnej postaci, krystalicznej. Masa ta pierwotnie brunatna, po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z alkoholu 95%-go (5 razy), wreszcie dała białe rozetki, dosyć trudno rozpuszczalne w gorącym alkoholu, rozkładające się w temp. 187° , nie topiąc się.

Łatwiej produkt ten otrzymać, gdy reagować w obecności nieznaczej ilości sody. Wówczas, po odpędzeniu benzolu, jak wyżej, zalkalizowaniu sodą i zlanii wody, pozostaje mazista masa, która przekrystalizowana najprzód z alkoholu absolutnego, a następnie z alkoholu 95%-go, daje białe igiełkowate kryształki, topiące się w temp. 192° .

Substancja ta ani z odczynnikiem Meyera, ani z roztworem taniny nie daje osadu, a tylko ledwo dostrzegalne zmętnienie. Również nie daje odczynu ani z kwasem fosforowym, ani z AuCl_3 , ani z HgCl_2 . Z kwasem pikrynowym daje sól hygroskopijną. Z chlorkiem platyny i kwasem solnym osadu nie daje, gdyż utworzony związek rozplywa się natychmiast. Roztwór KMnO_4 w kwaśnym roztworze odbarwia się na zimno.

Analiza wykryła w niej obecność fosforu. Reakcji Beilsteina na chlor substancja ta nie daje.

Analiza związku tego dała następujące rezultaty:

Wzięto do analizy 0,1731 gr. substancji. Otrzymano 0,3427 gr. CO_2 i 0,0986 gr. H_2O .

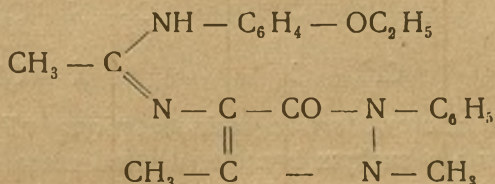
Znaleziono:	Obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_2\text{P} + \text{H}_2\text{O}$
52,52% C	52,84% C
6,27% H	5,99% H
6,41% P	6,83% P.

Jak z powyższej analizy zdaje się wyplýwać mamy tu do czynienia z połączeniem amidyny z kwasem fosforowym, prawdopodobnie pod postacią estru z grupą kwasu mlekowego.

Widocznie takie ugrupowanie cząsteczki ułatwia addycję jednej cząsteczki wody, i otrzymany tą drogą związek zwykłych odczynów na alkaloidy już nie daje.

To samo zresztą zjawisko obserwowałem i w innym przypadku (kondensując aminoantipirynę z acetanestezyną).

Etenyloetoksyfenylamino-aminoantipiryna.



4,5 gr. fenacetyny i 6 gr. amidoantipiryny zawieszono w suchym benzolu, dodano 4 gr. POCl_3 i nagrzewano pod chłodnicą zwrotną przez kilka godzin. Wkrótce wszystko się rozpuściło, płyn zaczął czerwienić, a na dnie osiadła oleista masa. Po odpędzeniu benzolu, wiano masę do wody, zalkalizowano na gorąco zapomocą Na_2CO_3 . Wówczas opadł oleisty płyn, który zaraz zastygł.

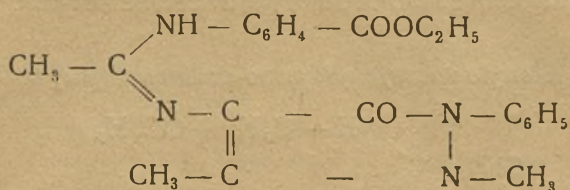
Ten odsączono i przekryształizowano z alkoholu dwukrotnie. Z alkoholu krystalizuje się pod postacią ładnych szklistych białych igiełek. Igiełki te wysuszone w eksikatorze pod zmniejszonym ciśnieniem, topią się w temperaturze 196° .

Analiza elementarna dała następujące dane:

Wzięto do analizy 0,3198 gr. substancji.
 Otrzymano: 0,8050 gr. CO_2 i 0,1981 gr. H_2O .
 Znaleziono: 68,65% C. i 6,88% H.
 Obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2$ 68,76% C. i 6,57% H.

Substancja ta z odczynnikami Meyera daje biały osad; również wybitne osady daje z roztworem taniny, kwasu fosforowolframowego i sublimatu; osad otrzymany z roztworem sublimatu rozpuszcza się w nadmiarze alkoholu 95%-ego. Z roztworem AuCl_3 tworzy się zmętnienie, znikające od nadmiaru alkoholu. Z roztworem kwasu pikrynowego daje słabe zmętnienie, znikające natychmiast. Od wody bromowej mętnieje, lecz nie odbarwia jej natychmiastowo. Słabo kwaśny roztwór nadmanganianu potasowego zostaje natychmiast odbarwiony od roztworu etoksyfenyloantipiryno-metyloamidyny.

Z HCl , rozpuszczonem w suchym eterze — daje sól b. łatwo rozpuszczalną w wodzie i alkoholu. Z kwasem szczawiowym — daje sól.

Produkt kondensacji acetanestezyny z aminoantipyriną.

8 gr. soli chlorowodorowej aminoantipiryny i 7 gr. acetanestezyny zawieszono w suchym benzolu, dodano nieco Na_2CO_3 oraz 5 gr. POCl_3 i gotowano na chłodnicy piaskowej przez 6 godzin. Najpierw niemal rozpuściła się całkowita zawartość kolbki, potem brunatniała i powstawał osad. Po odpędzeniu benzolu, dodano do mieszaniny—wody i Na_2CO_3 do alkalicznego odczynu, i następnie zlano wodę z ponad osadu, który się utworzył. Ten, przekrystalizowany kilkakrotnie z alkoholu, dawał białe rozetki, na powierzchni dość szybko żółknące. Kryształki te, wysuszone w eksikatorze próżniowym topią się w temper. $186 - 187^\circ$. Rozpuszczają się w alkoholu dosyć trudno. Substancja ta zwykłych odczynów na alkaloidy nie daje zupełnie, lub daje w bardzo słabym stopniu. Z H_2PtCl_6 , z HgCl_2 , z roztworem taniny — osadu nie daje; z odczynnikami Meyera, z kwasem fosforowolframowym daje zmętnie bardzo słabe, ledwo dostrzegalne; nie odbarwia natychmiastowo kwaśnego roztworu nadmanganianu potasowego, nie odbarwia też wody bromowej.

Analiza elementarna tej substancji dała następujące dane:

Wzięto do analizy 0,2096 gr.; otrzymano 0,4944 gr. CO_2
i 0,1185 gr. H_2O

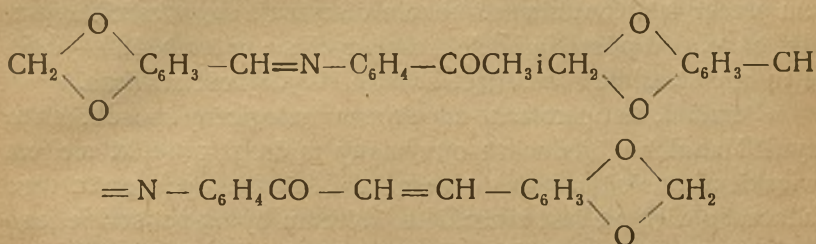
Otrzymano:	Obliczone dla $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_4 + \text{H}_2\text{O}$
64,43% C	64,36% C
6,28% H	6,38% H
13,45% N	13,65% N

Woda z substancji tej drogą suszenia w temp. 100° usunąć się nie daje. Suszona w temp. wyższej żółknie. Niedalekie więc jest przypuszczenie, że woda jest tu związana w cząsteczce, i że tem objaśnić się daje fakt, że substancja ta odczynów identycznych z innymi amidynami nie daje.

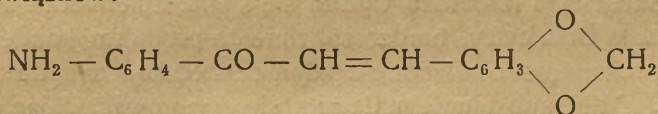
III. DZIAŁ AMINOKETONÓW

Acetofenon, zwany Hypnonem, zarówno jak i p-amidoacetofenon posiada własności nasenne.

W celu skorzystania z tej cechy otrzymano rozpuszczalną sól chlorowodorową glikokolo-p-amidoacetofenonu; związek ten jednak w praktyce zastosowania sobie nie zyskał. Produkt kondensacji p-amidoacetofenonu z piperonalem posiada własności znieczulające, i to zarówno produkt kondensacji jednej cząsteczki p-amidoacetofenonu z jedną, jak i z dwoma cząsteczkami piperonalu:



Natomiast związek izomeryczny z pierwszym z powyższych dwu związków:



posiada te same własności nasenne, co i sam p-amidoacetofenon.

C. Mannich, kondensując aldehyd mrówkowy z acetofenonem i aminami, otrzymał¹⁾ szereg produktów, które w pewnej mierze zbliżone są do produktu kondensacji 2 cząsteczek piperonalu z jedną cząsteczką p-amidoacetofenonu. (Podobne związki otrzymał on kondensując aldehyd mrówkowy z acetonem i aminami).²⁾ Związki tej kategorii wogóle są mało zbadane.

Wydało mi się przeto sprawą niepozabawioną pewnej wagi, rozważenie i zbadanie produktu kondensacji p-amidoacetofenonu z aldehydem mrówkowym, tembardziej, że pomimo istnienia znacznej ilości produktów kondensacji aldehydów z aminami, reakcja w sensie pracy C. Mannicha, głębszem opracowaniem poszczycić się jeszcze nie może.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesel. 55, (r. 1922), str. 356.

²⁾ Arch. der Pharmar, r. 1917, str. 261.

Produkt reakcji paraformaldehydu z p. amidoacetofenonem.

13,5 gr. p. amidoacetofenonu rozpuszczono w alkoholu 95%, dodano 3 gr. paraformaldehydu i gotowano pod chłodnicą zwrotną przez kilka godzin, i na gorąco przefiltrowano. Po ostudzeniu wykrystalizowała żółta substancja, która po przekrystalizowaniu z alkoholu, w temp. 175° przyjmuje kolor pomarańczowy i topi się w 180° na brązowo-czerwony płyn.

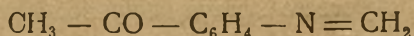
Substancja ta w wodzie się niemal nie rozpuszcza, rozpuszcza się w eterze, alkoholu absolutnym, w toluolu i chloroformie. Z alkoholu krystalizują się ładne igiełki, jasno-żółte. Po kilkakrotnym przekrystalizowaniu z alkoholu otrzymuje się wreszcie kryształki białe, pod postacią igiełek, topiących się w temp. 194—195°. Są to igiełki, silnie załamujące światło. Wydajność znaczna.

Pomimo, że operowano zupełnie w analogiczny sposób, jak to czynił Mannich,¹⁾ jednakże otrzymany tą drogą produkt nie jest związkiem, analogicznym do związków, otrzymanych przez tego badacza, a więc nie jest związkiem, któremu by na podstawie jego struktury możnaby przypisywać własności miejscowo znieczulające

Copravda, pierwotne badania zdawały się za tem przemawiać: Substancja ta bardzo trudno się spala, i pierwotna analiza elementarna dała cyfry, bardzo zbliżone do produktu kondensacji 2 cząsteczek aminoacetofenonu z jedną cząsteczką aldehydu mrówkowego. Dalej, substancja ta dawała się diazotować, dając dwuazowy związek, który w alkalicznym roztworze z kwasem salicylowym daje zabarwienie czerwone, z kwasem R-zabarwienie brunatne, z dwufenyloaminą — zabarwienie fioletowe.

Jednakże dalsze badania bezwzględnie temu przypuszczeniu zaprzeczyły.

Nowy związek okazał się substancją o typie zasad Schiffa a więc produktem o wzorze:



Spalenie, wykonane w ten sposób, że substancję drobno sproszkowaną skrętnie wymieszano ze sproszkowanym tlenkiem miedzi, i umieszczono w łożeczkę platynowej, dało rezultaty następujące:

¹⁾ Arch. d. pharm. 1917. str. 261.

Wzięto do analizy 0,2410 gr.; otrzymano 0,6485 gr. CO₂ i 0,1334 gr. H₂O

Otrzymano:	Obliczono C ₉ H ₉ ON
73,38% C	73,43% C
6,15% H	6,16% H

Nowy ten produkt acetylowany bezwodnikiem octowym daje acetylowany paraamidoacetofenon.

Kondensowany z hydroksylaminą daje oksym paraamidoacetofenonu. Gotowany z wodą rozczepia się, wydzielając zapach aldehydu mrówkowego. A wiadomo, że związki o typie zasad Schiffa łatwo rozczepiają się na swe części składowe.¹⁾ Również i produkt kondensacji aldehydu mrówkowego z mocznikiem wydziela aldehyd mrówkowy od gotowania z wodą.²⁾

To samo i produkt kondensacji benzydyny z aldehydem mrówkowym.³⁾

Tem się też tłumaczy, że związek ten, nie posiadający wolnej pierwszorzędowej grupy aminowej, daje się diazotować.

Ciężar cząsteczkowy oznaczony metodą kryoskopową dał cyfrę 128 (teoretycznie dla C₉H₉ON — 147). Tytrymetrycznie otrzymano cyfrę 165.

Resumé.

Après avoir soumis à une étude critique les remèdes anesthésiques, connus dans le commerce, ou étudiés par les différents auteurs, le Dr. St. Weil prépare une série de produits, qu'il estime avantageux de soumettre à une étude pharmacologique.

Il a obtenu entre autres les produits suivants:

1) *L'éther monochloracétique de l'alcool phenyléthylique.*

C₆H₅CH₂—CH₂—O—COCH₂—Cl. Obtenu par chauffage du chlorure de l'acide monochloracétique avec l'alcool phenyléthylique jusqu'au moment, où l'acide chlorhydrique cesse de se dégager. Liquide sans couleur. Point d'ébull. 265°C, sous pression de 93 mm — 196°.

¹⁾ Ber. d. deutsch. chem. Gesel. 25 (r. 1892), str. 2020.

²⁾ Chem. Zentrablatt r. 1923, str. 901. Bull. de la Société de Belgique 28, str. 381.

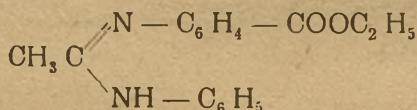
³⁾ Journ. of the Pharm. Soc. of Japan r. 1922, str. 489.

2) *L'éther piperidineacétique de l'alcool phényléthylique.*

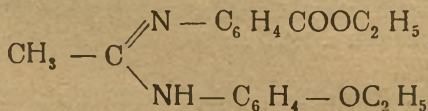
$C_6H_5CH_2CH_2OCOCH_2 - NC_5H_{10}$. Obtenu par l'action de l'éther ci — dessus sur la pipéridine. Liquide sans couleur. Point d'ébullition sous pression de 36 mm — 215 °C. Soluble dans l'alcool, l'éther, le benzène. Donne des résidus avec les réactifs des alcaloïdes. Donne des sels avec les acides, très solubles dans l'eau. Décolore immédiatement une solution acide de permanganate de potasse.

3) *L'éther diéthylamineacétique de l'alcool phényléthylique.*

$C_6H_5CH_2CH_2OCOCH_2N(C_2H_5)_2$. Obtenu par l'action de l'éther monochloracétique de l'alcool phényléthylique sur la pipéridine. Liquide, qui bout sous pression de 135 mm à 222°—223 °C. Avec les acides donne des sels, très solubles dans l'eau. Donne des résidus avec les réactifs des alcaloïdes. Décolore les solutions acides de permanganate de potasse.

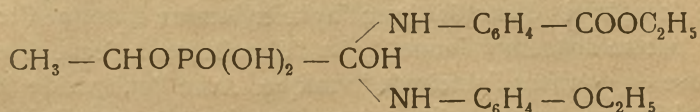
4) *Produit de condensation de l'antifébrine avec l'anaesthésine.*

On chauffe pendant 8 heures au bain - marie un mélange d'aequimoléculaires quantités d'antifébrine et d'anaesthésine dans du benzène sec, avec une quantité théorique d'oxychlorure de phosphor. On évapore le benzène, ajoute l'eau et alcalise au moyen de Na_2CO_3 . Il en résulte une masse huileuse, qui, dissoute dans l'alcool à 50%, donne des cristaux. Aiguilles blanches. P. F. 132°. Très peu soluble dans l'eau, facilement dans l'alcool, l'éther. La solution alcoolique décolore une solution acide de permanganate de potasse. Donne des réactions avec les réactifs des alcaloïdes (reactif de Meyer, l'acide phosphorotungsthénique, chlorure d'or, acide picrique).

5) *Produit de condensation de la phénacétine avec l'anaesthésine.*

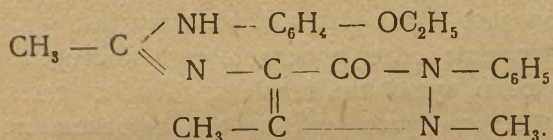
On l'obtient de la même manière, comme le produit précédent. Produit bien cristallisé. P. F. 138,5°. Donne des réactions analogues au précédent. Donne des sels avec les acides, très solubles dans l'eau.

6) *Produit de condensation de la lactophénine avec l'anaesthésine.*



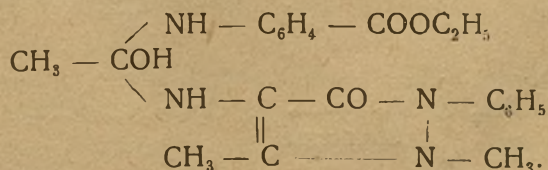
Obtenu par la même méthode, que le produit N° 4. Aiguilles blanches. P. F. 192. Ne donne pas de réactions avec la plupart des réactifs des alcaloïdes. Les chiffres de l'analyse correspondent au produit $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}_2\text{P} + \text{H}_2\text{O}$. La molécule d'eau paraît être liée à la molécule du produit.

7) *Produit de condensation de l'aminoantipirine avec la phénacétine.*



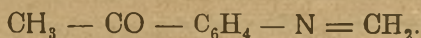
Obtenu par la même méthode, que les produits précédents. Aiguilles presque blanches. P. F. 196°. Donne des réactions, comme les produits N° 4 et 5. Avec les acides donne des sels, très facilement solubles dans l'eau.

8) *Produit de condensation de l'aminoantipirine avec l'acétylanesthésine.*



Obtenu par la même méthode, que les produits précédents. Cristaux, qui jaunissent facilement. P. F. 186 — 187°. Ne donne pas de réactions avec la plupart des réactifs des alcaloïdes. Les chiffres de l'analyse correspondent au produit $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_4 + \text{H}_2\text{O}$. La molécule d'eau paraît être liée à la molécule du produit, comme N° 6.

9) *Produit de réaction de l'aldehyde formique sur la para-amidoacétophénone.*



On chauffe pendant quelques heures des aequimoléculaires quantités de paramidoacétophénone et de paraformaldehyde en solution d'alcool de 95%. Aiguilles blanches P. F. 194—195°. Le produit donne des dérivés diazotés. Avec l'hydroxylamine il donne l'oxime de la paramidoacétophénone. Par l'ébullition à l'eau, il se decompose en donnant l'aldehyde formique. Avec l'anhydride de l'acide acétique il donne l'acétylparaamidoacétophénone. Poids moléculaire obtenu par la méthode cryoscopique 128.

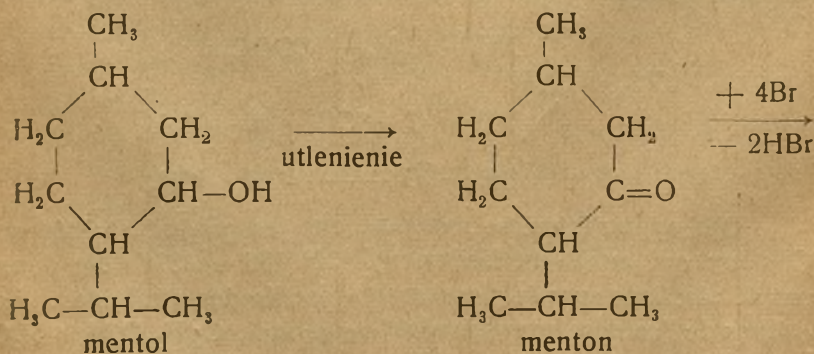
Redukcja katalityczna tymolu na mentol.

(Réduction catalytique du thymol).

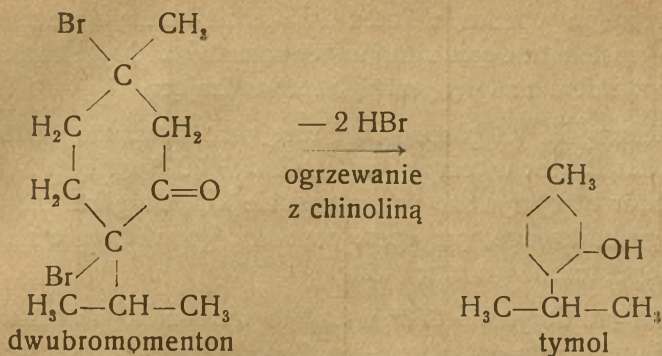
M. Dominikiewicz.

Mentol i tymol występują w roślinach, a stosunek wzajemny obu tych związków jest tego rodzaju, iż pierwszy jest wytworem zupełnego uwodornienia rdzenia benzolowego w drugim. Stąd mentol jest alkoholem, tymol zaś fenolem. Trudno przesądzać, czy istnieje łączność genetyczna między obu związkami na łonie ich występowania naturalnego, tembardziej, iż występują one w roślinach różnych, niewątpliwie jednak przypadać musi na wspólnej linii cudownych praw syntezy biologicznej.

Przejście od mentolu do tymolu dokonane zostało na drodze sztucznej przez *Beckmanna i Eickelberga*¹⁾ zapomocą szeregu przemian niżej przytoczonych:



¹⁾ Ber. 29, 418 (1896).



Mając do czynienia z tymolem z racji badań nad ftaleinami, jeszcze w r. 1917 chciałem zbadać przemianę w kierunku odwrotnym, t. j. przejście od tymolu do mentolu.

Nie znalazłszy pracy podobnej w literaturze, zamiar powyższy wykonałem zapomocą metody katalitycznej *Sabatiera*, t. j. redukując tymol wodorem w obecności rozdrobionego niklu.

Warunki, w jakich doświadczenie wykonałem, nie były pomyslnie; nie mając bowiem pieca volhardowskiego, który pozwala na umieszczenie rury z katalizatorem w cieczy o wysokim punkcie wrzenia (np. w oleju mineralnym), używałem zwykłego pieca do spalań. Rura szklana, napełniona katalizatorem, spoczywała na miękkim podkładzie z azbestu włóknistego i była ogrzewana bezpośrednio płomykami gazowymi, co oczywiście nie pozwoliło na dokładne ustalenie temperatury, a zwłaszcza ściśle równomierne jej utrzymanie we wszystkich częściach rury. Tem niemniej otrzymałem wyniki, które skłaniają mnie do opisanja reakcji omawianej.

Katalizator przyrządzony był w sposób następujący: kilka kostek niklu metalicznego rozpuszczono w kwasie azotowym i otrzymany roztworem azotanu nikłowego napojono pumeks potłuczony na kawałki wielkości grochu i odsiany od pyłu, uprzednio wygotowany w kwasie solnym, wymyty i wyprażony. Po wysuszeniu pumeksu na parownicy z łaźni wodnej, przeniesiono go do tygla nikłowego i stopniowo ogrzewano nad płomieniem aż do wypędzenia tlenków azotu. Materiałem tym napełniono rurę do spalań, pozostawiając z oku końców po 10 cm przestrzeni wolnej. W przednim końcu rury osadzono korek potrójnie przewiercony

z rurką dla wstępu wodoru, z małym rozdzielaczem o cienkiej rurce; zgiętej prostokątnie oraz z długim termometrem. Drugi koniec rury zatkało korkiem z zagiętą rurką odprowadzającą.

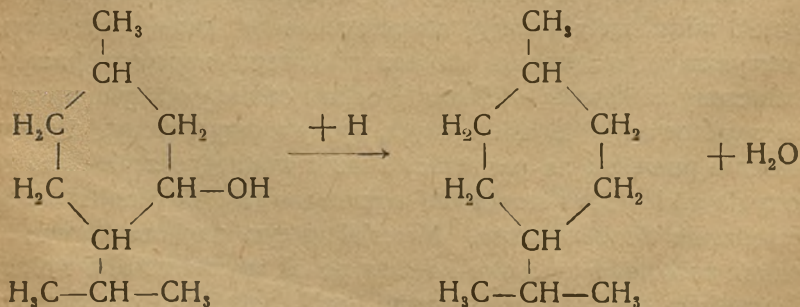
Po umieszczeniu na piecu, przez rurę przepuszczano wodór i wyprażono katalizator w temperaturze bliskiej 500° w ciągu 2-ech godzin. Wodór otrzymywano w przyrządzie Kippa z glinu metalicznego i ługu sodowego, przyczem osuszano gaz w kwasie siarkowym i przepuszczano go przez watę.

Gdy rura przestygła do 250° wsunięto termometr w warstwę katalizatora i rozpoczęto doświadczenie. Z rozdzielacza wpuszczano kropelkami stopiony tymol, przepuszczając wciąż wodór i starając się, by strumień gazu nie był żwawy, t. j. aby nie porywał z sobą niezmiętej jeszcze pary tymolu.

Okazało się, iż redukcja rozpoczyna się w temperaturze bliskiej 300° i może być prowadzona w granicach $300-350^{\circ}$.

Zaraz na początku można było stwierdzić tworzenie się mentolu po silnym zapachu mięty, wydzielającym się z odbieralnika i napełniającym pokój. W ciągu 5 godzin przepuszczono przez rurę 30 g tymolu, stopniowo ogrzewając i dolewając do rozdzielacza. Ostatecznie otrzymano taką samą objętość cieczy bezbarwnej, przejrzystej, względnie nieznacznie zmętniałej od obecności drobnych ilości utworzonej podczas redukcji wody, silnie pachnącej mentolem, lecz także i tymolem.

Prócz całkowitego uwodornienia rdzenia benzolowego w tymolu, jakiego niewątpliwie należało oczekiwać, trzeba było spodziewać się również możliwości redukcji wyczerpującej, t. j. zredukowania także i grupy wodorotlenowej w mentolu utworzonym i utworzenia sześciocyklicznego:



Z tego względu wytwór reakcji zadano 5%-wym ługiem sodowym, lekko ogrzano i w rozdzielaczu wyklócono z eterem. Po odparowaniu wyciągu eterowego otrzymano około 10 cm^3 cieczy bezbarwnej, wrzącej w $174 - 177^\circ$. Z uwagi, iż punkt wrzenia czystego sześciohydrocymolu wynosi $171 - 172^\circ$ można było wnieść, iż w danym wypadku istotnie mieliśmy do czynienia głównie z tym węglowodorem.

Roztwór alkaliczny po oddzieleniu od eteru zakwaszono rozc. kwasem siarkowym aż do reakcji mocno kwaśnej i ciecz zmętniałą ponownie wyklócono w rozdzielaczu z eterem. Wyciąg eterowy po oddzieleniu odparowano, stwierdzając przytem silny zapach mentolu i tymolu. Otrzymano jako pozostałość ciecz gęstawą, która przy silnem oziębieniu częściowo krzepła na masę ziarnistokrystaliczną. Tą poddano następnie destylacji rozdzielczej i zebrano osobno frakcję, wrzącą w $209 - 220^\circ$, która powinna była zawierać lwią część mentolu. Ilość frakcji tej wynosiła około 10 cm^3 . Reszta pozostała w kolbie zawierała przeważnie tymol. Punkt wrzenia mentolu wynosi 213° , tymolu 230° .

Ani frakcja mentolowa, ani pozostałość tymolowa w temperaturze zwykłej nie chciały krzepnąć, t. j. pozostały ciekłymi. Dopiero po silnem oziębieniu krzepły na ziarniste masy krystaliczne. Fakt ten tłumaczę znanem zjawiskiem, iż mieszaniny ciał stałych mentolu (p. t. 42°) i tymolu (p. t. 44°) dają w temperaturze zwykłej ciecz.

Dalszych badań nie prowadzono, i tylko jeszcze sprawdzono ewentualną zawartość tymolu w obu frakcjach w następnym sposobie kolorymetrycznym. Jednakowe objętości obu frakcyj skondensowano z bezwodnikiem ftalowym w sposób znany z syntezy fenolftaleiny. Stopy otrzymane rozpuszczono w jednakowych objętościach 2%-go ługu sodowego, poczem po 5 cm^3 czerwonych roztworów rozcieńczono wodą do 100 cm^3 . Frakcja mentolowa dała w tych warunkach ciecz ciemno różową, podczas gdy frakcja tymolowa dała ciecz mocno czerwoną, co świadczy iż ilość utworzonej tymolftaleiny a pośrednio tymolu była we frakcji mentolowej stosunkowo niewielka.

Na podstawie doświadczeń powyższych wnoszę, iż redukcja tymolu na mentol daje się zapomocą katalizy nad niklem rozdrobionym skutecznie i że w warunkach pomyślnych możliwym jest osiągnięcie lepszej wydajności. Przypuszczam, iż w warunkach

mego doświadczenia powstało około 8—10 gr mentolu i około takiej samej ilości sześćhydrocymolu; reszta tymolu pozostała niezmieniona. Być może, iż przez zastosowanie ostrożności w utrzymaniu równomiernej temperatury możnaby było zarówno uniknąć redukcji zbyt energicznej, t. j. ograniczyć tworzenie się sześćhydrocymolu, jako też zapewnić przemianę reszty tymolu na mentol.

Resumé

M. Dominikiewicz a essayé d'obtenir le menthol par réduction catalytique du thymol. Il a employé la méthode de Sabatier, en se servant d'hydrogène en présence du nickel désagrégé. La réduction a eu lieu à 300—350 °C. Dans les conditions, qu'il a employé, 30 gr de thymol ont donné environ 10 gr de menthol et à peu près 10 gr d'hexahydrocymol.

Z Zakładu Farmakognozji i Botaniki lekarskiej Uniwersytetu
Warszawskiego.

Kierownik: Prof. dr. Władysław Mazurkiewicz.

Studja nad Paprotnikiem lekarskim (*Aspidium Filix mas. Sw.*).

(*Etudes sur la fougère mâle.*)

J. M. Dobrowolski.

Paprotnik lekarski, *Aspidium Filix mas Sw.*, gatunek dostarczający jednego z ważniejszych krajowych surowców lekarskich (*Rhizoma Filicis maris*), posiada w swej budowie anatomicznej pewne niezmiernie interesujące szczegóły, mianowicie występują u niego włosy główkowate nietylko na powierzchni różnych organów, ale również śródtkankowo, w przestworach międzykomórkowych. Wewnętrzne te włosy mają być według różnych autorów (*Schacht, Tschirch* i inni) siedzibą ciał czynnych surowca.

Sprzeczne opinie autorów co do historii rozwoju tych włosów, struktury i chemizmu ich ścian, oraz znaczenia biologicznego tych organów zwróciły moją uwagę i zachęciły mnie do studjów nad Paprotnikiem.

W literaturze pierwszą krótką wzmiankę o wewnętrznych włosach u Paprotnika lekarskiego znajdujemy w r. 1856 u *Metteniusa* w jego dziele o paprociach Ogrodu botanicznego w Lipsku ¹⁾. W r. 1862 ponownie odkrył te włosy *Herman Schacht* ²⁾ i dokładniej zajął się ich zbadaniem. Wedle badań jego, włosy te występują w przestworach międzykomórkowych, które wyścielone są naskórkiem (cuticula), na komórkach mięksizowych. Są one jednokomórkowe, główkowate, powierzchnia główki pokryta jest zieloną „Żywicą“, wewnątrz główki znajduje się pęcherzyk powietrza. Naskórka (cuticula) włosy nie posiadają, natomiast przy gotowaniu preparatu w alkoholu lub eterze i rozpuszczeniu się zielonej żywicy pozostaje widoczną najzewnętrzniejszą przeistoczona jej warstwa. Ściana włosa, często brunatno zabarwiona, jest błonnikowa. Włosy te powstają tylko we wczesnych stadiach rozwoju kłącza i liścia, więc blisko stożka wzrostu, później, gdy komórki mięksizu podstawowego wytworzą już skrobień, nie następuje dalsze wytwarzanie nowych włosów, które posiadają krótki bardzo żywot. Schachtowi znane są również podobne do wewnętrznych zewnętrzne włosy gruczołowe u Paprotnika lekarskiego; przypuszcza on, że włosy te nie wydzielają jednak żywicy.

W r. 1868 *Sachs* ³⁾ znalazł podobne wewnętrzne włosy główkowate również w przestworach międzykomórkowych wśród mięksizu blaszek liściowych Paprotnika lekarskiego.

W r. 1877 *De Bary* ⁴⁾ po raz pierwszy wskazuje, że proces wydzielania u włosów wewnętrznych Paprotnika lekarskiego odbywa się tak samo, jak u zewnętrznych włosów gruczołowych różnych roślin, u których *De Bary* opisuje naskórek (cuticula), stanowiący zewnętrzną granicę przestrzeni wydzielinowej. Stwierdza on, że we wnętrzu komórki tych włosów nigdy nie można stwierdzić optycznie nawet śladu kropelek żywicy.

¹⁾ *Mettenius*: „*Filices horti botanici Lipsiensis*“, Lipsk 1856.

²⁾ *Schacht Hermann*: „Über ein neues Sekretions-Organ im Wurzelstock von *Nephrodium Filix mas*“. *Jahrbücher für wissenschaftliche Botanik*, herausgegeben von Dr. N. Pringsheim. Bd. III 1863, str. 352 — 356.

³⁾ *Sachs, J.*: „*Lehrbuch der Botanik*“. Leipzig 1868 (I wydanie) str. 325.

⁴⁾ *De Bary, A.*, dr.: „*Vergleichende Anatomie von Vegetationsorganen der Phanerogamen und Farne*“, str. 99, 230).

W r. 1883 *Flückiger* ⁵⁾, który jak z tekstu wnosić można sam przeprowadzał badania, o naskórku (cuticula) na włosach wewnętrznych nie wspomina, mówi natomiast, że zielona tęga masa wydzielana jest na powierzchni włosa. Zauważa on, że komórka miększowa, z której wyrasta wewnętrzny włos, w przeciwieństwie do innych komórek miększowych nie zawiera skrobi. Dodaje też uwagę, że włosy główkowate „ograniczone są do młodych żywo rosnących tkanek. Z tem przypuszczeniem jest związane, że te tylko działają czynnie“.

W r. 1885 *Flückiger i Tschirch* ⁶⁾ poruszają dość obszernie sprawę wewnętrznych włosów u Paprotnika, ale ograniczają się właściwie tylko do zreferowania pracy Schachta, przyczem podają jego rysunki.

W r. 1886 *Goebeler* ⁷⁾ zajmuje się (m. i.) historją rozwoju łuszczyk (paleae), oraz włosami gruczołowymi, występującymi na łuszczkach.

W r. 1889 *Luerssen* ⁸⁾ w notatce nie podaje o włosach nowych szczegółów, natomiast daje nowy szczegół o postaci łuszczyk. W tym samym roku *Tschirch* ⁹⁾ w swoim dużym dziele o stosowanej anatomji roślin wspomina o wewnętrznych włosach u Paprotnika lekarskiego, ale sądzi jeszcze, że u włosów tych „oczywiście naskórka niema, wytwarzana przez główkę wydzielina (olejek i kwas filiksowy) występuje swobodnie na jego powierzchni“.

W r. 1895 *Kny* ¹⁰⁾ twierdzi, że włosy gruczołowe występują w każdym przestworze międzykomórkowym w liczbie jednego do

⁵⁾ *Flückiger* F. A.: „Pharmakognosie des Pflanzenreichs“, II Aufl. Berlin 1883, str. 276—277.

⁶⁾ *Flückiger* F. A. u. *Tschirch* A.: „Grundlagen der Pharmakognosie. Einleitung in das Studium der Rohstoffe des Pflanzenreiches“, Berlin 1885, str. 214—217.

⁷⁾ *Goebler* Erich: „Die Schutzvorrichtungen am Stammscheitel der Farne“. Flora, 69 Jahrgang 1886, № 29, 30 i 31 (str. 451, 476 i 483).

⁸⁾ *Luerssen*, Prof. Dr. Christian: „Die Farnpflanzen oder Gefässbündel-Kryptogamen (Pteridophyta)“. Leipzig 1889. Dr. L. Rabenhorst's „Kryptogamenflora von Deutschland, Oesterreich und der Schweiz“, II Aufl. Bd. III, str. 374—375.

⁹⁾ *Tschirch*, dr. Ar.: „Angewandte Pflanzenanatomie“, Wien u. Leipzig 1889, Bd. I., str. 469.

¹⁰⁾ *Kny* L.: „Entwicklung von *Aspidium Filix mas Sw.*“. Berlin 1895. Botanische Wandtafeln mit erläuterndem Text.

trzech, że pomiędzy pierwotnie wytworzonymi przestworami nie wytwarzają się nowe. Opisuje on dokładnie historię rozwoju włosów gruczołowych zewnętrznych u Paprotnika lekarskiego, mianowicie na trzonkach zarodni, oraz na brzegu przedrośla.

W r. 1896 uczeń Tschircha *Laurén*¹¹⁾, pracując nad kłęczem Paprotnika lekarskiego i jego zafałszowaniami, przeprowadził również badania nad występującymi u tego gatunku włosami gruczołowymi.

W r. 1900 *Tschirch* i *Oesterle*¹²⁾ opisują już w swym atlasie farmakognostycznym wytwarzanie „żywicznej wydzieliny“ pod naskórkiem (cuticula).

W r. 1901 *Höhlke*¹³⁾ przeprowadza szczegółowe badanie włosów gruczołowych wewnętrznych i zewnętrznych i dochodzi do wniosku, że „żywica“ wytwarza się pod naskórkiem, mianowicie przez przemianę pewnych warstw ściany komórkowej, przyczem od wewnątrz protoplazma wytwarza coraz to nowe warstwy, blaszki; i to jest ideą przewodnią jego pracy.

W r. 1903 *Hansgirg*¹⁴⁾ zajmuje się włosami zewnętrznymi, we włosach gruczołowych występujących na młodych liściach widzi on urządzenie ochronne.

W r. 1905 *Santesson*¹⁵⁾ studjował wzajemny stosunek wewnętrznych włosów gruczołowych i łuszczyk (paleae) na kłęczu i ogonkach (osadkach) liściowych Paprotnika lekarskiego.

W r. 1906 *Tschirch*¹⁶⁾ opierając się na badaniach dotychczasowych, przytacza między innymi również wewnętrzne włosy gru-

¹¹⁾ *Lauren W.*: „Rhizoma Filicis und dessen Verwechslungen“, Schweizerische Wochenschrift für Chemie und Pharmazie, Bd. XXXIV, 1896, № 48. str. 449.

¹²⁾ *Tschirch Dr. A. u. Oesterle, dr. O.*: „Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelkunde“, Leipzig 1900, str. 344.

¹³⁾ *Höhlke, dr. F.* aus Berlin: „Über die Harzbehälter und die Harzbildung bei den Polypodiaceen und einigen Phanerogamen“. Beihefte zum Botanischen Centralblatt. Originalarbeiten. Band XI, Heft 1. Cassel 1901, str. 8–45.

¹⁴⁾ *Hansgirg A.*: Über Schutzeinrichtungen der jungen Laubblätter (Mittelblätter) und der Keimblätter“. Beihefte zum Botanischen Zentralblatt. Bd. XIII, str. 173–193, Cassel 1903.

¹⁵⁾ *Santesson, C. C.*: „Om Köstelharens förhållande till fjällen paleae hos Rhizoma Filicis“. Svensk Farmaceutisk Tidskrift 1903, str. 17–21.

¹⁶⁾ *Tschirch A.*: „Die Harze und die Harzbehälter mit Einschluss der Milchsäfte“, II Bd. Botanischer Teil, str. 1153.

czołowe Paprotnika lekarskiego, na poparcie swej teorii o powstawaniu olejków, żywic i t. p. wydzielin u roślin („Resinogene Schicht“).

W r. 1908 *Bäsecke*¹⁷⁾ porusza sprawę naskórka (cuticula) wyścielającego przestwory międzykomórkowe; jak się zdaje, sam Paprotnika lekarskiego nie badał, poprzestając na wiadomości zaczerpniętej od De Barego; znajduje on naskórek w przestworach międzykomórkowych u *Osmunda regalis* i innych gatunków tego rodzaju, oraz u rodzaju *Todea*.

W r. 1909 *Lotsy*¹⁸⁾ wskazuje na ochronne znaczenie włosów gruczołowych, występujących na przedroślach.

W r. 1910, względnie 1912 *Lhotak*¹⁹⁾ w swoich studjach nad budową Paprotnika lekarskiego zajmuje się historią rozwoju włosów wewnętrznych, badał włosy zewnętrzne na kłączu i ogonkach (osadkach) liściowych, nie znajdował na nich często żywicznej wydzieliny; badał on komórki miękkiszowe kłącza, wśród których znalazł odrębne formy, mianowicie komórki mniejsze od innych, nie zawierające skrobi, zawierające natomiast obficie protoplazmę; na krawędziach ogonków (osadek) liściowych stwierdził brak mechanicznej tkanki (hypodermis).

W r. 1912 *Zörnig*²⁰⁾ uważa wewnętrzne włosy Paprotnika lekarskiego za zwykłe komórki wydzielnicze (Sekretionszellen) i twierdzi, że ściana ich jest skorkowaciała.

W r. 1921 *Tschirch*²¹⁾ podaje w swoim dużym podręczniku Farmakognozji krótki opis włosów wewnętrznych, zgodnie z po-

¹⁷⁾ *Bäsecke* P.: „Beiträge zur Kenntnis der physiologischen Scheiden der Achsen und Wedel der Filicinen, sowie über den Ersatz des Korkes bei dieser Pflanzengruppe“. Inaug. Diss. Marburg 1908, oraz *Botanische Zeitung* LXVI, 1908, str. 25—87.

¹⁸⁾ *Lotsy* J. P.: „Vorträge über botanische Stammesgeschichte gehalten an der Reichsuniversität zu Leiden, II Bd. Cormophyta Zoidogamia, Jena 1909.

¹⁹⁾ *Lhotak*, dr. Kamill: „Einige Bemerkungen zur Kenntniss des Baues des Wurmfarns (*Aspidium Filix mas*)“. *Bull. Intern. de l'empereur François Joseph*, XV, p. 45—49, Praga 1910, oraz *Revue de Médecine Tchèque*. R. IV. zes. 1, str. 20—24.

²⁰⁾ *Zörnig*, dr. H., Apotheker, Kustos am Kgl. pflanzenphysiologischen Institut München: „Tabelle zur mikroskopischen Bestimmung der officinellen Drogenpulver“, Berlin 1912, str. 12.

²¹⁾ *Tschirch* A.: „Handbuch der Pharmakognosie“, Bd. III, str. 9.

przedniemi swojemi pracami (¹², ¹⁶) przyczem nowych szczegółów już nie dodaje, ani też nie cytuje najnowszej literatury (np. Lhotaka).

Tak się przedstawia wcale pokaźny szereg badań nad Paprotnikiem lekarskim, w którym przedstawiłem najważniejsze tylko dorobki, pomijając drobniejsze szczegóły. (d. n.).

REFERATY Z CZASOPISM OBCYCH

Łatwy sposób oznaczania aldehydu mrówkowego w formalinie polega na utlenianiu go za pomocą wody utlenionej na kwas mrówkowy i oznaczaniu tego ostatniego miareczkowaniem. Reakcję tę należy wykonywać w następujący sposób: 5,0 roztworu formaliny rozcieńcza się 45,0 gr. wody; następnie 10 cm^3 tej mieszaniny umieszcza się w kolbce Erlenmeyera, dodaje 25 cm^3 wody utlenionej 3%-ej. Mieszaninę nagrzewa się nad małym płomieniem, mieszając z wolną kolbką, do 60°—70°, następnie studzi przez 5 minut, dodaje 50 cm^3 wody, 3 do 5 kropel oranżu metyloвого i miareczkuje normalnym roztworem kwasu solnego aż do czerwonego zabarwienia. Powinno się zużyć najwyżej 13,3 cm^3 kwasu solnego, co odpowiada 35% aldehydu mrówkowego.

(Apoth. Ztg. 1922, № 37).

Dr. M. Ruszkowski.

Poszukiwanie mikrochemiczne morfiny. Do jednej kropli roztworu zawierającego w przybliżeniu 0,01 — 0,05% morfiny dodaje się jedną kroplę odczynnika Mayer'a ¹⁾ słabo zakwaszonego; tworzą się kryształy sferoidalne i rozetki żółtej barwy. Jeżeli roztwór jest więcej stężony (nprz. 5%) powstają igły żółte dosięgające 200 μ , oddzielne, ewentualnie zgrupowane w gwiazdy lub rozetki.

Morfinę w makowcu poszukuje się ucierając próbkę z jedną kroplą HCl (1 : 10); następnie zadaje się jedną kroplę odczynnika Mayer'a — w preparacie tworzą się kryształy i rozetki.

(M. Koller — Zeits. desallg. vest. Apotheker Verein., 1918, p. 332).

St. Święcki.

Określanie wartości jodków sodowego i potasowego. 1,0 gram wysuszonej w 130° substancji rozpuszcza się w 500 cm^3 wody destylowanej i pipetuje się 50 cm^3 tego roztworu do kolby o pojemności 200 cm^3 ; następnie dodaje się 25 cm^3 świeżo przygotowanej, mocnej wody chlorowej,

¹⁾ Skład odczynnika Mayer'a: rozpuścić 13,55 gr. H_2Cl_2 i 60 gr. K I w wodzie dest. q. S. ad 1 L.

przyczem początkowo wydzielony jod zostaje utleniony przez nadmiar wody chlorowej na kwas jodowy. Dla wydzielenia z mieszaniny nadmiaru chloru dodaje się do niej trochę grubo potłuczonego pumeksu i gotuje silnie 10 minut; następnie do ochłodzonego roztworu dodaje się 10 cm^3 kwasu fosforowego 25% i 1 gram jodku potasu; kolbę korkuje się i po 10 minutach miareczkuje wydzielony jod $\frac{1}{10}$ norm. roztworem tiosiarczanu. Wydzielona ilość jodu jest sześciokrotnie większa od ilości znajdującej się w odważonym jodku.

(L. Winkler, Pharm. Zentralhalle 1922, № 30).

Dr. M. Ruszkowski.

Szybkie oznaczanie całkowitej zawartości jodu w siarkowych wodach mineralnych. Do cylinderka o 100 cm^3 pojemności wlewa się od 50 cm^3 do 100 cm^3 badanej wody mineralnej, dolewa 4 cm^3 10% roztworu dwuwęglanu sodu, poczem ciągle kłócąc dodaje się 2,5% roztworu $KMnO_4$ aż płyn przyjmie różowe zabarwienie. Poczem dodaje się jeszcze 5 cm^3 $KMnO_4$. Cylinderk kładzie się do zimnej wody (maximum 10 stopni), dodaje się 2 cm^3 dwusiarczku węgla i ciągle wstrząsając dolewa po kropli 5 cm^3 czystego kwasu siarkowego, bardzo wystrzegając się ogrzania płynu. Poczem dodaje się wody utlenionej aż do odbarwienia nadmanganianu. W metodzie tej trzeba uwzględnić dwa fakty:

- 1) Gdy ilość bromu zawartego w wodzie nie przekracza pięciokrotnej ilości jodu. Ilość ta nie wpływa na kolorymetryczne oznaczenie jodu.
- 2) Ilość bromu przewyższa pięciokrotnie ilość jodu.

W tym wypadku należy dodać po kropli decinormalnego sulfocjanku potasu i płyn silnie wstrząsać aż do zupełnego zniknięcia żółtego zabarwienia. Jeśli ilość jodu nie jest mniejsza od 0,00002%, fioletowa barwa powoli się zjawi i można ilość jodu oznaczyć kolorymetrycznie. Trzeba tu jednak bardzo wystrzegać się nadmiaru sulfocjanku.

W ten sposób oznaczono 0,00005 gr. jodku potasu wobec ilości KBr przewyższającej go o 2000 razy.

Metoda ta daje dokładne rezultaty przy ilości jodu nie mniejszej niż 0,00002% i nie większej niż 0,0005%.

Metoda ta bardzo prędką i nie wymagającą żadnych specjalnych przyrządów może być stosowana na miejscu przy badaniach źródeł.

(M. J. Dubeuf. Annales des falsifications 1923, str. 80).

Dr. J. Garczyńska.

Objętościowe oznaczanie miedzi zapomocą nitroprusydku sodowego. Strącić należy miedź nadmiarem mianowanego nitroprusydku sodu i mia-

nować ten nadmiar azotanem srebra według metody Charpentier-Volharda. Choć nie bezpośrednia, metoda jest prędką i daje dobre rezultaty.

(M. J. Joret. Annales des falsifications 1923, str. 47).

Dr. J. Garczyńska.

O wykrywaniu minimalnych ilości arszeniku. Metoda polega na przedestylowaniu arszeniku za pomocą kwasu chlorowodorowego w postaci trójchlorku arsenu, dodaniu następnie do odbieralnika 4—5 cm³ dymiącego kwasu azotowego w celu usunięcia nadmiaru kwasu chlorowodorowego. Ten ostatni wydziela się w postaci chlorku nitrozyłu, podczas gdy arsen pozostaje w roztworze w postaci kwasu arsenowego. Dwie tysięczne miligrama arszeniku dodane do mieszaniny do analizowania i przedestylowane w sposób powyższy zostały po odprowadzeniu destylatu do aparatu Marscha wykryte w postaci lustra. Jak widać stąd dokładność metody sięga tysięcznych miligrama.

(O. Billeter. Helvetica Chimica Acta, 1923 r. Zesz. II, str. 258).

Dr. J. Garczyńska.

Zafalszowanie Secale cornutum. Dr. G. Tauret podaje do wiadomości fakt, iż na rynku paryskim ukazało się Secale cornutum, które przy badaniu okazało się mieszaniną istotnego Secale cornutum z produktem bardzo dobrze zewnątrznie naśladowującym ten ostatni, lecz nie wspólnego z nim nie mającym. Najbardziej charakterystyczną cechą tego zafalszowanego produktu jest to, że wrzucony do słabego alkoholu lub zimnej wody zabarwia obydwie płyny prawie momentalnie na ciemno fioletowy kolor, podczas gdy, jak wiadomo Secale cornutum nadaje zaledwie po paru minutach barwę jasno żółtą lub jasno różową. Produkt ten jest sporządzony z ciasta mąki pszennej i po bardzo starannem nadaniu kształtu, zabarwiony czarnym atramentem zmieszany z nieznaczną ilością atramentu czerwonego. Badany w Paryżu kilkuset kilowy transport Secale cornutum zawierał od 15% do 18% powyższego falsyfikatu.

(Dr. G. Tauret. Annales des falsifications et des fraudes, 1923, str. 73).

Dr. J. Garczyńska.

Badania nad wykrywaniem nadtlenków i nadsoli. W literaturze jest brak zupełny metod, pozwalających odróżniać nadtlenki od nadsoli, zarówno jak i nadsoli między sobą. Brak tych metod dotkliwie się odczuwa przy wzrastającym użyciu powyższych substancji do fabrykacji proszków mydlanych i stąd duża ilość analiz, w których trzeba dokładnie oznaczyć, jakie mianowicie sole do preparatu wzięto. Opracowane przez siebie reakcje Blankart podaje w formie tabliczki, którą tu przytaczam:

ODCZYNNIKI.	Na_3O_3	$\text{K}_2\text{C}_3\text{O}_6$	Na_2CO_4	$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$	NaBO_3	$\text{Na}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_4$ H_2O_2	$\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}_2$	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$
P. Amidophenol alkoholowy roztwór	czarny	bezbarwny	bezbarwny	bezbarwny	bezbarwny	bezbarwny	bezbarwny	bezbarwny
KJ 30%	bezbarwny	brunatny	brunatny	bezbarwny	żółty albo bezbarwny	powoli brązowieje	bezbarwny	powoli brązowieje
0,05 n. AgNO_3	brązowy	żółtawy	żółtawy	czarny	czarny ew. biały	żółty	biały	fioletowy
Anilinowa woda	bezbarwny	—	brunatny	bezbarwny	jasno brązowy	żółto-brązowy	—	brązowy
Koszenilla (roztwór alkoholowy)	odbarwienie	—	odbarwienie	czerny	słabe odbarwienie	czerny	czerny	różowy
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 0,25%	brunatny	—	zielony	szarobrunatny	jasno brązowy	niebieski	różowy	różowy
$\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ i soda	zielony	—	zielony	brunatny	szarobrunatny	szarzielony	brązowy	fioletowy

Badania były przeprowadzane w ten sposób, iż badaną substancję wsypywano do odczynnika.

Rzut oka na tabelkę wskazuje, iż można posługując się przytoczonymi w niej reakcjami, oznaczyć z jakim tlenowym związkami ma się do czynienia. W niektórych rzadkich zresztą wypadkach może obecność żrących ługów skomplikować reakcję. Wreszcie zaznaczyć trzeba, iż do wyżej przytoczonych reakcji były brane każdy z tlenowych związków oddzielnie, a nie ich mieszanina.

(A. Blankart, *Helvetica Chimica Acta*, 1923. Zesz. II, str. 233).

Dr. J. Garczyńska.

Oznaczanie srebra w organicznych związkach. I. Herzog zaleca stosować w oznaczaniu srebra w Arg. proteinicum metodę Rupp-Marschnera jako najłatwiejszą w wykonaniu i najtańszą; metoda ta w ostatniej redakcji wykonywa się w sposób następujący:

1 gram Arg. proteinic. rozpuszcza się w znany sposób w 10 cm³ wody destylowanej w kolbce Erlen. o pojemności 200 cm³; do roztworu dodaje się powoli, mieszając kolbką, 10 cm³ stężonego kwasu siarkowego i jednocześnie, w małych porcjach, ustawicznie mieszając kolbką, — 2 gramy mialko sproszkowanego nadmanganianu potasowego. Po 15-minutowym stanie rozcieńcza się mieszaninę 50 cm³-ami wody destyl., następnie dodaje siarczanu żelazowego, dla rozłożenia tlenku i nadtlenku manganu, aż do otrzymania słabo zabarwionego płynu i mianuje $\frac{1}{10}$ norm. roztworem rodanku amonowego aż do przemiany barwy na czerwono-rdzawą.

(Pharm. Ztg. r. 1922, № 75).

Dr. M. Ruszkowski.

Sposoby wykrywania alkoholu w olejkach eterycznych. Badany olejek wytrząsa się wodą i wodny roztwór traktuje mieszaniną chromową; przytem alkohol zostaje utleniony na aldehyd, który poznaje się po zapachu, a mieszanina przybiera barwę zieloną z powodu redukcji kwasu chromowego na tlenek. Dalej, w wodnym roztworze rozpoznać można obecność alkoholu przez utworzenie jodoformu; przez wstrząsanie olejku eterycznego z wodą w cylindrze z podziałkami: objętość tej ostatniej się zwiększa. Olejek, zawierający alkohol, potraktowany sodem metalicznym, wydziela wodór, przyczem mieszanina przybiera barwę brunatną i staje się gęstą. Olejek, zawierający alkohol, zmieszany z wodnym roztworem chlorku kobaltowego i sulfocjanku potasowego daje niebieskie zabarwienie. Fuksyna jest nierozpuszczalną w olejkach eterycznych, więc gdy dodana

do olejku barwi go na czerwono, dowodzi to obecności alkoholu. Octan potasu rozpuszcza się w oleju zawierającym alkohol.

(Deut. Parf. Ztg. r. 1921, str. 207).

Dr. M. Ruszkowski.

Oznaczanie acetonu w napojach spiritusowych. Jak wiadomo wykrycie acetonu w spirytualjach służy do skonstatowania, czy użyty do przyrządzania napitków spiritus został otrzymany ze spiritusu skażonego alkoholem metylowym. G. Reif zastosował z powodzeniem w tych wypadkach chlorowodorek hydroksylaminy, który z acetonem tworzy acetoksym i kwas chlorowodorowy wolny; przez miareczkowanie tym sposobem utworzonego kwasu, używając oranżu metylowego, jako wskaźnika, daje się aceton mianować bardzo łatwo, przyczem jedna gramo-cząsteczka acetonu odpowiada jednej gramo-cząsteczce kwasu chlorowodorowego. Przed rozpoczęciem dozowania należy wpieryw zniszczyć aldehydy za pomocą wody utlenionej i ługu, pyridinę oddzielić przez destylację z kwasem siarkowym wreszcie estry i kwasy organiczne muszą być zmydlone i zneutralizowane ługiem.

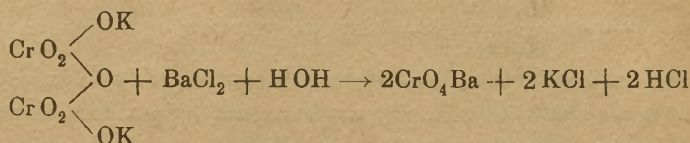
(Arbeiten aus dem Reichsgesundheitsamte r. 1922, zeszyt 1)

Dr. M. Ruszkowski.

Wykrywanie małych ilości baru wobec wapnia i strontu. Najczęściej stosowanymi odczynnikami na bar są: kwas siarkowy lub jego sole i dwuchromiany lub chromiany metali alkalicznych. Koncentracja tych odczynników nie powinna być dowolną, zwłaszcza w wypadkach, kiedy ilość baru jest b. mała, lub kiedy jest on zmieszany z wapniem i strontem, a mianowicie: kwas siarkowy winien być rozcieńczony $1/500$ (Barthe), a nie $1/10$ (Patein), zaś obojętny chromian potasu — $1/1000$. H_2SO_4 $1/500$ wykrywa jeszcze 0,02 mg baru (zaledwie dostrzegalny osad po 15 minutach), a stront wykrywa, o ile ilość jego w próbie nie jest mniejsza niż 4 mg. Wapnia, nawet z rozczyńców nasyconych jego soli, nie strąca, jednak obecność soli wapnia zmniejsza czułość reakcji. Przy zawartości wapnia 25 mg najmniejsza ilość baru, jaką wykryć może H_2SO_4 $1/500$ jest 0,05 mg. Przy 25—50 mg Ca, czułość reakcji się nie zmniejsza, tylko osad strąca się nieco później. Jeżeli ilość wapnia przewyższa 50 mg, dodaje się do rozczyńcu badanego odczynnik nie mieszając ich. Na powierzchni rozdziálu tworzy się wcześniej lub później (zależnie od koncentracji Ca przy tej samej ilości Ba) biały krążek. Kwas siarkowy $1/500$ pozwala nam więc wykryć bar (w ilościach od 0,05 mg) zmieszany z nadmiarem wapnia. Bar wobec strontu daje się wykryć tą metodą o ile ilość strontu nie przewyższa 5 mg. Jeżeli bar jest

zmieszany z wapniem i strontem, odczynnik działa tak jak wobec ilości $\text{Ca} = \text{sumie ilości Sr i Ca}$.

Dwuchromiany metali alkalicznych są odczynnikami na Ba, nie strącającymi Ca i Sr. Ale tworzący się w roztworze obojętnym według wzoru:



chromian baru nie jest w zupełności nierozpuszczalny: częściowo rozpuszcza go HCl. Jeżeli HCl się zobojętni, tworzy się ponownie osad. Można zwiększyć stopień strącalności dodając CH_3COONa ; jednak i kwas octowy w pewnym stopniu rozpuszcza BaCrO_4 . Z tych powodów należy używać obojętny chromian potasu w roztworze wodnym $1/1000$ i dodawać takowy do roztworu zobojętnionego. Ta metoda pozwala wykryć już 0,03 mg Ba (osad po 5 min.). Strontu K_2CrO_4 obojętny $1/1000$ nie strąca z roztworów o znacznej nawet koncentracji, gdy tymczasem stężony roztwór tegoż chromianu Sr z roztworów jego powoli strąca.

Wapnia H_2CrO_4 $1/1000$ nie strąca, co pozwala wykrywać nieznaczne nawet ilości Ba wobec Ca i Sr, jakkolwiek zaznaczyć należy, że jak i dla H_2SO_4 obecność Ca i Sr zmniejsza czułość reakcji (dla Sr zaczynając od 100 mg). W wypadkach, gdy ilość Ca dochodzi do 25 mg. można wykrywać Ba w ilościach od 0,05 mg, przy zawartości Ca 25—50 mg nie dają się wykryć ilości Ba mniejsze niż 0,1 mg. Przy 100 mg Ca trzeba conajmniej 0,5 mg Ba, aby ukazał się na powierzchni rozdziłu żółty krąg. W mieszaninie Ca, Sr i Ba chromian działa na Ba tak, jakgdyby ten ostatni był zmieszany z Ca w ilości = sumie ilości Ca i Sr.

(Bull. de la Soc. de pharmacie de Bordeaux, r. 1923, zeszyt 1).

W. Bartnicka.

O właściwościach i zastosowaniach osadu, jaki tworzą mocne kwasy w wodnych roztworach kwasu pikrynowego. Kwas siarkowy stężony strąca z wodnego, nasyconego na zimno roztworu kwasu pikrynowego słabozółtawy osad krystaliczny; — jednocześnie roztwór się stopniowo odbarwia. W pewnym momencie kryształ zaczyna się rozpuszczać i nareszcie znikają zupełnie. Roztwór pomimo to pozostaje odbarwiony. Analogicznie otrzymać można także kryształ stosując inne mocne kwasy: chlorowodorowy, trójchlorooctowy, co wskazuje, że tworzenie się osadu krystalicznego zależnem jest od wspólnego tym kwasom H^1 -jonu.

Ilość H'-jonów potrzebna do utworzenia się kryształów kw. pikrynowego w roztworze wodnym nasyconym na chłodno jest b. mała. Wystarczy zmieszać 1 kroplę $\frac{1}{4}$ N roztworu kwasu z 1 kroplą roztworu kwasu pikrynowego, aby wywołać natychmiastowe strącanie się kryształów.

Przy zastosowaniu $\frac{N}{2}$ roztw. kwasu kryształy tworzą się dopiero po potarciu laseczką. Kwas pikrynowy jest więc mniej czułym, niż wskaźniki barwne i nie może mieć zastosowania, gdy chodzi o roztwory wodne. Inaczej rzecz się przedstawia, gdy stwierdzić trzeba obecność mocnego kwasu w stanie gazowym: kropla kwasu pikrynowego wniesiona w atmosferę zawierającą HCl, napełnia się szybko mikroskopijnymi kryształami.

Jakkolwiek znamy wiele reakcji tożsamości kw. pikrynowego, możliwość wydzielenia takowego w stanie wolnym w charakterystycznej dla niego krystalicznej formie nie jest bo pogardzenia. Należy w tym celu do kropli roztworu badanego na szkle przedmiotowym wprowadzić na laseczce minimalną ilość mocnego kwasu i pocierać laseczką szkło. Jeżeli badany roztwór zawiera nie mniej niż 4—5 mg kw. pikrynowego na cm^3 , kryształy łatwo się tworzą. Należy unikać nadmiaru kwasu, dlatego lepiej używać kwasów 3—4-krotnie rozcieńczonych (roztwór po wprowadzeniu kwasu winien mieć jeszcze jasno-żółtą barwę). Fakt, że kw. pikrynowy w stanie cząsteczek jest bezbarwny lub prawie bezbarwny, anion zaś jego intensywnie żółty (przyczem aniony tworzą się przy zetknięciu się kw. pikrynowego z minimalną ilością wody), pozwala przypuszczać, że papier, przepojony w sposób specjalny kw. pikrynowym, i przechowany jak substancje higroskopijne wogóle, mógłby być czułym odczynnikiem na ślady wody, która zabarwiałaby go na jaskrawo-żółty kolor.

Ilość kwasu, który należy dodać do roztworu kw. pikrynowego o zawartości danej, aby wydzielić go całkowicie w stanie drobinowym, jest funkcją stopnia jonizacji kwasów i mogłaby w pewnej mierze ten stopień określać.

(Denigès, Bull. de Soc. de Pharmacie de Bordeaux, r. 1923, zeszyt 1).

W. Bartnicka.

Oznaczanie wskaźnika katalazymetrycznego mleka. We Francji ocenia się zazwyczaj wartość higieniczną mleka tylko za pomocą oznaczania jego kwasoty; otóż to oznaczanie nie pozwala rozpoznać z dostateczną ścisłością mleka sprzedawanego z dużym odstępem czasu po udoju. We wszystkich krajach, gdzie przemysł mleczarski jest lepiej postawiony, uciekają się do metody bardziej czulej, której zasada została wyłożona w roku

1920 przez p. Sarthou, a polegającej na sprawdzaniu ilości enzymów—rozwijających się w mleku. Najbardziej miarodajny jest tu enzym katalazy, który posiada własność rozkładania wody utlenionej; ta katalaza powstaje dzięki prawidłowemu funkcjonowaniu gruczołu piersiowego, ale w przeważającej części jest wydzielana przez mikroby rozwijające się w mleku i wzmaga się ilościowo równoległe do zwiększenia liczby mikro-bów. Katalazymetrja stanowi czynność bardzo prostą, dającą się zastosować nawet w oborze; co więcej pozwala ona zdać sobie sprawę z wartości hygienicznej mleka szybciej, aniżeli oznaczanie kwasoty; w samej rzeczy kwasota powiększa się znacznie zaledwie w piętnaście godzin po udoju, a nawet później w sezonie zimowym; przez ten dość długi czas ma miejsce produkcja licznych bakterji, mnożących się szybko i wzbogacających mleko w wydzieliny enzymowe. Te ostatnie, a specjalnie katalaza, dostarczają najpewniejszych wskazówek co do starzenia się stopniowego mleka.

Katalaza, jak wiadomo, posiada własność rozkładania wody utlenionej; katalazymetrja polega na mierzeniu ilości tlenu wydzielonego przez katalazę, gdy dodaje się do mleka wodę utlenioną.

Aby wywołać to wydzielenie tlenu i określić jego rozmiary Bazin stosuje ureometr, modelu Denigès. Wprowadza on do rurki tego aparatu 10 cm^3 mleka, potem 10 cm^3 wody utlenionej o 10 objętościach; wstrząsa silnie przez 10 minut, potem odczytuje liczbę cm^3 wydzielonego tlenu.

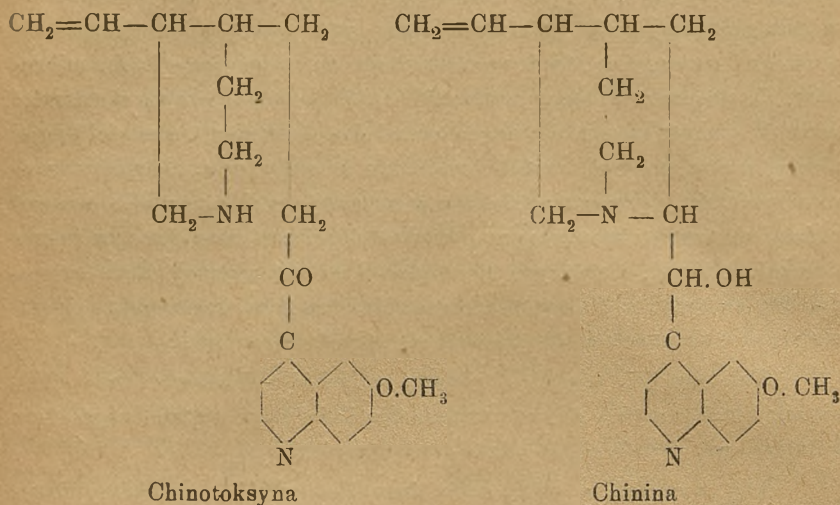
Dowodem wyższości katalazymetrji nad oznaczaniem kwasoty może posłużyć doświadczenie nad siłą wzrostu wskaźnika w miarę starzenia się mleka; dla mleka z miasta w 29 godzin po udoju wyniósł on $2,5\text{ cm}^3$, po 65 godz. 37 cm^3 , są tu więc wielkie różnice, natomiast przy oznaczaniu kwasoty takich dużych różnic niema, naprz. po 65 godz. wyniosła ona tylko 3,60. Z drugiej strony kwasota nigdy nie może być tak miarodajną dla wartości hygienicznej mleka jak wskaźnik katalazymetr., bowiem zmienia się ona zależnie od żywienia zwierząt, od ich zdrowia i zależnie od tego czy mleko zadano lub nie środkami antyseptycznymi. W sumie metoda ta przewyższa acidometryczną co do szybkości, łatwości i wrażliwości.

Jeżeli idzie o stopień tolerancji do mleka dostarczanego do miasta w 12 godz. po udoju i badanego w 3—4 godz. później, to jego wskaźnik katalazymetr. nie powinien przewyższać 1,5 do 2 cm^3 tlenu na 10 cm^3 mleka.

(A. Bazin, Bulletin de la Soc. de pharm. de Bordeaux, r. 1922, № 2).

St. Świącki.

Chinotoksyna w solach chininy. Chinotoksyna, odkryta przez D. Howard'a w r. 1872, została odtworzona po raz pierwszy przez Pasteur'a w r. 1853. Jej wzór budowy w stosunku do chininy przedstawia się:



Ten alkaloid ma wygląd substancji smołowatej żółto brunatnej, krzepnącej pod eksykatorem z kwasem siarkowym. Jest to substancja trująca; stosując ją w ilościach 0,02 gr. na kilogram żywej wagi można zabić psa ważącego $5\frac{1}{2}$ kg.

Zwierzę dostaje drgawek, paraliżu mięśni karku i nóg, oddech staje się przyspieszonym i trudnym. Ze swego działania toksykologicznego alkaloid zbliżony jest do kurary.

Dotychczas przypisywano zjawiskom idjosynkrazji lub anafylaksji działanie szkodliwe, a niekiedy trujące dawek stosunkowo słabych chininy, ale jeżeli pomyśleć o łatwości z jaką sole chininy mogą się przeobrazić częściowo, pod działaniem ciepła, kwasów lub światła, w sole chinotoksyny, dochodzi się do wniosku, że tylko obecności tej ostatniej należy przypisać wypadki zatrucia chininą. Hypoteza ta, którą badania Garassiniego zdają się potwierdzać, nabiera niezwyklej wagi przy preparowaniu iniekcji podskórnych, poddawanych w celu wyjałowienia wysokim temperaturom w autoklawie. Sterylizacja iniekcji z chininą (i wogóle z alkaloidami) nie powinna się odbywać w temperaturach wyższych od 100° , z wyjątkiem sterylizacji przerywanej lub „tyndalizacji“. Należy zwracać baczna uwagę, że wszelkie żółte zabarwienie iniekcji z chininą wyjałowionych

w autoklawie jest oznaką charakterystyczną obecności chinotoksyny. Działanie światła jest analogiczne. Zresztą obecność chinotoksyny stwierdzić można na zasadzie odczynów zupełnie ściślejszych wskazanych przez autora.

(M. D. Ganassini—*Bolletino chimico-farmaceutico*, 30 marca 1922 r.).

St. Święcki.

Oznaczanie garbnika w produktach farmaceutycznych. M. J. Schultz podaje nowy sposób oznaczania garbnika w produktach farmaceutycznych, polegający na tem że badany produkt, np. *Radix ratanhia* w ilości 2,5 gr proszkuje się i ekstrahuje w Soxhletie z 96° alkoholem przez trzy godziny; z otrzymanego w ten sposób wyciągu alkoholowego oddestylowuje się większą jego część, pozostałość rozcieńcza 96° alkoholem do wagi 25 gr i filtruje; pierwsze 5 cm³ odrzuca się, następne 10 cm³ (=1 gram użytej substancji) miesza się w rozdzielaczu z 50 cm³ eteru i ekstrahuje trzykrotnie z 20, 10 i 5 cm³ wody. Wodny roztwór zagęszcza się do objętości 15 cm³, dodaje jedną lub kilka kropli kwasu solnego do otrzymania osadu, który zbiera się na małym filtrze i przemywa po kropli 15-cm³ wody; otrzymany wodny przesącz wyparowuje się na zważonej parownicy, suszy kilka godzin w temp. 105° i po ostudzeniu waży. Otrzymana liczba pomnożona przez 100 daje ilość garbnika w procentach. Sposób ten był wypróbowany z dużą ilością zawierających garbnik produktów farmac. i wszędzie dawał rezultaty odpowiadające otrzymanym zapomocą metod bardziej skomplikowanych i kosztownych, które zwykle bywają stosowane przy oznaczaniu garbników.

(*Pharm. Weekblad*, 1922 r. № 17).

Dr. M. Ruszkowski.

Alkaloidy jako produkty rozkładu. Według Tschircha hipoteza uważania alkaloidów za produkty rozkładu w procesie przemiany materji, zyskuje coraz liczniejsze podstawy do uznania jej za prawdziwą. Alkaloidy według tej teorii bez względu na ich niezmiernie doniosłe znaczenie dla ludzi, są produktami rozkładu, nie znajdującymi w życiu roślin żadnego zastosowania, i wskutek tego zupełnie dla nich zbytecznymi. Silnym argumentem dla potwierdzenia tej teorii jest obecność alkaloidów przeważnie w częściach roślin, które pod względem fizjologicznym należy uważać za obumarłe, jak np. łupiny dojrzałych nasion lub kora drzewna.

Tschirch przeprowadził wielką ilość badań i w konkluzji doszedł do wniosku, że alkaloidy należy uważać bezwzględnie, jako produkty rozkładu i odpadki w procesie fizjologicznym budowy białka. Względem, że alkaloidy służą czasami jako hormony, katalizatory rezerwowe, lub ochronne substancje nie zmienia w niczem tego poglądu.

(*Apoth. Ztg.* r. 1922, № 40).

Dr. M. Ruszkowski.

Oznaczanie bismutu metalicznego. Zdaniem Kurtenackera i F. Wernera roztwór chlorku żelazowego nadaje się znacznie lepiej do rozpuszczania bizmutu, jak siarczan żelaza; przy nagrzewaniu bizmut rozpuszcza się już w parę minut. Reakcję wykonywa się w ten sposób, że odważoną ilość bizmutu rozpuszcza się w roztworze chlorku żelazowego i utworzony chlorek żelazowy mianuje się nadmanganianem. Ilość zużytego nadmanganianu odpowiada wzorowi: $Bi + Fe''' = Bi'' + Fe''$.

Do dozowania bizmutu, strąconego z roztworów azotanu bizmutowego przez aldehyd mrówkowy, kwas hypofosforowy i cyniny potasowców, metoda ta się nie nadaje, gdyż otrzymana tą drogą ilość zredukowanego bizmutu jest do pięciu procent za niska; przyczem rezultaty są zmienne. Dzieje się tak wskutek niezupełnej redukcji bizmutu. Metodę tę do oznaczania bizmutu w jego solach stosować więc będzie można dopiero po wynalezieniu sposobu kompletnej jego redukcji.

(Ztsch. d. anorg. Chemie. r. 1922, str. 166).

Dr. M. Ruszkowski.

Metoda ilościowego oznaczania siarczków przez utlenianie ich siarczanem żelaza. P. R. Budnikoff i K. E. Krause podają łatwą metodę do oznaczania rozpuszczalnych w wodzie siarczków. Polega ona na dodaniu do ich wodnych roztworów — siarczanu żelaza i mianowaniu utworzonego siarczanu żelazowego nadmanganianem. Reakcję wykonywa się w obecności węglanów albo ługu.

(Ztsch. d. anorg. Chemie., r. 1922, str. 171).

Dr. M. Ruszkowski.

Destylowanie arsenu w obecności azotanów i azotynów. I. I. T. Graham i C. M. Smith zwracają uwagę na błędy, jakie mogą wyniknąć przy oznaczaniu arsenu za pomocą metody destylowania go w postaci trójchlorku arsenawego. Według tych badaczy obecność azotanów i azotynów może spowodować tworzenie się chlorku nitrozylowego, który destylując z arsenem przemienia go z trój-na pięciochlorek, i w ten sposób powoduje przy miareczkowaniu znajdywanie znacznie mniejszych ilości arsenu.

W celu zapobieżenia tej niedogodności G. i S. doradzają używanie, jako środka redukującego siarczanu hydrazyny i bromku sodowego; zastosowanie tych substancji ma jeszcze i tę dobrą stronę, że arsen destyluje znacznie łatwiej i prędzej.

Dr. M. Ruszkowski.