

cujúcej inteligencie. A táto jednota v práci je jedna zo správnych ciest spájania teórie a praxe.

Záverom svojho nevyčerpávajúceho referátu chcem znovu prízvukovať hlavné články, na ktoré sa treba vo výskume sústrediť:

1. Sústreďovať všetku snahu do kolektívnej práce, ktorá jedine umožňuje špecializáciu a rýchle a kvalitné výsledky.

2. Dvíhať ideologickú úroveň výskumníckych kádrov v marxizme-leninizme, ktorá jedine umožňuje jasne posudzovať riešenie problémov podľa naliehavosti pre výstavbu socializmu.

3. Venovať zvýšenú starostlivosť novým a mladým výskumníckym kádrom, aby sa stali v čo najkratšom čase samostatnými a kvalitnými pracovníkmi.

4. Sústrediť sa na výskum nových hmot a surovín a zvyšovať ich kvalitu tak, aby svojimi vlastnosťami stali sa výhodnejšími pri ich použití za deficitné suroviny.

5. Rozšíriť činnosť Čs. chemickej spoločnosti tak, aby jej členovia stali sa pioniermi klubov zlepšovateľov a vynálezcov a poprednými bu dovateľmi socializmu.

6. A napokon svoju činnosť a konanie uspôsobiť tak, aby bola v súlade s výrokom s. A. Ždanova: „V našej sovietskej spoločnosti, kde sú antagonistické triedy zlikvidované, neprebíha boj medzi starým a novým, a teda vývoj od nižšieho k vyššiemu, bojom antagonistických tried a sociálnymi prevratmi, ale kritikou a sebakritikou, ktorá je pravou hybnou silou nášho vývoja, mohutným nástrojom v rukách strany“

Keď končím, prajem vašej práci v sekciách mnoho zdaru. Nech výsledky diskusií prinesú vám mnoho úžitku, aby ste vedomosti, ktoré si z nich budete odnášať na svoje pracoviská, aplikovali s úspechom na skvalitnenie a urýchlenie prác na vás čakajúcich.

Jedine zintenzívnením výskumu, zvýšením produktivity práce a svojou pomocou pri rozšírení výroby najlepšie odpoviete podpaľačom novej vojny: „My nechceme vojnu, my bojujeme svojou prácou za svetový mier!“

Kovové soli kyseliny nikotinoylamidojantárovej

A. HLADÍKOVÁ, I. JEŽO, J. TAMCHYNA

Trvale vzrastajúce znalosti o pôvode rôznych foriem anaemií vyvolávajú súbežne záujem o stále soli železnaté a kobaltnaté. S terapeutického hľadiska vzniká tak potreba všímať si nielen otázky resorpcie, ale i celkového pôsobenia látok, z ktorých práve snaha o usmernení fyziologickej účinnosti aniónom podávanej soli je v poslednom čase často zdô-

razňovaná (1, 2, 3). V smysle týchto snáh jeden z nás v tomto časopise upozornil (4) na zaujímavé chemické, resorpčné i fyziologické pôsobenie ferronikotinátu, ktorý medzitým dosiahol praktické upotrebenie v terapii. Bola aj zmienka, že ferronikotinát je schopný tvoriť rozpustné soli pravdepodobne komplexného charakteru s organickými oxykyselinami. avšak tieto soli sa nepodarilo pripraviť v kryštalickom stave a tak presne definovať ich zloženie.

Pri prácach s kyselinou nikotinoylamidojantárovou, ktorú sme pri pravili pre iné účely, podarilo sa zistiť, že táto kyselina tvorí za podobných podmienok ako kyselina nikotínová soli so železom a kobaltom a inými kovmi. Tak možno pripraviť komplexné soli s organickými alifatickými či alifatickými mono- a polyoxykyselinami. Väčšinu týchto komplexných solí sa podarilo pripraviť v kryštalickom stave a teda možno si urobiť predstavu o ich zložení.

Tieto komplexné soli možno pripraviť reakciou kyseliny nikotinoylamidojantárovej a príslušnej alifatickej kyseliny s hydroxydom či uhličitanom kovu.

V tejto práci venujeme bližšiu pozornosť soliam železa a kobaltu, ktoré boli pripravené vždy vo vodnom prostredí v rozmanitých stechiometrických pomeroch. Z koncentrovanejších roztokov tieto komplexné soli kryštalizujú pomaly a to zpravidla s kryštalickou vodou, ktorú sušením za nízkej teploty strácajú.

Komplexný charakter týchto solí sa prejavuje v niektorých zaujímavých vlastnostiach. Tak nemožno z vodných roztokov ani za tepla prebytkom čpavku či zriedeného alkalického hydroxydu kvantitatívne vysrážať hydroxyd železnatý (resp. železitý), pri kolorimetrickom stanovení napr. obsahu mangánu v manganatej komplexnej soli zistiť skutočný obsah kovu, ale len asi jeho jednu pätinu (napr. v komplexnej soli manganatej s kyselinou nikotinoylamidojantárovou a citrónovou je skutočný obsah mangánu 16,18% a kolorimetricky podľa Nydahla alebo Koroleva možno zistiť len 3,12%).

Alkalické uhličitany alebo kysličník uhličitý nevysrážajú z vodných roztokov týchto komplexných solí príslušný uhličitan kovu. Zriedením vodných roztokov nedochádza ani za tepla k pozorovateľnej hydrolyze atď.

Stálosť týchto solí voči teplu nemá jednotný charakter. Zatiaľ čo kobaltnaté soli sú neobyčajne stále, vodné roztoky železnatých solí za varu prebublávajúcim vzduchom znateľne začínajú oxydovať za vylúčania hydroxydu železitého. Najmenej stála je železnatá soľ kyseliny nikotinoylamidojantárovej s kyselinou askorbovou. Aj vodné roztoky manganatých solí sú za tepla veľmi stálie.

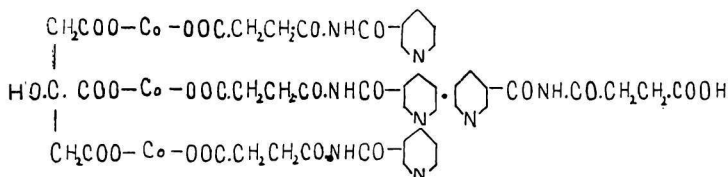
Pomalá kryštalizácia týchto komplexných solí sa nedá urýchliť srážaním rozpustidlami, odnímajúcimi vodu, napr. alkoholom, acetónom a pod. Aj v zriedených takýchto rozpustidlách sú dobre rozpustné.

Ako sa zdá, možno tieto komplexné soli pripraviť v rôznych stechiometrických pomeroch. Tak napr. možno pripraviť kryštalickú soľ v po-

mere 1 mol kyseliny citrónovej: 4 mol kyseliny nikotinoylamidojantárovej: 3 mol Co^{2+} ďalej 2 mol kyseliny citrónovej: 4 mol kyseliny nikotinoylamidojantárovej: 3 mol Co^{3+} alebo aj 2 mol kyseliny octovej: 3 mol kyseliny nikotinoylamidojantárovej: 2 mol Co^{2+} aj 2 mol kyseliny vínnej: 5 mol kyseliny nikotinoylamidojantárovej: 4 mol Co^{2+} a pod.

Ďalej je zaujímavé, že všetky nami pripravené komplexné soli, s výnimkou komplexov s kyselinou askorbovou, nie sú látky povahy neutrálnej. Tieto soli majú zpravidla slabokyslý charakter a ich vodné roztoky javia pH okolo 5,5 a ich analýzy dokazujú prítomnosť voľnej kyslej karboxylovej skupiny. Jedine komplexné soli s kyselinou askorbovou sú povahy skoro neutrálnej, avšak tieto soli sú aj jedine nestabilné.

Ak si ako príklad vezmeme komplexnú soľ, ktorá obsahuje 1 mol kyseliny citrónovej: 4 mol kyseliny nikotinoylamidojantárovej: 3 mol Co^{2+} , predstavujeme si jej pravdepodobné zloženie takto:



Za predpokladu koordinačného čísla kobaltu 6 zostáva prakticky 12 voľných valencií pre komplexnú väzbu, ktoré môžu byť vytvorené medzi amidickým dusíkom kyseliny nikotinoylamidojantárovej a kobaltom, potom medzi atomami kobaltu a zvyšujúce 2 valencie sa môžu viazať k pyridínovému dusíku aduovanej kyseliny nikotinoylamidojantárovej. V tomto prípade by komplexná väzba na vnútornú komplexnú soľ vytvárala 7-členný kruh, ktorý sa pokladá zpravidla za stály.

Analogicky si predstavujeme pravdepodobné zloženie ostatných kryštalických komplexných solí.

Experimentálna časť.

1. 3,76 g kyseliny citrónovej sa rozpustí v 300 ccm vody a potom sa k roztoku pridá 11,93 g kyseliny nikotinoylamidojantárovej. Roztok sa mierne zahreje, aby všetka kyselina nikotinoylamidojantárová prešla do roztoku.

14,93 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ sa rozpustí za studena v 100 ccm vody. K tomu roztoku sa pomaly a za miešania prileje roztok 22,87 g Na_2CO_3 v 100 ccm vody, pričom celá operácia sa uskutočňuje v prostredí inertného plynu (napr. CO_2 , dusík atď.). Vylúčená srazenina uhličitanu železnatého sa odfiltruje cez sklený filter (IG4) a premýva vodou do zmiznutia alkalickéj reakcie, pričom treba zabrániť možnosti oxydácie vzdušným kyslíkom. Po dôkladnom premytí srazeniny sa táto priamo na filteri rozpustí teplým roztokom smesi kyselín. Pretože rozpustenie srazeniny neprebíha dostatočnou rýchlosťou, treba filtrát niekoľkokrát vrátiť na

filter, aby rozpúšťanie bolo úplné. I táto operácia sa uskutočňuje v prúde inertného plynu. Po skončení reakcie sa filtrát dôkladne uzavrie a ponechá kryštalizácii alebo sa najprv mierne vo vákuu zahustí a potom nechá kryštalizovať.

Získaný produkt sú žlté kryštaly, rozpustné vo vode, nepatrne rozpustné v koncentrovaných organických rozpustidlách ako alkohole, acetóne, metanole a pod.

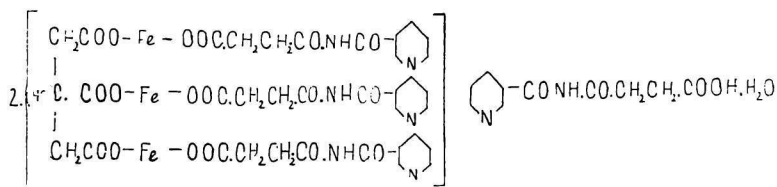
Analýza produktu:

0,4011 g látky dalo po vyžihaní 0,0864 g Fe_2O_3

0,1375 g látky dalo pri $t = 19^\circ\text{C}$, $b = 752 \text{ mm Hg}$ $v = 12,78 \text{ cm}$ dusíka.

	Fe	N
skutočný obsah	14,80%	8,71%
najdený obsah	14,49%	8,64%
strata sušením 0,76%		

Zo zistených hodnôt možno predpokladať, že složenie komplexnej slúčeniny je toto:



Ako sme už spomenuli, dlhším stáťím týchto komplexných látok na vzduchu dochádza k strate kryštalickej vody. Tento zjav sme konštatovali po uskutočnení analýz stanovenia obsahu železa v dlhších časových intervaloch, keď sa nám vždy javil prírastok obsahu železa. Tak u tohto produktu počas 2 mesiacov stáťia menil sa obsah železa takto:

skutočný obsah železa	14,80%
najdený obsah železa	10,02% v čerstvo pripravenej látke
	10,74% po 2 týždňoch stáťia
	13,10% po 1 mesiaci stáťia
	14,49% po 2 mesiacoch stáťia.

2. 40,8 g kyseliny askorbovej a 39,5 g kyseliny nikotinoylamidojantárovej sa rozpustí v 500 ccm vody.

50,2 g $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ sa rozpustí v 300 ccm vody a prídavkom 20 g sódy v 100 ccm vody za miešania a pod inertnou atmosférou sa pripraví uhličitan železnatý.

Reakcia medzi uhličitanom železnatým a roztokom kyselín sa robí tak isto, ako v príklade 1., pričom aj spracovanie roztokov je totožné.

Získaný produkt sú tmavohnedé kryštaly, dobre rozpustné vo vode, nepatrne rozpustné v konc. alkohole, metanole, acetóne.

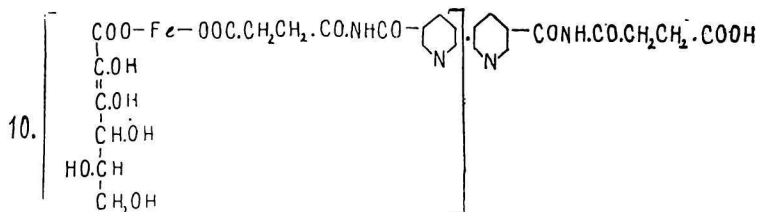
Analýza produktu:

0,4538 g látky dalo po vyžihaní 0,0733 g Fe_2O_3

0,1245 g látky dalo pri $t = 20^\circ \text{C}$, $b = 758 \text{ mm Hg}$ $v = 8,18 \text{ cm}$ dusíka.

	Fe	N
skutočný obsah	11,34%	6,29%
najdený obsah	11,30%	6,12%

Složenie komplexnej slúčeniny je teda asi toto:



3. 1,18 g kyseliny citrónovej a 3,77 g kyseliny nikotinoylamidojantárovej sa rozpustí v 100 cm vody za mierneho zahriatia. K tomuto roztoku sa pridá 1,58 g $\text{Co}(\text{OH})_2$, čerstvo vysrážaného a dôkladne premytého (počítané ako 100%-ný). Po rozpustení hydroxydu kobaltnatého sa roztok vákuovo pri cca 15 mm Hg zahustí a ponechá krystalizácii.

Získaný produkt sú ružovofialové kryštaly, dobre rozpustné vo vode, nerozpustné v alkohole, metanole, acetóne.

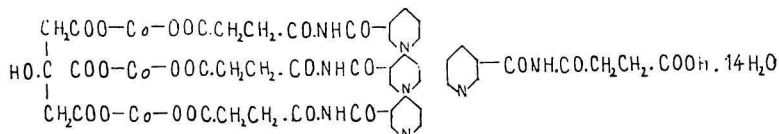
Analýza produktu:

0,3612 g látky po vyžihaní 0,0526 g CoO

0,1503 g látky dalo pri $t = 19^\circ \text{C}$, $b = 750 \text{ mmHg}$ $v = 11,86 \text{ cm}$ dusíka.

	Co	N
skutočný obsah	14,12%	8,99%
najdený obsah	11,45%	7,29%
strata sušením	18,82%	

Zistené hodnoty poukazujú asi na toto složenie:



4. 3,77 g kyseliny nikotinoylamidojantárovej a 2,38 g kyseliny citrónovej sa rozpustí v 100 cm vody. K zahriatemu roztoku sa pridá 1,87 g čerstvo vysrážaného a dôkladne premytého hydroxydu kobaltité.

ho (počítané ako 100%-ný) a roztokom sa mieša až do úplného rozpustenia hydroxydu. Po skončení reakcie sa roztok mierne vákuovo zahustí a ponechá kryštalizácii.

Získaný produkt sú ružovofialové kryštaly, dobre rozpustné vo vode, nerozpustné v alkohole, metanole, acetóne.

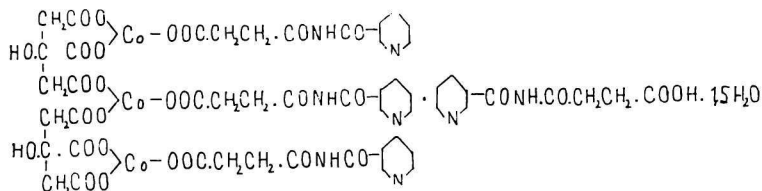
Analýza produktu:

0,3578 g látky dalo po vyžihaní 0,0606 g Co₂O₃

0,1248 g látky pri t = 19° C, b = 754 mmHg v = 10,31 ccm dusíka.

	Co	N
skutočný obsah	12,26%	7,81%
najdený obsah	12,04%	7,67%
strata sušením	1,62%	

Složenie komplexnej slúčeniny je asi toto:



5. 1,02 g kyseliny octovej a 3,77 g kyseliny nikotinoylamidojantárovej sa rozpustí v 100 ccm vody. K roztoku sa pridá 2,02 g CoCO₃ a potom za miešania sa zahrieva vo vodnom kúpeli dotiaľ, kým sa všetok uhličitan nerozpustí. Po úplnom rozpustení sa roztok vákuovo mierne zahustí a ponechá kryštalizácii.

Vylúčené kryštaly sú ružovej farby a sú dobre rozpustné vo vode.

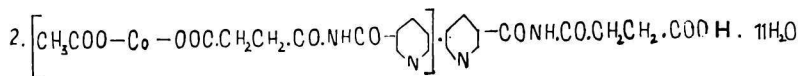
Analýza produktu:

0,4112 g látky dalo po vyžihaní 0,0581 g CoO

0,1423 g látky dalo pri t = 21° C, b = 750 mmHg v = 11,91 ccm dusíka.

	Co	N
skutočný obsah	13,05%	9,37%
najdený obsah	11,06%	7,68%
strata sušením	16,64%	

Složenie derivátu je pravdepodobne toto:



6. 1,28 g kyseliny vínnej a 3,77 g kyseliny nikotinoylamidojantárovej sa rozpustí v 100 ccm vody. K roztoku sa za tepla a miešania pridá 1,59 g hydroxydu kobaltnatého (počítané ako 100% -ný), ktorý bol predtým dôkladne premytý. Po skončení sa roztok zahusťí a ponechá kryštalizácii.

Vylúčené červenofialové kryštaly sú dobre rozpustné vo vode, nerozpustné v organických rozpustidlách.

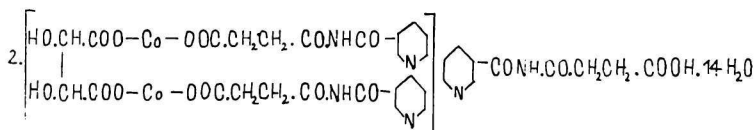
Analýza produktu:

0,3947 g látky dalo po vyžihaní 0,0621 g CoO

0,1504 g látky dalo pri $t = 21^{\circ} \text{C}$, $b = 749 \text{ mmHg}$ $v = 12,12 \text{ ccm}$ dusíka.

	Co	N
skutočný obsah	14,28%	8,52%
najdený obsah	12,38%	7,39%
strata sušením	13,25%	

Zo zistených hodnôt vyplýva toto pravdepodobné složenie:



Dôvodom pre prípravu týchto látok bola u nás snaha získať také železnaté, prípadne kobaltnaté soli, ktoré by boli schopné na parenterálne upotrebenie. Od aniónu nikotinoylamidojantároveho očakávame totiž určité priaznivé ovplyvnenie fyziologickej účinnosti solí, tak ako sme v úvode naznačili.

Informatívne sme teda preskúšali toxicitu a snášanlivosť týchto látok a získané výsledky sa zdajú byť uspokojivé. Tak napr. látka, popísaná v príklade ad 1., bola intravenózne nastrieknutá králikom, a to v dávke, prepočítanej na váhu 60 kg človeka 200—400 mg/kg. Tieto dávky nezapríčinili po aplikácii nijaké zjavné vedľajšie príznaky. Zdá sa, že sa trochu porušil endotel cievnych stien. Pokusné zvieratá tieto dávky prežili.

Farmakologickému preskúšaniu týchto slúčenín treba, pravda, venovať širšiu pozornosť a výsledky sa oznámia na inom mieste.

S ú h r n .

Pripravili sme komplexné železnaté a kobaltnaté soli s kyselinou nikotinoylamidojantárovej a organickými alifatickými, prípadne alifatickými mono- a polyoxykyselinami. Tieto komplexné soli dobre kryštalizujú z reakčného vodného prostredia a sú s výnimkou komplexnej soli

železnatej s askorbovou kyselinou veľmi stále. Bližšie sme popísali tieto komplexné soli:

citran	nikotinoylamidojantaranu	železnatého,
askorbát	nikotinoylamidojantaranu	železnatého,
citran	nikotinoylamidojantaranu	kobaltnatého,
octan	nikotinoylamidojantaranu	kobaltnatého,
vínan	nikotinoylamidojantaranu	kobaltnatého a konečne
citran	nikotinoylamidojantaranu	kobaltitého.

Všetky tieto soli javia vyložene komplexný charakter a popísali sme ich pravdepodobnú konštitúciu.

Выводы.

Мы получили комплексные соли железа и кобальта с кислотой никотиноиламидоантарной и органическими алифатическими, или-же с алифатическими моно- и поли- оксикислотами. Эти комплексные соли хорошо кристаллизуют из реакционной водной среды и за исключением комплексной соли железа (2) с аскорбиновой кислотой они являются очень устойчивыми. Мы описали ближе эти комплексные соли

Цитрат	никотиноиламидоантарнокислого	железа (2)
аскорбат		железа (2)
цитрат		кобальта (2)
ацетат		кобальта (2)
тартарат		кобальта (2)
цитрат	„	кобальта (3)

Все эти комплексные соли обнаруживают исключительно комплексный характер и мы описали их вероятно строение.

Zusammenfassung.

Es wurden einige komplexe Eisen- und Kobaltsalze der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit organischen aliphatischen bzw. aliphatischen Mono- und Polyoxysäuren hergestellt. Diese komplexen Salze krystallisieren aus dem wässrigen Reaktionsmedium gut und sind — mit Ausnahme des komplexen Salzes der Ascorbinsäure — äusserst beständig. Näher wurden folgende komplexe Salze beschrieben:

- FeII-Salz der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit Zitronensäure
- FeII-Salz der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit Ascorbinsäure
- CoII-Salz der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit Zitronensäure
- CoII-Salz der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit Essigsäure
- CoII-Salz der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit Weinsäure
- CoIII-Salz der Nikotinoylamidobernsteinsäure mit Zitronensäure

Alle Salze wiesen einen ausgesprochenen komplexen Charakter auf und es wurde ihre wahrscheinliche Konstitution beschrieben.

1. Helv. med. acta II, 252, (1948).
2. Polski tygodnik lekarski R II, N° 50—51 (1947).
3. Čas. lék. českých 80, 325, (1941).
Z. physiol. Chem. 257, 217, (1939).
4. Chem. zvesti 5, 282 (1950).

*Z Výskumného ústavu farmaceutického,
Bratislava, 26. V. 1951.*

Snahy o zvýšenie obsahu alkaloidov v makoviciach

J. TOMKO a E. WAGENHOFER

Ópiové alkaloidy sú prítomné v mliečnej šťave, ktorá koluje v rastlinných cievach makovic. Najväčší počet týchto ciev je sústredený v hlavičkách a preto je tam prítomný aj najväčší obsah alkaloidov. Narezávanie hlavičiek nezrelých makovic spôsobuje výtok mliečnych štiav, ktoré na vzduchu rýchlo tuhnú a shromažďujú sa v podobe gumovitej látky, ktorá je známa ako ópium. Obsah alkaloidov v makoviciach závisí od mnohých faktorov, akými sú napr. druh samotného semena, pomery klimatické, pôdne atď. V mladých rastlinách začínajú sa zjavovať alkaloidy už po 2 týždňoch (Müller a Harze), teda keď dorastú do výšky asi 10 — 15 cm. Za vegetačného obdobia a zvlášť v čase kvetu množstva alkaloidov pribúda. V rozkvitnutej rastline sú už alkaloidy prítomné vo všetkých jej častiach.

Pravda, složenie mliečnych štiav v rôznych častiach rastliny je iné. Dlhším pozorovaním sa aj zistilo, že počas zrenia obsah alkaloidov klesá a dokonca môže niekedy úplne zmiznúť, najmä vtedy, keď v pôde niet dostatku dusíkatých látok. Podľa niektorých autorov stráca sa obsah alkaloidov aj dlhším uskladnením makovic. Toto pozorovanie nezodpovedá však pravde. Podľa našich skúseností možno z makovic uskladnených i niekoľko rokov získať normálne výťažky alkaloidov, pravda, za predpokladu, že makovice boli uskladnené v suchu a nepodľahly nijakým hnilobným alebo kvasným procesom.

V poslednom čase venovali sme zvýšenú pozornosť pestovaniu maku ako východzej surovine pre izoláciu alkaloidov. Mali sme snahu vypestovať také odrody maku, ktoré by obsahovali čo možno najviac morfinu i ostatných alkaloidov, pričom by však mak splnil aj svoje poslanie ako poľnohospodárska plodina, že by totiž obsah semena (hektárový výnos maku) nebol menší než pri odrodách maku na ópiové alkaloidy chu-