

ные анализы с точностью в 2,5% и таким образом он замещает медленные классические методы.

Гос. здравоохранительный институт, отд. исследования и контроля медикамент. в.

### Zusammenfassung.

Es wurde eine schnelle und hinreichend genaue Methode zur Bestimmung von Kaliumguajakolsulfonat in Syrupen ausgearbeitet. Die Methode hat hauptsächlich praktischen Wert, da sie Serienanalysen mit einer Genauigkeit von  $\pm 2,5\%$  ermöglicht und damit langwierige klassische Methoden ersetzt.

*IV. Fachabteilung für Forschung und Kontrolle von Medikamenten des Staatlichen Gesundheitsinstitutes in Bratislava.*

### Literatúra

1. *Herzog-Hanner*: Die chem. u. phys. Prüfungsmethod. DAB VI. str. 335 r. 1928.
2. *Komment. z. DAB VI. sv. I. str. 842 r. 1928,*
3. *Hagers' Handbuch der pharm. Praxis I. sv. str. 1395 r. 1938.*
4. *Perelman-Brodskij*: Analyz gotovych lekarstvennych form str. 245 r. 1950.
5. *Arch. pharm. 256 str. 192 cit. Komm. DAB VI. I. sv. str. 843.*
6. *Ap. Ztg. 1926 str. 620 cit. Komm. DAB VI. I. sv. str. 846.*
7. *Ap. Ztg. 1931 str. 533 cit. Kedvessy: Gyógyszervizsgálat str. 95, r. 1947.*
8. *Trudy Len. naučno-issled. farmac. in. II. 82—88, r. 1936, cit. Perelman-Brodsky: Analyz gotovych lekarstvennych form 1950. str. 246.*
9. *Berl-Lunge*: Chemisch-techn. Untersuchungsmethod. sv. I. str. 500.
10. *Komm. DAB VI. I. sv. str. 846.*

*IV. odb. pre výskum a kontrolu liečiv Štátneho zdravotníckeho ústavu, Bratislava.*

## Polarografické stanovenie substituovaných fenylmetylketónov

I. JEŽO a K. BABOR

### III. sdelenie.

V predchádzajúcich prácach (I—II) sme popísali možnosť polarografického stanovenia látok, obsahujúcich benzénové jadro, ktoré boli pripravené pôsobením acetanhydridu za varu na takéto látky. Touto reakciou, ktorú možno obecné znázorniť

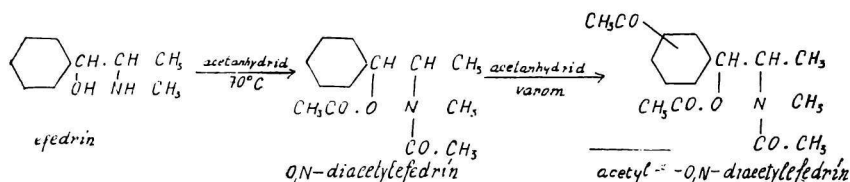


vznikajú teda substituované fenylmetylketóny, ktorých polarografická aktivita v acetátovom nárazníkovom roztoku pri  $\text{pH} = 4,2$  bola dokázaná.

Uvedené práce sa zapodieávajú polarografickým stanovením väčšieho počtu takto substituovaných látok bez toho, že by sa bral zreteľ na polohu  $\text{CH}_3\text{CO}$  — skupiny. V tejto práci dopĺňujeme teda predchádzajúce dve stanovením polohy polarograficky aktívnej skupiny.

Vcelku možno povedať, že vo vyššie uvedenej reakcii R bol buď alifatický substituovaný reťazec (napr. pri efedrine, atropíne atď.) alebo aminoskupina (napr. pri acetanilide a pod.). Keďže ide zhruba iba o dva druhy látok pre stanovenie polohy  $\text{CH}_3\text{CO}$ -skupiny na benzénovom jadre, vybrali sme si substituovaný efedrín ako slúčeninu, obsahujúcu alifatický substituovaný reťazec a substituovaný acetanilid, obsahujúci aminoskupinu.

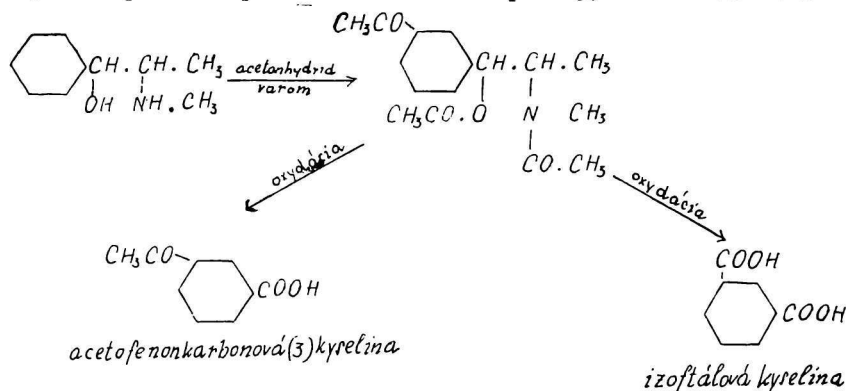
Keď necháme pôsobiť acetanhydrid na efedrín, vtedy prebiehajú tieto reakcie



pričom poloha  $\text{CH}_3\text{CO}$  skupiny na benzénovom jadre zatiaľ nie je dokázaná.

Takto zistený produkt by mal oxydáciou poskytnúť buď nejakú kyselinu acetofenonkarbonovú, alebo niektorú z kyselín ftalových.

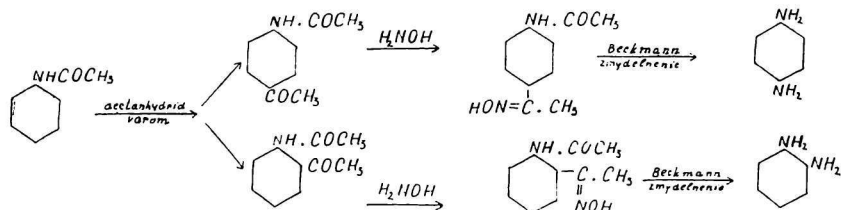
Sekundárne alkoholická skupina efedrínu dáva predpoklad, že  $\text{CH}_3\text{CO}$ -skupina vstúpi reakciou do meta-polohy, že sa teda získa oxy-



dáciou buď kyselina acetofenonkarbonová (3), alebo kyselina izoftalová, čo bolo treba dokázať.

Pri substituovanom efedrine sme ďalej izolovali semikarbazon a oxim tohto produktu a konečne hydrolýzou semikarbazonu sme získali

hydrochlorid m-acetyl-efedrínu. V prípade acetanilidu je zase možnosť vstupu  $\text{CH}_3\text{CO}$ -skupiny do orto- a para-polohy a teda vznik buď 2-aminoacetofenonu, alebo 4-aminoacetofenonu. V tomto veľmi jednoduchom príklade sme sa teda pri stanovení polohy  $\text{CH}_3\text{CO}$ -skupiny obmedzili iba na porovnanie bodov topenia oximov a v jednom prípade po Beckmannovom prešmyknutí oximu porovnaním bodov topenia vzniknutého diamínu.



## P o k u s n á   č a s ť

### Príprava acetyl-0, N-diacetylefedrínu:

40 g bázičského l-efedrínu sa preleje s 1500 ccm acetanhydridu a reakčná smes sa varí 4 hodiny pod zpätným chladičom. Po skončení reakcie sa nadbytok acetanhydridu a reakciou vzniknutá kyselina octová vákuovo oddestiluje (pri cca 15 mm Hg) a tmavohnedý destilačný zvyšok sa podrobí vákuovej frakcionovanej destilácii, pričom sa zachytáva produkt vrúci pri  $170 - 190^\circ \text{C}/6 \text{ mm Hg}$ . Týmto sa získa viskózna, bledožltá olejovitá látka, ktorá ani po niekoľkomesačnom státi nevykryštalizuje. Spec. váha tohto produktu je  $1,0339 \text{ g}/20^\circ \text{C}$  a jej index lomu  $[n]_D^{22} = 1,5106$ . Frakcie vrúce nad  $200^\circ \text{C}/6 \text{ mm Hg}$  sú už do hneda až do hnedočervena zafarbené a majú dechtovitý charakter.

Zisťovanie akýchkoľvek analytických dát získaného produktu nemá veľkú cenu, pretože složené smesi kolíše a tým sa teda menia aj analytické výsledky.

Aby sme získali požadovaný produkt dostatočnej čistoty, uskutočnili sme najprv zmydelnenie alkoholického roztoku látky pôsobením konc.  $\text{HCl}$  a zahrievaním na vodnom kúpeli. Po zmydelnení a zahustení roztoku sa získaly biele kryštaly, presiaknuté fialovastým matečným lúhom, ktoré po filtrácii a dvojnásobnom prekryštalizovaní z horúceho etanolu mali b. t.  $= 181^\circ \text{C}$ , obsah chlóru 17,74% a obsah dusika 6,82%. Tieto hodnoty sú úplne v shode s hodnotami, udanými v literatúre (III) pre  $\psi$ -efedrínhydrochlorid.

Týmto sme teda získali  $\psi$ -efedrínhydrochlorid, pričom požadovaná látka nám unikla v matečných lúhoch.

Izoláciu acetyl-0, N-diacetylefedrínu museli sme teda uskutočniť ináč, a to tak, že sme najprv zo surového predestilovaného produktu pripravili semikarbazon žiadaného derivátu, tento izolovali a potom zmydelnením previedli na vlastný žiadaný produkt.

### *Príprava semikarbazonu:*

4 g semikarbazidhydrochloridu a 4 g kryštalického octanu sódného sa za tepla rozpustia v minimálne potrebnom množstve vody a v tomto roztoku sa pridá 3 g predestilovanej látky, rozpustenej v malom množstve etanolu. Reakčná zmes sa na vodnom kúpeli 2 hod. zahrieva a potom po ochladení sa zriedi vodou v pomere asi 1:5. Získaný biely kryštalický produkt sa 2-krát prekryštalizoval z metanolu a mal b. t. = 249° C.

#### *Analýza produktu:*

pri  $t = 23^{\circ}\text{C}$ ,  $b = 750\text{ mm Hg}$ ,  $n = 0,0831\text{ g}$  získalo sa  $v = 19,17\text{ ccm N}$ . Najdený obsah dusíka  $N = 21,01\%$ , vypočítaný obsah dusíka  $N = 21,28\%$ .

### *Príprava oximu:*

4,2 g hydroxylamínhydrochloridu a 8,4 g kryštalického octanu sódného sa rozpustia v 30 ccm vody a k roztoku sa pridá 3 g predestilovanej látky, rozpustenej v malom množstve etanolu. Reakčná zmes sa najprv 2 hod. zahrieva na vodnom kúpeli, potom nechá ochladieť a napokon zriedi vodou v pomere asi 1:5. Vylúčený oxim sa odfiltruje a po dvojnásobnom prekryštalizovaní z etanolu zostal v podobe bielych ihlíc, ktorých b. t. = 126° C.

#### *Analýza produktu:*

pri  $t = 23^{\circ}\text{C}$ ,  $b = 750\text{ mmHg}$ ,  $n = 0,0811\text{ g}$  získalo sa  $v = 11,16\text{ ccm N}$ . Najdený obsah dusíka  $N = 12,53\%$ , vypočítaný obsah dusíka  $N = 12,66\%$ .

Hydrolýzou semikarbazonu varom s konc. kyselinou soľnou sa získal biely kryštalický produkt, ktorý po dvojnásobnom prekryštalizovaní z etanolu za horúca mal obsah chlóru  $\text{Cl} = 14,29\%$  a obsah dusíka  $N = 5,60\%$ . Vypočítané hodnoty pre obsah chlóru a dusíka sú  $\text{Cl} = 14,54\%$ ,  $N = 5,77\%$ . Takto získaný hydrochlorid nemá charakteristický bod topenia a medzi 180 — 210° C sa rozkladá. Získaný m-acetylefedrínhydrochlorid je dobre rozpustný vo vode a v horúcom etanole, čiastočne je rozpustný v studenom etanole.

### *Oxydácia m-acetylefedrínhydrochloridu:*

10 g predestilovaného produktu sa rozpustilo v 70 ccm vody za prídavku 10 ccm konc.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a reakčná zmes sa ochladila na 15° C. K ochladenému roztoku sa pri teplote pod 15° C pridával 10%-ný roztok  $\text{KMnO}_4$  dotiaľ, kým nevzniklo stále slabočervené zafarbenie. Po skončení reakcie sa roztok najprv vyextrahoval éterom, zvyšok po extrakcii sa sódou zneutralizoval a odparil do sucha. Odparok sa mierne okyslil s  $\text{HCl}$ , znovu odparil do sucha a potom za horúca vyextrahoval etanolom. Po odohnaní extrakčného činidla sa získaný produkt 2-krát prekryštalizoval z etanolu a mal b. t. = 345° C.

Tento oxydačný produkt svojím bodom topenia poukazoval na kyselinu izoftalovú, čo bolo dokázateľné stanovením smesného bodu topenia, ktorý nevykazoval nijakú depresiu. Súčasne bola z tejto kyseliny pripravená jej barnatá soľ, ktorej analýza na obsah bária tiež potvrdila,

že ide o dikarbonovú kyselinu (najdený obsah Ba = 45,31 %, vypočítaný obsah Ba = 45,56 %).

Ak sa oxydácia acetylefedrínhydrochloridu manganistanom draselným uskutočňuje za zvýšenej teploty, prebieha za vzniku väčšieho množstva benzaldehydu.

Na zakončenie tejto kapitoly možno povedať, že v úvode uvedená reakcia prebieha pri efedríne asi na 0,6 — 1 %, ktorá hodnota bola vypočítaná z výťažku semikarbazonu. Je však zaujímavé, že i tak nepatrné množstvá sú schopné indikovať polzrografickú reakciu, a to spôsobom veľmi priaznivým.

#### *Stanovenie polohy CH<sub>3</sub>CO-skupiny pri acetanilide:*

S týmto stanovením sme sa nezapodievali tak dôkladne ako pri efedríne, pretože z literatúry vieme, že pôsobením acetanhydridu za varu na acetanilid za prítomnosti katalyzátorov (napr. bezvodý ZnCl<sub>2</sub> a pod.) vznikajú aminoacetofenony. Predpokladali sme teda, že i bez katalyzátora takáto reakcia prebehne, i keď nie v takých výťažkoch, ako pri použití katalyzátora. Skutočne sa ukázalo, že z nami pripraveného produktu možno izolovať oxim, ktorý po frakcionovanej kryštalizácii a dezacetylácii dal oxim 2-aminoacetofenonu a 4-aminoacetofenonu. Identifikácia oximov týchto dvoch aminoacetofenonov bola dokázaná stanovením smesných bodov topenia, ktoré boli pre oxim 2-aminoacetofenonu, b. t. = 109° C a pre oxim 4-aminoacetofenonu, b. t. = 147° C. Izolovaný oxim 4-aminoacetofenonu sme Beckmannovým prešmyknutím (pôsobením plynného HCl za tepla na roztok oximu v acetanhydride a ľadovej kyseline octovej) previedli na acetylovaný p-fenyléndiamín, ktorý po dezacetylácii mal b. t. = 140° C, čo tiež súhlasí s literárnymi údajmi.

#### **S ú h r n**

Pôsobením acetanhydridu za varu na efedrín vzniká m-acetyl-0-N-diacetylefedrín a na acetanilid smes acetylovaného 2-aminoacetofenonu a 4-aminoacetofenonu. Stanovenie polohy CH<sub>3</sub>CO-skupiny na benzénovom jadre pri týchto derivátoch bolo uskutočnené jednak po oxydácii identifikáciou oxydačných produktov (efedrínový derivát), jednak stanovením bodov topenia oximov (acetanilidový derivát).

*Z Výskumného ústavu farmaceutického,  
Bratislava, 30. VI. 1951.*

#### **Выводы.**

Действием уксусного ангидрида на эфедрин при кипении образуется m-ацетил - O,N- диацетилпедрин и темже действием на ацетанилид образуется смесь ацетилированного 2-амино-ацетофенона и 4-аминоацетофенона. Положение группы CH<sub>3</sub>CO — в бензольном кольце определялось с одной стороны после окисления идентификацией продуктов окисления (производное эфедрина), с другой стороны определением температуры плавления оксимов (производное ацетанилида),

Фармацевтический иссл. институт т.

## Zusammenfassung.

Durch Einwirkung von Acetanhydrid auf Ephedrin bei Siedetemperatur entsteht m-Acetyl-O, N-diacetyephedrin und durch Einwirkung auf Acetanilid ein Gemisch von acetyliertem 2-Aminoacetophenon und 4-Aminoacetophenon. Die Lage der  $\text{CH}_3\text{CO}$ -Gruppe am Benzolkern wurde bei diesen Derivaten einesteils durch Identifizierung der Oxydationsprodukte (Ephedrinderivat), einesteils durch Feststellung der Schmelzpunkte der Oxime (Acetanilidderivat) bestimmt.

*Aus dem Pharmazeutischen Forschungsinstitut.*

## Literatúra

1. Chemické zvesti (1951); 3—4, 133 (1951);
2. Chemické zvesti (1951); 5—6, 356 (1951);
3. Henry: The Plant Alkaloids IV. ed. 628 (1949).
4. Welsh: J. Am. Chem. Soc. 69, 128 (1947).

## Novšie poznatky experimentálnej onkologie\*)

VILIAM THURZO

Problém rakoviny ostáva ešte stále jedným z najvážnejších problémov medicíny. Obrovská práca, ktorá sa dodnes na tomto poli vykonala, nevyriešila však základné problémy tejto choroby. Zdá sa však, že dosiahnuté výsledky nás veľmi priblížili ku konečnému vyriešeniu otázky nádorov.

Čo je nádor? Nádorom nazývame zmnoženie buniek niektorého orgánu, ktoré vedie k vzniku tkanív abnormálnej skladby so zmenenými funkčnými vlastnosťami. V smysle Pavlovovho učenia nádor vyvoláva útlmové nervové reflexy, ktoré pripravujú pôdu na iných miestach organizmu pre deštruktívny rast. Zhubný nádor sa vyznačuje tým, že ničí okolitú tkan, prerastá ju, jej bunky sa prenášajú do vzdialených orgánov krvnými alebo miazgovými cestami. Tvorbu nádorov na nových vzdialených miestach nazývame metastázami. Za choroby nastáva intoxikácia celého organizmu, chradnutie a nakoniec sa vyvinie stav, ktorý nazývame kachexia. Podľa pôvodu tkanív, z ktorého zhubný nádor vzniká, delíme nádory na karcinomy a sarkomy. Tu stručne spomenuté vlastnosti zhubných nádorov radia problém výskumu nádorov do základného výskumu biologického, fyziologického i biochemického.

Metodika objektívneho rozpoznávania nádorov určila smer doterajšieho zamerania výskumných prác. Laboratórna diagnostika nádorov sa dodnes uskutočňuje skoro výlučne metódami histo-patologic. Vplyvom učenia histo-patologa Virchow, ktorý je zakladateľom tzv. celulárnej patologic, doterajší výskum všimol si hlavne zmeny v dimenziách bunky. Tzv. orgánová patologic si všima postihnutý orgán, ale neuvedomuje si, že rakovina nie je choroba jedného orgánu, ale celého tela. Touto nesprávnou cestou musel doterajší výskum nádorov dostať sa do sfér mystickej, protimaterialistickej koncepcie Mendelovsko-Morganistickej genetiky. Menšia časť výskumníkov hľadala však, i keď nesmelo, celko-

\*) Prednesené na pracovnej konferencii chemických výskumníkov, technikov, zlepšovateľov a novátorov v Banskej Štiavnici v júli 1951.