

A KININ, CINCHONIN ÉS CINCHONIDIN MEGHATÁROZÁSA  
KÁLIUM-FERRARODANO-MERKURÁT(II)-VEL.

Gyógyszerészdoktori értekezés.

Irta

és a gyógyszerészdoktori cím elnyerése végett  
a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerész-  
tudományi Karához benyújtotta:

S t á j e r 6 6 z a

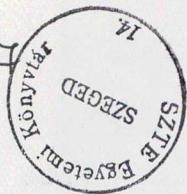
okleveles gyógyszerész  
egyetemi tanársegéd



S z e g e d

1963.

B 5027



E 637



## Bevezetés.

A kina alkaloidák meghatározására is gyakran alkalmazzák a különféle lecsapó reagenseket. Ezek az alkaloida (sók) - legtöbbször vizes - oldatából csapadék alakjában választják le az alkaloidát. Később a csapadék súly szerinti mérésével, vagy az alkaloida által a csapadékban megkötött reagens mérése alapján, vagy az alkalmazott reagens fölöslegének visszamérésével, esetleg egyéb módszer segítségével határozható meg az alkaloida-tartalom.

Az alkaloidákat lecsapó reagenseket célszerűen az alábbi csoportokba lehet besorolni:

- 1.) Szerves savak vagy sóik
- 2.) Szervetlen savak vagy sóik (heteropolisavak)
- 3.) Fémek, nehézfémkomplexek
- 4.) Reinecke-só
- 5.) Kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]komplex

### 1.) Lecsapás szerves savakkal.

F l o r e n c e [19] oxalátként választja le és méri a kinint.

C o c k b u r n és B l a c k [11] a kinin éteres oldatából telített éteres citromsavoldattal kinin-citrátot választ le és a csapadékot súly szerint méri.

S t i c h t [62] nátrium-citrátot használ lecsapó-szerként. A reagens a kinint kinin-citrátként választja le, mely súly szerint mérhető.

R i c h t e r [46] sósavas oldatból pikrinsavval választ le alkaloidákat, köztük a kinint, majd a savfőlséget 0,1 n luggal fenolftalein indikátor mellett méri. Másik eljárása szerint a pikrinsav főlsége jodometriásan is visszamérhető.

C r o s s, L a r e n és S t e v e n s [13] gyógyszerészeti preparátumok: tabletták, injekciós oldatok, szemkenőcsök, szemcseppek és tinkturák alkaloidatartalmát határozták meg. Az alkaloidákat pH 7-es közegben pikrátként csapták le. A pikrátokat kloroformmal extrahálták, a pikrinsavat a kloroformos pikrátoldatból pH 11-es pufferoldattal kivonták, és a pikrinsavat tartalmazó kivonó folyadék extinkcióját mérték. Az eljárás a kinin és a kinidin meghatározására is alkalmazható.

R o j a h n és S e i f e r t [50] módszerének alap gondolata szerint az alkaloidát általános alkaloida lecsapószerekkel kell leválasztani, majd a csapadékot elbontani és az alkaloida által megkötött reagenst kolorimetriásan meghatározni. Szerzők a lecsapást pikrinsavval, sziliko-volfrámsavval illetve foszfor-volfrámsavval végezték, s több alkaloidát, köztük a kinint és a cinchonint is meghatározták. Megállapították, hogy a kapott csapadékoknak nincs meghatározott összetételük. Ezért a kolorimetriás meghatározásnál összehasonlító oldatként ismert mennyiségű alkaloidának a lecsapószer analog kezelésével nyert színes oldatát használták.

Módszerükön T s c h u j e w és A r s a m a s s z e v [65] változtatást eszközöltek. A pikrátként lecsapott alkaloida meghatározását szin alapján vizuális összehasonlítással, vagy fotometriás mérés segítségével végezték.

H á d i c k e és H o w o r k a [24] több kinintartalmu gyógyszerkészítményt vizsgáltak. A kinint kénsavas oldatban pikrátként csapták le. A csapadékot ecetsavban oldották, és 0,1 n ecetsavas perklórsavval genciánaibolya indikátor mellett alkaloidtartalmát megtitrálták.

R i m a t t e i és O t t o [47] etilalkoholban oldott alkaloidákat csaptak le etilalkoholos pikrolonsavval. Négy órai állás után a reakcióelegy pikrolonsav-tartalmát nátrium-hidroxid-oldattal potenciometriás végpontjelzés mellett megtitrálták.

B o r g w a r d t [2] nitranilsavas lecsapást ajánl alkaloidameghatározási célokra. Több alkaloida, közöttük a kinin és cinchonin nitranilátját állította elő, ezek olvadáspontértékét, elemzési adatait közölte. Megállapítása szerint a nitranilsav néhány esetben alkalmasnak látszik alkaloidák lecsapására és meghatározására.

## 2.) Lecsapás szervesetlen savak vagy sóik oldatával.

V i g n e r o n [66] a kinint a kinakéregből történt extrakciója után kromát alakban csapadékként választja le, majd a szüredékben jelenlévő kromát feleslegét jodometriásan méri. Mivel a kinin-kromát csapadék meglehetősen vízoldékony, ennek kiküszöbölése körülményessé teszi az eljárást. Másik módszere szerint [67] a kinint kálium-

-kromáttal csapja le és a kinin-kromát csapadékot gravimetriásan méri.

Christensen [8] a kinint herapatitként választja le. A leválasztáshoz Jørgensen reagenst használ. (10 g 10 % anhidridet tartalmazó kénsav, 10 g 10 %-os hidrogén-jodid-oldat és 1,96 g jód etilalkohollal 250 ml-re oldva.) A kapott csapadék összetétele:



Sicht [63] ugyancsak herapatitként választja le és méri a kinint.

Kyker és Lewis [32] a kinaalkaloidák kvantitatív fototurbidimetriás mérését dolgozta ki mikrométerben. Az eljárás sziliko-volfrámsavval kapott zavarosodás mérésén alapszik. Kinidin e módszer szerint nem határozható meg, mivel sziliko-volframátja gyorsan leülepszik.

Ogawa [41] kininsókat határozott meg mikrométerben, amperometriás titrálással. Titráló oldatként sziliko-volfrámsavat használt. A leváló csapadék összetételét 1 mol sziliko-volfrámsav.2 mol kinin-nek találta.

Majlát és Bayer [34] több alkaloidasót, közöttük kinin-kloridot és kinin-szulfátot határozott meg sziliko-volfrámsavas titrálással, kongóvérös, illetve metanilsárga-metilénkék indikátor mellett. Graf és Fiedler [21] hasonló módon a kinin-kloridot, cinchonin-kloridot és a cinchonidin-kloridot határozta meg.

Celechovsky és Svobodová [6]

fotometriás módszert dolgoztak ki nitrogéntartalmu organikus bázisok meghatározására. A vizsgálandó anyagot bórsavoldat jelenlétében [dodekamolibdenáto-foszfat(V)]-ionokkal csapták le. A csapadékot ón(II)-klorid-oldatban sósav és néhány csepp réz(II)-szulfát-oldat hozzáadásával oldották, majd a redukció eredményeképpen létrejött molibdénkéék színét az oldat alikvot részéből  $S_{75}$ -ös szűrő mellett P u l f r i c h -fotométerrel mérték. E módszerrel több alkaloida, köztük a kinin is meghatározható.

S t e r k i n és H e l f g a t [61] az igen érzékeny arsén-molibdén-reagenst ajánlják a kinin nefelometriás meghatározásához. A reagens 0,12 % nátrium-arsenátot, 2 % ammonium-molibdenátot és 2 % sósavat tartalmaz.

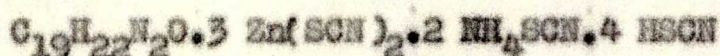
### 3.) Leccapás kémsókkal és nehézfémkomplexekkel.

B r i g n o n [3] antimon(III)-jodidot tartalmazó reagenssel csapta le a kinint. (Reagens: antimon(III)-oxid és antimon(III)-klorid sósavas oldata kálium-jodid hozzáadása után vízzel megfelelő térfogatra feltöltve.) A reagenssel az oldott kinint leccapta, a csapadékot az oldattól centrifugálással elválasztotta. A tiszta oldat meghatározott mennyiségéhez borkősavat adott a hidrolízis visszasszorítására, semlegesítette, kénsavval megsavanyítva kálium-jodát-oldatot adott hozzá, s a felszabadult jódot nátrium-tioszulfát mérőoldattal megtitrálta. A meghatározást több alkaloidára dolgozta ki. A leváló csapadék összetétele:  $2 SbJ_3$ .alkaloida.2 HJ.

Yuan-Yau Chou és Ju-Cheng Hsü [69] kálium-[tetraiodo-  
-kadmát]-oldattal csapták le a kinint. A csapadékot szárít-  
ték, a szüredékben a kadmiumion fölöslegét Komplexon III-  
-mérőoldattal titrálták Eriokróm-fekete-F indikátor mellett.

S a i t s e w [53] a kinin-klorid vizes oldatából  
M a r m e s -reagenssel (kálium-jodid-oldatban oldott  
kadmium-jodid) csapta le a kinint. A szüredék alikvot ré-  
széből megfelelő tompítás után 0,05 n Trilon-B oldattal  
(Komplexon II; etilén-diamin-tetraecetsav) titrálta meg  
a reagensfölsleg kadmiumtartalmát.

R o b e r t s o n [49] eljárást dolgozott ki a  
kinaalkaloidák meghatározására kettős tiocianátjuk levá-  
lasztása alapján. Eljárása azon az elven alapszik, hogy  
néhány alkaloida- köztük a kina alkaloidák - cink- vagy  
higanyó jelenlétében ammonium-rodaniddal csapadékot  
adnak. A kapott csapadékok összetett komplexsók. A cinchonin-  
például a következő összetételű csapadékot adja:



A kapott csapadék összetételét figyelembe véve lehetsé-  
gessé válik az oldatból az alkaloida által megkötött  
rodanidmennyiség alapján a kina alkaloidáknak drogokban  
és a kinakéregben való meghatározása.

C e r n a t e s c u és P o n i [7] ammonium-[tri-  
rodano-merkurát(II)]-t használt alkaloidák kimutatására.  
Ezen reagenssel halogenidok távollétében egén sor alkaloida  
kettős sók képez. A kimutatási eljárásra kvantitatív mérést



nem alapoztak.

S p a c u és I a n c u [58] térfogatos eljárást ajánlanak a brucin, a sztrichnin, a kinin és a cinchonin meghatározására. Az alkaloidákat sósavas oldatból vizes kálium-[hexarodano-kromát(III)] reagens-oldattal csapják le. A csapadékot szűrik, mossák, acetonban oldják, mérőlombikban ismert mennyiségű 0,1 n ezüst-nitrát-oldatot adnak hozzá, vízzel való feltöltés után a szüredék alikvot részében az ezüst-nitrát fölöslegét mérik klasszikus módszer szerint, 0,1 n ammonium-rodanid mérőoldattal. Másik módszerük [59] ugyancsak az alkaloidák kálium-[hexarodano-kromát(III)]-mal való lecsapásán alapszik. Kinin és cinchonin esetében  $2 \text{ H}_3[\text{Cr}(\text{SCN})_6] \cdot 3$  alkaloida észetételű csapadékot nyertek. Szűrés után a csapadékot acetonban oldották, és az oldatot Pulfrich-fotométerrel  $S_{57}$ -es szűrő mellett kolorimetrálták.

K r u y s s e [31] nitroprusszid-nátriummal nitroprusszidsóként választja le a kinint, majd a csapadékot súly szerint méri.

I o n e s c u [26] több alkaloidát választ le kálium-[tetrajodo-bizmutát(III)]-oldattal, köztük a kinint is. A csapadékot nátrium-hidroxiddal bontja, és az alkaloidát változatlanul visszanyerve méri.

B u d e s i n s k y és V a n i c k o v á [4] indirekt komplexometriás módszert dolgoztak ki a kinin

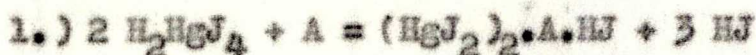


- és egyéb alkaloidák - meghatározására. Savanyu, (pH = 1,5-1,2) közegben 0,25 mólos kálium-[tetrajodo-bizmutát(III)]-oldattal csapták le az alkaloidákat. A reagens fölöslegének bizmuttartalmát Komplexon III-mérőoldattal határozták meg nátrium-acetátos puffer alkalmazása mellett. Módszerük gyógyszerészi szempontból annál inkább figyelemreméltó, mivel a meghatározást szalicilátok, citrátok, fenacetin és aszorbinsav jelenlétében is el lehet végezni. Másik módszerük szerint [5] a kinin-klorid komplexometriás titrálása még cinchonin-klorid és kinidin-szulfát jelenlétében is szelektíve elvégezhető. Aceton-benzol vagy aceton-toluolban oldott kinin-klorid acetonban oldott réz(II)-kloriddal nehezen oldódó sárgásbarna komplexet ad, melynek összetétele:  $(C_{20}H_{25}N_2O_2) \cdot CuCl_2 \cdot x CH_3COCH_3$ . A csapadékot szűrés és mosás után forró vízben oldják, az oldatban megfelelő ammóniás tompítás után a rézionokat Komplexon III-mérőoldattal murexid indikátor mellett mérik.

H e i k e l [25] a kina alkaloidákat Mayer-reagenssel csapja le, és a csapadékról leszűrt oldatban a fölös higanyt határozza meg.

I o n e s c u és S p i r e s c u [27] Mayer-Valzer reagenssel (10 g kálium-jodid és 15 g higany(II)-jodid 100 ml vízben oldva) csapják le a kinint. A csapadékot salétromsav-kénsav és kevés kálium-permanganát elegyében oldják, és a higanyt V o t o c e k - K a s p a r e k [68] szerint 0,1 n nátrium-klorid mérőoldattal titrálják.

M a r i c q módszere [35] azon alapszik, hogy az alkaloidát 0,025 n kálium-jodidot tartalmazó Mayer-Valzer reagenssel lecsapja, a csapadékot szűri, és a megsavanyított szűredékben a kálium-jodid fölöslegét potenciometriás módszerrel 0,005 n higany(II)-klorid-oldattal meghatározza. Az alkaloidák (A) a lecsapószerral a következőképpen reagálnak:



Röviden:



vagyis minden molekula alkaloidára egy molekula hidrogén-jodiddal (illetőleg kálium-jodiddal) lesz kevesebb a szűredékben. Ebből adódik a számítás.

Maricq ezen módszerére alapította meghatározását G a l l a i s [21]. Ő a reagens jodidfölszégét ezüst-ionokkal mérte.

### É r t é k e l é s.

A szerves savakkal, szervetlen savakkal, fém sókkal és nehézfémkomplexekkel történő leválasztásra alapított kina-alkaloida meghatározások között kevés a minden részletében pontosan átvizsgált módszer. A leválasztott alkaloidások, alkaloidakomplexek sok esetben eléggé viszoldékonyak. A levált csapadékok összetétele a koncentrá-

előviszonyoktól és egyéb, kellőképpen meg nem vizsgált külső behatásoktól (hőmérséklet, leválasztás módja, stb.) függ. Pontos összetételüket sokszor nem sikerült megállapítani, mivel időben sem állandóak.

A lecsapó reagensek feleslegének visszamérését, vagy az alkaloida által megkötött reagens mérését leggyakrabban kevésbé pontos eljárásokkal oldják meg, így az alkaloidameghatározások hibahatára az alkalmazott módszerek hibájával nő.

A gyakorlatban ritkén alkalmazott módszerek.

#### 4.) Leccsapás Reinecke-sóval.

C h r i s t e n s e n [9] a Reinecke-sót ajánlta alkaloida leccsapószerként. A Reinecke-sót, mely ammonium-[tetrarodano-diammin-kromát(III)]-képlete:  $[\text{Cr}(\text{NH}_3)_2(\text{SO}_3)_4]\text{NH}_4$  - sok szerző használta alkaloidák meghatározására.

D u q u e n o i s és F a l l e r [14] megállapították, hogy a Reinecke-só alifás és aromás aminokkal, sok heterociklusos bázissal és számos alkaloidával ad oldhatatlan vagy nehezen oldódó csapadékot. A reagenst felhasználták a kinin, kinidin, cinchonin és cinchonidin meghatározására. A meghatározás a leccsapószerrel leválasztott alkaloida-reineckát gravimetriás mérésével történt.

C o u p e c h o u x [12] 45 organikus bázis

reineckátját állította elő. Megállapította, hogy a legtöbb reineckát mikrokristályos, és képlete a következő:



Szerinte a kinin származéka nem jól definiált. Utal arra, hogy azon esetekben, ahol a bázis reineckáttá alakulásakor rován ion hasad le és meggy oldatba, ennek mérése alapján a bázis meghatározható.

B a n d e l i n [11] alkaloidák vizes oldatából szintén ammonium-[tetrarodano-diammin-kromát(III)]-mal csapta le kvantitativ az alkaloidákat. Az így kapott alkaloida-reineckátokat acetonban oldotta, az oldat színintenzitását kolorimetriásan mérte. Módszere 2-10 mg tiszta alkaloida (vagy só) gyors meghatározására alkalmas, de nem specifikus. Kvaterner ammoniumsók és egyes heterociklusos aminok szintén oldhatatlan reineckátokat képeznek. Szerző módszerével több alkaloida, így a kinin-szulfát, cinchonidin-szulfát, kinidin-szulfát és a cinchonin is meghatározható.

P o e t h k e , G e b e r t és M ü l l e r [43] különböző alkaloidák és szintetikus bázisok Reinecke-sóval történő lecsapásának feltételeit vizsgálták. Megállapították, hogy a keletkező csapadékok összetétele az oldat savkoncentrációjától függ. Megfelelően savanyu oldatban minden esetben di-reineckátokat kaptak. Monoreineckátot tisztán csak a kinin, kinidin, cinchonin és spartein adott.

P o d e s z e w s k i [42] szintén Reinecke-sóval határozott meg alkaloidákat. A csapadékleválasztást normál

hőfokon, 2 csepp kénsavval megsavanyított oldatból fölös Reinecke-sóval végezte. A csapadék szűrése és mosása után a szüredékben a reagens fölöslegét nátrium-hidroxiddal melegítve elbontotta, és a reakcióelegy rodanidtartalmát Volhard szerint megtitrálta.

**P o z o** [44;45] galenikus készítményekben határozott meg alkaloidákat Reinecke-sóval történő lecsapással. Kinin esetében a leválasztást savanyu oldatból végezte. A csapadékot centrifugálta, a folyadéktól elválasztotta, vízzel többszörösen kimosta, és az alkaloida-reineckátot nátrium-hidroxid hozzáadásával melegítve elbontotta; Króm(III)-hidroxid keletkezett és az alkaloidabázist változatlanul visszanyerte. Megfelelő kezelés után az alkaloidát meghatározta.

A kina alkaloidák lecsapásos módszerrel történő meghatározásai közül a Reinecke-sóval történő meghatározások területe a leginkább feldolgozott. Ez indokolta az ilyen meghatározások külön csoportban való tárgyalását. Ha az alkaloidameghatározás a reineckátok gravimetriás mérésével történik, a módszer a számítottól 1 %-on belüli eltéréssel jól reprodukálható eredményeket ad. Hátrányai a következők:

1.) A reagensoldat nem állandó, minden meghatározásnál frissen kell elkészíteni.

2.) Az alkaloidákat legtöbbször meghatározott hőmérsékleti határok között kell lecsapni; alacsony hőmérsékleten

az alkaloida-reineckátok nem jól definiált származékként csapódnak le, magas hőmérsékleten (70 fok fölött) vizes oldatban elbomlanak.

3.) A leválasztott csapadékok 6-24 óra állás után szűrhetők.

4.) Az alkaloida-reineckát csapadékok kvantitatíve csak jégűtés mellett válnak le.

5.) A különböző reineckátok kimosására, az egyes oldószerekben való oldhatóságuk különbözősége miatt, más és más összetételű mosófolyadékot kell használni.

6.) A gravimetriás mérés hosszadalmas, időigényes.

7.) A csapadékok vizes oldatban való bomlókonysága miatt a szárítást először alacsonyabb, később magasabb hőfokon kell elvégezni. Egyes esetekben szobahőmérsékleten húszmosabb időn át, kéncsavas exsikkátorban való szárítást ajánlanak.

8.) Ha az alkaloida-reineckátokat nem gravimetriáson mérjük, a mérések hibahatára az alkalmazott módszerek hibájával nő.

5.) Leccsapás kálium-tetrazodano-merkurát(II)-  
reagenssel.

Rosenheim és Cohn [51] a gyenge savak fémekkel alkotott komplexóit tanulmányozták. Megállapították, hogy a higany(II)-rodanid a tanulmányozott gyenge savakkal három típusú komplexet képezhet. Ezek

közül az  $R_1[Hg(SCN)_3]$  képletnek megfelelő kettős rodanid vízben nehezen oldódik, az  $R_2[Hg(SCN)_4]$  képletnek megfelelő kettős rodanid sói viszont vízben jól oldódnak. Mindkét csoportba tartozó vegyületek jól kristályosíthatók, és a  $[Hg(SCN)_3]^-$  illetve a  $[Hg(SCN)_4]^{2-}$  komplex anion származékainak foghatók fel. Szerzők a kálium-[tettrarodano-merkurát(II)] képletét  $K_2[Hg(SCN)_4]$ -nek adták meg. A komplexsót tiszta kristályok formájában előállították és közölték a vegyület vízben és alkoholban való oldékonyságát.

G r o s s m a n n [22] higany(I)-rodanid és kálium-rodanidból állított elő kálium-[tettrarodano-merkurát(II)]-t. Megállapította, hogy hig oldatban, elegendő sok kálium-rodanid alkalmazásánál praktikusán csak tettrarodanid képződik, és a komplexsó csak egy higanyt tartalmaz.

S h e r r i l l és S k o w r o n s k i [57] többféle módszerrel mérték a komplexsó összetételét. A kálium-[tettrarodano-merkurát(II)] képletét  $K_2[Hg(SCN)_4]$ -nek találták. Megállapították a komplex stabilitási állandóját, ez alapján a kálium-[tettrarodano-merkurát(II)] az igen stabil komplexek sorába tartozik.

I n o u e vizsgálatai szerint [28] a higany(II)-rodanid és az egy illetve a kétvegyértékű fémek rodanidjainak keveréke  $[Hg(SCN)_4]^{2-}$  komplex aniont tartalmaz.

M a s o n és F o r g e n g [37] kutatásai bebizonyították, hogy egy kálium-rodanid-higany(II)-



-rodanid-víz rendszerben szobahőmérsékleten két vegyület lehetséges: kálium-[trirodano-merkurát(II)] és kálium-[tetrorodano-merkurát(II)]. Az első tüss alakban, a második tábla alakban kristályosítható.

S p a c u és P o p p e r [60] refraktometriás méréssel bizonyították a higany(II)-klorid-kálium-rodanid rendszerből keletkező kálium-[tetrorodano-merkurát(II)] létezését valamint azt, hogy a vegyület nem kettős só. Viszont S h á n o v és S s a n a d s e [56] a  $\text{Hg}(\text{SCN})_2 \cdot \text{KSCN}$  és a  $\text{Hg}(\text{SCN})_2 \cdot \text{NH}_4\text{SCN}$  vegyületek kristálystruktúrájának újabb röntgenográfias mérése alapján azokat kettős sóknak kellene tekintenünk.

A kálium-[tetrorodano-merkurát(II)] az analitikában ritkán alkalmazott reagens. Az anorganikus minőségi analízisben sokszor előnyösen felhasználható egyes fémionok kimutatására, egyéb reakciókat zavaró fémionok jelenléte esetén is. Így alkalmazzák a réz, kadmium, kobalt és cink kimutatására. A reagens alkalmazása lehetővé teszi, hogy bizonyos ionokat megfelelő körülmények között nagy érzékenységgel tudjunk kimutatni, például a higany- és rózionokat mikrométerben. Azonban a kálium-[tetrorodano-merkurát(II)]-nek azon tulajdonsága, hogy fémekkel kettős rodanidok képzésére hajlamos, nem csak kvalitatív jellegű reakciókra használható fel, hanem a különböző fémek kvantitatív: gravimetriás, titrimetriás, kolorimetriás, spektrofotometriás mérésére, amperometriás, sőt újabban radiometriás titrálására is.

As V. Magyar Gyógyszerkönyv kismennyiségű cink jodometriás meghatározásához hivatalos reagensként szintén felveszi.

Több szerző használta a reagenst organikus analízis céljaira.

R o s e n t h a l e r [52] alkaloida lecsapószerként ajánlja a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-t.

G r o s s m a n n és H ü n s e l e r [23] piridin, kinolin, anilin és fenilhidrazin higany(II)-rodaniddal képezett komplexeit állították elő. Ezek közül a kinolin kétféle komplexet képez kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel, melyek összetétele kísérleteik szerint:

$\text{Hg}(\text{SCN})_2 \cdot \text{C}_9\text{H}_7\text{N}$  illetve  $\text{Hg}(\text{SCN})_2 \cdot 2 \text{C}_9\text{H}_7\text{N} \cdot \text{SCN}$ . Az előbbi szintelen kristályos anyag, utóbbi prizmás tükből kristályosodó vegyület.

C i h á k o v á és Z y k a [10] organikus bázisok amperometriás titrálására kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-t használt. Módszerükkel a cinchonint is sikerült meghatározniok.

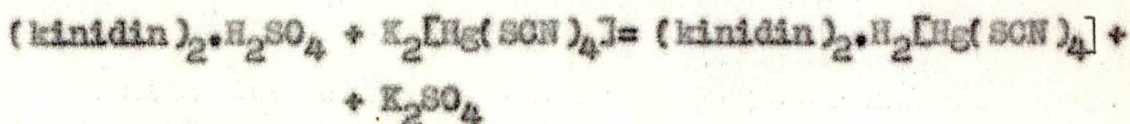
K ő s z e g i és S a l g ó [30] a kinolin kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] reakciójára alapítva titrimetriás módszert dolgozott ki a kinolin mennyiségi meghatározására.

S a l g ó [54] az adrenalin új színreakcióját dolgozta ki kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel, melyre később munkatársaival fotometriás meghatározást is alapított.

K ó s z e g i és S a l g ó [29] vizsgálatai szerint a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] egész sor alkaloidával, nitrogéntartalmu bázissal, primer, szekunder, terciér aminokkal, stb. csapadékot ad. A keletkező csapadékok szűrhetőségét, a reagens felöslegében, vízben, alkoholban és éterben való oldhatóságát is leírták. A kina-alkaloidákra vonatkozólag szűrhetőség szempontjából az alábbi adatokat közölték: a kinin, kinidin, cinchonin és cinchonidin dus fehér színű, jól szűrhető csapadékot ad kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel. Vizsgálataik alapján lehetségesnek tartották az e csoportba tartozó alkaloidák kvantitatív meghatározását is a reagens felhasználásával, sőt ezen az alapon kidolgozták a sztrichnin-nitrát és a kinidin-szulfát tórfogatos meghatározását.

A kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldatot 0,05 n koncentrációban alkalmazták. Ennek előállításához 39 g kálium-rodanidot 200 g vízben oldottak, s ezzel az oldattal 21,6 g higany(II)-oxidot péppé dörzsöltek. A pépet 1000 ml-es mérőhengerbe mosták át, és állandó kevergetés közben addig adtak hozzá hig salétromsavat, míg a higany(II)-oxid majdnem tökéletesen feloldódott, majd az oldatot vízzel 1000 ml-re hígították. A salétromsavas oldás közben lakmuspapírral ellenőrizték, hogy az oldat kémhatása enyhén lúgos maradjon. A törzsoldatból 0,05 n ezüst-nitrát mérőoldattal való beállítással készítették el az 0,05 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldatot.

A kálium-tetrorodano-merkurát(II)-ben jelenlévő négy rodán közül csak két rodán titrálható, azaz a teljes rodántartalom fele. A kinidin-szulfát a reagenssel történő lecsapásánál a következőképpen reagál:



1 mol alkaloida tehát megfelel 1 titrálható rodánnak.

1 ml 0,05 n kálium-tetrorodano-merkurát(II)-oldat 0,019562 g kinidin-szulfát = 2. vizet jelez.

A csapadék elszűrésénél úgy jártak el, hogy a kinidin-tetrorodano-merkurát(II)-t megfelelő előkészítés után sósav és etilalkohol hozzáadásával oldották, majd az oldatból a higanyt higany(II)-szulfid alakjában csapták le és mérték. A rodántartalmat a csapadék kálium-hidroxidos bontása a keletkezett csapadék szűrése után a szüredékben Volhard szerint határozták meg. A kapott analíziseredmények a kinidin-szulfát és kálium-tetrorodano-merkurát(II)-re felírt reakcióképlet alapján számolt csapadékösszetett igazolták.

A kinidin-szulfát meghatározása az alábbi részletes előírat szerint történt: adott mennyiségű alkaloidasót 50 ml-es mérőlombikban 20 ml vízben melegítve oldottak. A lehűtött oldatból a kinidinbázist 0,05 n kálium-tetrorodano-merkurát(II) mérőoldat felölslegével lecsapták. A reakcióelegyet 50 ml-re kiegészítették. A leválasztott csapadékot szűrték, a szüredék feléhez meghatározott

mennyiségű 0,05 n ezüst-nitrát-oldatot adtak, salétromsavval megsavanyították, és az ezüst-nitrát fölöslegét Volhard szerint 0,05 n ammonium-rodanid mérőoldattal visszatitrálták.

A módszerrel kapott kinidinmeghatározás eredményei a Ph.Hg.IV. acidimetriás meghatározásával kapott eredményekkel jól egyeztek.

### C é l k i t ű z é s.

Kőszegi és Salgó kinidinmeghatározási eredményeit figyelembe véve érdemesnek látszott a kvantitatív vizsgálatokat a kininre, a cinchoninre és a cinchonidinre is kiterjeszteni. Mivel azonban módszerük egyszerű átvétele alapján a három kina-alkaloida meghatározása nem volt keresztülvihető, meg kellett állapítanom a kálium-tetra-rodano-merkurát(II)-vel való kvantitatív alkaloida-leválás optimális körülményeit, vagyis a hőmérséklet, a reakcióközeg savassága, a mechanikus behatások és a leválasztás és szűrés között eltelt idő befolyását a keletkező csapadékok kristályszerkezetére és összetételére.

Céлом volt továbbá, hogy lehetőleg kicsiny, 0,10-0,30 g-os alkaloida (só) mennyiségekből kiindulva a kvantitatív meghatározás szempontjából legkedvezőbb eredményeket adó lecsapószer mennyiségét kiválasszam, és a meghatározást három mérőoldat helyett kettővel kivitelezhetővé tegyem.

Kísérleti rész.

A 0,1 n kálium-[tetraarodano-merkurát(II)]-mérőoldat  
készítése.

A mérőoldatot K ö s z e g i - S a l g ó szerint [29] készítettem el. Az elkészített törzsoldatot 24 órán át állni hagytam, szűrőpapíron leszűrtem. 20,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát-oldat, 100 ml víz 10 ml 10%-os salétromsavval megsavanyított oldatát 1 ml vas(III)-ammónium-szulfát indikátor hozzáadása után a leszűrt törzsoldattal megtitráltam. A törzsoldatot a fogyott kálium-[tetraarodano-merkurát(II)]-oldat milliliterszámát alapul véve ötvenszeres vízmennyiséggel hígítottam. Az így kapott mérőoldat megközelítőleg 0,1 n. A pontos mérőoldatfaktort a fenti titráláshoz hasonlóan 0,1 n ezüst-nitrátra Volhard szerinti titrálással történő beállítással állapítottam meg.

A mérőoldat alkáliszegény üvegben, sötét helyen el-  
tartva körülbelül egy hónapig tartja titerét. Ekkor a  
kiválott és ledüledett savarosodásról az oldatot le kell  
szűrni, és újból be kell faktorozni.

Az időfaktor befolyása a csapadék szűrhetőségére.

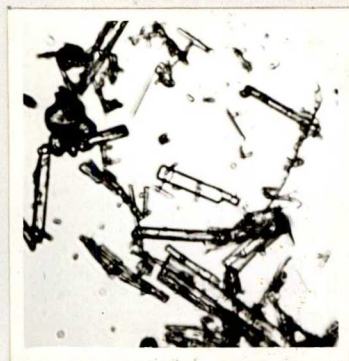
Az alkaloida bázisok (sók) vizes-savas oldatából  
kálium-[tetraarodano-merkurát(II)] hozzáadására az alkaloida-  
-[tetraarodano-merkurát(II)] először fehér savarosodás,  
majd összeálló amorf csapadék formájában vált le. A csa-

padók amorf szerkezete mikroszkóp alatt jól kivehető. (1. ábra) A csapadék kristályosodása leválasztás után azonnal megindul. A folyamatot 2-3 óra elteltével kivett próbában mikroszkóp alatt megfigyelve, a csapadék már fő részben kristályos szerkezetű, türalaku halmazokból álló képződményt mutat. A kristályosodás 5-6 óra múlva válik teljessé. (2. ábra)



1. ábra

A kinin-[tetrarodano-  
-merkurát(II)] csapadék  
mikroszkópos képe levá-  
lasztás után.



2. ábra

Kialakult kinin-[tetrarodano-  
-merkurát(II)] kristályok 6  
óra múlva.

Teljes kristályosodás előtt,  
rögtön vagy kevéssel a leválasz-  
tás után kvantitatív alkaloida-  
mérést végezve - nyilván a nem  
megfelelő szűrhetőség követke-  
ztében - nem kaptam kielégítő  
eredményt.

Optimális savkoncentráció kiválasztása.

Igen lényegesen befolyásolja a reagenssel történő leválasztást és a csapadék minőségét az oldat savassága. Minél savanyúbb a közeg, a csapadék annál jobban oldódik, mindinkább összetapadóbbá válik. Kísérletileg megnövelt extrém nagy savkoncentráció esetén a csapadék nagy része le sem válik, átmeneti savarosodás lép fel, s a keletkező minimális csapadék ragacssá válva a lombik falához tapad. Ha az oldat nem eléggé savanyú, az alkaloida nem válik le teljes mértékben, vagy nem lesz állandó összetételű, s a kvantitatív meghatározások eredményei sem megfelelőek. A kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel történő meghatározásnál kapott eredmények a pH-tól való ilyen nagymértékű függés következtében még a bemért anyagmennyiség nagyságától függően is kis mértékben ingadoznak. Ezen ingadozás a cinchonin és cinchonidin esetében a bemért anyagmennyiség nagyságához mérten kísérletek alapján megadott növekvő savmennyiség hozzáadásával kompenzálható.

A z o p t i m á l i s s a v k o n c e n t r á c i ó  
a n y a g o n k é n t k ü l ö n b ö s ő .

Mechanikai behatások befolyása a csapadék szűrhetőségére.

Az alkaloidák leválasztását célszerűen 100 ml-es mérőlombikban végeztem. Leválasztás közben az alkaloidos oldatot tartalmazó lombikot körkörösén mozgatni kell, hogy



a csapadék átkristályosodása mielőbb meginduljon. Tul-  
erélyes rázogatózás kerülendő, mivel így a leváló és még  
amorf csapadékrészek csemókká állanak össze.

A lecsapószer mennyisége, oldhatóság, hőmérséklet befolyása.

Kísérleteim szerint az alkaloi-  
dák teljes leválasztásához az  
alkaloidára számolt reagensnek  
kétszeres, háromszoros, egyes ese-  
tekben ennél nagyobb feleslege  
szükséges. A kapott csapadék hideg vízben rosszul  
oldódik, forró vízben, etilalkoholban, éterben jól. A hő-  
mérséklet emelése tehát a csapadék oldékonyságát megnöveli.  
A folyadékban a csapadék átkristályosodása közben szoba-  
hőmérséklet alá történő hűtése nem gyakorolt lényeges be-  
folyást a kvantitatív meghatározás eredményeire. A meg-  
határozás eltérően a Reinecke-  
sóval történő alkaloida meghatá-  
rozásoktól szobahőmérsékleten  
(20 fokon) keresztül vihető.

Leválasztás után a reagens fölöslegének rodéntartalmát  
a csapadékról leszűrt oldat alikvot részében Volhard sze-  
rint határoztam meg. A meghatározást tehát csak olyan al-  
kaloidásokra lehet alkalmazni melyek halogén ionokat és  
ezüst-ionnal csapadékot képező anionokat nem tartalmaznak.  
Így a kininnek kénsavas, savanyú kénsavas sóját határoztam  
meg, a cinchonin és cinchonidinnél pedig a tiszta bázisokat  
alkalmaztam.

### Ellenőrző mérések.

A kinin-szulfát és a kinin-diszulfát összehasonlító, ellenőrző méréseit az V. Magyar Gyógyszerkönyvben leírt módszerek szerint végezték. Az alkaloidtartalmat a kinin-szulfát, a cinchonin és a cinchonidin esetében nem-vizes közegben végzett titrálással is ellenőrizték.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyv a kininsók meghatározására Schulek és Szeghő [55] rövidített alkaloida kirázást követő súlymérési módszerét is előírja azsal a módosítással, hogy az alkaloidák felszabadítására R-ammónia-oldat helyett R-nátrium-hidroxidot használnak. A módszer lényege az, hogy a kismennyiségű vízben, esetleg sav hozzáadásával oldott alkaloidasóból nátrium-hidroxiddal az alkaloidabázist felszabadítjuk, kloroformmal kirázzuk. A reakcióelegy víztartalmát vízmentes nátrium-szulfáttal megkötjük, és a kloroformos oldatot szirtalanított vattapamaton száraz, horssakóval együtt lemezt Erlenmeyer-lombikba szűrjük. A kloroform szmét ledessztiláljuk, a maradék kloroformot vízfürdőn teljesen elűszük. A lombikot az alkaloidával együtt 2 órán át 110 fokon szárítjuk, kihűlni hagyjuk, és súlyát megállapítjuk.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyvnek ezt a hivatalos alkaloida-meghatározási módszerét pontossága és reprodukálhatósága miatt választottam ellenőrző mérések elvégzéséhez. A kinin bázis súly szerinti mérése azért célszerűbb, mert acidimetriás bázismérésnél kinin esetében az indikátor átcsapása Schulek-Szeghő megállapítása szerint bizonytalan.

Az alkaloidabázisok súly szerinti mérése igen elter-



jeét gyakorlati módszerre vált. Kisebb eltérésekkel néhány újabb külföldi gyógyszerkönyv is hivatalos módszerként vette fel, így a XVI. Amerikai (1960), a IX. Brit (1958), és a IX. Osztrák (1960) Gyógyszerkönyv.

A kinin-szulfát és a kinin-diszulfát kénsavtartalom alapján történő meghatározását is előírja az V. Magyar Gyógyszerkönyv. Hasonlóképpen kisebb módosításokkal többek között a IX. Szovjet (1961), az V. Svájci (1953) és a IX. Osztrák (1960) Gyógyszerkönyv is felveszi a módszert.

Az V. Magyar Gyógyszerkönyv Baeghő előírata szerint [64] kiszorításos titrálással határoztatja meg a kénsavas sók kénsavtartalmát. Adott mennyiségű, analitikai pontossággal mért készítményt 50 ml frissen kiforralt meleg vízben oldat. Kibúléás után 10 ml kloroformot adat a reakcióelegyhez és savasságát fenolftalein-indikátor mellett 0,1 n nátriumhidroxid mérőoldattal megtitráltatja.

A két ellenőrző mérés, az alkaloidabázis és a savkomponens meghatározása mellett célszerűnek látszott az alkaloidtartalmat még egy megbízható titrimetriás módszerrel is ellenőrizni. Így a kinin-szulfát, a cinchonin és a cinchonidinél nemvízes közegben is végeztem összehasonlító meghatározásokat.

R i n k, L u x és R i e n h o f e r [48] vizsgálatai azt mutatták, hogy a kinin-szulfát ecetsavas közegben perklórsavval közvetlenül is titrálható vizuális végpontjelzés mellett, ha a közeg 5,7 % ecetsavanhidridet tartalmaz. Az ecetsavanhidrid tartalom ugyanis az ekvivalenciapontban fellépő potenciálugrást jelentősen meg-

javítja, így az indikátorátcsapás élessége vizuális végpontészlelést is lehetővé tesz. Az ekvivalenciapont közelében azonban elővigyázatosan kell titrálni, mivel a potenciálbeállítás csak lassan következik be. Indikátorként 0,5 %-os ecetsavas brillantszöld-oldatot ajánlanak. A kinin-szulfát meghatározása a következő előírat szerint történt:

A meghatározáshoz analitikai pontossággal 0,30 g készítményt mértem le. Az anyagot 20 ml 5,7 % ecetsavanhidridet tartalmazó, 2 csepp 0,5 %-os ecetsavas brillantszöld oldat mellett 0,1 n ecetsavas perklórsavval semlegesített abszolút ecetsavban oldottam, és 0,1 n ecetsavas perklórsavoldattal zöld szinből sárga színátcsapásig titráltam.

1 ml 0,1 n ecetsavas perklórsav mérőoldat 26,098 mg (lg 41660) kinin-szulfát=2.vízet ( $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2 H_2O$ ) jelez.

A cinchonin- és a cinchonidin-bázist ecetsavas közegben 0,1 n ecetsavas perklórsavval titráltam az alábbiak szerint:

A meghatározáshoz 0,20 g készítményt mértem le analitikai pontossággal. Az anyagot 20 ml 2 csepp 0,5 %-os ecetsavas gencianibolya indikátor mellett 0,1 n ecetsavas perklórsavval semlegesített abszolút ecetsavban oldottam, és 0,1 n ecetsavas perklórsavoldattal kékeszöld színig titráltam. A titrálás végén cinchonin-perklorát ill. cinchonidin-perklorát csapadék vált ki az oldószerből, de ez az indikátor színátcsapását nem zavarta.

1 ml 0,1 n ecetsavas perklórsav mérőoldat 14,719 mg (lg 16788) cinchonin ill. cinchonidinbázist ( $C_{19}H_{22}N_2O$ )

jelez.

A nemvizes közegben végzett meghatározásokkal pontos, jól reprodukálható, a kinin-szulfátnál az összes alkaloida-meghatározással egyező eredményeket kaptam. (1.sz. táblázat.)

Az alkaloida-[tetra-rodano-merkurát(II)] csapadékok  
elemzése.

Az alkaloidabázisok illetve sók és a kálium-[tetra-rodano-merkurát(II)] között lejátszódó reakció lefutásának felderítése végett szükséges volt a levált csapadékok analízise. A kinin-szulfátból levált csapadék teljes analízisét elvégeztem, a kinin-diszulfátnál, a cinchoninél és a cinchonidinnél leválasztott csapadékból pedig a higany- és kéntartalmat határoztam meg. A szén, nitrogén és a hidrogén meghatározását a Szegedi József Attila Tudományegyetem Szerves Kémiai Intézetében végezték, melyért ezúton mondok köszönetet. A higany és a kén meghatározására az alábbi módszereket alkalmaztam:

A leszűrt csapadékokat etilalkoholból háromszor átkristályosítottam, exsikkátorban, kénsav fölött szobahőmérsékleten szárítottam, elporítottam és szitálással homogenizáltam.

A higany meghatározása.

Az előkészített anyagból analitikai pontossággal 0,30 g-ot mértem le, és 5 ml etilalkohollal 250 ml-es

szélesszáju Erlenneyer-lombikba mostam. A lombikot az anyag teljes oldódásáig vízfürdőn melegítettem. Hűtés után 10 ml legteljesebb sósavat adtam az oldathoz, majd térfogatát kiforralt és lehűtött desztillált vízzel 100 ml-re kiegészítettem. A folyadékban 2 g ammonium-kloridot oldottam. A lombik szájába laza vattapamagot helyeztem, és üvegcsövön át lassu ütemben Kipp-készülékben fejlesztett, vízzel mosott hidrogén-szulfid-gázt vezettem az oldatba. A csapadék leülepedése után (15-60 perc) a csapadékos folyadékot felkavartam és még addig vezettem bele hidrogén-szulfid-gázt, míg a csapadék fekete lett és a folyadék feltisztult. A csapadékot ismét felkavartam, a gázbevezető csövet néhány csepp sósavval megsavanyított hidrogén-szulfidos vízzel visszaöblítettem, s a lombikot jólzáró gumidugóval elzárva egy éjszakán át állni hagytam. A higany(II)-szulfid csapadékot előkészített G<sub>4</sub>-es jelzésű üvegsűrőre gyűjtöttem, 25 ml 4,5 %-os sósavval, majd 25 ml forró vízzel apróbb részletekben mostam. A leszívott csapadékot 110 fokon 2 órán át szárításkamrában szárítottam, és súlyát mértem. Ez a meghatározási módszer lényegében T o m b o r, S c h u l e k és B o l d i z s á r [15] eljárását követi.

A módszer alkalmazhatóságát a kinin-szulfátnál a vizsgálendő anyag 0,30 g-os mennyiségének C a r i u s -bomba-csőben 250 fokon 5 ml 1,54 Bé fokos füstölő salétromsavval 3 órán át történő elroncsolásával, és a képződött higany(II)-nitrátnek V o l h a r d szerinti [16] lugos közegben

higany(II)-szulfid alakban történő meghatározásával ellenőriztem. A két módszerrel kapott meghatározások eredménye egyezett. (2.sz. táblázat.)

#### A kén meghatározása:

A meghatározás önszáró Berthelot - Mahler rendszerű kaloriméterbombában Schulek és Clauder szerint [18] történt. A bomba platinatégelyébe 0,20 g anyagot mértem be, a bemért anyaghoz annyi kénmentes paraffinolajat adtam, hogy a tégelyben lévő összes anyag súlya 0,70 - 0,80 g legyen. (kb. 10 csepp.) A bombába nyúló két elektródot 0,1 mm vastag vasdróttal kötöttem össze. A kifeszített drótszál közepére 3-5 cm hosszú pamutfonalat kötöttem, melynek végét a paraffinolajba merítettem. A bomba ajába 10 ml 3 %-os szulfátmentes hidrogén-peroxidot öntöttem, és a fedelet a bombára csavartam. Ezután a bombát a szepeken keresztül oxigéngázzal 3 percig történő átáramoltatással átöblítettem, majd a szelepet elzárva, a bombában az oxigénnyomást 25 atmoszférára növeltem. A szelepszapka felhelyezése után a szorítócsapokat elektromos vezetékkel kötöttem össze, és a bombát egy nagyobb fazékba állítottam. A fazekat addig töltöttem vízzel, hogy a bombát éppen ellepje, de a szelepek a vízből kiálljanak. A begyújtást egy körülbelül 150 Wattos csusszó ellenállást kösbeiktatva hálózati árammal végeztem. A robbanás után 5 perc múlva a kihűlt bombát a vízből kimentve, megtöröl-

tem és tartalmát alaposan összerántam. A teljes elnyelődés biztosítására a bombát egy órára félretettem.

Ezután a kivezető szelephez gumicső segítségével egy mosópalackot kötöttem, mely 1-2 csepp sósavval megsavanyított bárium-klorid-oldatot tartalmazott. A szelep óvatos megnyitása után az átbuberékoló gázok csapadékkiválást nem idéztek elő, tehát a bombában az elnyelődés teljes volt. A bombafej lecsavarása után a fejet és a szelepjáratokat vízzel leöblítettem, a mosóvizet az elnyelőtő folyadékkal egyesítettem és kis szűrőpapíron a folyadékot egy 200 ml-es főzőpohárba szűrtem. Az oldatot vízfürdőn kb. 5 ml-re bepároltam, a kivált higany(II)-oxidot szűrőpapíron leszűrtem és kevés vízzel ötször átmostam. A mosóvízzel egybesszűrt oldathoz 1 g ammonium-kloridot és kevés sósavat adtam, és vízfürdőn szárazra pároltam. A bepárlást néhány ml 1:1 hígítású sósavval megismételtem. A maradékot 5 ml normál sósavat tartalmazó vízzel oldottam és megsűrtem, 0,25 g hidroxilamin-hidrogén-kloridot adtam hozzá (vas(III)-ion redukálása!) és térfogatát 100 ml-re kiegészítettem.

A szulfát ionokat **W i n k l e r** korrekciós módszerével [17] bárium-kloridos lecsapás után bárium-szulfát alakban mértem.

Ezzel a módszerrel kapott eredményeket a kinin-szulfát esetében a csapadék rodántartalmának közvetlen mérésével is összehasonlítottam.



Analitikai pontossággal 0,20 g anyagot mértem le, és 5 ml etilalkohollal 100 ml-es Erlenmeyer-lombikba mostam, vízfürdőn melegítéssel oldottam. Az oldatot forró vízzel 50 ml-re felhígítottam, 10 ml 5 %-os nátrium-hidroxidot adtam hozzá. A lombikot vízfürdőn 5 percig melegítettem. A kivált csapadékot kis szűrőpapíron forrón szűrtem, és forró vízzel rodanidmentesre mostam. A szűredéket 1 csepp metilnaranccs indikátor hozzáadása mellett 20 %-os salétromsavval semlegesítettem, és híg salétromsavval gyengén megsavanyítottam. Vízzel 100 ml-re kiegészítettem és kevergetés közben hidegen 9 ml 0,1 n ezüst-nitráttal lecsaptam a rodanidot. Kevergetésre a csapadék pelyhekké állt össze. Két órai állás után a csapadékot előkészített G<sub>4</sub>-es üvegszűrőre gyűjtöttem, desztillált vízzel addig mostam, míg a szűredék ezüst-ionra történő sósavas kémelelésnél változatlan maradt. Alapos leszívás után a csapadékot 130 fokon 2 órán át szárítottam és mértem. A módszerrel kapott eredmények jól egyeztek a bárium-szulfát alakban végzett kénmeghatározás rodánra átszámolt eredményével. (2.sz.táblázat.)

A szén-, hidrogén-, nitrogén-, higany- és kénmeghatározás eredményei alapján a kálium-[tetRARodano-merkurát(II)] és az alkaloidasók, illetve a savval oldott alkaloidabázisok között az alábbi reakció játszódik le:



A kálium-[tetRARodano-merkurát(II)] rodántartalmának

csak a fele titrálható:



Tehát 1 alkaloida 1 titrálható rodánnal egyenértékű.

a.) A kinin-szulfát meghatározása.

A kinin-szulfátra vonatkozó vizsgálatokat a kereskedelemben beszerezhető Ph.Hg.V. minőségű anyaggal végeztem. A készítmény forgatóképességét  $-17,9$  foknak találtam. Gyógyszerkönyvi teljes vizsgálat után tisztasága is megfelelőnek bizonyult.

A kinin-szulfát hideg vízben eléggé rosszul oldódik, (1 sulyrész 800 sulyrész vízben), forró vízben oldhatósága megnő (1 sulyrész 25 sulyrész forró vízben). Ha az alkaloidasót lehetőség szerint nagy térfogatú vízben forrón feloldottam, lehűlés után a só csak erőlyes rázogatóásra vált ki. Ilyen értelemben a kapott oldat instabil, tuhított oldatnak tekinthető.

A meghatározáshoz  $0,20$  g körüli kinin-szulfát mennyiséget mértem le  $100$  ml-es mérőlombikba. Mivel az anyag eléggé tapadós, és hideg víz rosszul oldja, először egy durvább mérést végeztem kézimérleggel, s az anyagot celluloidkártyáról kb.  $4$  cm átmérőjű portölcséren át szórtam a letárált mérőlombikba. A bemért anyaghoz  $60$  ml forró vizet és mikrobürettából  $0,40$  ml  $0,1$  n kénsavat adtam. A mérőlombikot vízfürdőn addig melegi-

tettem, míg az anyag teljesen feloldódott. Hűtés után 20,00 ml 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldattal lecsaptam az alkaloidát. A lombik tartalmát az edény körkörös forgatásával összekevertem. A reakcióelegyet 6 órán át szobahőmérsékleten sötét helyen állni hagytam, miközben időnként a csapadékot a lombik körkörös mozgatásával felkevertem. A lombikot desztillált vízzel jellegig feltöltöttem és a csapadékot Macherey-Nagel 640 dd jelzésű 11 cm átmérőjű szűrőpapíron leszűrtem. A szüredék első 10 ml-ét elöntöttem. A szüredékből 50,00 ml-t titráló lombikba pipettáztam, 50 ml vizet adtam hozzá és 10 ml 10 %-os salétromsavat. 20,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát hozzáadása után az ezüst-nitrát feleslegét 1 ml vas(III)-ammónium-szulfát indikátor hozzáadása mellett 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldattal visszatitráltam.

1 ml 0,1 n  $K_2[Hg(SCN)_4]$  mérőoldat 59,1465 mg (lg 59269)  
kinin-szulfát=2.vízet  $[(C_{20}H_{24}O_2N_2)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2 H_2O]$  jelez.

A számítást az alábbi képlet alapján végeztem:

$$\% = \frac{a - [(b - c) \cdot 2] \cdot F}{\text{benórás mg}} \cdot 100$$

ahol a = a lecsapáshoz alkalmazott 0,1 n  $K_2[Hg(SCN)_4]$  ml  
b = 0,1 n  $AgNO_3$  ml  
c = visszatitrálásra fogyott 0,1 n  $K_2[Hg(SCN)_4]$  ml  
F = anyagfaktor mg.

Az ellenőrző méréseket a Ph.Hg.V.117. "Chininum sulfuricum" cikkelyének o.) pontja alapján (összes alkaloida)

és p.) pontja (kénsav) alapján végeztem. A kininsulfát alkaloidtartalmát nemvizes közegben R i n k és munkatársai szerint [48] 0,1 n perklórsavval, brillantsöld indikátor alkalmazása mellett is megtittráltam. Az eredményeket az 1. számú táblázat mutatja.

1. táblázat

Meghatározás $K_2Hg(SCN)_4$ -vel				Összalkaloida meghatározás			Kénssavneghatározás			Nemvizes titrálás		
Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Hité- rés %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %
1. 202,6	202,00	99,70	-0,21	151,3	150,85	99,70	400,5	400,8	100,08	301,6	300,8	99,73
2. 200,4	199,64	99,62	-0,29	149,6	149,1	99,67	401,3	402,7	100,35	308,7	308,8	100,03
3. 204,7	203,55	99,44	-0,47	149,9	149,96	100,04	408,9	409,7	100,2	303,4	303,25	99,95
4. 194,4	193,37	99,47	-0,44	150,1	150,18	100,05						
5. 197,5	197,94	100,22	+0,31	151,4	151,55	100,10						
6. 206,8	207,44	100,31	+0,40	Középérték:		<u>99,91</u>	Középérték:		<u>100,21</u>	Középérték:		<u>99,90</u>

Megjegyzés: A táblázat "Hitérés" rovatának értékeit a Ph.Hg.V. összes alkaloidameghatározás középértékéhez viszonyítottam. A "Talált mg" és "Talált %" értékek kinin-szulfát=2.vízet  $[C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2 H_2O]$  jelentenek.

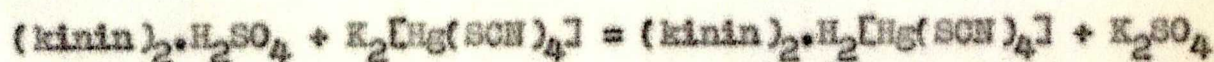
A kinin-szulfát és a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] között végbemenő reakció eredményeképpen létrejött csapadék elemzési adatait és a  $(\text{kinin}\cdot\text{H})_2\cdot[\text{Hg}(\text{SCN})_4]$  összetétel alapján számolt teoretikus adatokat a 2. számú táblázat tartalmazza.

2. táblázat

Elemek	$(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\cdot\text{H})_2[\text{Hg}(\text{SCN})_4]$ számított összetétele %	Elem analízis eredményei %
szén	48,76	48,64
hidrogén	4,65	4,78
nitrogén	10,34	10,12
higany	18,51	18,78 <sup>■</sup>
		18,67 <sup>■</sup>
kén	11,83	11,73 <sup>•</sup>
		11,96 <sup>••</sup>

- <sup>■</sup> higany-szulfidként meghatározva
- <sup>■</sup> Carius-roncsolás után meghatározva
- <sup>•</sup> bárium-szulfát-alakban mérve
- <sup>••</sup> ezüst-rodanid-alakban meghatározva

Az eredmények alapján nagy a valószínűsége annak, hogy a kinin-szulfát és a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] között a megadott feltételek mellett a reakció az alábbi egyenlet értelmében játszódik le:



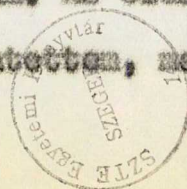
1 mol kinin-szulfát 2 titrálható rodánnak felel meg. Egyenértéksúly a molekulásúly felével egyenlő.

b.) A kinin-diszulfát meghatározása.

A kinin-diszulfát kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel végzett meghatározásánál problémaként jelentkezett az anyag vizes oldatának erősen savanyu kémhatása. Ilyen körülmények között a csapadék nem válik le teljes mértékben, egyrésze oldódik, s a csapadék állománya is összetapadó lesz, a lombik falára ragad. Nem lehetett tehát a kinin-szulfátra kidolgozott eljárás szerint eljárni. Szükséges volt az oldat savasságát optimális határig tompítani, hogy a csapadék már ne oldódjék, de a leválás még kvantitatív legyen. Célszerűnek látszott az oldat egyértelmű, a különböző nagyságu bemérések esetére is érvényes olyan mértékű pH beállítása, mely reprodukálható eredményeket biztosít. A probléma megoldásához alkalmas indikátort kerestem. A mérések alapján erre a célra a bróntimolkek vált be. Az indikátor színváltozásának pH értékei: 6,0-tól 7,6-ig sárgából kékbe. Az indikátor vizes oldatát alkalmaztam [33].

A kísérletekhez Chininum bisulfuricum.7H<sub>2</sub>O Riedel gyártmányu készítményt használtam. A készítmény mállottsága ellenére a gyógyszerkémiai teljes vizsgálat elvégzése alapján tisztának bizonyult. Forgatóképessége a Ph.Hg.V. szerint mérve -18 fok volt.

A meghatározáshoz a kinin-szulfátból analitikai pontossággal 0,30 g körüli mennyiséget mértem le, és 100 ml-es mérőlombikban 60 ml vízzel oldottam. Az oldathoz 5 csepp bróntimolkek indikátort cseppentettem, majd bürettából



annyi 0,1 n nátrium-hidroxid oldatot adtam hozzá, míg az indikátor sárgából kék színbe csapott át. Az oldatból kevergetés közben 20,00 ml 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-oldattal az alkaloidát lecsaptam. A reakcióelegyet 6 óráig át állni hagytam, miközben a csapadékot néhányszor a lombik körkörös mozgásával felkevertem. A lombik tartalmát vízzel jelig töltöttem, a csapadékot Macherey-Nagel 640 dd jelzésű, 11 cm átmérőjű szűrőpapíron leszűrtem. A szüredék első 10 ml-ét elöntöttem. A szüredékből 50,00 ml-t titráló lombikba pipettáztam, 50 ml vizet és 10 ml 10 %-os salétromsavat adtam hozzá. 20,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát hozzáadása után az ezüst-nitrát feleslegét 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldattal visszaitráltam. Indikátorként 1 ml vas(III)-ammonium-szulfát oldatot használtam. A brómtimolkék gyengén sárga színe a végpont észlelését nem zavarta.

1 ml 0,1 n  $K_2[Hg(SCN)_4]$ -mérőoldat 54,86 mg (lg 73926) kinin-diszulfát=7.vízet ( $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7H_2O$ ) jelez.

As ellenőrző méréseket a Ph.Hg.V. 115. Chininum bisulfuricum cikkely n.) pontja (összes alkaloida) és n.) pontja (kénsav) szerint végeztem. Az eredményeket a 3. táblázat mutatja.



3. táblázat

Meghatározás $K_2(Hg(SCN)_4)$ -vel				Összalkaloida meghatározása			Kénsav- meghatározás		
Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Eltérés %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %
1. 303,02	308,32	101,69	-0,23	209,3	213,74	102,12	305,4	311,23	101,91
2. 300,8	303,93	101,04	-0,88	206,5	210,24	101,81	291,6	298,2	102,26
3. 301,4	305,02	101,20	-0,72	198,3	202,19	101,96	308,6	315,3	102,17
4. 301,5	306,12	101,53	-0,39	199,4	202,95	101,78			
5. 301,5	307,22	101,90	-0,02						
6. 303,5	308,32	101,59	-0,33						
				Középérték:		<u>101,92</u>	Középérték:		<u>102,11</u>

Megjegyzés: A táblázat "Talált mg" és "Talált %" értékei kinin-disszulfát=7.vízet ( $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 7 H_2O$ ) jelentenek. Az "Eltérés" rovat értékeit a Ph.Hg.V. összes alkaloida meghatározás középértékéhez viszonyítottan.

A csapadék elemzésre való előkészítésénél nehézséget okozott, hogy a bróntimolkék a kininrel laza szines adduktumot képez. Így a bróntimolkék jelenlétében leválasztott csapadék még etilalkoholból való átkristályosítással sem nyerhető tiszta, kristályos formában. **M a r s h a l l** és **R o g e r s** [36] a jelenséget fel is használta a kina alkaloidák meghatározására a jelentkező szineződés extrahálása, s az extraháló folyadék színintenzitásának mérése alapján.

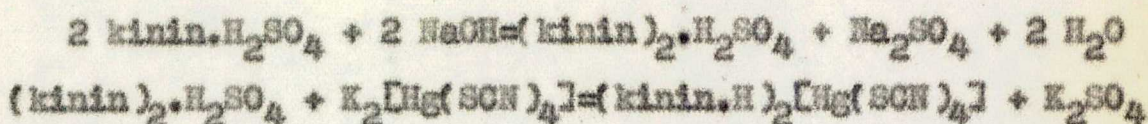
Az analízisre szánt csapadék leválasztását ezért úgy végeztem el, hogy két mérőlombikba azonos mennyiségű alkaloidosít mértem be. Az egyiknél bróntimolkék hozzáadása után megállapítottam a szükséges 0,1 n nátrium-hidroxid mennyiségét, ezt azután a másik oldathoz indikátor alkalmazása nélkül hozzáadtam. A csapadékot előírt mennyiségű reagensoldattal leválasztottam, 6 óra múlva szűrtem, és 0,001 n hideg kálium-tetrarodano-merkurát(II) reagensoldattal mostam, etilalkoholból való háromszori átkristályosítással tisztítottam és kénsavas exsikkátorban szárítva achátmossárban elporítottam és átszitálással homogenizáltam.

Ezután az előbb leírt módszer szerint meghatároztam a csapadék higany- és kéntartalmát. E két komponens meghatározásánál kapott eredményre alapítva következtettem a csapadék összetételére. Az elemzési adatokat a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat

Elemek	Elem analízis értékei %			Közép-érték%	$(C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot H)_2 [Hg(SCN)_4]$ összetétele szerint%
higany	18,61	18,70	18,76	18,69	18,51
kén	11,90	12,00	12,01	11,97	11,83

Az elemzési adatok alapján a kinin-disszulfát és a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] között adott körülmények mellett a reakció valószínűleg az alábbi módon megy végbe:



2 mol kinin-disszulfát megfelel 2 titrálható rodánnak. Egyenértéksúly egyenlő a molekulasúlyal.

c.) A cinchonin meghatározása.

A vizsgálatokat Cinchonin cryst. puriss. F l u k a A.G. minőségű készítménnyel végeztem. Az anyag tisztaságát olvadáspontmeghatározással ellenőriztem. Irodalmi olvadáspontérték [39]  $265^\circ\text{C}$ , a kapott olvadáspontérték  $264^\circ\text{C}$  volt. A vegyület elméletileg számított nitrogéntartalma 9,52 %. A nitrogénmeghatározás eredménye: 9,65 %. A cinchoninbázis összegképlete:  $C_{19}H_{22}N_2O$ , molekulasúlya [39]: 294,38. A cinchonin meghatározását nemvises közegben, 0,1 n ecetsavas perklórsavval történő titrálással

is elvégeztem. A készítmény az elvégzett vizsgálatok alapján analitikai célokra megfelelőnek bizonyult.

A vegyület oldhatósági adatai: 1 g cinchoninbázis 60 ml hideg vagy 25 ml forró etilalkoholban, 500 ml éterben, illetve 110 ml kloroformban oldódik. Vizben majdnem oldhatatlan [39]. Mivel a cinchonin-[tetrarodano-merkurát(II)]-csapadék etilalkoholban és éterben az alkaloidbázisokhoz hasonlóan szintén oldódik, meghatározási célra csak vizes vagy vizes-savas oldat jöhetett számításba. 1 g cinchonin-szulfát=2.víz  $-(C_{19}H_{22}N_2O)_2 \cdot H_2SO_4 \cdot 2 H_2O$  - 65 ml hideg, 30 ml forró vízben oldódik [40]. Így a bemért cinchonin-mennyiséget számított mennyiségű 0,1 n kénsavval és forró vízzel melegítés közben cinchonin-szulfáttá alakítottam, és kíséreltem meg a meghatározását. A mérések azt mutatták, hogy a cinchonin-[tetrarodano-merkurát(II)] csapadék kvantitatív leválásához szükséges savanyu közeg eléréséhez a számítottnál nagyobb mennyiségű 0,1 n kénsav szükséges. Az 5. számú táblázat mutatja a 0,19-0,21 g cinchoninbemérésekhez számított 0,1 n kénsav, illetve az oldáshoz ténylegesen alkalmazott 0,1 n kénsav mennyiségét. Látható, hogy az oldáshoz 0,1 n kénsavból a számítottnál 0,76-0,80 ml-rel több szükséges.

A meghatározásokhoz analitikai pontossággal 0,20 g körüli mennyiséget mértem le elporított és 5-ös számú szitán átszitált cinchoninból. A kinin-szulfátnál ismertetett módon 100 ml-es mérőlombikba vittem. Az anyagot az 5.sz. táblázatban megadott mennyiségű 0,1 n kénsavban oldottam. A 0,1 n kénsavat mikrobürettából csurgattam a

5. táblázat.

benérés g	cinchonin-szulfáttá oldáshoz számított H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> g	számított 0,1n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ml <sup>2</sup>	hozzáadott 0,1n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ml <sup>2</sup>
0,190	0,03165	6,45	7,21
0,191	0,03182	6,49	7,25
0,192	0,03199	6,52	7,29
0,193	0,03215	6,56	7,33
0,194	0,03232	6,59	7,36
0,195	0,03248	6,62	7,39
0,196	0,03265	6,66	7,43
0,197	0,03282	6,69	7,47
0,198	0,03299	6,73	7,51
0,199	0,03315	6,76	7,55
0,200	0,03332	6,79	7,58
0,201	0,03348	6,83	7,61
0,202	0,03365	6,86	7,64
0,203	0,03382	6,90	7,68
0,204	0,03398	6,93	7,72
0,205	0,03415	6,96	7,75
0,206	0,03432	7,00	7,78
0,207	0,03448	7,03	7,82
0,208	0,03465	7,07	7,85
0,209	0,03482	7,10	7,89
0,210	0,03498	7,13	7,93

benért anyagmennyiséghez úgy, hogy az a lombik nyakára tapadt anyagrészeket is bemossa. 10 ml víz hozzáadása után a cinchonint melegítés közben oldottam. Hűtés után 60 ml vizet adtam hozzá, és 20,00 ml 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldattal a lombik körkörös mozgatása közben az alkaloidát lecsaptam. A reakcióelegyet 6 óra-

hosszat állni hagytam. A csapadékot a lombik körkörös mozgásával többször felkevertem. A lombik tartalmát vizsel jelig töltöttem, Macherey-Nagel 640 di jelzésű 11 cm átmérőjű szűrőpapíron szűrtem. A szüredék első 10 ml-ét elöntöttem. A szüredékből 50 ml-t titráló lombikba pipettáztam, 50 ml vizet adtam hozzá és 10 ml 10 %-os salétromsavat. 20,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát mérőoldat hozzáadása után az ezüst-nitrát feleslegét 1 ml vas(III)-ammónium-szulfát indikátor mellett 0,1 n kálium-tetrarodano-merkurát(II)-mérőoldattal visszatitráltam.

1 ml 0,1 n  $K_2[Hg(SCN)_4]$  mérőoldat 29,438 mg (lg 46891) cinchonin bázist ( $C_{19}H_{22}N_2O$ ) jeles.

A titrálások eredményeit és a nemvizes közegben végzett értékmeghatározások eredményeit a 6. táblázat mutatja.

6. táblázat

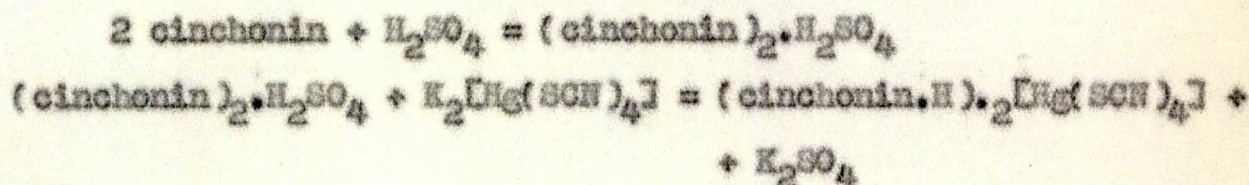
Meghatározás $K_2[Hg(SCN)_4]$ -vel			Nemvizes titrálás		
Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %
1. 202,9	201,3	99,21	201,7	200,39	99,35
2. 200,1	198,76	99,33	202,3	201,00	99,36
3. 205,2	203,61	99,23	205,4	204,13	99,38
4. 204,1	201,3	98,63	198,3	197,03	99,36
5. 199,1	197,76	99,33	Középérték:		<u>99,36</u>
6. 195,0	193,65	99,31			
7. 202,6	201,3	99,36			
8. 209,1	207,42	99,20			

A cinchonin és a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] között végbemenő reakció eredményeképpen létrejött csapadék elemzési adatait és a  $(\text{cinchonin.H})_2 \cdot [\text{Hg}(\text{SCH})_4]$  összetétel alapján számolt teoretikus értékeket a 7. számú táblázat tartalmazza.

7. táblázat

Elemek	Elemzési érté- kei %			Közép- érték%	$(\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O.H})_2[\text{Hg}(\text{SCH})_4]$ összetétele szerint %
higany	19,78	19,86	19,90	19,85	19,60
kén	12,65	12,70	12,79	12,71	12,53

Az elemzési adatok alapján a cinchonin és a kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] között adott körülmények mellett a reakció valószínűleg az alábbi módon megy végbe:



2 mol cinchonin 2 titrálható rodánnak felel meg. Egyenérték-súly a molekulasúlyal egyenlő.

d.) A cinchonidin meghatározása

A vizsgálatok elvégzéséhez "Cinchonidin purum F l u k a A.G." készítmény állt rendelkezésemre. Ezt etilalkoholból két ízben átkristályosítottam, és olvadáspontmeghatározást vé-

gesten. Az olvadáspontot  $210^{\circ}\text{C}$ -nak találtam, mely az irodalmi értékek [38] felel meg. A cinchonidinbázis elméletileg számított nitrogéntartalma 9,52 %. A D u m a s módszerrel végzett nitrogénmeghatározás eredménye: 9,53 % volt. A cinchonidinbázis molekulásúlya:  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} = 294,38$  [38]. A cinchonidin meghatározását ecetsavas közegben 0,1 n ecetsavas perklórsavval gencianibolya indikátor alkalmazása mellett is megtitáltam. Az elvégzett vizsgálatok alapján a készítmény analitikai célokra megfelelőnek bizonyult.

A cinchonidinbázis etilalkoholban és kloroformban jól oldódik, éterben mérsékelten. Visben gyakorlatilag oldhatatlan [38]. A cinchonidin-[tetraarodano-merkurát(II)] csapadék etilalkoholban és éterben való oldékonysága miatt meghatározási célokra itt is csak vizes vagy gyengén savas oldat jöhetett számításba. 1 gramm cinchonidin-szulfát=3.víz  $-(\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O})_2 \cdot \text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$  - 70 ml hideg, illetve 20 ml forró visben oldódik. [39] Ha a cinchonidinbázist számított mennyiségű 0,1 n kénsavval cinchonidin-szulfáttá alakítva végeztem el a meghatározást, a kapott eredmények alacsonyak voltak, és a csapadékról leszűrt oldatban Mayer-reagenssel még alkaloidát tudtam kimutatni annak jeléül, hogy a leválás nem volt teljes. A cinchonidinbázis könnyebb oldásához és a reagenssel való kvantitatív leválásához a számítottnál nagyobb mennyiségű 0,1 n kénsav szükséges. A 8. számú táblázat mutatja a 0,14-0,16 g cinchonidin-mennyiségek cinchonidin-szulfáttá való alakí-



tásához szükséges 0,1 n kénsav, valamint az oldáshoz alkalmazott 0,1 n kénsav mennyiségét. Kitűnik, hogy oldáshoz 0,1 n kénsavból a számítottnál 0,14-0,16 ml-rel többet kell alkalmazni.

Elporított és 5-es szitán átszitált cinchonidin-bázisból 0,15 g körüli mennyiséget mértem le analitikai pontossággal. A kinin-szulfátnál ismertetett módon 100 ml-es mérőlombikba vittem. Az anyaghoz bürettából a 8.számú táblázatban megadott mennyiségű 0,1 n kénsavat csurgattam a lombik falán oly módon, hogy az a lombik nyakára tapadt anyagrészeket is bemossa. 10 ml víz hozzáadása után a cinchonidint melegítéssel oldottam. Hűtés után 50 ml vizet adtam hozzá és 20,00 ml 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel a lombik körkörös mozgása közben az alkaloidát lecsaptam. A lombikot 6 órahosszára félretettem és állás közben a csapadékot a lombik körkörös mozgásával többször felkevertem. A reakcióelegyet vízzel jellegig tölöttem, Macherey-Nagel 640 dd jelzésű 11 cm átmérőjű szűrőpapíron szűrtem. A szüredék első 10 ml-ét elöntöttem. A szüredékből 50,00 ml-t titráló lombikba pipettáztam, 50 ml vizet adtam hozzá és 10 ml 10 %-os salétrossavat. 20,00 ml 0,1 n ezüst-nitrát hozzáadása után az ezüst-nitrát felüllegét 1 ml vas(III)-ammonium-szulfát indikátor hozzáadása mellett 0,1 n kálium-[tetrarodano-merkurát(II)] mérőoldattal visszatitráltam. 1 ml 0,1 n  $K_2[Hg(SCN)_4]$  mérőoldat 29,438 mg (lg 46891) cinchonidinbázist ( $C_{19}H_{22}N_2O$ ) jeles.

8. táblázat

benérés g	cinchonidin-szulfáttá oldáshoz számított H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> g	számított 0,1n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ml	hosszándott 0,1n H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ml
0,140	0,02532	4,76	4,90
0,141	0,02549	4,79	4,93
0,142	0,02566	4,82	4,96
0,143	0,02582	4,86	5,00
0,144	0,02599	4,89	5,03
0,145	0,02416	4,93	5,07
0,146	0,02432	4,96	5,10
0,147	0,02449	4,99	5,14
0,148	0,02466	5,03	5,18
0,149	0,02482	5,06	5,22
0,150	0,02499	5,10	5,25
0,151	0,02516	5,13	5,28
0,152	0,02532	5,16	5,32
0,153	0,02549	5,20	5,35
0,154	0,02566	5,23	5,39
0,155	0,02582	5,27	5,42
0,156	0,02599	5,30	5,45
0,157	0,02616	5,33	5,49
0,158	0,02632	5,37	5,52
0,159	0,02649	5,40	5,55
0,160	0,02665	5,44	5,58

A titrálások és a nemviszes közegben végzett értékmeghatározások eredményeit a 9. számú táblázat mutatja.

A cinchonidin és a kálium-[tetrarodano-serkurát(II)] között végbemenő reakció eredményeképpen létrejött csapadék elemzési adatait és a (cinchonidin.H)<sub>2</sub>. [Hg(SCN)<sub>4</sub>] összetétel alapján számított teoretikus értékeket a 10.sz. táblázat tartalmazza.

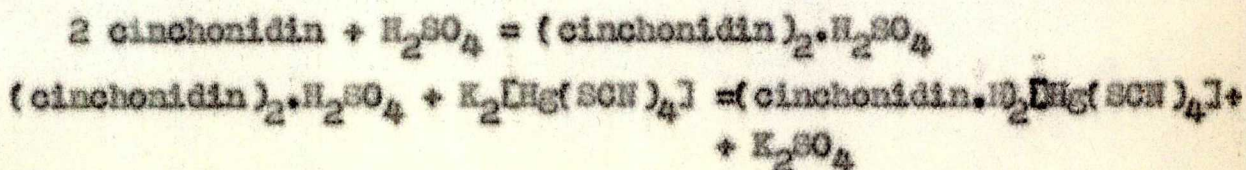
9. táblázat.

Meghatározás $K_2[Hg(SCN)_4]$ -vel			Nemvizes titrálás		
Bemérés mg	Talált mg	Talált %	Bemérés mg	Talált mg	Talált %
1. 142,0	140,89	99,22	202,9	201,6	99,36
2. 142,1	141,47	99,56	200,3	198,88	99,27
3. 141,2	140,29	99,36	204,6	203,52	99,47
4. 142,5	141,47	99,28	194,1	192,88	99,37
5. 150,7	150,37	99,78	Középérték:		<u>99,37</u>
6. 151,8	151,03	99,49			
7. 152,7	151,60	99,28			
8. 153,5	153,38	99,92			
9. 152,5	151,61	99,42			
10. 153,6	153,37	99,85			
11. 156,3	155,14	99,26			
12. 157,8	156,96	99,47			

10. táblázat.

Elemek	Elemanalízis értékei %			Közép- érték%	$(C_{19}H_{22}N_2O_8 \cdot H_2)[Hg(SCN)_4]$ összetétele szerint %
higany	19,75	19,84	19,93	19,84	19,60
kén	12,40	12,86	12,90	12,72	12,53

Az elemzési adatok alapján a cinchonidin és a kálium-[tetraarodano-merkurát(II)] között adott körülmények mellett, a reakció valószínűleg az alábbi módon megy végbe:



2 mól cinchonidin 2 titrálható rodánnak felel meg.  
Egyenértéksúly a mólsulllyal egyenlő.

### Értékelés.

Disszertációmban készült kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-vel való kina-alkaloida meghatározási módszer jól használható eredményeket adott az ismertetett meghatározási körülmények pontos betartása mellett.

A módszer előnyei a hozzá legközelebb álló Reinecke-sóval történő meghatározásokkal szemben a következők:

- 1.) A kálium-[tetrarodano-merkurát(II)]-reagensoldat 1 hónapig tartja titerét.
- 2.) A meghatározás szobahőmérsékleten keresztülvihető.
- 3.) A leválasztott csapadékok már 6 óra múlva szűrhetők.
- 4.) Az alkaloidák meghatározása a könnyebben keresztülvihető, gyorsabb titrimetriás méréssel történik.
- 5.) A meghatározási eredmények a számítotthoz 0,8 %-on belüli eltérést mutatnak, tehát a módszer pontosabb.

Az eljárás hátránya: a még mindig eléggé hosszú csapadékkristályosodási idő kivárása, és a csapadék szűrése a titrimetriás meghatározás előtt. A többi módszerhez hasonlóan a kina-alkaloidák egymás mellett itt sem határozhatók meg.

Összefoglalás.

K ő s s e g i és S a l g ó kinidinmeghatározási módszerére alapítva új térfogatos meghatározást dolgoztam ki a kinin-szulfát, a kinin-disszulfát, a cinchonin és a cinchonidin értékmérésére. A bemért alkaloidabázist (sót) meghatározott mennyiségű 0,1 n kálium-[tetra-rodano-merkurát(II)]-vel lecsaptam, a csapadékot 6 óra múlva szűrtem. A lecsapószer fölöslegének rodántartalmát 0,1 n ezüst-nitrát fölöslegének hozzáadása után, vas(III)-ammónium-szulfát indikátor jelenlétében 0,1 n kálium-[tetra-rodano-merkurát(II)] mérőoldattal visszatitráltam. A módszer hibahatára:  $\pm 0,4\%$ .

Megvizsgáltam az alkaloidabázisok (sók) és a lecsapószer között lejátszódó reakció optimális körülményeit. Megállapítottam, hogy a kvantitatív alkaloidaleváláshoz szükséges optimális savkoncentráció, valamint a lecsapáshoz szükséges kálium-[tetra-rodano-merkurát(II)] mennyisége a vizsgált alkaloida-bázisoknál (sóknál) minden esetben különböző. Az alkaloidaleválás szobahőmérsékleten, megadott savkoncentráció mellett, a lecsapószer két-háromszoros fölöslegével kvantitatív. A levált csapadékok 6 óra állás után kristályosodnak át és szűrhetők.

Az alkaloida-[tetra-rodano-merkurát(II)] csapadékok elemzése alapján bebizonyosodott, hogy adott körülmények mellett a lecsapószer egy molekulája, mely két titrálható rodánt tartalmaz, két molekula alkaloidabázissal egyenértékű.



Irodalom.

1. BANDELIN, F.J.: J.Amer.pharmac.Assoc.sci.Edit. 39, 493(1950)
2. BORGWARDT, G.: Pharmazie 11, 337-39 (1956).
3. BRIGNON, J.J.: Ann.pharm.franc. 11, 535 (1953).
4. BUDESINSKY, B. és VANICKOVÁ, E.: Ceskoslov.Farmac. 5, 77 (1956).
5. BUDESINSKY, B. és VANICKOVÁ, E.: Ceskoslov.Farmac. 5, 277 (1956).
6. CELACHOVSKY, J. és SVOBODOVÁ, D.: Ceskoslov.Farmac. 8, 360 (1959).
7. CERNATESCU, R. és PONI, M.: Ann.sci.Univ.Jassy, Sect.I. 26, 593 (1940).
8. CHRISTENSEN, A.: Archiv.for Pharmaci org.Chemi.17-20 (1907)
9. CHRISTENSEN, :...: J.prakt.Chem. 45, 456 (1892)
10. CÍHÁKOVÁ, M. és ZYKA, J.: Ceskoslov.Farmac. 5, 572 (1956),
11. COCKBURN, T. és BLACK, J.W.: The Analyst 36, 396.31/5. Pharmaceutical Journ.(4) 33, 380.16/9.
12. COUPECHOUX, M.: J.pharm.Chim. 30, 118-29 (1939).
13. CROSS, A.H.J., LAREN, D. és STEVENS, S.G.E.: J.Pharmacy Pharmacol.Suppl. 11, 103.T-107.T.
14. DUQUENOIS, P. és FALLER: Bull.Soc.chim.France,Mém. (5) 6, 998 (1939).
15. ERDEY, L.: A kémiai analízis súlyszerinti módszerei II.köt. 82.old. Akadémiai Kiadó, Budapest (1960).
16. ERDEY, L.: A kémiai analízis súlyszerinti módszerei II.köt. 84.old. Akadémiai Kiadó, Budapest (1960).
17. ERDEY, L.: A kémiai analízis súlyszerinti módszerei III.köt. 124.old.Akadémiai Kiadó, Budapest (1960).

18. ERDEY, L.: A kémiai analízis súlyszerinti módszerei III.köt. 145.old. Akadémiai Kiadó, Budapest(1960).
19. FLORENCE : Bull.des Sciences Pharmacol. 13, 365 (1905).
20. GALLAIS, F.: Bull.Sci.pharmacol. 42, (37) 278 és 408(1935).
21. GRAF, E. és FIEDLER, E.: Arch.Pharmaz. Ber.ótsch.pharmaz. Ges. 286/58, 401-16 (1953).
22. GROSSMANN, H.: Z.f.anorg.Chem. 43, 356-69.9/2 (1905), 14/12. (1904).
23. GROSSMANN, H. és HÜNSELER, F.: Z.f.anorg.Chem. 46, 361-405. 18/9./22/7/.
24. HADICKE, M. és HOWORKA, K.: Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 99, 312-17 (1960).
25. HEIKEL, G.: Chem.Ztg. 32, 1149-50.25/11; 1162.28/11; 1186.5/12; 1212.13/12. (1908).
26. IONESCU, D.: Ber.Dtsch.pharm.Ges.16, 130.5/4.
27. IONESCU, A. és SPIRESCU, E.: Buletin Soc.de Chimie din. Romania 5, 74-80 (1913).
28. INOUE, T.: Japan.Journ.Chem. 3, 131-46 (1928).
29. KŐSZEGI, D. és SALGÓ, É.: Zeitschrift für Analytische Chem. 130, 403 (1950).
30. KŐSZEGI, D. és SALGÓ, É.: Z.analyt.Chem. 136, 411-15(1952).
31. KRUYSSSE, P.J.: Pharmaceutisch Weekblad 49, 1117.7/12; 1135.14/12. (1912).
32. KYKER, G.C. és LEWIS, D.P.: J.Biol.Chem. 152, 707-716 (1945).
33. MAGYAR GYÓGYSZERKÖNYV V. kiadás I.köt. 324.old (1954).
34. MAJLÁT, P. és BAYER I.: Acta Pharm.Hung. (2) 77-83 (1963).
35. MARICQ, L.: Journ.Pharmac.Belg. 11, 517-521.4/8. Bull.Soc.chim.Belg.38, 426-34 (1929).

36. MARSHALL, P.B. és ROGERS, E.W.: Biochem.J. 39, 258-60 (1945).
37. MASON, C.W. és FORGENG, W.D.: Journ.physical.Chem. 35, 1123-32 (1931).
38. THE MERCK-INDEX OF CHEMICALS AND DRUGS 261.old.  
Merck and Co.INC.7.kiadás RAHWAY N.J.,  
U.S.A. (1960)
39. THE MERCK-INDEX OF CHEMICALS AND DRUGS 262.old.  
Merck and CO.INC.7.kiadás RAHWAY N.J.,  
U.S.A. (1960)
40. THE MERCK-INDEX OF CHEMICALS AND DRUGS 263.old.  
Merck and CO.INC.7.kiadás RAHWAY N.J.,  
U.S.A. (1960)
41. OGAWA, T.: J.chem.Soc.Japan pure Chem.Sect.(Nippon Kagaku Zassi) 77, 537-539 (1956).
42. FODESZEWSKI, Z.: Farmacja polska 15, 436.31/12. (1959)
43. POETHKE, W., GEBERT, P. és MÜLLER, E.: Pharmaz.Zentralhalle Deutschland 98, 389 (1959)
44. POZO, A.D.: Galenica Acta (Madrid) Ano 2, No 1.7-24. (1949)
45. POZO, A.D.: Galenica Acta (Madrid) Ano 2, No 1,25. (1949)
46. RICHTER, E.: Apoth.-Ztg. 27, 949-50.4/12; 960-61.7/12. (1912)  
Apoth.-Ztg. 30, 254-55.12/5.
47. RIMATTEI, F. és OTTO, E.: Tunisie méd. 39, 886-91 (1951)
48. RINK, M.-LUX, R. és RIEMHOFER, M.: Dtsch.Apotheker Ztg. 100, 1231.20/10(1960)
49. ROBERTSON, P.W.: Proceedings Chem.Soc. 21, 242.10/11. (1905)
50. ROJAHN, C.A. és SEIFERT, R.: Arc.Pharmaz.u.Ber.Dtsch. pharmaz.Ges. 268, 499-520 (1930).
51. ROSENHEIM, A. és COHN, R.: Ber.Dtsch.chem.Ges. 33, 1111-14. 23/4./9/4/.



52. ROSENTHALER, L.: Mikrochemie 2, 121-24.
53. SAITZEW, W.A.: Aptecsnoc Gyelo 6, Nr 4.48 (1957).
54. SAIGÓ, É.: Z.analyt.Chem. 138, (2) 101-106 (1953).  
SAIGÓ, É., KIS, J. és MORVAY, J.: Z.analyt.Chem. 149,  
355-58 (1956).
55. SCHULEK, E. és SZEGHŐ, F.: Magyar Gyógyszerésztud.Társ.  
Értesítője 4, 376 (1931).
56. SHDANOV, G.S. és SSANADSE, W.W.: J.physik.Chem. 26, 469-78  
(1952).
57. SHERRILL, M.S. és SKOWRONSKI, S.: Journ.Americ.Chem.Soc,  
27, 30-37.(1905 X 18/11.1904)
58. SPACU, P. és IANCU, G.: Rev.Univ.C.J.Parhon Politechnii  
Bucuresti Ser.Stiintelor Naturii  
1958. 20, 63-67 (1958).
59. SPACU, P. és IANCU, G.: Z.analyt.Chem. 174, 87-89 (1960).
60. SPACU, G. és POPPER, E.: BulSoc.Stiinte Cluj 7,400-520  
(1934).
61. STERKIN, E.J. és HELFGAT, J.J.: Biochem.Ztschr. 207,  
8-24.27/3.
62. STICHT, G.A.: Chemist-Analyst. 18, Nr 3.6-7.1/5.
63. STICHT, G.A.: Chemist-Analyst. 18, Nr 2.10-11.1/3.
64. SZEGHŐ, F.: Magyar Gyógyszerésztud.Társ.Értesítője 14,  
646 (1938).
65. TSCHUJEW, M.N. és ARSAMASSZEV, A.P.: Aptecsnoc Gyelo (8)  
Nr 4, 54-55 (1959).
66. VIGNERON : J.Pharm.Chim. 21, 180-83.16/2.
67. VIGNERON : Journ.Pharm. et Chim. (7) 3, 103-108.1/2.
68. VOTOCEK, E. és KASPAREK, L.: Bull.Soc.Chim.de France (4)  
33, 110-22.
69. YUAN-YAU CHOU és Ju-CHENG HSÜ: Acta pharmac.sinica 6,  
7-16 (1958).

A disszertációban található vegyületek nevei a Magyar Tudományos Akadémia Kémiai Tudományok Osztályának nomenklatura- és helyesírási bizottsága által kidolgozott új nevezéktan szerint szerepelnek.

(MTA Kémiai Oszt. Közl. 17. kötet 1962.)

-- . --

Ezúton fejezem ki őszinte köszönetemet Dr. K ó s z e g i Dénes egyetemi tanár urnak, aki disszertációm elkészítését a Szegedi Orvostudományi Egyetem Gyógyszerészi Vegytani Intézetében lehetővé tette, és Dr. S a l g ó Éva egyetemi docensnek az értékes témáért.

Köszönet illeti Dr. V i n k l e r Elemér tanszékvezető egyetemi docens urat disszertációm összeállításánál nyújtott tanácsaiért.

