

CV 1230

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI
LABORATORUL DE CHIMIE ANALITICĂ

№ 3

DETERMINAREA ACIDIMETRICA

A

ACIDULUI PICRIC CU INDICATORUL ROȘU DE METIL

ȘI

APLICAȚIUNEA EI

DOZAREA PREPARATELOR DE ANTIPIRINA

TEZĂ

PENTRU DOCTORAT ÎN FARMACIE

Prezentată și susținută la 22 Decembrie 1914

DE

CONSTANTIN KOLLO

Licențiat în farmacie

BUCUREȘTI

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „SPERANȚA”

— 3, STRADA PĂTRAȘCU-VODĂ 3, —

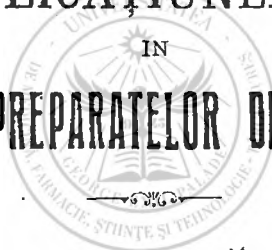
1914



* 4 4 0 0 0 3 0 5 4 *

Biblioteca UMFST

DETERMINAREA ACIDIMETRICA
A
ACIDULUI PICRIC CU INDICATORUL ROȘU DE METIL
ȘI
APLICAȚIUNEA EI
IN
DOZAREA PREPARATELOR DE ANTIPIRINA



TEZĂ
PENTRU DOCTORAT IN FARMACIE

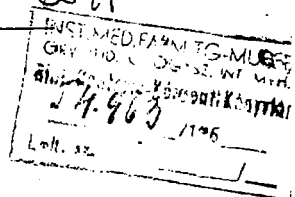
Prezentată și susținută la 22 Decembrie 1914

DE

CONSTANTIN KOLLO
Licențiat în farmacie

23 MAY 2005

2847



BUCUREȘTI

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „SPERANȚA”

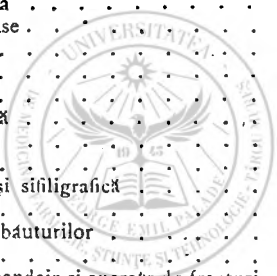
— 3, STRADA PĂTRAȘCU-VODĂ 3, —

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

Decan: D-l Prof. Dr. M. PETRINI-GALATZ

PROFESORI TITULARI:

Clinica II-a chirurgicală	D-1 Dr.	<i>Angelescu C.</i>
Chimia medicală	" "	<i>Athanasescu N.</i>
Anatomia patologică	" "	<i>Babeș V.</i>
Bacteriologia și patologia experimentală	" "	<i>Bălăcescu I.</i>
Clinica chirurgicală infantilă și ortopedie	" "	<i>Buicliu St. Chr.</i>
Clinica a II-a medicală	" "	<i>Cantacuzino I.</i>
Medicina experimentală	" "	<i>Demosthene Ath.</i>
Medicina operatorie	" "	<i>Felix Eug.</i>
Clinica boalelor oto-rino-laringologice	" "	<i>Georgescu M.</i>
Farmacia chimică și galenică	" "	<i>Gerola D.</i>
Anatomia topografică	" "	<i>Gheorghiu N.</i>
Clinica și teoria obstetricală	" "	<i>Herescu P.</i>
Clinica boalelor căilor urinare	" "	<i>Ionescu Th.</i>
Anatomia topografică	" "	<i>Ionescu D.</i>
Clinica I chirurgicală	" "	<i>Juvara E.</i>
Farmacologia și materia medicală	" "	<i>Marinescu Gh.</i>
Clinica III-a chirurgicală	" "	<i>Niculescu C.</i>
Clinica boalelor nervoase	" "	<i>Minovici M.</i>
Fizica medicală	" "	<i>Minovici Șt.</i>
Medicina legală	" "	<i>Nanu-Muscel I.</i>
Chimia analitică	" "	<i>Obregia Al.</i>
Clinica a III-a medicală	" "	<i>Paulescu N.</i>
Clinica mentală	" "	<i>Petrini-Galatz M.</i>
Fiziologie umană	" "	<i>Petrini Paul</i>
Clinica dermatologică și sifiligrafică	" "	<i>Poltzer A.</i>
Anatomia descriptivă	" "	<i>Proca Gh.</i>
Analiza alimentelor și băuturilor	" "	<i>Rămniceanu Gr.</i>
Patologia generală	" "	<i>Sibleanu St.</i>
Patologia chirurgicală, bandaje și aparate de fracturi	" "	<i>Siou V.</i>
Zoologia medicală	" "	<i>Stănculeanu G.</i>
Igiena și poliția sanitară	" "	<i>Stoicescu G.</i>
Oftalmologia și clinica oftalmologică	" "	<i>Theobari A.</i>
Clinica I-a medicală	" "	<i>Thomescu N. C.</i>
Terapeutică experimentală	" "	<i>Thomescu I. Th.</i>
Clinica infantilă	" "	<i>Vlădescu M.</i>
Patologia medicală	" "	
Botanica medicală	" "	



PROFESORI AGREGAȚI:

Istologia normală și Embriologia D-1 Dr. *Bruckner I.*

JURIUL DE PROMOȚIUNE

Președinte : D-1 Profesor Dr. MINOVICI ȘT.

Membri	{	" " "	<i>ATHANASESCU N.</i>
		" " "	<i>GEORGESCU M.</i>
		" " "	<i>IONESCU D.</i>
		" " "	<i>POLTZER A.</i>

Facultatea consideră opiniunile expuse în această lucrare ca proprii ale autorului și nu are a exprima nici aprobare nici dezaprobare.

LUCRĂRI PUBLICATE DE ACELAȘ AUTOR

Cu indicația anului și revistei unde au apărut.

1. Zur quantitativen Bestimmung der Salicylsäure und des Wismutoxydes im Wismutsalicylat. „Pharm. Post“, Wien, 1899.
2. Der weisse Quecksilberpräcipitat der Pharmakopöen. „Pharm. Post“, Wien 1903.
3. Der Identitätsnachweis organischer Arzneimittel, gestützt auf die Imediatanalyse. „Pharm. Post“, Chem. Ztrabl. 1903—1904.
4. Ueber das spezifische Gewicht von Eiweiss und Eisentannat. „Pharm. Centralhalle“. Dresden 1904.
5. Vorrichtung zum Verdampfen kleiner Mengen weingeistiger oder aetherischer Lösungen. „Pharm. Post“ 1905.
6. Contribuțiuni la viitoarea farmacopee română. 1905.
7. Ueber die Säurebestimmung im Harn. 1906.
8. Mers schematic al analizei de urină calitativă și cantitativă (în colaborare cu A. Altân), 1901.
9. Asupra soluțiilor volumetrice. (Comunicare făcută la al V-lea Congres al Asociațiunii române pentru înaintarea și răspândirea Științelor, Secția II-a, ținut în București, în ziua de 20 Sept. 1906.
10. Ueber das Kaliumdichromat als Urtitersubstanz. „Pharm. Praxis“, 1906.
11. Gehaltsbestimmung einiger Sirupe. Buletinul de Chimie. 1907.
12. Ueber ein verunreinigtes Zinksulfat. „Pharm. Zentralhalle“ 1907.
13. Ueber die massanalytische Eiweissbestimmung im Harn. „Pharm. Praxis“, 1907.
14. Wertbestimmung des Extr. fluid. Hydrastidis. „Pharm. Post“, 1907.

15. Weinstein als Urtitersubstanz. „Pharm. Zentralhalle“, 1909.
16. Zur quantitativen Bestimmung von Wismut im Bismutum tribromphenylicum. „Pharm. Post“, 1910.
17. Ueber die Bestimmung des Abdampfrückstandes von Terpentinöl. „Pharm. Zentralhalle“, 1910.
18. Einfaches Verfahren zur Bereitung vom Bismutum tribromphenylicum. „Pharm. Post“, 1910 și 1912.
19. Nachweis von Blut im Harn. „Pharm. Post“, 1910.
20. Beiträge zur Prüfung des Amidopyrins. „Pharm. Post“, 1910.
21. Chininbestimmung im Ferr. citric. chiniatum. „Ph. Post“ 1911.
22. Ueber die Löslichkeit von Ferrum benzoicum in Ol. Jecoris. „Pharm. Post“, 1911.
23. Beschreibung der Darstellung eines Extractum Hydrastis canadensis fluidum D. A. B. 5 bei abgekürzter, stark verlangsamter Perkolation. „Ph. Praxis“, 1912.
24. Bemerkungen zum Extractum Ratanhiae. „Ph. Post“, 1913.
25. Ueber die Anfertigung von gefüllten Ampullen. „Pharm. Zentralhalle“ I (1909 și 1910). II 1913.
26. Ueber die azidimetrische Bestimmung der Pikrinsäure und die Atomumlagerung des Indikators Methylroth. (Prof. Dr. S. Minovici și C. Kollo). *Buletinul Academiei Române*, 15 Iulie 1914.

INTRODUCERE

Cercetarea purității substanțelor medicamentoase și determinarea lor cantitativă constituie una din atribuțiile de căpetenie ale farmacistului, atribuțiune impusă acestuia chiar de lege care prin farmacopeia determină și codifică condițiunile calitative și cantitative a preparatelor medicamentoase oficinale.

Intru cât privește preparatele neoficinale obligațiunile sunt aceleași, însă farmacistul are latitudinea de a-și alege procedeul analitic după care crede că poate mai bine să cerceteze puritatea preparatului.

Antipirina și câți-va din compușii ei au dobândit de multă vreme un loc însemnat în terapeutică. Cercetarea analitică acestor preparate dintre cari unele sunt oficinale în unele farmacopei, lasă însă mult de dorit; fie că procedeele de cercetare oficinale nu sunt de o exactitate suficientă, fie că sunt incomplete sau unilaterale, mărginindu-se numai la simple determinări de constante fizicale, sau se mulțumesc a doza numai un singur element a compusului.

Determinarea analitică a compușilor antipirinei nu este deci o chestiune pe deplin rezolvată și ori ce studiu nou făcut în această direcție nu poate de cât să prezintă interes.

Predilecția deosebită ce manifest pentru chestiuni analitice cu deosebire în domeniul farmaco-chimic, a dat imboldul pentru această lucrare de disertație. Su-

biectul mi-a fost sugerat de Domnul *Prof. Dr. St. Minovici* căruia mă adresasem cu rugămintea să-mi permită să execut în laboratorul D-sale lucrarea de teză, indicându-mi tot odată și planul de lucru.

Intru cât am reușit să rezolvim această problemă, aplicarea în practica zilnică o va demonstra.

Studiul de față conține o parte pur teoretică privitoare la teoria indicatorilor și o aplicațiune a chimiei analitice; el prezintă trei părți distincte:

- a) *Determinarea acidimetrică a acidului picric;*
- b) *Transpunerea atomică a indicatorului roșul de metil;*
- c) *Determinarea cantitativă a preparatelor de antipirină, fixându-ne mai ales asupra celor mai uzitate: salicilatul de antipirină, citratul de antipirină și cafeină, perclorurul de antipirină și monocloral-antipirină.*

Inainte de a intra în expunerea acestor chestiuni, să-mi fie permis să exprim respectuoasele mele mulțumiri, și sentimentele cele mai vii de recunoștință, admirație și dragoste, domnului *Profesor Dr. St. Minovici*, sub auspiciile căruia am executat această lucrare, pentru educațiunea științifică ce am primit de la d-sa în timpul stadiului universitar, și care mi-a adus un neprețuit serviciu în cariera mea profesională atât în țară cât și în străinătate, rugându-l respectuos să-mi acorde favoarea a-i dedica această disertație inaugurală în semn de omagiu.

Adresez și viile mele mulțumiri domnului *Dr. E. Giurgea*, savantului fisician, care cu amabilitate extremă mi-a permis să completez în laboratorul său cercetările cu privire la partea fizicală.

Iar onoratului meu juriu de promoțiune, domnilor profesori: *N. Athanasescu, M. Georgescu, D. Ionescu* și *A. Poltzer* să-mi fie de asemenea îngăduit să exprim mulțumiri și omagiul de recunoștință.

CAP. I.

DETERMINAREA ACIDIMETRICĂ A ACIDULUI PICRIC.

Determinarea acidimetrică a acidului picric este de mult cunoscută. În anul 1888 *Kay* ¹⁾ a arătat că acidul picric se poate determina exact pe cale titrimetrică, întrebuițând ca indicator fenolftaleină. În locul fenolftaleinei *F. W. Küster* ²⁾ recomandă indicatorul lacmoïd, zicând că cu acest indicator, care virează din albastru în mediu acid în verde când soluția devine neutră sau slab alcalină, schimbul de culoare este mai bine apreciat și deci și punctul de neutralizare devine mai exact.

Un alt procedeu care poate să fie generalizat pentru determinarea volumetrică a nitrofenolilor a fost comunicat pentru prima oară de *L. Schwarz* ³⁾. Autorul acesta se servește de faptul cunoscut tuturor că chiar acizi slabi pun iod în libertate în soluțiuni de iodură și iodat de potassă și acest iod liber se poate ușor titra cu hiposulfid de sodiu.

Feder ⁴⁾ utilizând această metoadă a lui *Schwarz*, a indicat un procedeu pentru determinarea cantitativă a acidului picric bazat pe punerea în libertate de iod.

Făcând deci abstracție de determinarea iodometrică, pe cale acidimetrică determinarea acidului picric nu

1) Chem Ztg. 11, 210.

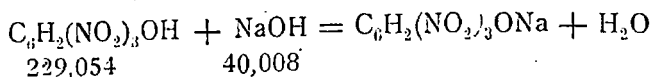
2) Ber. 1894, 1101.

3) Monatsh. f. Chem. 19, 139.

4) Zeitschr. f. Untors. d. Nahr. u. Genussm. 12, 216 (1906).

s'a efectuat până în prezent de cât cu 2 indicatori și anume: fenolftaleină și lacmoïd.

Cu ocazia aplicării soluției $\frac{n}{20}$ de acid picric la determinarea cantitativă a preparatelor de antipirină, am putut observa că la dozarea acidului picric cu fenolftaleină sau lacmoid, reacțiunea nu se petrece în virtutea ecuațiunei :



ci pentru obținerea punctului de neutralizare este nevoie de un exces simțitor de alcali.

Asupra acestei chestiuni pe care am avut onoarea de a o studia împreună cu *d-l Prof. Dr. Minovici*, am prezentat un memoriu Academiei Române care a fost publicat în No. 2 al Buletinului Academiei din 15 Iulie a. c. ⁽¹⁾.

După ecuațiunea de mai sus 229,054 g. acid picric necesită 40,008 g. NaOH și deci la 1 g. acid picric corespunde la o cantitate de 43,65 cm^3 $\frac{n}{10}$ NaOH.

Experiențele însă au dovedit că titrând cu fenolftaleină și lacmoid s'a întrebuițat pentru 1 g. acid picric în mod constant un plus de 1,7 cm^3 $\frac{n}{10}$ NaOH față de cantitatea teoretică calculată.

Rezultate corespunzătoare cu cerințele teoriei am obținut servindu-ne de un alt indicator de descoperire mai recentă. Acesta este *p-dimetilaminözobenzol-o-carboxil*, descoperit de *Rupp* și *Loose* ⁽²⁾ și pe care autorii, din cauza înrudirii cu metil-orange l'au denumit *roșu de metil*. Cercetările ce le-am făcut cu acest indicator au fost îndreptate în două direcțiuni și anume:

1. Am căutat să stabilim dacă poate servi ca in-

1) Ueber die azidimetrische Bestimmung der Pikrinsäure und die Atomumlagerung des Indikators Methylrot.

2) Ber. 1908, 41, 3905.

dicator la determinarea acidimetrică a acidului picric chestiune cu care se ocupă acest capitol ;

2. Am studiat corpul din punct de vedere al transpunerii atomice, contribuind astfel în mod experimental la îngrămădirea de fapte concrete cu privire la teoria chimică a indicatorilor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Cum în decursul cercetărilor am putut constata că indicatorul lacmoid, cu toate recomandările lui *Küster* nu prezintă față de fenolftaleina nici o superioritate, și cum chiar cu acesta din urmă rezultatele practice diferă mult de cele teoretice, am renunțat cu totul de a ne mai ocupa și cu indicatorul lacmoid, rămânând să studiem chestiunea numai cu fenolftaleina și roșul de metil.

Înainte de toate, problema impunea să ne convinșem în limita căror concentrațiuni trebuie să se facă reacțiunea între acidul picric și hidratul alcalin pentru a avea rezultate concordate, și să executăm titrări comparative cu fenolftaleină și roșul de metil.

În acest scop s'a preparat o soluțiune de acid picric pur, recristalisat de mai multe ori din apă fierbinte și uscat în exsicator pe acid sulfuric până la ponderea constantă.

Puritatea acestui acid a mai fost controlată și prin punctul de fuziune și reacțiunile prescrise în cunoscutul tratat a lui *Merck* ¹⁾.

29,708 g. acid picric s'a dizolvat în puțin alcool absolut și s'a complectat cu apă destilată la 1000 cm.³ la temperatura de 15°. Din soluția astfel preparată s'a luat pentru fiecare titrare o cantitate determinată, s'a diluat cu apă la 50 cm.³ și s'a titrat cu soluție de hidrat de

1) Prüfung der chemischen Reagenzien auf Reinheit, 1905.

sodiu $\frac{n}{10}$ întrebuițând ca indicator fenolftaleină și roșul de metil.

Rezultatele dozărilor au fost :

A. Cu fenolftaleină ca indicator.

(La fiecare titrare s'a adaus 2 picături soluție alcoolică de fenolftaleină de 2 ‰).

No. experientei	Cm ³ soluție de acid picric de mai sus diluată cu apă la 50 cm ³	Conținutul corespunzător de acid picric C	Cm ³ de NaOH $\frac{n}{10}$ întrebuințat C ₁	Cantitatea găsită de acid picric	Raportul $\frac{C_1}{C}$
1	5	0,1489 g.	6,75	0,15162 g.	0,4534
2	10	0,2978 g.	13,50	0,30923 g.	0,4534
3	20	0,5956 g.	26,85	0,61500 g.	0,4508
4	40	1,1912 g.	53,55	1,22660 g.	0,4495

B. Cu roșul pe metil ca indicator.

(La fiecare titrare s'a adaus 2 picături soluție alcoolică 0.2 ‰).

No. experientei	Cm ³ soluție de acid picric de mai sus diluată cu apă la 50 cm ³	Conținutul corespunzător de acid picric C	Cm ³ de NaOH $\frac{n}{10}$ întrebuințat C ₁	Cantitatea găsită de acid picric	Raportul $\frac{C_1}{C}$
1	5	0,1489 g.	6,55	0,1500 g.	0,4398
2	10	0,2978 g.	13,10	0,3000 g.	0,4398
3	20	0,5956 g.	26,10	0,5978 g.	0,4382
4	40	1,1912 g.	52,15	1,1945 g.	0,4377

(În calcularea ponderilor moleculare ne-am servit atât aci cât și în tot cuprinsul acestei lucrări de teză, de tabela de ponderi atomice întocmită de comisiunea internațională pentru anul 1913).

Din rezultatele acestor experiențe se pot deduce concluziunile următoare: pentru scopuri cantitative sunt admisibile numai concentrațiunile de acid picric cuprinse în cantitățile din No. 1 și 2 și aceasta din cauză că 1) la aceste cantități raportul $\frac{C'}{C}$ este constant și al 2-lea) fiindcă cantitatea de hidrat de sodiu $\frac{n}{10}$ întrebuințată la titrare este proporțională cantității de acid picric; cu alte cuvinte pentru ca să putem determina exact pe cale acidimetrică acidul picric, să nu întrebuințăm mai mult ca 0,15—0,30 g. Fenolftaleina necesită ca indicator un exces de alcali, pe când roșul de metil dă rezultate exacte pentru motive pe care le vom expune mai departe.

O altă soluție apoasă de acid picric ce era destinată a fi adusă la titrul de $\frac{n}{20}$ pentru dozagiul preparatelor de antiplină, titrată cu soluția $\frac{n}{10}$ de NaOH, a dat rezultatele titrimetrice următoare:

Cu fenolftaleină ca indicator.

20 cm. ³ au necesitat	10,7	cm. ³ NaOH	$\frac{n}{10}$
20 " " "	10,75	" " "	"
20 " " "	10,65	" " "	"
în mediu deci	10,7	cm. ³ NaOH	$\frac{n}{10}$

Cu roșul de metil ca indicator:

20 cm. ³ au necesitat	10,5	cm. ³ NaOH	$\frac{n}{10}$
20 " " "	10,5	" " "	"
20 " " "	10,5	" " "	"
în mediu deci	10,5	cm. ³ NaOH	$\frac{n}{10}$

Și aci iarăși se observă că s'a întrebuințat un exces de alcali cu fenolftaleină ca indicator.

Pentru a verifica rezultatele obținute pe cale chimică, am crezut necesar să recurgem și la procedee fizicale încercând totodată să stabilim cauzele care determină la întrebuițarea fenolftaleinei un plus de alcali. Procedeele fizicale de care ne-am servit au fost: 1) *determinarea conductibilității electrice*; 2) *analiza capilară*.

A. Determinarea conductibilității electrice.

Se știe că bazicitatea acizilor se poate deduce din gradul de conductibilitate a sărurilor de sodiu respective. Un asemenea procedeu a fost indicat de *Berthelot* ¹⁾ și este astăzi de o întrebuițare curentă. Acidul picric, fiindcă are numai un singur hidrogen înlocuibil prin sodiu este monobazic; problema propusă a fost deci: dacă executăm determinarea conductibilității a soluțiunii de acid, odată neutralizată în prezența fenolftaleinei și odată în prezența roșului de metil, va trebui să se observe o diferență de conductibilitate când soluția va fi întrecut punctul de neutralizare. Calculând și după datele obținute bazicitatea acidului, iarăși ne vom găsi probabil în tața unei diferențe mai mult sau mai puțin apreciabilă, dar care ne va indica excesul de alcali. Presupunerile noastre au fost justificate pe deplin de experiența întreprinsă.

Ne-am servit de ultimile soluțiuni apoase de acid picric neutralizate, de mai sus; iar determinarea s'a făcut după procedeul cunoscut a lui *Kohlrausch* ²⁾. Rezultatele obținute au fost:

Pentru soluțiunea de acid picric neutralizată în prezența fenolftaleinei:

$$K = \frac{A}{x} = 0,002570$$

1) C. r. 112, 287.

2) *Ostwald, Z. f. Chemie* 2,564 și *Kohlrausch W. Ann.* 1897, pag. 315.

Pentru soluțiunea de acid picric neutralizată în prezența roșului de metil:

$$K_1 = \frac{A_1}{x_1} = 0,002519$$

Diferența deși nu e tocmai mare dar este destul de distinctă.

Dacă se calculează mai departe din datele titrimetrice bazicitatea acidului picric după cunoscuta formulă generală:

$$x = \frac{a \cdot M}{10000 \cdot s}$$

în care $a = \text{cm.}^3$ soluție de $\text{NaOH} \frac{n}{10}$

$s = \text{g.}$ de acid picric

$M = \text{ponderea moleculară}$

se ajunge la rezultatul următor:

Bazicitatea calculată din titrarea în prezența roșului de metil = 1,007 = monobazic; cu fenolftaleină = 1,033 = *mai mult ca monobazic*; căci pe când la prima cifră plusul se arată abia în a 3-a decimală, la a 2-a cifră acest plus pe lângă că este chiar mult mai pronunțat dar se exprimă chiar în a 2-a decimală.

B. Analiza capilară.

Analiza capilară, sau fenomenele de adsorpție cum se exprimă, în conformitate cu teoriile moderne, *Ostwald și Kunz-Krause* ¹⁾ se bazează pe proprietatea cunoscută a lichidelor de a se înălța în vase capilare. Hârtia de filtru este considerată ca un complex de vase capilare constituite de fibrele ei.

Inițiatorul analizei capilare poate fi considerat

1) Die Capillaranalyse im Dienste der Pharmacie. Apoth. Ztg. 1897 și L'analyse capillaire, Archives des Sciences phys. et naturelles, V, Genève 1898.

Schoenbein care s'a servit de acest procedeu în analiza anorganică. *Runge* ¹⁾, cunoscut prin descoperirea anilinei, a întrebuițat analiza capilară la reacțiuni colorimetrice în arta tinctorială. Adevăratul propagator al acestui procedeu de analiză pe cale fizicală este *F. Goppelsroeder* ²⁾. La justa ei valoare a ajuns însă abia în urma interesantelor lucrări a lui *Kunz-Krause* ³⁾, *Kremel* ⁴⁾, *K. Dieterich* ⁵⁾, *Tschisch și Polaco* ⁶⁾ și alți mulți, și astăzi este de o întrebuițare foarte curentă.

Dacă ne-am gândit să aplicăm analiza capilară sau fenomenele de adsorpție în cazul acidului picric, am fost conduși de următoarele considerente: 2 lichide urcate prin capilaritate pe fâșii de hârtie de filtru, vor trebui să producă după uscarea aceiași imagine dacă compoziția lor chimică este identică; din momentul însă ce compoziția chimică a suferit o cât de mică modificare, aceasta se va traduce prin o schimbare a imaginii. Faptele aceste sunt cunoscute din experiență și din aplicarea practică a analizei capilare în cercetarea materiilor colorante, în cercetarea preparatelor galenice (tincturi, extracte) etc. Aplicând precedeu în cazul de față, ne-am servit de următorul dispozitiv: Fâșii de hârtie de filtru de cea mai bună calitate (*Schleicher & Schill*) de 20 cm. lungime și 2—5 cm. lățime au fost fixate cu ajutorul unor pense de lemn de o baghetă de sticlă și aceasta la rândul ei la un stativ. Capetele inferioare libere ale fâșiilor de hârtie s'au așezat în creuzete de porcelan de aceiaș mărime; în fiecare creuzet s'a turnat 20 g. din soluțiunile de acid picric neutralizate

1) *Der Bildungstrieb der Stoffe*. Basel 1835.

2) *Ueber Capillaranalyse und ihre verschiedene Anwendungen*. Mühlhausen 1889.

3) *Loco citato*.

4) „*Ph. Post.*”, 1898.

5) „*Pharm. Zentralh.* 1899°.

6) *Arch. d. Pharm.* 19 0, 459.

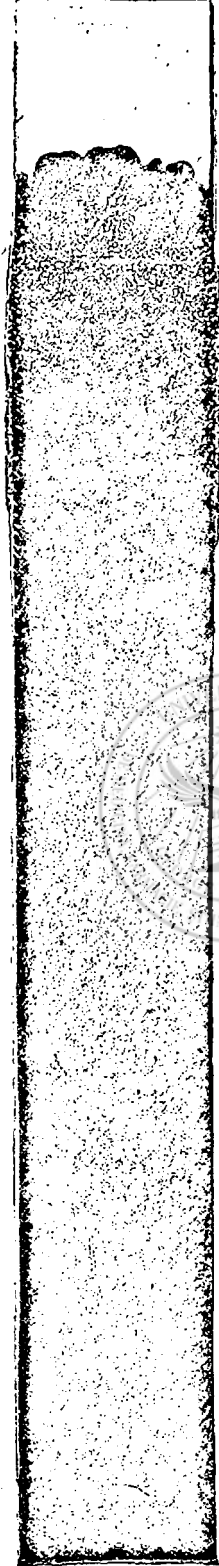


Fig. 1



Fig. 2



cu $\text{NaOH} \frac{n}{10}$, atât cu fenolftaleină cât și cu roșul de metil ca indicator și, regulând pozițiunea baghetei de sticlă dimpreună cu fâșiile de hârtie pe stativ, s'a tăcut să fie împlântate în lichid numai de 5 mm. adâncime. Aparatul a fost lăsat sub o nișă închisă 24 ore, după care timp s'au scos din lichid fâșiile de hârtie și s'au uscat expunându-le la aer. În tot timpul experienței temperatura din nișă a fost aproape constantă 24°. În virtutea fenomenelor de capilaritate sau de adsorpție, lichidul s'a ridicat îmbibând hârtia și imprimând niște forme foarte caracteristice, distincte mai ales după ce lichidul s'a evaporat și picratul de sodiu ce conținea soluția a putut să se cristalizeze sub formă de frumoase ace galbene.

De oarece prin atingerea acestor fâșii depozitul cristalin cade lesne și imaginea se pierde cu timpul, am fost siliți să fotografiăm fâșiile de hârtie imediat după uscare.

Reproducerea în clișeu după fotografie îl reprezintă gravurile alăturate (fig. 1 și 2). M este fâșia de hârtie îmbibată cu soluțiunea de acid picric neutralizată în prezența roșului de metil; iar P tot așa însă cu fenolftaleină. Picratul de sodiu formează un depozit cristalin care se întinde cam dela o distanță de $\frac{3}{4}$ din lungimea fâșiei în formă de semicerc, mai dens în partea inferioară și mai slab în regiunea superioară. De asupra zonei cristaline se observă la ambele soluțiuni o linie de demarcare de culoare galbenă roșietică caracteristică, vizibilă foarte distinct și în reproducerea fotografică alăturată, și aparentă ori de câte ori s'a repetat experiența. Pe când însă această linie de demarcare la fâșia de hârtie ce aparține soluției cu fenolftaleină se află într'o regiune mai superioară, la aceia cu roșul de metil este așezată mult mai jos; distanța dintre ele a fost, ori de câte ori s'a repetat experiența în condițiunile arătate, de 8 mm., astfel că putem spune

că ne aflăm în fața unei constante ce poate fi redată prin expresia:

$$\frac{\text{distanța P}}{\text{distanța M}} = \text{const.} = 8 \text{ mm.}$$

Prin urmare și în determinările fizicale a soluțiilor de acid picric neutralizate în prezența fenolftaleinei și a roșului de metil, se manifestă destul de bine excesul de alcali când se titrează cu fenolftaleină ca indicator.

Sensibilitatea fenolftaleinei ca indicator este cunoscută și stabilită, mai ales prin lucrările lui *M. Handa* ¹⁾ și *Fels* ²⁾ asupra indicatorilor titrimetrici.

Or, dacă sensibilitatea indicatorului sau chiar procedeul în sine nu este cauza care determină întrebuițarea unui exces de alcali când se neutralizează acidul picric în prezența fenolftaleinei, atunci trebuie să fie o altă cauză și cu totul de altă natură. Într'adevăr, urmărind cu atenție procesul de neutralizare executat cu fenolftaleină și roșul de metil ca indicator, am putut observa că excesul de alcali este determinat de formațiunea unei culori complementare.

Se știe că fenolftaleina este incoloră în soluțiuni acide și roșie în soluțiuni alcaline.

Dacă se adaugă fenolftaleină unei soluțiuni de acid picric, lichidul rămâne colorat galben, adică în culoarea proprie acestui corp. Titrând acidul picric cu o soluție de hidrat alcalin, culoarea roșie timpurie produsă de influența alcaliului asupra indicatorului va dispărea cu atât mai anevoe, cu cât ne vom apropia punctului de neutralizare, pentru ca apoi să rămână persistentă. Inșă culoarea roșie timpurie aparentă, amestecându-se cu acea galbenă a acidului picric, determină formațiunea unei culori complemen-

1. Ber. 42, 3179—82 (Chem. Ztbl. 1909 II 1292).

2. Zeitschr. f. Elektrochem. 10. 2. 8.

tare care pentru ochiul observatorului apare brună. Dacă, turnând soluția de hidrat alcalin, ne-am apropiat punctului de neutralizare până într'atâta în cât mai lipsesc cam 0,4—0,5 cm.³, culoarea brună devine din ce în ce mai pronunțată și necesită mai multe secunde pentru a dispărea. Cu adăugul soluției de hidrat alcalin însă nu ne putem opri de cât în momentul când lichidul a devenit distinct roș și culoarea roșie persistă câțva timp. Cum însă culoarea complementară brună influențează foarte mult observarea apariției culorii roșii, este nevoie de un simțitor exces de alcali pentru a determina o astfel de roșire a lichidului, ca să se poată sustrage de sub influența culorii complementare, și să apară pentru ochiul observatorului ca adevăratul punct de neutralizare.

Incerări făcute au demonstrat chiar că dacă ne oprim în adăugirea soluției alcaline în momentul când culoarea complementară persistă numai 3—4 secunde, cantitatea de alcali întrebuințat la titrare în prezența fenolftaleinei ca indicator se apropie de aceia necesită cu roșul de metil.

La roșul de metil asemenea fenomene nu se observă.

În medii acide roșul de metil este roș-violet iar în medii neutre și alcaline galben.

Adăugul soluției de acid picric, lichidul se colorează roș; titrând cu un hidrat alcalin, în momentul când lichidul devine neutru sau slab alcalin, culoarea roșie dispărea și lichidul apare în culoarea inițială galbenă. Cum trecerea din roș în galben se face instantaneu, și fără a fi împedecată de vre-o culoare complementară, este ușor perceptibilă.

Din această cauză titrarea se poate face exact, și este sensibilă la o picătură de soluție alcalină, iar rezultatul analitic se găsește în concordanță cu calculul teoretic.

Din toate acestea expuse reieșă că la determinarea acidimetrică a acidului picric să nu se întrebuițeze ca indicator nici fenolftaleina și nici lacmoid, căci cu acești indicatori introducem un exces de alcali. Un indicator foarte util este însă roșul de metil care permite o titrare exactă și concordantă cu teoria. *Aceste fapte n'au fost observate până acum.*

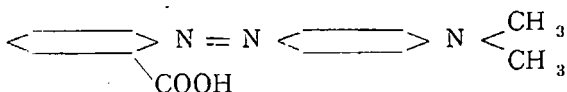


CAP. II

TRANSPUNEREA ATOMICĂ A INDICATORULUI ROȘU DE METIL

Am arătat în capitolul precedent că roșul de metil a fost descoperit de *Rupp* și *Loose*¹⁾. Descoperirea acestui corp se datorește unei serii de experiențe sistematice, întreprinsă de autorii citați cu scopul de a obține un indicator de o sensibilitate egală cu fenoftaleină, care însă să poată înlocui mai ales hematoxilina și iodesina la titrarea baselor mai slabe, cam începând cu amoniacul și terminând cu alcaloizii.

Din punctul de vedere al constituțiunei chimice, roșul de metil este o combinațiune azoică a acidului o-amidobenzoic cu dimetilanelină; cu alte cuvinte se poate denumi: *p* dimetilaminoazobenzol-o-carboxil și exprima prin formula:



Roșul de metil se presintă sub fomă de mici cristate aciculare de culoare violetă lucitoare cari se disolvă lesne în acid acetic glacial și în alcool. În apă sunt aproape insolubile.

¹⁾ Loco citato.

Ca indicator se întrebunțează o soluție de 0,2 g. roș de metil la 100 cm³ alcool.

În afară de solubilitatea în acid acetic și alcool, stabilite de *Rupp* și *Loose*, am determinat, spre completare, și solubilitatea în alți disolvanți; tabela ce urmează exprimă aceste determinări cu indicația culorii soluțiilor:

DISOLVANTUL	Se disolvă	Culoarea soluțiunii
Eter	puțin și anevoie	galbenă-lămâie
Acetonă	lesne	portocalie
Cloroform	anevoie	portoc.-deschisă
Nitrobenzol	"	roșie-portocalie
Acid sulf. concentrat	lesne	portocalie
Piridină	foarte ușor	roșie portocalie

Soluțiunea alcoolică care se întrebunțează ca indicator în titrimetrie este roșie-portocalie închisă.

Eficacitatea acestui corp ca indicator în diferite domenii ale chimiei analitice aplicate a fost determinată de *Frey*¹⁾, *Kollo*²⁾ și *Giurgea*³⁾; iar din punctul de vedere fizico-chimic a fost studiat de *Sven Palitzsch*⁴⁾ și cu deosebire de *Henry Thomas Tizard*⁵⁾.

Studiând transpunea atomică a roșului de metil, am căutat să stabilim dacă într'adevăr la trecerea de culoare din roș-violet $\xrightarrow{\quad}$ galben are loc un atare fenomen sau schimbul de culoare este datorit altor cauze. Însemnătatea acestor studii este evidentă, dacă rezumăm în puține cuvinte teoria indicatorilor.

Pentru a explica schimbul de culoare ce suferă

¹⁾ Expressanalysen für Drogen und galenische Präparate. Wien.

²⁾ Bemerkungen zur Chininbestimmung im Ferr. citric. chinium Ph. Post Wien 1911.

³⁾ Mésure quantitative de l'Alcalinité des Eaux mi érales de Roumanie, Bulletin de l'Académie Roumaine, 1914.

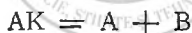
⁴⁾ Biochem. Zeitschr. 37, 31—138.

⁵⁾ Journ. Chem. Soc. London 97,2477.

indicatori titrimetrici la trecerea dintr'un mediu acid în alcalin sau viciversa, fizico-chimiști, în frunte cu *Ostwald* și adepții acestei școli, admit schimbări în gradul de disasociație a colorantului, zicând că există o diferență optică între partea disasociată și nedisasociată, sau încă că deosebirea de culoare este în legătură cu fenomene de dispersitate.

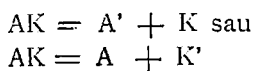
În contra acestor teorii s'a ridicat cel dintâi *C. Glücksmann*¹⁾ care combătând teoriile fizico-chimice emise de *Ostwald*, *Küster*²⁾, *Glaser* și alții, a arătat în mod teoretic, și pe baza lucrărilor analitico-constitutive a lui *Bernthsen* cu privire la fluoresceine, și *H. Meyer* (Prag) asupra ftaleinelor, că schimbul de culoare a indicatorilor nu se poate explica în alt mod, de cât admitând o cauză chimică și anume formațiunea a doi corpi tautomeri.

Intr'adevăr, dacă teoria fizico-chimica a ionilor ar fi în stare să explice în mod neîndoios schimbarea de culoare a indicatorilor, ar trebui admis necondiționat ca d. ex. un indicator oarecare AK (*Anion*, *Kation*) când se descompune în cei doi ioni:



descompunerea să se facă astfel, ca în interiorul celor doi ioni A și K, să nu se petreacă nici o transformare ce ar atrage după sine o *modificare a structurii sau identității chimice*.

Cum însă, din cele dovedite experimental, descompunerea indicatorilor se petrece cu totul în alt sens și anume:



¹⁾ Zur Theorie der massanalytischen Indicatoren, Zeitschr. d. allg. oester. Apoth.-Vereins Wien 1902.
și: Zur Charakteristik der massanalytischen Indikatoren der Sättigungsanalyse Ph. Praxis Heft 11, 1902.

²⁾ Indikatoren der Azidimetrie und Alkalimetrie.

și în care A' sau K' nu sunt indentice cu A sau K ; este evident că teoria fizicală a ionilor nu numai că nu este și nu va fi în stare să explice schimbul de culoare a indicatorilor, ba încă constrânsă fiind să recurgă la ipoteze ce nu se pot proba în mod experimental, precum d. ex este ipoteza ionilor heterogeni „Zwitterionen“ introdusă de *E. Baur*, a produs și mai multă confuziune, sdruncinând mai mult teoria.

În mod experimental deducțiunile teoretice a lui *Glücksman*n au fost dovedite a fi întemeiate în urma cercetărilor spectral-analitice făcute în 1908 de către *A. Hantzsch* ¹⁾; de atunci încoace faptele experimentale s'au înmulțit și ca urmare firească teoria chimică a indicatorilor câștigă din ce în ce mai mult în importanță. Cum prin cercetările de față făcute asupra roșului de metil am putut dovedi că și schimbul de culoare a acestui indicator nu este efectul unei stări fizicale ci datorită numai transpunerei atomice a substanței, cu alte cuvinte ne aflăm în fața unei acțiuni chimice, se înțelege importanța ce are această cercetare pentru teoria chimică a indicatorilor.

PARTEA EXPERIMENTALĂ.

Deslegarea problemei a transpunerei atomice neputându-se face decât pe cale spectral-analitică, am recurs la acest procedeu studiând spectrele de absorpție a diferitelor soluțiuni a roșului de metil în condițiuni anumite.

Cum substanță este aproape insolubilă în apă, iar intensitatea colorimetrică foarte pronunțată,

1) *Nachweis der Umlagerungstheorie der Indikatoren an Methylo-ran*ge und *Helianthin*. Ber. 1907 I 1187.

Ueber Indikatoren Chem. Ztg. 1914 A .66 și Ber. 1914, 1537. *Gelbe azoide und violette chinolde Salze ans Aminoazokörpern*. Ber. 1908, 1171—1187.

pentru a studia spectrele de absorpție în soluțiuni apoase am fost nevoiți s'o disolvăm mai întâi în puțin alcool absolut și apoi să diluăm cu apă, preparând astfel concentrațiuni a căror normalitate a fost $\frac{n}{50000}$.

În total am preparat șase soluțiuni și anume :

1. soluția *A* în modul descris ;
2. „ *B* ca mai sus însă s'a adaus și 1 moleculă NaOH ;
3. „ *C* tot așa cu un adaus de 1 moleculă HCl ;
4. „ *D* „ „ „ „ „ 2 „ „
5. „ 4 mol. „ „ „ „ „ 4 „ „
6. „ 8 mol. „ „ „ „ „ 8 „ „

Soluțiunile *A* și *B* sunt galbene ; deosebirea dintre ele este că *A* reprezintă forma galbenă a indicatorului, iar *B* sarea sodică. Soluțiunile următoare sunt forma roșie-violetă. Cantitățile variate de acid clorhidric s'au ales cu scopul pentru a putea studia extincțiunea moleculară în prezența diferitelor concentrațiuni de ioni H.

Aparatul care a servit la studiul spectrelor de absorpție a fost un spectograf *Pellin* cu sistemul de prismă după *Cornu*, formată din două prize de cuarț de 30", una dextrogiră și alta levogiră ; lentilele au fost de asemenea de cuarț, pentru a lăsa să treacă toate radiațiunile ultraviolete până la 2100 A⁰, căci este cunoscut că prin sticla obicinuită nu pot trece de cât radiațiunile până la o lungime de 3000 A⁰. Tubul pentru soluțiune a fost și el de cuarț și avea o lungime de 5 cm. Ca izvor de lumină a servit o lampă electrică cu arc, cu electrozi de sârmă de cupru. Spectrele de absorpție s'au fixat pe plăci fotografice foarte sensibile expunând timp de $\frac{1}{2}$ '. Pentru a putea face înregistrarea fotografică, spectograful a fost prevăzut cu un dispozitiv chasiu care permitea prin diferite mișcări să se pună la punct.

După fiecare înregistrare s'a dezvoltat imediat și placa fotografică. De oarece ne-am servit de lampă cu electrozi de cupru, s'a înregistrat și spectrul cuprului, fixându-l pe fiecare placă; iar după etalonarea pe spectrul cuprului s'au executat clișeele spectrelor. În figurile alăturată No. 3, 4 și 5 sunt redate aceste clișee cu toate detaliile.

A este spectrul soluțiunii apoase :

B	"	"	"	"	+ 1 mol. NaOH.
C	tot	așa	cu	un	adaus de 1 mol. HCl.
D'	"	"	"	"	2 " "
4 mol.	"	"	"	"	4 " "
8 mol.	"	"	"	"	8 " "

iar Cu este spectrul cuprului.

Pentru ca etalonarea să fie mai bine înțeleasă, redăm în tabela ce urmează lungimea undelor exprimată în A^0 . (Amströng).

Roșul extrem	este cuprins între	7950—7230
Roșul	" " "	7230—6470
Orange	" " "	6470—5850
Galben	" " "	5850—5750
Verde	" " "	5750—4920
Albastru	" " "	4920—4550
Indigo	" " "	4550—4240
Violet	" " "	4240—3934
Ultra violet	se întinde dela	3934 înainte

Observând spectrele de absorpție a acestor soluțiuni putem constata următoarele :

La soluțiunile galbene A și B sunt complet absorbite în spectrul vizibil roșul extrem, roșul, orange și o parte din ultra-violet; fășii înguste de lumină sunt lăsate să treacă în galben, verde, în albastru și violet.

La soluțiunile roșii-violete C și D se observa o scădere a absorpției în ultra-violet, și o completă ab-

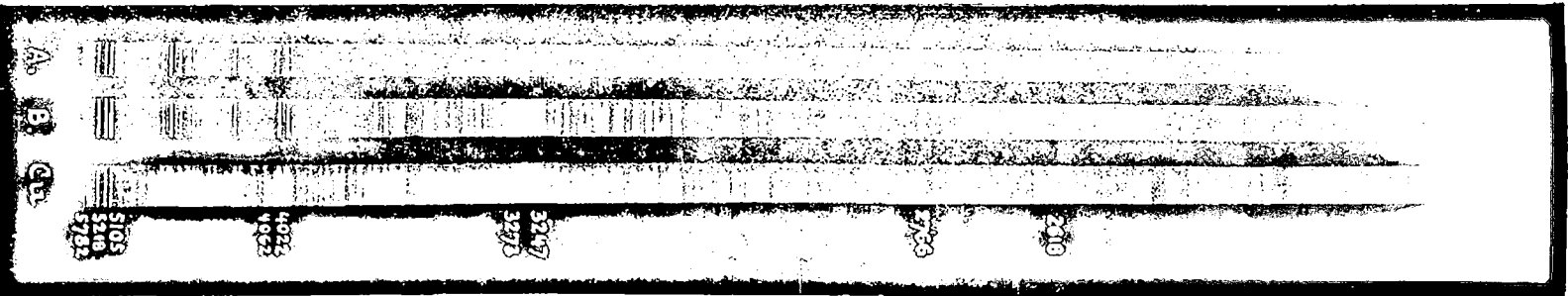


Fig. 3



Fig. 4

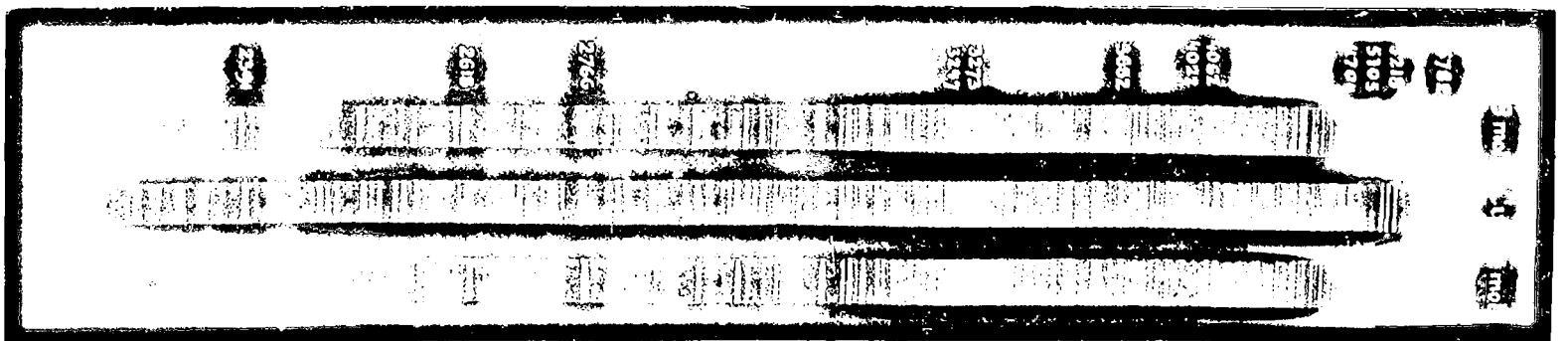


Fig. 5



sorpție în spectrul vizibil până în albastru, adică până la 4704 \AA^0 , accentuat mai ales la *D*. De aci înainte sunt lăsate să treacă din ce în ce mai multe fâșii de rază cari suferă o diminuare în ultra-violet. Mica diferență în spectrul de absorpție dintre *C* și *D* își are explicațiunea următoare: cum soluției *C* i s'a adaus numai o cantitate prea mică de acid, echilibrul molecular pare a nu fi destul de bine pronunțat, și se manifestă tendința stărei roșii-violete de a trece îndărăt la aceia galbenă; dovadă, că spectrul de absorpție a acestei soluțiuni se apropie mult de acela a soluțiunilor galbene. La 4 mol. și 8 mol. absorpția se mărește în spectrul vizibil până aproape de indigo, și scade din contra în ultra-violet, adică în invizibilul, măbind aci și intensitatea razelor. Cu alte cuvinte, cu cât soluțiunea este mai acidă, și prin urmare concentrațiunea în ioni H mai mare, cu atâta scade mai mult absorpția în spectrul invizibil.

Rezultatele aceste sunt foarte remarcabile.

Soluțiunea apoasă neutră și alcalină a roșului de metil de o parte și soluțiunile acide de altă parte prezintă o *identitate optică*. Cele galbene au caracteristica spectrelor *azoide*, iar cele roșii — violete aceia a spectrelor *chinoride*¹⁾.

Roșul de metil care sub forma solidă violetă este chinoid, în soluție apoasă se transformă în starea azoidă și sub aceiași formă se găsește și în soluțiunile alcaline.

Din tabela de solubilitate a roșului de metil se poate constata că soluțiunea în acid sulfuric concentrat este caracteristic azoidă. Or, acest fapt nu corespunde de loc teoriei fizicale a indicatorilor. Diluând însă soluția acid sulfurică cu apă sau chiar cu un acid diluat, ia devine roșie-violetă, prin urmare tre-

1. Vezi lucrările lui Hantzsch.

ce de la starea azoidă la cea chinoidă. Apa joacă după cum se vede rolul unui catalizator.

Dacă se titrează 100 cm.³ din soluția roșului de metil (în alcool absolut) $\frac{n}{50000}$ cu acid clorhidric de 25⁰/₀, pentru ca lichidul să devină pronunțat roș-violet se necesită aproape 3 cm.³ HCl. de 25⁰/₀; pe când aceiași concentrațiune de substanță însă în soluțe apoasă nu întrebunțează mai mult ca 2 picături de acid sau cam 0,1 cm.³.

Acțiunea catalitică a apei asupra mecanismului de transpunere atomică la roșul de metil se poate observa și la soluțiunile chinoide roșii-violete; și acestea, dacă le diluăm cu apă, devin iarăși galbene, trecând îndărăt la starea azoidă.

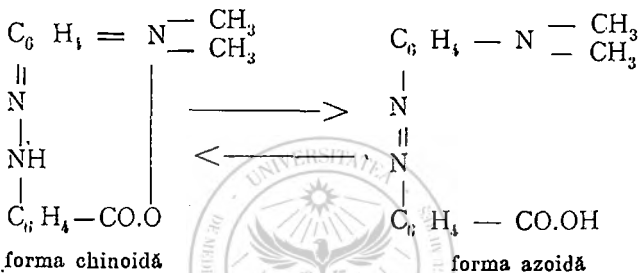
Toate acestea dovedesc că „*chromotropia*“, adică trecerea de la o culoare la alta, este dependente în primul rând de natura disolvantului, și abia în al II-lea de conținutul de ioni H de o parte și ioni OH de altă parte; iar sensibilitatea *chromotropiei* este restrânsă aproape numai asupra soluțiunilor apoase.

Cercetările spectografice de altă parte ne indică destul de evident că *chromotropia* roșului de metil, ca și la indicatorii cercetați de *Hantzsch*, este determinată nu de o cauză fizicală ci de o acțiune curat chimică. Roșul de metil există sub două forme izomere, pe cari, în corcondanță cu cercetările diferiților autori, le voi denumi tot *chromoizomeri*. În soluțiunile roșii-violete se găsește *chromoizomerul chinoid*, iar în cele galbene *chromoizomerul azoid*. Trecerea de la o stare izomeră la alta se face instantaneu prin acțiunea catalizei.

Această izomerie curioasă întru câtva, produsă în mod catalitic prin acizi diluați, și în cari rolul catalitic al apei își imprimă individualitatea sa, devine mai puțin surprinzătoare dacă ne amintim că și inversul fenomenului, trecerea de la roș-violet la gal-

ben în soluțiuni apoase se face iarăși în mod catalitic prin acțiunea apei. Ne găsim în prezența unor stări de tranziție sau schimbări de echilibru la seria corpurilor azoice galbene și roșii, schimbări cari au fost observate și de *Hantzsch* la sărurile izomere ale aminoazobenzolului.

În mod grafic formațiunea celor 2 izomeri ai roșului de metil nu poate fi mai bine reprezentată decât în modul următor :



Această formulare nu numai că este în concordanță cu natura chimică a substanței, dar permite și o explicație ușoară pentru fenomenele de chromatropie.

Intru cât privește chromoizomerul azoid a roșului de metil, această formă n'a fost încă preparată și cunoscută în stare solidă.

De și pentru chestiunea în sine obținerea acestui izomer nu prezintă prea multă importanță, totuși, din punct de vedere științific are interes.

Făcând deci cercetări experimentale în această direcție, am reușit să obținem izomerul azoid în modul următor: soluțiunea alcoolică concentrată a roșului de metil s'a precipitat într'o fiolă sub neconținută amestecare cu o mare cantitate de apă; precipitatul voluminos format, de culoare galbenă-portocalie, s'a adunat pe un filtru la trompă, s'a spălat cu puțină apă și s'a uscat mai întâi pe plăci poroase și în cele din urmă în exsicator evacuat. Am recoltat astfel un produs pulverulent cu un randement de aproximativ

60⁰/₀, și care posedă toate caracterele fizice și chimice ale roșului de metil, se deosebește însă de forma obicinuită chinoidă numai prin culoare.

Această formă azoidă nu pare însă să fie starea absolut pură, ci conține probabil ca impurități și cantități oarecari din forma chinoidă. Dovadă, că spectrul de absorpție a soluțiilor acestei forme prezintă mici diferențe cari se pot aduce în concordanță cu prezența isomerului chinoid. Un studiu mai amănunțit al acestui interesant corp ne rezervăm a-l face cu altă ocazie.



CAP. III.

DETERMINAREA CANTITATIVĂ A PREPARATELOR DE ANTIPIRINĂ.

Antipirina sau dimetilfenil-pirazolon, descoperită în anul 1894 de *Ludwig Knorr* și introdusă în terapeutică de *Filehne*, este un derivat a pirazonului.

Urmaș direct al *Kairinei*, antipirina este prima combinațiune sintetică din grupul antipiretic care a putut obține un succes desăvârșit. Chimicește ea prezintă foarte multe asemănări cu alcaloizii.

Puțin timp după descoperirea antipirinei s'a căutat a o asocia cu diferiți corpi, fie pentru a mări acțiunea terapeutică, fie pentru a o modifica sau chiar a anihila unele efecte secundare produse de antipirina ca atare. Astfel s'au născut o sumă de derivați dintre cari însă numai un număr restrâns a putut să se mențină în terapeutică.

O monografie interesantă despre toți acești derivați pirazonici a fost publicată de *G. Cohn* ¹⁾.

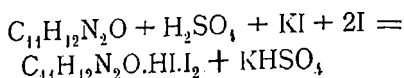
În ce privește partea analitică, de cum s'a introdus antipirina și derivații ei în terapeutică, s'a căutat și mijloacele pentru determinarea lor cantitativă.

Faptul că antipirina formează cu iodul un derivat

1) *Pharmakologie und Toxikologie der Pyrazolderivate* von *Dr. Georg Cohn*, Pharm. Zentralhalle 1898, No. 50.

iodurat de formula $C_{11}H_{12}N_2O.HI.I_2$, a condus pe *Kippenberger* ¹⁾ și apoi și pe *Schuyten* ²⁾ la ideea de a întemeia un procedeu de dozajiu cantitativ, care constă în aceea că se precipită o soluție acidă de antipirină cu o soluție de iod-iodurată de un titru cunoscut și excesul de iod se retitrează cu tiosulfat.

Reacțiunea se petrece în baza ecuațiunei:



Manseau ³⁾ ocupându-se de asemenea cu această chestiune a găsit că o soluție $\frac{n}{10}$ de iod este absorbită de antipirină în soluție apoasă. 1 g. antipirină necesită la 40^o 0,08636g. iod.

Controlând procedeul indicat de acest cercetător, *Bougeault* a observat că dacă se lucrează în soluție alcoolică și în prezența biclorurei de mercur, absorbțiunea iodului de către antipirina este mai pronunțată și reacțiunea se petrece în mod cantitativ, adică 1 mol. antipirină = 1 atom de iod și deci 1g. antipirină corespunde cu 1,351g. iod.

Iată cum se efectuează dozajiu antipirinei după *Bougeault*:

La 20 cm.³ soluție alcoolică de antipirină 1^o/₁₀ se adăugă 20 cm.³ soluție alcoolică de sublimat (din 2.5 g. HgCl₂ la 100 cm.³) și apoi se titrează cu o soluție alcoolică de iod 1,351g. la 100 cm.³, până când persistă culoarea galbenă. În aceste condițiuni 20 cm.³ soluție de antipirină (= 0,2 g.) necesită 20 cm.³ soluție de iod.

Sleeswijk ⁴⁾ aplicând acest procedeu la determinarea cantitativă a antipirinei din citratul de cafeină și an-

1) Fresenius Zeitschr. f. analyt. Chemie 35,674.

2) Fresenius Zeitschr. f. analyt. Chemie 36,326.

3) Journal de Pharm. et Chimie [6] 7. prin Chem. Zentralblatt 1898, Bd. I 858.

4) Pharm. Weebl. 1910, 49.

tipirină sau migrenină, a modificat modul operator în sensul că disolvă substanța de analizat în apă în loc de alcool, ceea ce face ca reacțiunea să se petreacă mai repede.

Procedeele aceste iodometrice dau însă rezultate satisfăcătoare numai atunci când substanța de analizat nu conține decât antipirină.

Cu compoziții antipirinei procedeul iodometric devine nesigur, căci reacțiunea este modificată de prezența celorlalți corpi, și mai ales când aceștia, precum d. ex. cafeina, absorb și ei iod pentru a da naștere la derivați cu iod; de aci însă rezultă erori analitice ce iesă din cadrul permis, ba chiar dozări comparative asupra aceluiași eșantion de substanță diferă prea mult între ele și rezultatele sunt neconcordante.

Un precipitant tipic al alcoloizilor precum și al antipirinei este acidul picric sau trinitrofenol care produce cu acești corpi săruri stabile, bine definite, și în general insolubile în apă. Faptul că acidul picric este un acid foarte puternic și care se poate doza ușor și exact prin titrimetrie, îi dă o deosebită importanță în dozarea cantitativă acestor corpi.

Dacă se tratează o soluție de antipirină cu o soluție de acid picric, se obține un picrat de antipirină ¹⁾ de formula $C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_6H_2(NO_2)_3O$, în care o moleculă de antipirină este combinată cu o moleculă acid picric.

Acest picrat, aproape insolubil în apă rece, se prezintă, după recristalizare din apă fierbinte, sub formă de cristale aciculare galbene cu punctul de fuziune $188^{\circ} C$.

După *Medin* ²⁾ acidul picric merită a fi preferat altor reactivi fiindcă precipitarea este complectă, și fiindcă picrații formați au o compoziție constantă.

1) *Beilstein IV* și *Abderhalden*, *Biochem.* 5 Bd. 322.

2) *Zeitschr. f. analyt. Chemie* 11, 447

Hager ¹⁾ s'a servit de acidul picric pentru a doza alcaloizii cojilor de china și mai târziu și alți alcaloizi, precum și pentru determinarea cantitativă a proteinelor.

Intr'o lucrare de dată mai recentă *Rosenthaler* și *Görner* ²⁾ raportează despre precipitarea alcaloizilor și bazelor organice în general prin nitroderivați aromatici, arătând modul cum se comportă diverși corpi față de aceștia și limita de sensibilitate a reacțiunii.

Lemaire ³⁾ aplică procedeul titrimetic cu acid picric la determinarea cantitativă a piramidonului adică dimetilamino-fenildimetil-pirazolon, care, ca și antipirina, produce cu acidul picric un picrat insolubil. Din punct de vedere practic acest dosagiu n'are însă nici o valoare.

Servindu-se de proprietatea precipitantă a acidului picric și formațiunea de picrate insolubile, *Riedel* ⁴⁾ a indicat un procedeu gravimetric pentru dozagiul cantitativ al antipirinei ca atare și a compusului de antipirină cu cafeină și acid citric, și care constă în aceea că se tratează o soluțiune apoasă de antipirină, acidulată cu acid clorhidric normal, cu o soluție alcoolică saturată de acid picric, iar după câteva ore se adună pe un filtru în mod cantitativ picratul format, se usucă la 90°—95° până la pondere constantă și se cântărește după răcire.

Deși rezultatele analitice indicate de autor arată că sunt foarte exacte, totuși acest procedeu n'a ajuns să fie întrebuințat în practică, căci bazat fiind pe gravimetrie este prea dificil dar mai ales necesită timp prea îndelungat.

Astruc și *Bouisson* ⁵⁾, probabil conduși de proce-

1) Zeitschr f. analyt. Chemie 21, 150

2) Zeitschr f. analyt. Chemie 49, 340

3) Répert. de pharmacie 1905, 168

4) *Riedel's Berichte: Zur Charakteristik der gebräuchlichsten Anästhetika und verschiedener officineller Alkaloide* 1907

5) Journal de Pharm. et Chimie 1910, 7-e Série 8.

deui lui *Riedel*, se servesc de soluția de acid picric la determinarea titrimetrică a feripirinei, compusul antipirinei cu perclorur de fer.

Spre complectare, mai e nevoie de adăugat, că pentru dozarea antipirinei din compușii ei, oficiali în unele farmacopei, se extrage cu cloroform și se cântărește reziduiul rămas după evaporarea disolventului.

Aceasta este deci iarăși o cale gravimetrică.

Cercetările analitice pe care le vom expune în acest capitol au avut de scop alcătuirea unui procedeu de dozajiu pentru preparatele de antipirină; însă nu numai a antipirinei, ci a tuturor elementelor cu care este asociată. Am avut în vedere numai metode titrimetice, căci aceste procedee întrunind toate condițiunile de exactitate, simplitate, etc. vor fi de folos în aplicarea practică; și cum aceasta chiar a fost ținta noastră, sper că metodele expuse nu vor fi trecute cu vedere la prelucrarea farmacopeei noastre. Aplicarea soluției de acid picric în acest scop abia acum va ajunge la justa ei valoare, după ce prin cercetările ce le-am expus cu privire la determinarea acidimetrică a acidului picric, am arătat condițiunile în care să se efectueze titrarea pentru a corespunde ecuațiunei de reacțiune.

Soluțiunea volumetrică de acid picric.

Din cauză că acidul picric este prea puțin solubil în apă, soluțiunea volumetrică nu poate să aibă o concentrațiune mai mare ca $\frac{n}{20}$.

În 100 părți apă se disolvă: ¹⁾

la 5":	0,626	părți	acid	picric
" 15":	1,161	"	"	"
" 20 :	1,225	"	"	"
" 26":	1,380	"	"	"

1) *Abdelharden Biochem.*

Având însă în vedere variațiunile de temperatură și mai ales în timpul iernei, în mod practic nu putem deci compta de cât pe o solubilitate medie de 1:90, proporție ce corespunde bine soluției $\frac{n}{20}$ de acid picric a cărui greutate moleculară fiind 229,054, va trebui să conțină pentru concentrațiunea de $\frac{n}{20}$ 11,4527 g. acid picric la 1000 cm³. la temperatura de 15°.

Pentru a prepara soluția, se disolvă 12 g. acid picric pur în vre-o 800—900 cm³. apă destilată fierbinte, se filtrează după răcire și se complectează cu apă la 1000 cm³. Se stabilește titrul soluției cu hidrat de sodiu sau potassă $\frac{n}{10}$ sau $\frac{n}{20}$, în mod cunoscut, și se diluează cu apă astfel ca un volum din această soluție să fie exact neutralizată de un volum egal soluție alcalină $\frac{n}{20}$ sau $\frac{1}{2}$ volum $\frac{n}{10}$. Ca indicator să se întrebuințeze la titrare pentru fiecare 25 cm³ acid picric 2—3 picături soluție roș de metil, singurul indicator cu care se poate executa o exactă titrare, lucru ce am dovedit prin cele expuse în primul capitol.

Dacă, referindu-ne la soluția de acid picric aproximativă $\frac{n}{20}$ despre care am vorbit în primul capitol, facem diluțiunea acesteia ca să corespundă la concentrațiunea exactă $\frac{n}{20}$; în cazul stabilirei titrului cu fenolftaleină vom aduce 187 cm³ la un volum total de 200 cm³, iar cu roșul de metil 190,5 cm³ la acelaș volum. Se înțelege că titrul acestor două soluțiuni nu este acelaș. Pe când la prima 1 cm³ va corespunde exact cu 0,009406 g. antipirină, la cea din urmă 1 cm³ nu va corespunde de cât unei cantități de 0,00882 g. antipirină.

Calculând deci rezultatul unei analize cu factorul teoretic, pe când în realitate el este mult mai mic,

evident că nu va putea nici odată să corespundă adevărului. Dozări comparative făcute în acest scop au probat temeinicia celor expuse.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Înainte de a trece la aplicarea practică a soluției de acid picric în dozarea preparatelor de antipirină, și a studia condițiunile pentru stabilirea unui procedeu care să permită determinarea volumetrică a tuturor elementelor, problema ne-a împus să controlăm și cercetăm experimental următoarele puncte:

A) *dacă acidul picric precipită riguros cantitativ antipirina, și în ce interval de timp se petrece reacțiunea adică formațiunea picratului de antipirină ;*

B) *picratul de antipirină când se precipită dacă nu antrenează cumva și alți corpi când lucrăm cu compuși antipirinei, influențând sau împedcând dozagiul acestora.*

A) S'a preparat o soluție care conținea în 10 cm. exact 0,2016 g. antipirină pură uscată în vid într'un exsicator cu acid sulfuric.

Din acest lichid s'a scos cu pipeta gradată 10 cm.³, s'a diluat într'o fiolă *Philipps* cu 40 cm.³ apă destilată și agitând fiola, s'a turnat dintr'o buretă 50 cm.³ soluție de acid picric $\frac{n}{20}$. Acelaș lucru s'a făcut cu încă două porțiuni de soluție de câte 10 cm.³ așa că în total au fost 3 porțiuni precipitate în 3 fiole separate.

I-a porțiune: Imediat ce s'a depus picratul de antipirină și lichidul deasupra s'a limpezit, lucru ce se întâmplă în câte va minute, s'a filtrat printr'un filtru prealabil uscat și cântărit adunându-se precipitatul cantitativ.

Dozagiul antipirinei sub formă de picrat s'a făcut atât gravimetric cât și titrimetric.

Când s'a turnat lichidul pe filtru, în vederea adunării picratului și dozarea titrimetrică a filtratului, s'au aruncat primele vre-o 10 cm.³ de lichid ce au trecut prin filtru ; din cauza fenomenelor de adsorpție exercitată de celuloza hârtiei, primul lichid ce trece prin filtru își schimbă concentrațiunea inițială. Cum însă, în mod practic vorbind, fenomenele de adsorpție intră curând în stadiul de echilibru, restul lichidului ce trece prin acelaș filtru, după complecta imbibare, își conservă concentrațiunea inițială.

Această măsură trebuie avută în vedere ori de câte ori avem de efectuat un dozagiu asupra unei părți alicuote a unui filtrat, și unde nu putem uda prealabil filtrul cu apă. Neglijarea însă acestei măsuri poate da loc la diferențe analitice sensibile.

După ce s'a adunat cantitativ picratul pe filtru, spălându se mereu fiola cu lichidul filtrat, acesta s'a pus la o parte pentru dozagiul titrimetric ; iar picratul de pe filtru s'a spălat cu apă destilată, după care s'a uscat mai întâi la 40° și apoi la 90° - 95° până la pondere constantă și s'a cântărit după răcire în exsicator.

0,2016 g. antipirină au dat :
picrat găsit : 0,3434 g. (76,7%₀ din teorie)
 calculat : 0,4476 g.

Diferența de -0,1042 g. nu provine însă, după cum se va vedea, din cauza unei precipitări incomplete, ci este pricinuită de redisolvare în apa cu care s'a spălat precipitatul pe filtru ; căci deși picratul de antipirină este practic insolubil în apă, totuși, mai ales în stare umedă, și când fenomenele de hidroliză sunt mai accentuate, se disolvă cantități apreciabile.

În literatura ce ne stă la dispoziție n'am putut găsi nici un indiciu asupra solubilității cantitative a pi-

cratului de antipirină. Am determinat însă aceasta constantă ce ne interesa :

1) în apă destilată ;

2) în soluție de acid picric $\frac{n}{20}$ diluată cu părți egale de apă,

pentru a ne pune în condițiunile de experimentare ce se referă la cazul de față.

Determinarea solubilității s'a făcut după procedeul cunoscut a lui V. Meyer cu rezultatele următoare :

în 100 g. apă destilată se dizolvă :

la 21^0 : 0,08209 g. picrat de antipirină,

și în 100 g. soluție diluată de acid picric $\frac{n}{20}$

la 21^0 : 0,01948 g.

Dacă majorăm prima cifră de picrat de antipirină găsit cu acest factor de solubilitate în apă, obținem 0,4253 g. picrat, care față de rendementul teoretic calculat nu diferă decât cu un minus de 0,0223 g, și care diferență se poate atribui de asemenea fenomenelor de hidroliză, căci determinarea titrimetrică a filtratului pus la o parte a dat rezultate în concordanță cu rendementul teoretic.

La determinarea titrimetrică a filtratului am stabilit prin retitrare cu alcali cantitatea de acid picric absorbită de antipirină, și de aci s'a dedus cantitatea de antipirină aflată în soluție. La 50 cm.³ filtrat s'a adaus 2 picături roșu de metil și s'a titrat lichidul cu hidrat de sodiu $\frac{n}{10}$ până la dispariția culorii roșie ; s'a întrebuintat în aceest scop 7,15 cm.³ NaOH $\frac{n}{10}$.

Antipirină găsit : 0,20128 g. sau 99,8⁰/₀ din teorie
calculat : 0,2016 g.

A II a porțiune. Aci s'a lăsat în contact picratul de antipirină cu lichidul timp de 1 oră, agitând mai des cu o baghetă de sticlă ; apoi $\frac{1}{2}$ oră în repaus până s'a separat complet precipitatul și lichidul de asupra a rămas limpede.

Precipitatul s'a adunat apoi cantitativ pe un filtru, procedându-se ca la prima porțiune, cu singura deosebire numai că precipitatul de pe filtru nu s'a mai spălat la urmă cu apă ci tot cu lichidul filtrat, aceasta cu scopul de a evita redisolvarea lui și înlăturarea fenomenelor eventuale de hidroliză.

Picrat de antipirină: găsit: 0,4520 g. sau 101,1 %
din teorie

calculat: 0,4476 g.

Plusul găsit de 0,0044 g. picrat sau 0,98 %, de altfel în limita exactității, este explicabil prin reținerea de către hârtia de filtru a unei cantități de acid picric.

Dozajul titrimetrie efectuat asupra lichidului filtrat a dat un rezultat ce corespunde exact aceluia dela I-a porțiune.

Antipirina găsit: 0,20128 g. sau 99,8% din teorie
calculat: 0,2016 g.

A III-a porțiune: S'a procedat la fel ca la a II-a porțiune însă s'a lăsat în contact până a 2-a zi dimineața, cam 16 ore.

Picrat de antipirină găsit: 0,4518 g. sau 100,9%
din teorie

calculat: 0,4476 g.

La determinarea titrimetrică a filtratului am obținut:

Antipirină găsit: 0,20175 g. sau 100,1% din teorie
calculat: 0,2016 g.

B) Cu privire la acest al 2-lea punct, am preparat o serie de soluțiuni formate dintr'un amestec de antipirină cu cafeină, acid citric, acid salicilic, cloral, etc., cari într'un volum determinat conțineau cantități exact ponderate din aceste substanțe cu care antipirina se găsește asociată în preparatele ei. Aceste soluțiuni tip ne-au servit și la încercările ce am făcut

pentru acomodarea procedeelor titimetrice la dozarea celorlalți componenți din preparatele de antipirină.

Cum însă am obținut la întreaga această serie rezultate analitice ce se găsesc în limita exactității de $\pm 1^0/0$, nu vom cita de cât cifrele de dozagiu a soluției de antipirină cu cafeină.

În 10 cm.³ soluție se găseau disolvate :

0,2010 g. antipirină și
0,0742 g. cafeină.

Antipirină găsit : 0,2001 g. sau 99,5⁰/₀ din teorie
calculat : 0,2010 g.

Cafeină găsit : 0,0739 g. sau 99,6⁰/₀ din teorie
calculat : 0,0742 g.

Picratul de antipirină precipitat s'a adunat pe un filtru, și s'a determinat punctul de fuziune atât în stare brută, adică ca atare după ce s'a uscat și după o singură recristalizare.

Picratul brut : F=187⁰.

Picratul recristalizat : F=188⁰.

După indicațiile din literatură punctul de fuziune este de 188⁰.

Experiențele descrise arată prin urmare că :

1. *Acidul picric precipită antipirina în mod cantitativ și reacțiunea se petrece imediat.*

2. *Soluția volumetrică de acid picric poate servi la dozarea titrimetrică a antipirinei dacă titrul ei este stabil cu exactitate, așa că 1 cm.³ acid picric să corespundă la 0,009406 g. antipirină.*

3. *Dozarea elementelor cu care este asociată antipirina, nu este întru nimic influențată de întrebuințarea acidului picric la titragiul antipirinei.*

Formula de calcul pentru rezultatul dozajului antipirinei prin volumetrie.

Picratul de antipirină fiind format din 1 moleculă antipirină și 1 moleculă acid picric

229,054 g. acid picric leagă 188,116 g. antipirină și deci

$$1 \text{ cm.}^3 \text{ acid picric } \frac{n}{20} = \frac{188,116}{20,000} = 0,009406 \text{ g. anti-}$$

pirină.

Pentru precipitarea antipirinei adăugăm, după cum am arătat la I-a experiență 50 cm³. acid picric $\frac{n}{20}$.

Deci cantitatea de antipirină căutată x va fi = cu 50 minus $4a \cdot 0,009406$

$$X = 50 - (4 \times a) \times 0,009406$$

în care a reprezintă numărul de cm³. NaOH $\frac{n}{10}$ în-
trebuințați la titrare. Dacă în loc de soluție alcalină
 $\frac{n}{10}$ ne servim de $\frac{n}{20}$, atunci formula devine :

$$X = 50 - (2 \times a) \times 0,009406$$

Să aplicăm această formulă, spre a fi mai bine în-
țeles, la rezultatele titrării din I-a experiență.

S'a adaus la soluția de antipirină 50 cm³. acid picric
 $\frac{n}{20}$; volumul total a lichidului a fost 100 cm³. , iar
din filtrat s'au luat 50 cm³, corespunzând cu 25 cm³. a-
cid picric și pentru neutralizarea cărora au fost necesare
7,15 cm³. NaOH $\frac{n}{10}$.

Dacă substituim în formula de mai sus aceste va-
lori avem:

$$\begin{aligned} X &= 50 - (4 \times 7,15) \cdot 0,009406 \\ X &= 50 - 28,6 = 21,4 \times 0,009406 \\ X &= 0,20128 \text{ g. antipirină.} \end{aligned}$$

Aplicarea practică a metoadelor titrimetrice la preparatele de antipirină.

I. Citratul de cafeină și antipirină sau migrenină.

Acest produs care în unele farmacopei este oficial sub denumirea de *Antipirinum coffeino-citricum* a fost introdus în terapeutică de *M. Overlach* ¹⁾. Migrenina nu este un corp chimic bine definit ci un amestec de antipirină, cafeină și acid citric în cantități determinate. Produsul, în ambalagiu original, se compune, după analizele făcute, din 85% antipirină, 9% cafeină și 6% acid citric.

După formulele date de farmacopeia elvețiană ediția a IV-a și cea austriacă ediția a VIII-a, migrenina trebuie să conțină 90% antipirină, 9% cafeină și 1% acid citric. Ca aspect fizic se prezintă ca o pulvere albă, cristalină, a cărei punct de fuziune este după sus zisele farmacopei între 104°—108°. Cum însă produsul este numai un amestec, punctul de fuziune ca criteriu de puritate și compoziție conformă cu cerința are numai un rol subordonat.

Amestecuri din aceste substanțe cu cantități mult mai mici de antipirină au acelaș punct de fuziune; așa că pentru a ne da seama de compoziția exactă a preparatului, trebuie să recurgem la determinări cantitative, dozând fiecare component în parte.

Cu studiul chimico-analitic a migreninei s'a ocupat *Sleeswijk* ²⁾ și mai ales *F. Zernik* ³⁾.

Studiul făcut de *Sleeswijk* nu ne poate însă satisface; e incomplet, căci se mărginește numai la simpla dozare a antipirinei și nu aduce, în afară de o modificare a procedului iodometric *Bougeault*, nici un

1) Deutsche medicin. Wochenschr. XIX (1898), 47

2) Loco citato.

3) Apoth.—Ztg. 1906, 686.

alt fapt nou. Cercetările analitice a lui *Zernik* se prezintă cu totul altfel; autorul, conștient de faptul că o determinare completă a migreninei trebuie să cuprindă dozarea tuturor elementelor ce compun acest preparat, indică procedee de determinare pentru toți componenți. Dar și *Zernik* se servește la dozarea antipirinei de procedeul *Bougeault*. De și mecanismul reacțiunii rezidă pe o bază teoretică ce pare destul de logică ca să determine alcătuirea unui procedeu analitic; totuși experiențele au demonstrat că rezultatele sunt un factor al accelerațiunii reacțiunii și temperaturii. Deci, dacă în cazul când este de dozat antipirina ca atare rezultatele analitice sunt întru câtva satisfăcătoare; în cazul când această substanță este dată într'un amestec fizical sau combinațiune chimică, și mai ales referitor la migrenina care conține cafeină, substanță ce reacționează de asemenea cu iod, cifrele analitice prezintă o prea mare diferență. Aceste fapte au fost observate de altfel chiar și de *Zernik* care relevază în studiul său că „*diferențele analitice în cele mai multe cazuri sunt remarcabile*“.

Pentru dozarea cantitativă a cafeinei, autorul citat recomandă un procedeu foarte complicat care se bazează pe formațiunea unei sări duble de nitrat de mercur și cafeină din care se extrage cafeina cu cloroform și se ponderează după evaporarea vehiculului.

De oare-ce însă și antipirina formează o sare dublă cu nitratul de mercur care nu este tocmai insolubilă în cloroform, rezultatele sunt simțitor eronate. Și aci concluziile autorului sunt că „*valorile găsite în acest mod pentru cafeină pot avea întru cât-va pretenția de a fi exacte*“. În afară de aceasta, executarea procedeuului acesta necesită 24 ore și reactivi speciali, și nu întrunește nici de cum condițiunile esențiale a unui procedeu pentru întrebuințarea curentă.

Chestiunea determinării cantitative a migreninei ne fiind încă rezolvată, ne-am propus să reluăm acest

studiu analitic, fixându-ne la aplicațiunea metoadelor volumetrică.

Dozarea acidului citric prin titrare cu soluție de hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ nu întâmpină nici o dificultate. Singura modificare ce am introdus la această determinare este că în locul indicatorului fenolftaleină ne servim și aci de roșul de metil. Stabilirea și controlul titrului soluției alcaline trebuiesc bine înțelese făcute cu acelaș indicator, de și, după cum am observat, nu există aci nici o diferență între fenolftaleină și roșul de metil; cu ambii rezultatele sunt identice.

La dozarea antipirinei, aplicarea soluției volumetrică de acid picric a dat cele mai bune rezultate. Procedul este acelaș pe care l'am mai aplicat.

În ce privește determinarea cantitativă a cafeinei, ea se face de ordinar după procedul clasic prin extracțiune cu cloroform pe cale gravimetrică, după ce s'a separat antipirina, căci altfel dăm peste aceleași erori analitice care sunt inerente procedului imaginat de *Zernik*.

Dozarea gravimetrică a cafeinei, în afară de o sumă de inconveniente cunoscute de altfel de ori-ce analist, nu permite o extracțiune riguros cantitativă, condiție primordială, și aceasta din cauza intervenirei acelu fenomen fizic care este cunoscut sub numele de *coeficient de partagiu*, lege descoperită și studiată de *Jungfleisch* și *Berthelot*. Succesul extracțiunii se știe că depinde numai de valoarea coeficientului de partagiu: cu cât el este mai mic cu atâta extracțiunea va fi mai cantitativă, de și o extracțiune matematic cantitativă nu este posibilă.

Coeficientul de partagiu a cafeinei nu se cunoaște. Am determinat această constantă ¹⁾ obținând valoarea:

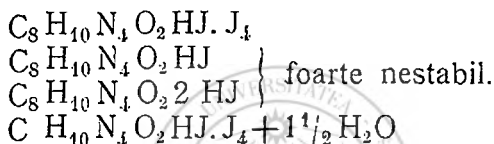
$$\frac{C_1}{C_2} = 8,4.$$

1) *Kohlrausch*, Physik; *Nernst*, Theoret. Chemie.

in cazul divizării cafeinei între cele două faze : apă și cloroform.

Valoarea determinată arată însă că acest coeficient este destul de mare și explică pierderile de cafeină la extracțiune cu cloroform, pierderi ce pot atinge până la 5⁰/₀ din rendementul teoretic, și care influențează evident rezultatele analizei când lucrăm cu cantități atât de mici precum ne oferă cazul migreninei. Aceste fapte ne-a determinat să introducem și pentru dozagiul cafeinei un metod volumetric.

Cafeina se combină cu iodul formând mai mulți derivați. Se cunosc bine următorii ¹⁾:



Bazat pe formațiunea acestor produse, *Gomberg*,²⁾ *Knox* și *Prescott*³⁾ au imaginat un procedeu pentru dozagiul iodometric a cafeinei care constă în aceia că se precipită o soluție de cafeină, acidulată cu acid sulfuric diluat, cu soluție de iod-iodurată și se determină în filtrat excesul de iod cu tiosulfat.

Acest procedeu interesându-ne pentru aplicarea lui la migrenină, și cum în afară de aceste indicii vage n'am putut găsi în literatura ce ne stă la dispoziție lucrarea originală a autorilor sau un referat mai deslușit, am fost nevoiți, bazat pe aceste puține date să studiem procedeu pentru a'l face aplicabil la dozarea cafeinei din migrenină.

Ceia ce am căutat să stabilim a fost :

1. 1g. cafeină cât iod necesită ;
2. dacă prezența acidului picric nu modifică rezultatele ;

1) *Beilstein*

2) *Amer. Societ* 18,339 prin *Beilstein*

3) " " 19,70 " "

3. În ce interval de timp se petrece reacțiunea.

Pentru acest scop s'a preparat o soluție de cafeină cu un conținut de 1,1722g. în 200 cm³. și deci 10 cm³. = 0,5861g. cafeină.

17,06 cm³. din această soluție (=0,1g.cafeina) s'au pus într'un balon cu semn de 100 cm³. capacitate, s'a acidulat cu 5 picături acid sulfuric diluat și s'a adaus sub continuă agitare 25 cm³. soluție de $\text{iod} \frac{n}{10}$.

După ce s'a așezat precipitatul care posedă o culoare brună-violetă și lichidul de asupra a fost limpede, s'a complectat cu apă la un volum de 100 cm³. s'a scuturat și filtrat, aruncându-se primele vre-o 10 cm³. de lichid din motive expuse.

50 cm³. filtrat s'au titrat apoi în mod cunoscut cu tiosulfat $\frac{n}{1}$, pentru a se afla excesul de iod și deci și cantitatea de iod legată de cafeină.

S'a putut stabili astfel într'o serie de titrări că 1g. cafeină = 167,5 soluție de iod $\frac{n}{10}$ = 2,1248g. iod.

Nu ne este cunoscut dacă autorii procedeuului iometric pentru dozarea cafeinei au studiat sau nu constituția compusului iodurat format.

După scurtele indicații din Beilstein pare însă a fi produsul $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{H} \cdot \text{I} \cdot \text{I}_2$; totuși, rezultatele titrațiilor stabilite de noi pun la îndoială aceasta, întrucât pentru formațiunea acestui compus ar fi necesar o cantitate mult mai mare de iod.

Intr'o altă serie de experiențe, în scop de a cerceta dacă prezența acidului picric nu modifică rezultatele, am menținut acelaș mod operator cu singura deosebire că în loc de a aduce lichidul cu apă la volumul de 100 cm³. s'a complectat cu soluția de acid picric $\frac{n}{20}$.

Și în această serie rezultatele au fost identice.

În ce privește intervalul de timp în care se petrece reacțiunea dintre cafeină și soluția de iod, s'a putut

stabili că un contact de 10 minute este suficient.

Astfel după un contact de

10 minute s'a obținut . . .	0,0588 g.	cafeină
După $\frac{1}{2}$ oră „ „ . . .	0,0579 g.	„
„ 1 „ „ „ . . .	0,0586 g.	„
„ 2 ore „ „ . . .	0,0585 g.	„
„ 24 „ „ „ . . .	0,0626 g.	„

Pentru fiecare dozajiu s'a întrebuințat 10 cm^3 . soluție de cafeină cu un conținut de 0,05861 g.

Utilizând aceste cercetări, am stabilit procedeul pentru determinarea cantitativă a migreninei în vederea unei aplicări practice.

Analiza tuturor componentilor nu necesită mai mult ca 0,4—0,5 g. substanță; dozagiile se fac pe rând în aceeași soluție, și operațiunea întreagă este terminată în 1 oră, iar rezultatele ating exactitatea cerută. În afară de acestea procedeul nu necesită reactivi speciali, căci toate soluțiunile volumetrică de care este nevoie se găsesc în ori ce laborator analitic.

Când soluția volumetrică de acid picric lipsește, se poate întrebuința chiar și o soluție neadusă la titrul, determinându'l înainte de întrebuințare. Cunoscând normalitatea acestei soluțiuni se va adăuga cantitatea calculată echivalentă la 50 cm^3 soluție $\frac{n}{20}$.

Descrierea procedeului. Se cântărește exact pe balanța analitică o cantitate de 0,4—0,5 g. migrenină într'o fiolă, se disolvă în 10 cm^3 . apă destilată, se adaugă 2 picături roș de metil și se titrează cu hidrat de sodiu sau potassă $\frac{n}{10}$ până la dispariția culoarei roșie și trecerea în galben. În aceste condițiuni 1 cm^3 . hidrat alcalin $\frac{n}{10} = 0,00625 \text{ g.}$ acid citric anhidru sau 0,005714 g. cristalizat. (*Determinarea cantitativă a acidului citric*).

Această soluție neutralizată se transportă cantitativ într'un cilindru gradat, spălând fiola în mai multe

rânduri cu puțină apă destilată, iar apele de spălare se toarnă în același cilindru. Se adaugă 50 cm³. soluție de acid picric $\frac{n}{20}$ sub continuă agitare, și după ce se depune picratul de antipirină format, și lichidul de asupra a devenit limpede, se completează cu apă la un volum total de 100 cm³. Se scutură bine și se filtrează, având grije a se arunca primele vre-o 10 cm³. filtrat; din filtrat se scot cu pipeta exact 50 cm³. într'un balon cu semn de 150 cm³. capacitate, se adaugă 2 picături roșu de metil, și se titrează cu hidrat alcalin $\frac{n}{40}$ până la dispariția culorii roșie. Cantitatea de antipirină se calculează cu ajutorul formulei:

$$\text{antipirină} = 50 - (4 \times a) \times 0,009406$$

(Dozagiul cantitativ a antipirinei)

Lichidul neutralizat astfel se acidulează cu 5 - 10 picături acid sulfuric diluat și se adaugă sub continuă amestecare 20 cm³. soluție de iod $\frac{n}{10}$, sau cantitatea echivalentă a unei soluțiuni de iod care nu are titrul exact $\frac{n}{10}$.

Se lasă 5 - 10 minute pentru a se așeza bine precipitatul format a derivatului de cafeină cu iod, și se completează cu apă destilată la volumul de 150 cm³. Se scutură și se filtrează, aruncând și de astădată primele vre-o 10 cm³. de filtrat; iar din filtrat se scot exact cu pipeta 75 cm³, se transportă într'un balonaș *Sendtner*, și se determină excesul de iod prin titrare cu tiosulfat și amidon ca indicator. Către finele reacțiunii mai ales să se adauge tiosulfatul cu precauțiune, și să se scuture balonașul cu putere înainte de a face un nou adaus de reactiv.

16,75 cm³. soluție de iod $\frac{n}{10} = 0,1$ gr. cafeină.

(Dozagiul cafeinei).

Dăm în tabela de mai jos rezultatele analitice ce am obținut, servindu-ne de acest metod la o serie de migrenină în parte procurată din comerț, în parte singur preparată după formulele oficinale.

TABELA No. 1

No analizei	Punctul de fuziune	Umiditate %	Antipirină %	Cafeină %	Acid citric %
1	104°—106°	0,23	89,86	8,74	0,97
2	101°—108°	0,18	90,12	8,59	1,05
3	103°—108°	0,74	90,20	8,40	0,77
4	105°—107°	0,09	90,88	8,05	0,98
5	105°—107°	0,51	89,88	8,82	0,85
6	107°—108°	0,10	90,04	8,84	1,02
7	104°—108°	0,12	91,49	7,40	0,76
8	105°—109°	0,35	89,89	8,63	1,13
9	91°—96°	1,13	90,49	7,43	0,46
10	104°—108°	0,18	89,95	8,91	0,98

Pentru a face dovadă de exactitatea procedeului nostru, am dozat eșantioanele de migrenină preparată de noi, și după metoda recomandată de *Zernik*.
Rezultatele sunt cuprinse în tabela ce urmează.

TABELA No. 2

No. preparatului	Procedoul nostru				Procedoul Zernik				
	Calculat %	Găsit %	Rendement teoretic %	Calculat %	Găsit %	Rendement teoretic %	Calculat %	Găsit %	
1	Antipir.	—	89,86	Antipir.	—	91,27	Antipir.	—	101,4
	Cafeină	—	8,74	Cafeină	—	7,94	Cafeină	—	88,2
2	Antipir.	90,00	90,12	Antipir.	90,00	90,67	Antipir.	107,4	88,7
	Cafeină	—	8,59	Cafeină	—	7,98	Cafeină	—	89,5
10	Antipir.	—	89,95	Antipir.	—	91,49	Antipir.	—	101,6
	Cafeină	—	8,91	Cafeină	—	8,06	Cafeină	—	89,5

Cifrele de dozajiu pentru acidul citric nu sunt trecute în această tabelă pentru că procedeul fiind acelaș și rezultatele sunt identice.

Observațiunea generală care reiesă din aceste determinări este că procedeul nostru titrimetric pentru analiza migreninei întrunește toate condițiunile unei metode simple, repede și exactă.

2. Salicilatul de antipirină sau salipirină.

Antipirina ca bază organică se combină și cu acidul salicilic; rezultatul acestei combinațiuni chimice este *salicilatul de antipirină*, cunoscut și sub numele de *salipirină*. Acest produs a fost descris în 1890 aproape în acelaș timp de *Prof. Spica* din Padua și *Ş. D. Riedel-Berlin*.

Formula chimică a salipirinei este: $C_{11}H_{12}N_2O_3$, iar greutatea moleculară = 326,164 și conține 57,67% antipirină și 42,3% acid salicilic.

Primul care s'a ocupat cu studiul analitic a salipirinei a fost *Ş. Altschul*¹⁾ care a arătat că soluția alcoolică de salipirină fiind acidă, se poate titra cu hidrat alcalin și fenolftaleină ca indicator.

*Scholvien*²⁾ a indicat mai târziu un procedeu care permite dozarea atât a antipirinei cât și a acidului salicilic, și care constă în aceia că se extrage antipirina cu cloroform în soluție alcalină, și se ponderează după evaporarea vehiculului; iar acidul salicilic se determină în lichidul apos alcalin prin titrare.

Cu unele modificări acest metod a fost acceptat și de acele farmacopei care au trecut salipirina printre preparatele oficinale.

Pentru a înlătura și la acest compus al antipirinei dozarea gravimetrică, și bazat pe încercările ce le-am

1) Pharm. Zentralh. 1882

2) Pharm. Ztg. 1890 No. 50 și 51

făcut și demonstrat, aplicăm și aci procedeul titrimetric; servindune la dozarea antipirinei de soluția de acid picric $\frac{n}{20}$.

Procedeul iodometric *Bougeault* nu se poate aplica căci acidul salicilic influențează titrarea, lucru de care ne-am convins prin încercări diferite; pe când după procedeul cu acid picric rezultatele sunt exacte și nici nu este nevoie a se separa elementele pentru a le putea doza, așa că totul se face într'o singură soluție și cu aceiaș cantitate de substanță.

Descrierea procedurii. O cantitate exact cântărită de salipirină între 0,4—0,5 g. se disolvă într'o fiolă în 5 cm.³ alcool concentrat; se adaugă 20 cm.³ apă destilată și 2 picături roșu de metil și se titrează cu hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ până la trecerea culoarei din roș în galben.

În aceste condițiuni 1 cm.³ NaOH $\frac{n}{10} = 0,0138$ g. acid salicilic, roș de metil ca indicator.

(Dozarea acidului salicilic).

Soluția aceasta neutralizată se concentrează pe baia de apă până la aproape jumătate volum pentru a evapora complet alcoolul. După răcire se adaugă sub continuă agitare 50 cm.³ soluție de acid picric $\frac{n}{20}$, se lasă puțin în repaus până se așează picratul de antipirină, apoi se completează cu apă la un volum total de 100 cm.³; se scutură, se filtrează, aruncându-se primele vre-o 10 cm.³ de lichid și din filtrat se scot cu pipeta exact 50 cm.³. Se adaugă 2 picături roșu de metil și apoi se titrează cu hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ până dispare culoarea roșie. Cantitatea de antipirină se calculează după formula :

$$x = 50 - (4a) \times 0,009406$$

(Determinarea antipirinei).

Am executat o serie de analize după acest pro-

cedeu, și ca termen de comparație am ales și metodele pentru determinarea salipirinei din farmacopeia austriacă și elvețiană (Procedeul lui *Scholviem* modificat).

Rezultatele sunt cuprinse în tabela No. III.

Metoda gravimetrică a farmacopeiei austriace ed. VIII-a este însă neprecisă. Eroarea provine de acolo, că se extrage mai întâi acidul salicilic cu eter din soluția apoasă acidulată. Antipirina fiind însă o bază organică slabă, chiar în soluție acidă, o parte se dizolvă totuși în eterul cu care se extrage acidul salicilic. Deci cifrele găsite pentru acesta sunt majorate, pe când cele pentru antipirină prea mici. Metoda farmacopeei elvețiene dă rezultate identice cu procedeul nostru; însă partea dificilă și incomodă este dozarea gravimetrică a antipirinei care se face mult mai repede și lesnicios după procedeul nostru.

TABELA No. 3

No. analizelor	Umidi-tate %	Procedeul nostru găsit		Procedeul farmacop. austriace găsit		Procedeul farmacopeei elvețiene găsit	
		Antipirină %	Acid salicilic %	Antipirină %	Acid salicilic %	Antipirină %	Acid salicilic %
1	1,80	57,40	42,30	57,04	42,61	57,25	42,30
2	1,45	56,80	43,20	56,40	43,68	56,85	43,22
3	0,63	57,60	42,25	57,15	42,60	57,50	42,25
4	1,15	57,00	42,30	56,80	42,65	57,18	42,25
5	1,05	57,10	42,10	56,85	42,30	57,10	42,20
6	0,65	56,30	43,60	56,00	43,74	56,21	43,60
7	0,80	57,30	42,30	57,05	42,60	57,48	42,30
8	0,84	57,60	42,25	57,15	42,68	57,35	42,20
9	1,50	57,04	42,30	56,86	42,66	56,90	42,30
10	0,60	57,50	42,30	57,10	42,55	57,30	42,30

3. Perclorur de antipirină sau feripirină.

Feripirina este compusul antipirinei cu perclorurul de fer. Proprietatea antipirinei de a adăuga perclorurul de fer a fost observată în același timp de către *Witkowsky* (Höchster Farbwerke) și *Cubasch*¹⁾ (Knoll & Cie. din Ludwigshafen), cari au dat compusului numiri diferite, cel dintâi denumindu-l *Feripirină*, iar cel din urmă *Feropirină*. În realitate însă sub ambele aceste două nume se ascunde același produs care corespunde formulei chimice $(C_{11}H_{12}N_2O)_3Fe_2Cl_6$, cu greutatea moleculară 888,788 și conține după teorie: 63,2% antipirină și 36,4% perclorur de fer sau 12,6% fer.

Studiul analitic a feripirinei a fost neglijat până acum. În afară de încercarea lui *Astruc* și *Bouisson*²⁾, și o indicație din *Hager*³⁾, cari ambele se referă însă numai la dozajul singur al antipirinei, în literatură nu se mai găsește nici un alt procedeu pentru analiza preparatului.

Determinarea cantitativă a ferului este însă tot atât de importantă cât și aceea a antipirinei, căci numai având aceste două date analitice putem să judecăm asupra bunei condițiuni a preparatului; și afară de aceasta sunt cunoscute din practică cazuri de falsificări de feripirină cu hidroxid de fer.

Pentru determinarea cantitativă a ferului chimia analitică ne indică două metode: calea gravimetrică ca oxid de fer și calea volumetrică prin iodometrie.

Determinarea ferului ca oxid necesită calcinarea substanței. Cum însă din cauza prezenței materiei organice arderea cărbunelui, pentru a distruge complet materia organică, se face anevoie și întârzie mult, procedeul este mai puțin aplicabil în analize curente.

1) *F. Hase*, Pharm. Ztrh. 1895,36,59.

2) *Loco citato*.

3) *Handbuch der pharmaz. Praxis* 1939

Dozarea ferului pe cale iodometrică impune sau separațiunea ferului, sau oxidațiunea lui chiar în substanță. Cum și scopul acestei lucrări a fost să indicăm un procedeu volumetric pentru determinarea cantitativă a preparatelor antipirinei, am studiat diferitele condițiuni în care se poate mai ușor și mai exact efectua dozagiul ferului.

a) **Separațiunea ferului.** S'a separat ferul sub formă de hidrat și soluțiunea acestuia în acid sulfuric diluat s'a întrebuințat pentru dozagiul iodometric.

0,3072 g. feripirină uscată în excicator pe acid sulfuric s'a dizolvat în 10 cm³. apă la rece și s'a adaus cu picătura soluție de hidrat de sodiu de 15% până la precipitarea completă a ferului sub formă de hidrat. Precipitatul s'a adunat cantitativ pe un filtru, s'a spălat fiola în care s'a efectuat precipitarea și precipitatul de pe filtru cu mici cantități de apă, până când câteva picături de filtrat tratate cu 1 picătură perclorur de fer nu s'a mai colorat roșu intens, adică s'a extras complet antipirina. Toate aceste filtrate s'au reunit și pus la o parte pentru dozagiul antipirinei. Pentru a înlesni filtrațiunile, și a întrebuința numai mici cantități de apă, ne-am servit de filtrare la trompa.

Precipitatul de hidrat de fer aflător pe filtru s'a dizolvat chiar pe filtru cu 5 cm³. acid sulfuric diluat, care s'a adaus cu picătură și apoi s'a mai spălat filtrul cu 10 cm³. acid sulfuric diluat până hârtia de filtru a devenit curat albă indicând cu aceasta că tot ferul a trecut în soluție. Filtratele acide au fost reunite într'o fiolă *Sendtner*, s'a adaus 1 g. iodur de potasiu chimic pur și după 1 oră de ședere la întuneric s'a titrat iodul pus în libertate cu tiosulfat și amidon ca indicator.

Intrebuințat 6,6 cm³. Na₂S₂O₃ $\frac{n}{10}$

Pentru 0,3072 g. (C₁₁H₁₂N₂O)₃Fe₂Cl₆ corespunde

Fe găsit: 0,03685 g. adică 99,10% din cantitatea teoretică.

Fe calculat: 0,03686 g.

În filtratul alcalin pus la o parte s'a determinat antipirina. Pentru acest scop lichidul s'a neutralizat exact cu HCl $\frac{n}{10}$ și roș de metil ca indicator, s'a precipitat cu 50 cm^3 . acid picric $\frac{n}{20}$ urmând apoi în modul arătat.

100 cm^3 . filtrat au necesitat 14,5 cm^3 . NaOH $\frac{n}{10}$.

Pentru 0,3072 g. $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O})_3\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ corespunde *Antipirină* găsit: 0,1975 g. adică 101,20% din cantitatea teoretică.

„ calculat: 0,1941 g.

Rezultatele sunt cât se poate de bune dar separațiunea ferului impune prea multe operațiuni și lungeste metoada.

Oxidațiunea ferului în substanță. Ca mijloc de oxidațiune ne-am servit atât de hipermanganatul de potasiu cât și de apă oxigenată oficială de 12% volum. Oxidațiuni cu apă oxigenată au mai fost utilizate și de *Lehmann*¹⁾; cu deosebire în cazul feripirinei, am putut observa că acest mijloc oxidant prezintă mari avantaje față de hipermanganat care împiedică justa apreciere a reacțiunei finale.

b) **Oxidațiunea cu hipermanganat.** 0,4487 g. feripirină uscată s'a disolvat în 10 cm^3 . acid sulfuric diluat încălzind până la fierbere. După răcire s'a adaus cu picătura hipermanganat de potasiu 1% până când a persistat culoarea roșie 10—15 secunde. După dispariția culorii lichidul a fost gălbui, slab tulbure și conținea flocoane de hidrat de mangan; s'a adaus 1 g. iodur de potasiu chimic pur, și după 1 oră de ședere la întuneric s'a titrat iodul pus în libertate cu

1) Apoth. — Ztg. 1913, 708.

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \frac{n}{10}$ și amidon ca indicator, întrebuițându-se
 9,35 cm³. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \frac{n}{10}$.

Pentru 0,4487 g. $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O})_3\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ corespunde:
Fe găsit: 0,0522 g. adică 97% din cantitatea
 teoretică

„ calculat: 0,0538 g.

Sfârșitul reacțiunii nu s'a putut bine distinge fiind influențat de suspensiunile de hidrat de mangan.

Dozagiul antipirinei s'a efectuat în acelaș lichid în mod cunoscut.

Pentru 0,4487 g. $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O})_3\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ corespunde
Antipirină găsit: 0,2827 g. adică 99,8% din
 cantitatea teoretică

„ calculat: 0,2836 g.

c) **Oxidațiunea cu apă oxigenată.** La 0,2852 g. feripirină uscată s'a adaus 10 cm³. apă oxigenată oficială de 12% volum și s'a agitat timp de vre-o două minute; reacțiunea începe imediat, lichidul se încălzește și din ce în ce intensă culoare roșie dispare. Adăugând și 10 cm³. acid sulfuric diluat, soluția a devenit limpede și slab gălbuie.

Pentru a îndepărta excesul de apă oxigenată s'a adaus atâta soluție de permanganat de potasiu cu picătura, până când a persistat culoarea roșie a permanganatului timp de 10 – 15 secunde, iar slabul exces de permanganat s'a îndepărtat cu 1 picătură alcool. După ce s'a răcit bine lichidul s'a adaus 1 g. iodur de potasiu chimic pur, s'a lăsat la întuneric 1 oră și apoi s'a determinat iodul pus în libertate cu tiosulfat.

Lichidul a fost perfect limpede și transparent și sfârșitul reacțiunii s'a putut percepe cu exactitate la 1 picătură de reactiv.

S'a întrebuițat 6,5 cm³ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \frac{n}{10}$.

Pentru 0,2852 g. $(\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O})_3\text{Fe}_2\text{Cl}_6$ corespunde

Fe găsit : 0,03629g. sau 101⁰/₀ din cantitatea teoretică.
calculat 0,3593 g.

În soluția titrată s'a dozat antipirina cu acid picric $\frac{n}{20}$.

Pentru 0,2852 g. $(C_{11}H_{12}N_2O)_3Fe_2Cl_6$ corespunde

Antipirină găsit: 0,1796 g. sau 99,7⁰/₀ din cantitatea teoretică.

calculat: 0,1802 g.

Plusul de fer ce am găsit la acest procedeu de oxidațiune nu se poate atribui metodei, ci este provocat de prezența unei cantități de fer în apa oxigenată cu care s'a lucrat.

Repetând experiențele cu o altă apă oxigenată pură și o soluție diluată de Perhydrol, rendementul a fost de 99—99,2⁰/₀ din cantitatea teoretică. Aceste constatări obligă să încercăm apa oxigenată înainte de a ne servi de ea, cercetând calitativ prezența ferului.

În alcătuirea definitivă a metodei pentru determinarea titrimetrică a feripirinei ne-am oprit la oxidațiunea cu apă oxigenată; cu acest mijloc oxidant ajungem repede la scop, sfârșitul reacțiunii este ușor de prins și rezultatele sunt exacte și concordante.

Descrierea procedurii. La 0,25—0,3 g. feripirină uscată și exact cântărită într'un balonaș *Sendtner* se adaugă 10 cm³. apă oxigenată oficială de 12⁰/₀ volum și se amestecă timp de 1—2 minute. De îndată ce reacțiunea a mai încetat se adaugă 10 cm³. acid sulfuric diluat; lichidul se decolorează și rămâne limpede și puțin gălbui. Pentru a îndepărta excesul de apă oxigenată, se toarnă cu picătura soluție de hipermanganat 1⁰/₀, până când culoarea roșie a acesteia persistă 10—15 secunde. Dacă după acest interval lichidul nu se decolorează, se îndepărtează excesul de permanganat cu 1 picătură de alcool. Se răcește bine balonul în apă, se adaugă 1 g. iodur de potasiu chimic pur, se astupă balonul și se lasă 1 oră la

întuneric, după care se titrează iodul pus în libertate cu soluție de tiosulfat decinormală și amidon ca indicator.

$$1 \text{ cm}^3. \text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \frac{n}{10} = 0,005584 \text{ g Fe.}$$

Pentru dozagiul antipirinei se transportă soluția cantitativ într'un cilindru gradat cu dop, se adaugă sub continuă amestecare 50 cm³. soluție de acid picric $\frac{n}{20}$ și se lasă în repaus până când se adună bine picratul de antipirină iar lichidul de asupra s'a separat limpede. Acum se completează la un volum total de 200 cm³. cu apă destilată, se scutură bine și se filtrează, având grijă de a se arunca primele vre-o 10 cm³. de filtrat. Din filtrat se ia 100 cm³, se adaugă 2 picături roșu de metil și se titrează excesul de acid picric cu hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ până la dispariția culoarei roșie. Cantitatea de antipirină găsită se calculează după formula dată în altă parte.

Și la acest derivat al antipirinei aplicarea procedului titrimetric aduce o simplificare a analizei fără a modifica într'un nimic rezultatele; cu aceeași cantitate de substanță, și în aceeași soluție, se face dozarea ambilor componenți.

Am efectuat câteva determinări de feripirină procurată din comerț; rezultatele analitice se găsesc întrunite în tabela No. IV.

Cantitatea de antipirină nu trece sensibil de 63⁰/₁₀ iar aceea a ferului de 12⁰/₁₀. La trei din aceste preparate (No. 3, 6 și 7) cantitatea de fer a fost prea mare, în schimb însă cantitatea de antipirină sub limită (între 54,5 și 58,45). În apă nu se dizolvau complet, din cauza conținutului de oxid de fer, probabil adaus în scop de fraudă sau provenit dintr'o neglijență la fabricare.

Aceasta confirmă constatările făcute și de alții cu privire la atare conținut de oxid de fer, și obligă a se da atenție solubilității preparatului care trebuie să

se dizolvă complet în apă 1:50 fără a lăsa vre-un reziduu.

TABELA No. 4

No analizelor	Umidi- tate % /o	Găsit		Coreszunde la o cantitate teoretică		Observațiuni asupra solubilităței
		Antipirina % /o	Fer % /o	Antipirina % /o	Fer % /o	
1	0,18	63,10	12,02	99,7	95,4	Solubil complet
2	0,62	63,00	12,00	98,1	95,2	" "
3	1,05	58,45	14,32	90,9	113,6 (?)	incomplet solub., exces de oxid de fer.
4	0,80	63,05	11,93	98,1	94,7	complet solubil
5	0,25	63,00	12,30	98,1	97,6	" "
6	0,84	54,50	16,60	86,2	131,7 (?)	incomplet solub., exces de oxid de fer.
7	1,15	56,20	13,95	83,9	110,7 (?)	complet solubil
8	0,68	63,15	12,08	98,3	95,0	

4. Monocloral-antipirina sau hipnal

E cunoscută proprietatea cloralului de a forma compuși cu mulți corpi dintre cari și cu baze organice terțiare. Or, antipirina conținând doi atomi de azot terțiari, formează cu cloralul doi compuși: *monocloral* și *bicloral-antipirina*, derivați obținuți de *Béhal* și *Choay* ¹⁾.

Pe noi ne interesează însă numai compusul *monocloral-antipirina*, care a fost introdus în terapeutică sub denumirea de *hipnal* ²⁾.

Formula chimică a hipnalului este



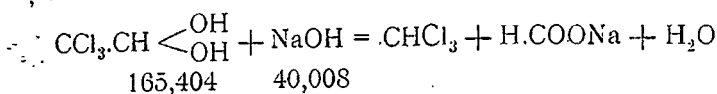
1) Journ. pharm. et chimie 1890 (5) 21,539.

2) Bardet, Nouv remèdes, 1890, 6,135.

greutatea moleculară = 353,5 și conține 53,3% anipirină și 46,7% cloralhidrat.

De oarece în literatura farmaco-chimică nu se găsesc de loc cercetări analitice privitoare la determinarea cantitativă a hipnalului, am căutat să completăm această lipsă.

Pentru dozarea cloralului hidrat am utilizat reacțiunea următoare :



Cloralul se disolvă în apă și se adaugă un exces de alcali ; reacțiunea se petrece imediat și excesul de alcali se retitrează cu un acid. În acest mod se calculează cantitatea de alcali necesită de reacțiune.

1 cm³. NaOH $\frac{n}{10}$ = 0,0165404 g. cloralhidrat.

Ca indicator se întrebuintează de ordinar fenolftaleină.

Este însă destul de bine cunoscut că pentru titrarea hidraților alcalini fenolftaleina nu este indicatorul potrivit, și titrul acestora totdeauna eronat când ne servim de el, din cauza prezenței inevitabile a carbonaților. Cum însă în cazul dozării cloralului, unde lucrăm cu cantități mici de substanță este o necesitate imperioasă pentru succesul dozagiului de a cunoaște titrul exact a soluției alcaline, am înlocuit indicatorul fenolftaleină cu roșul de metil care nu este de loc influențat de prezența carbonaților. De altfel chiar stabilirea titrului soluțiilor alcaline volumetrice nu se mai face cu fenolftaleină ci cu metil orange care la fel cu roșul de metil permite titrarea și în prezența carbonaților.

0,3176 g. hipnal uscat s'au dizolvat în 10 cm³. apă destilată. Soluția fiind acidă, s'a adaus 2 picături roș de metil apoi s'a neutralizat cu hidrat de sodiu $\frac{n}{10}$. Lichidului neutralizat i s'a mai adaus încă 15 cm³.

hidrat de sodiu $\frac{n}{10}$ și imediat s'a retitrat excesul de alcali cu $\text{HCl } \frac{n}{10}$ pentru care a fost nevoie de 6,15 cm^3 . $\text{HCl } \frac{n}{10}$. Prin urmare cantitatea de alcali necesită de reacțiune a fost de 8.85 cm^3 .

Pentru 0,3176 g. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C Cl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$ corespunde :

Cloral găsit : 0,1464 g. adică 98,6⁰/₁₀ din cantitatea teoretică.

Cloral calculat 0,1484 g.

Antipirina s'a dozat în aceeași soluție neutralizată în mod descris cu soluția de acid picric. 100 cm^3 . filtrat au necesitat 8,4 cm^3 $\text{NaOH } \frac{n}{10}$.

Pentru 0,3176 g. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{CCl}_3\text{H}(\text{OH})_2$ corespunde :

Antipirină găsit: 0,1691 g. adică 99,9⁰/₁₀ din cantitatea teoretică

„ calculat : 0,16928 g.

Rezultate identice au dat și alte determinări preliminare făcute cu scopul de a cerceta condițiunile în cari procedeul poate fi utilizat la dozarea componentelor hipnalului.

Aplicațiunea procedului iodometric *Bongcault* la dozarea antipirinei din hipnal nu ne-a dat rezultate bune.

Descrierea procedului. O cantitate de 0,25—0,3 g. hipnal uscat se dizolvă în 10 cm^3 . apă destilată și la nevoie se neutralizează soluția cu hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ și roș de metil ca indicator. Se adaugă 15 cm^3 . soluție de hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ și 2 picături roșu de metil, se agită și *imediat* se retitrează excesul de alcali cu acid clorhidric $\frac{n}{10}$ până la apariția culoarei roșie-violetă.

Numărul de cm^3 . acid clorhidric $\frac{n}{10}$ întrebuințați se scade mai întâi din 15 și restul aflat se înmulțește cu factorul 0,165404; produsul reprezintă cantitatea de cloralhidrat aflătoare în hipnalul analizat (*Determinarea cloralului*).

Soluția titrată se transportă cantitativ într'un cilindru gradat cu dop, și se adaugă sub continuă amestecare 50 cm^3 . soluție de acid picric $\frac{n}{20}$. După ce s'a separat complet picratul de antipirină și lichidul de asupra a devenit limpede, se completează cu apă la un volum total de 200 cm^3 , se scutură și se filtrează, aruncându se primele vre-o 10 cm^3 . de filtrat. Se scoate cu pipeta exact 100 cm^3 . filtrat, se adaugă 2 picături roșu de metil și în fine se titrează cu soluția de hidrat alcalin $\frac{n}{10}$ până la dispariția culorii roșie. Cantitatea de antipirină se calculează după formulă :

$$X = 50 - (4a) \cdot 0,009406$$

(*Determinarea antipirinei*).

După acest metod am determinat mai multe probe de hipnal; rezultatele sunt trecute în tabela ce urmează.

Atât exactitatea cât și simplitatea procedului nu lasă de dorit.

TABELA No. 5

No. analizelor	Umiditate %	Găsit		Corespunde la o cant. teoretică de	
		Antipirină %	Cloral %	Antipirină %	Cloral %
1	0,65	53,20	45,60	99,8	97,6
2	0,83	53,15	45,85	99,7	97,1
3	1,10	53,12	45,30	99,6	97,0
4	1,05	53,17	45,45	99,7	97,3
5	0,78	53,15	45,56	99,7	97,5
6	0,80	53,20	45,75	99,8	98,0
7	0,86	53,19	45,85	99,8	98,1
8	0,90	53,25	45,85	99,7	98,1
9	0,45	53,20	45,60	99,8	97,6
10	0,63	53,16	45,86	99,7	98,1

CONCLUZIUNI

Din cele expuse în lucrarea de față rezultă următoarele:

1. La determinarea cantitativă a acidului picric pe cale acidimetrică să se întrebuițeze ca indicator roșul de metil iar nu fenolftaleină cu care nu se poate aprecia cu exactitate punctul de neutralizare din cauza producerii unei culori complementare brună.

2. Chromotropia (trecerea de culoare) roșului de metil din roș-violet \longleftrightarrow galben este determinată de formațiunea a *doi corpi chromoisomeri*; unul roș-violet de formă *chinoidă* și altul galben de formă *azoidă*.

3. Cel mai practic procedeu pentru determinarea cantitativă a preparatelor antipirinei este cel volumetric. Aplicațiunea metoadelor titrimetrice este ușoară, procedeul repede, și exactitatea atinge rendementul de 98 – 99⁰/₀ așa că metoda se va putea ușor introduce în practică.

Expunerea acestor procedee și date analitice împreună cu studiile făcute în vederea alcătuirii lor sunt tratate în text.

Văzută și bună de imprimat.

Președintele tezei:
Profesor Dr. St. MINOVICI

Decanul Facultății de medicină:
Profesor Dr. M. PETRINI-GALATZ

Candidatul este obligat a răspunde la orico chestiune din subiectul tezei, ce i se va pune de către juriul de promoțiune.



~~151~~ 7 A-

CV 1228

FACULTATEA DE MEDICINĂ DIN BUCUREȘTI

Lucrare făcută în Institutul de Patologie și Bacteriologic (Dir. Prof. Babeș) și în clinica III-a Medicală (Dir. Prof. I. Nanu-Muscel).

4746

No. 1243

FIXAREA COMPLEMENTULUI

SA

METODĂ DE DIAGNOSTIC

(Reacțiile Bordet-Gengou, Wassermann, simplificări, modificări).

TEZA

PENTRU

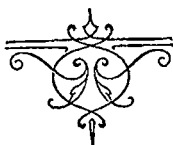
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

Prezentată și susținută la 23 Iunie 1912

DE

TITU VASILIU

Din Institutul de Patologie și Bacteriologic
Șeful laboratorului clinice a III-a Medicală



BUCUREȘTI

TIPOGRAFIA „COOPERATIVA”

6 — STRADA BELVEDERE — 6

1912