

CCA - 114

545.1:547.854.5:546.733.173.33

Određivanje femitona u nazočnosti fenobarbitona taloženjem s pomoću natrijeva kobaltinitrita

M. Kranjčević

Zavod za ispitivanje i kontrolu lijekova, Zagreb

Primljeno 6. kolovoza 1957.

U prvom dijelu ovoga rada dokazano je, da svježe vodene rastopine natrijeva kobaltinitrita ne stvaraju s femitonom nikakav kompleks, kako je to mislio J. van'Espen, već da obaraju iz vodenih rastopina femitonnatrija — pri pH 5.3—5.4 — čisti femiton.

U drugom dijelu ovoga rada ispitana je mogućnost primjene natrijeva kobaltinitrita za određivanje femitona u nazočnosti fenobarbitona. Primijenjena je metoda taloženja u maksimalnim koncentracijama, a čišćenje izlučenih taloga izvršeno je dvostrukom rekristalizacijom pri 70—80°C. Prihvatanjem ovoga načina dobivene su u kvantitativnom pogledu i po čistoći zadovoljavajuće vrijednosti za femiton.

UVOD

Kolika je važnost kobaltovih soli u analitici barbiturata, pokazali su u svojim radovima Heise i Kimbel¹, Zwicker², Bodendorf³, Poppany, V. S. Murphy, i St. Krop⁴ i F. R. Riley⁵.

Nije prema tome isključeno, da je i J. van'Espen⁶, pod utjecajem već poznatih radova, pokušao u analitici barbiturata primijeniti natrijev kobaltinitrit.

J. van'Espen pokušao je primijeniti natrijev kobaltinitrit za određivanje femitona i za njegovo odjeljivanje od fenobarbitona i ostalih derivata barbiturne kiseline. Pritom je pošao s ovog stajališta: Vodena rastopina femitonnatrija stvara s vodenom rastopinom natrijeva kobaltinitrita — pri pH 9 — kompleksni spoj, što ga drugi barbiturati ne stvaraju. Pri razaranju kompleksa kiselinom oslobađa se femiton, koji je moguće izolirati s pomoću organskog otapala.

Da se provjeri ovo mišljenje, izvršena su po van Espenovu postupku 22 orijentaciona pokusa s čistim femitonom. Pritom su samo u tri slučaja dobiveni — u kvantitativnom pogledu — zadovoljavajući rezultati; pri ostalim pokusima pogreške su se kretale u granicama od —2.0% do —32.6%. J. van'Espen priopćio je u jednom privatnom priopćenju rezultate, koji pokazuju pogreške u granicama između —6.7% do —11.2%.

Iz orijentacionih pokusa, kao i van'Espenovih podataka razabiremo, da se određivanje femitona, na osnovu pretpostavke o stvaranju kompleksnoga spoja s natrijevim kobaltinitritom, ne može smatrati riješenim.

S navedenih razloga bilo je potrebno ponovno podvrći promatranju ulogu natrijeva kobaltinitrita pri taloženju femitona, pa odrediti uvjete, uz koje je moguće izvršiti određivanje i odjeljivanje od fenobarbitona.

EKSPERIMENTALNI DIO

I. *Natrijev kobaltinitrit kao taložni reagens femitona*

Eksperimentalni rad u ovom dijelu izvršen je u dva smjera: 1. Potrebno je eksperimentalno dokazati, da li vodena rastopina natrijeva kobaltinitrita stvara s femitonom kompleksni spoj. To je bilo potrebno zbog toga, što u radu J. van Espena — osim pretpostavke — nema potvrde za stvaranje kompleksa.

2. Ukoliko se ne stvara kompleksni spoj, potrebno je razjasniti ulogu natrijeva kobaltinitrita pri taloženju femitona.

Pri svim pokusima, koji su provedeni u vezi s problemima u ovom radu, upotrebljen je uvijek natrijev kobaltinitrit E. Merck pro analysi, a zbog nestabilnosti njegovih vodenih rastopina^{7,8}, upotrebljene su uvijek svježije 10%—tne vodene rastopine.

Kakav se spoj stvara pri taloženju femitona i koju ulogu pritom igra vodena rastopina natrijeva kobaltinitrita, razabiremo to iz paralelno izvršenih pokusa.

Pokusi su provedeni po opisanom postupku.

Postupak. Točno odvagana količina kemijski čista femitona otopi se u čašici od 100 ml u 0.1 N NaOH (obično je za količine od 100 do 25 mg, s kojima su vršeni pokusi, dovoljno 5—7 ml 0.1 N NaOH), a dodatkom 0.1 N H₂SO₄ uz timolftalein po BP 1953⁹ udesimo pH rastopine na 9.3—9.4.

Dobivenu vodenu rastopinu, koja sadrži femitonnatrij razrijedimo vodom do 50 ml, a nakon toga dodajemo kapajući, uz neprestano miješanje, 10%—tnu vodenu rastopinu natrijeva kobaltinitrita tako dugo, dok se potpuno jasno ne stvori talog; zatim dodamo još nekoliko kapi reagensa. Po izvršenom taloženju prenesemo sadržaj čašice u lijevak za odjeljivanje (500 ml), u kojem izvršimo izmućkavanje kloroformom, i to pri većim količinama jedamput s po 20 ml i 4 puta s po 10 ml kloroforma, a kod manjih količina femitona (ispod 50mg) jedamput s 20 ml i 3 puta s po 10 ml. Kloroformni iscrpci sakupe se u drugom lijevku za odjeljivanje, isperu se jedamput s 5 ml vode, nakon čega kloroformni sloj ispuštimo u tariranu Erlenmeyerovu tikvicu sa širokim grlom. Vodeni sloj od 5 ml operemo tripot s po 5 ml kloroforma, a kloroformne iscrpke sjedinimo s kloroformnom rastopinom u tariranoj Erlenmeyerovoj tikvici. Skupljene kloroformne iscrpke otparimo na vodenoj kupelji do suha, ostatak sušimo kod temperature između 90 i 100°C, dok potpuno ne iščezne miris kloroforma; zatim ohladimo i važemo.

Po opisanom postupku izvršeni su paralelni pokusi: izvršeno je izoliranje kristalnoga taloga bez dodatka i uz dodatak 15 ml razređene H₂SO₄. Dodavanje kiseline izvršeno je uvijek prije ekstrakcije kloroformom, da bi se na taj način razorio kompleks stvoren po van'Espenu, uz oslobađanje femitona.

Ako bi se pri ovom načinu taloženja stvarao kompleksni spoj, morao bi se titar femitona, dobiven izoliranjem bez razrijeđene H₂SO₄, vidljivo razlikovati od titra u nazočnosti H₂SO₄. U prvom slučaju bio bi izoliran kompleksni spoj, a u drugom čisti femiton.

Rezultate pokusa pokazuje Tabl. I.

Označimo li femiton, s kojim su izvršeni pokusi, kao 100%—tni, onda je femiton prema titru nađenom, u 9 pokusa bez dodatka razrijeđene H₂SO₄ — 99.92%—tni, a uz dodatak H₂SO₄ — 100.28%—tni.

U kvantitativnom pogledu oba su titra vrlo dobra, a izolirani femiton potpuno je čist, jer mu se talište kreće u granicama između 177—178°C. (Talište čista femitona: 178°C)¹⁰.

Promjena pH pri taloženju femitona iz vodenih rastopina femitonnatrija

Pokusi, koji su provedeni na isti način i otprilike s istim koncentracijama femitona kao i predašnji, samo s tom razlikom, što je izvršeno mjerenje pH vodenih rastopina femitonnatrija i prije i poslije taloženja, pokazuju nam, da pri taloženju femitona dolazi do pomicanja pH od početne vrijednosti 9.3 ili 9.4 na pH 5.4—5.6. Pritom se uvijek kvantitativno izlučuje čisti femiton, pa je prema tome, uz opisane uvjete, moguće izvršiti određivanje femitona u vodenim rastopinama femitonnatrija.

Rezultate pokusa pokazuje Tabl. II.

TABLICA I

Taloženje femitona s Na-Co(III)nitritom u nazočnosti i bez nazočnosti razrijeđene H_2SO_4

Die Fällung von Phemiton mit Na-Co(III)nitrit mit und ohne Zugabe der verdünnten H_2SO_4

Količina izlučena kristalnog taloga Die Menge des ausgeschiedenen kristalinischen Niederschleges						
Nakon izmučkavanja s $CHCl_3$ bez dodatka razrijeđene H_2SO_4 Ausschüttelung mit $CHCl_3$ ohne Zugabe der verdünnten H_2SO_4				Nakon izmučkavanja s $CHCl_3$ uz dodatak razrijeđene H_2SO_4 Ausschüttelung mit $CHCl_3$ mit Zugabe der verdünnten H_2SO_4		
Pokus br. Versuch Nr.	Odvaga femitona Einwage Phemiton mg	Nađeno femitona Gefunden Phemiton %	Razlika Differenz %	Odvagano femitona Einwage Phemiton mg	Nađeno femitona Gefunden Phemiton %	Razlika Differenz %
1	102,7	99,51	-0,49	100,9	100,49	+0,49
2	101,0	100,69	+0,69	100,4	100,79	+0,79
3	101,2	100,00	$\pm 0,00$	100,4	99,60	-0,40
4	50,1	100,79	+0,79	50,7	100,98	+0,98
5	50,0	98,00	-2,00	49,8	101,60	+1,60
6	50,4	100,00	$\pm 0,00$	53,4	101,31	+1,31
7	24,8	98,79	-1,21	25,9	98,45	-1,55
8	26,0	102,30	+2,30	24,7	97,97	-2,05
9	26,6	99,24	-0,76	25,6	100,77	+0,77
Titar:		99,92	-0,08	Titar:	100,28	+0,28

TABLICA II

Promjena pH pri taloženju femitona iz vodenih rastopina femitonatrija
pH Veränderung bei der Fällung von Phemiton aus der wässrigen Lösungen von Phemitonatrium

Pokus br. Versuch Nr.	Femiton — Phemiton		Razlika Differenz %	Promjena pH pH-Veränderung
	Odvaga Einwage mg	Nađeno Gefunden %		
10	101,6	99,11	-0,90	} od 9,3 do 5,6
11	100,6	99,40	-0,60	
12	100,4	99,40	-0,60	
13	49,9	100,00	$\pm 0,00$	} od 9,3 do 5,3
14	50,6	98,81	-1,19	
15	51,7	97,87	-2,13	
16	26,8	98,13	-1,87	} od 9,3 do 5,4
17	26,6	99,24	-0,76	
Titar:		98,99	-1,01	

II. Određivanje femitona u nazočnosti fenobarbitona

Radovi citirani u uvodu^{1,2,3,4} pokazuju, da Co^{++} soli predstavljaju grupni reagens za barbiturate. Zbog toga je van'Espenov pokušaj odjeljivanja dvaju vrlo blizih derivata barbiturne kiseline, upotrebom natrijeva kobaltinitrita, s analitičkog stajališta osobito zanimljiv.

Neuspjeh, koji je došao do izražaja već pri prvom pokušaju, pripisuje J. van'Espen koprecipitaciji fenobarbitona.

Pri rješavanju problema odjeljivanja femitona od fenobarbitona potrebno je ponajprije istaknuti razliku u pogledu topljivosti u vodi i u ponašanju prema natriju kobaltinitritu, što je pokazuju oba barbiturata. Poznato je¹¹, da je femiton gotovo netopljiv u vodi, a fenobarbiton da je teško topljiv u vodi. Vodena rastopina natrijeva kobaltinitrita stvara s femitomom kristalni talog, a iz vodenih rastopina fenobarbitonnatrija, u stanovitim koncentracijama, ne izlučuje se nikakav talog.

Na osnovu istaknutih razlika nameću se pri odjeljivanju femitona od fenobarbitona dva rješenja: Izoliranje kristalnog taloga na isti način, kako je provedeno pod I, ili pak jednostavnom filtracijom, pri čemu bi fenobarbiton kao fenobarbitonnatrij zaostao u rastopini.

Pokusi s odjeljivanjem, koji su provedeni na isti način kako je to opisano pod I, nisu dali zadovoljavajuće vrijednosti za femiton. Rezultati su konstantno previsoki, očito zbog toga, što se pri taloženju femitona oslobađa i jedan dio fenobarbitona, koji se ekstrahira zajedno s femitomom. Zbog navedenih negativnih pojava ovaj način ne pruža nikakve nade za uspješno rješenje pitanja odjeljivanja.

Pri primjeni drugog načina odjeljivanja nužno moramo uzeti u obzir i mogućnost, da će — zbog velike sličnosti obaju barbiturata — doći do pojave koprecipitacije.

U svrhu uklanjanja pojave koprecipitacije, prihvaćena su pri rješavanju ovoga problema dva poznata principa: Talozenje je izvršeno u vrlo razrijeđenim rastopinama i u relativno velikim koncentracijama.

Taloženje femitona u nazočnosti fenobarbitona iz razrijeđenih rastopina

Postupak. Priređene su smjese femitona i fenobarbitona. Točno odvagana smjesa otopi se u čašici od 100 ml u ca 12 ml 0.1 N NaOH, a dodatkom 0.1 N H_2SO_4 uz timolftalein, udesi se pH rastopine na 9.3 ili 9.4. Nakon toga rastopinu razrijedimo vodom do 50 ml; a kod nekih pokusa do 25 ml. Pripravljenoj rastopini dodajemo kapajući, uz miješanje, 10% -tnu vodenu rastopinu natrijeva kobaltinitrita tako dugo, dok se ne postigne pH oko 5.3. Izlučeni talog filtriramo kroz G_4 filter, pri čemu se za ispiranje i prenošenje taloga troši oko 40 ml vode. Talog sušimo pri 100° C, ohladimo ga i važemo.

Rezultate pokusa pokazuje Tabl. III.

Promatramo li rezultate pojedinačno, vidjet ćemo, da oni pri nekim pokusima u kvantitativnom pogledu zadovoljavaju, neki da pokazuju nedopustive pogreške. Što se pak čistoće tiče, promatrane po talištu, izolirani talozi ne predstavljaju čisti femiton, jer se sva tališta kreću na razini tališta fenobarbitona.

Dobiveni rezultati pokazuju, da talozenje femitona, u nazočnosti fenobarbitona, iz razrijeđenih rastopina, nije uspješno ni u kvantitativnom pogledu, a niti po čistoći taloga.

Ako se talozenje femitona izvrši u relativno velikim koncentracijama femitonnatrija i fenobarbitonnatrija, morat ćemo — zbog izmijenjenih uvjeta taloženja — ponajprije ustanoviti, da li pri ovom načinu taloženja postoji kakva razlika između femitona i fenobarbitona.

Da tu razliku što bolje razaberemo, pokuse smo proveli posebno s svakim barbituratom.

Pri ovom načinu taloženja promatrali smo utjecaj rekristalizacije na izlučeni talog.

Taloženje fenobarbitona iz maksimalnih koncentracija

Postupak. Točno odvagano količinu fenobarbitona (oko 100 mg) rastopimo u porculanskoj zdjelici \varnothing 10 cm u 6 ml 0.1 N NaOH; zatim, dodatkom 0.1 N H_2SO_4 uz timolftalein, udesimo pH rastopine na 9.3 — 9.4. Vodenu rastopinu fenobarbiton-

TABLICA III

Taloženje femitona u nazočnosti fenobarbitona iz razrijeđenih rastopina
 Die Fällung von Phemiton in Anwesenheit von Phenobarbiton aus verdünnten Lösungen

Pokus br. Versuch Nr.	Odvaga - Einwage mg		Nađeno femitona Gefunden Phemiton Phemiton %	Razlika Diferenz %	Razređenje Verdünnung ccm	T.t. izolirana taloga Schmp. des isolierten Niederschl. °C	pH nakon taloženja pH nach der Fällung
	Femiton Phemiton	Fenobarbiton Pheno-barbiton					
18	100	100	99,3	-0,7	50	170	5,2
19	100	100	93,3	-6,7	50	170	5,2
20	100	100	102,2	+2,2	25	169	5,25
21	100	100	108,0	+8,0	25	169	5,2
22	100	100	93,0	-7,0	50	171	5,1
23	100	100	100,5	+0,5	30	172	5,1
24	100	50,0	99,4	-0,6	50	173	5,2
25	100	25,0	94,6	-5,4	50	174	5,25
Titar:			98,78	-1,22			

natrija otparimo na vodenoj kupelji dosuha i ohladimo. Suhom ostatku dodamo 5 ml svježe 10%-tne vodene rastopine natrijeva kobaltinitrita i dobro promiješamo. Gustom kristalnom talogu dodamo 35 ml vode, zdjelicu pokrijemo staklom od ure, te izvršimo rekristalizaciju izlučenog fenobarbitona digeriranjem na vodenoj kupelji $\frac{3}{4}$ — 1 sata pri 70° C. Poslije digestije sadržaj zdjelice ostavimo 3 sata da stoji pri sobnoj temperaturi (starenje). Rekristalizacija na vodenoj kupelji izvršena je još i uz dodatak 40, odnosno 45 ml H₂O nakon taloženja, tako da je izvršena u razređenjima od 40, 45 i 50 ml. Nakon 3 sata izvršimo filtraciju preostalog taloga kroz G₄ filter, talog osušimo pri 100° C i važemo ga.

Rezultate pokusa pokazuje Tabl. IV.

TABLICA IV

Taloženje fenobarbitona iz maksimalnih koncentracija
 Die Fällung von Phenobarbiton aus maximal konzentrierten Lösungen

Pokus br. Versuch Nr.	Odvaga fenobarbitona Einwage Phenobarbiton mg	Nađeno fenobarbitona Gefunden Phenobarbiton %	Razlika Diferenz %	Digestija u razređenju Digestion in Verdünnung
26	100,6	—	—	} 5 ccm reagensa + 35 ccm H ₂ O
27	96,6	22,28	-77,72	
28	100,4	4,78	-95,22	} 5 ccm reagensa + 40 cm H ₂ O
29	100,0	4,30	-95,70	
30	100,6	0,39	-99,61	} 5 ccm reagensa + 45 ccm H ₂ O
31	100,8	0,49	-99,50	
32	100,4	0,39	-99,61	
33	100,2	0,29	-99,71	

Taloženje femitona iz maksimalnih koncentracija

Pri taloženju femitona zadržan je potpuno isti postupak, s jedinom razlikom, da je rekristalizacija digeriranjem na vodenoj kupelji, nakon taloženja, provedena samo uz dodatak 35 i 45 ml H₂O. Talog je prije filtracije ispran dekantacijom dvaput s po 5 ml H₂O, nakon čega je prenesen na filter, osušen pri 100° C i izvgan

Rezultate pokusa pokazuje Tabl. V.

TABLICA V

Taloženje femitona iz maksimalnih koncentracija
Die Fällung von Phemiton aus maximal konzentrierten Lösungen

Pokus br. Versuch Nr.	Odvaga femitona Einwage Phemiton mg	Nađeno femitona Gefunden Phemiton %	Razlika Differenz %	T.t. izolirana femitona Schmp. izolierten Phemiton °C	Digestija u razređenju Digestion in Verdünnung
34	100,5	95,82	—4,18	178	5 ccm reagensa + 35 ccm H ₂ O
35	100,1	96,50	—3,50	178	
36	101,0	95,24	—4,76	177,5	
37	101,3	95,55	—4,45	177,5	
38	100,4	95,41	—4,59	179,5	
39	99,7	95,28	—4,72	179,5	5 ccm reagensa + 45 ccm H ₂ O
40	100,6	95,02	—4,98	178	
41	99,4	95,37	—4,63	178	
Titar:		95,52	—4,48		

Dobiveni rezultati, navedeni u Tabl. IV. i Tabl. V., pokazuju razliku u vladanju obaju barbiturata pri opisanom načinu taloženja. Ta se razlika sastoji u tom, što fenobarbiton — pri jednakim uvjetima taloženja i rekristalizacije — ostaje potpuno otopljen, a femiton se izlučuje u čistom stanju s više od 95% odvagane količine.

Na osnovu stečenih iskustava postavljamo pitanje, da li je na temelju utvrđenih razlika, i uz jednake uvjete rada, moguće izvršiti određivanje femitona u nazočnosti fenobarbitona.

Određivanje femitona u nazočnosti fenobarbitona

Postupak. Pokusi su izvršeni sa smjesom, koja sadrži: 100 mg femitona i 100 mg fenobarbitona, 100 mg femitona i 50 mg fenobarbitona. Točno odvagano količinu obaju barbiturata stavimo u porculansku zdjelicu ϕ 10 cm i otopimo u 12 ml 0.1 N NaOH, a nakon neutralizacije s 0.1 N H₂SO₄, uz timolftalein, rastopinu otparimo na vodenoj kupelji do suha. Suhom ostatku dodamo 5 ml 10%-tne vodene rastopine natrijeva kobaltinitrita i dobro promiješamo. Stvorenom kristalnom talogu dodamo 45 ml vode, zdjelicu pokrijemo i talog digeriramo na vodenoj kupelji $\frac{3}{4}$ sata pri 70—80° C. Poslije digestije pustimo ga da stoji 3 sata pri sobnoj temperaturi, a nakon toga odlijemo bistru ocjedinu preko tariranog G₄ filtra. Digeriranje na vodenoj kupelji ponovimo uz iste uvjete, uz dodatak 25 ml vode. Pošto je kristalni talog 3 sata stajao pri sobnoj temperaturi, filtriramo ga kroz isti filter; talog isperemo dekantacijom jedanput s 10 ml vode i jedanput s 5 ml, pa ga prenesemo na filter, gdje ga isperemo 5 put s 5 ml vode; konačno ga sušimo pri 100° C, ohladimo i važemo.

Pri određivanju u smjesi 100 mg femitona i 50 mg fenobarbitona pokusi su izvršeni na isti način, s jedinom razlikom, što je za otapanje smjese upotrebljeno 9 ml 0.1 N NaOH.

Rezultate izvršenih pokusa pokazuje Tabl. VI.

TABLICA VI

Određivanje femitona u nazočnosti fenobarbitona taloženjem iz maksimalnih koncentracija

Die Bestimmung von Phemiton in Anwesenheit von Phenobarbiton durch Fällung aus maximal konzentrierten Lösungen

Pokus br. Versuch Nr.	Odvaga — Einwage mg		Nađeno femitona Gefunden Phemiton %	Razlika Differenz %	T.t. izolirana taloga Schmp. des izolierten Niedersch. °C
	Femiton Phemiton	Fenobarb. Phenobarb.			
42	99,9	100,00	98,29	—1,71	175
43	99,5	98,6	97,68	—2,32	175
44	100,5	100,7	97,91	—2,10	175
45	100,5	100,1	98,30	—1,70	175
46	100,8	100,0	99,40	—0,60	174,5
47	100,1	100,5	98,70	—1,30	174,5
48	100,6	49,9	98,31	—1,70	177
49	100,6	50,3	99,40	—0,60	175
50	99,6	50,3	96,58	—3,42	175
51	99,8	51,0	97,39	—2,61	177
52	100,4	50,8	97,21	—2,79	177

Dobiveni rezultati u kvantitativnom pogledu odgovaraju zahtjevima, što se stavljaju na takvu vrstu analiza. Izolirani talozi odgovaraju po čistoći, u pretežnoj mjeri, gotovo čistu femitonu, jer se najveće razlike u talištima kreću u granicama između 1,5 — 2° C ispod tališta čista femitona.

DISKUSIJA

Rezultati pokusa, koji su prikazani u Tabl. I. i Tabl. II., pokazuju nam dvoje: 1. Vodena rastopina natrijeva kobaltinitrita mijenja pH vodene rastopine femitonnatrija od početne vrijednosti 9.3 — 9.4 na 5.4 — 5.6, uz izlučivanje taloga; 2. Pri izoliranju kristalnoga taloga ne postoji nikakva razlika između postupka izoliranja u nazočnosti i bez nazočnosti mineralne kiseline, jer se vrijednosti za femiton, dobivene u oba slučaja, međusobno podudaraju.

Kad bi se pri taloženju femitona radilo o stvaranju kompleksa, kako to misli J. van'Espen, bilo s čitavom molekulom $\text{Na}_3[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]$ ili samo s kompleksnim $[\text{Co}(\text{NO}_2)_6]^{3-}$ ijonom, morali bi se rezultati, koji su prikazani u tablici I međusobno razlikovati.

Iz svega što je rečeno proizlazi, da se pri ovom načinu određivanja femitona ne radi o stvaranju kompleksnog spoja, već o tom, da vodena rastopina natrijeva kobaltinitrita djeluje kao tamponska rastopina.

S obzirom na takvu njezinu ulogu mogli bismo isto tako postaviti pitanje, da li bi se i druge tamponske rastopine, jednakog aciditeta, u ovom slučaju vladale jednako?

Pri određivanju femitona u nazočnosti fenobarbitona izvršeni su pokusi s onakvim smjesama, kakve su u praksi moguće.

Taloženjem iz razrijeđenih rastopina nisu dobiveni zadovoljavajući rezultati ni u kvantitativnom pogledu, a ni po čistoći. (Tabl. III). U ovom slučaju radi se očito o okluziji fenobarbitona, do koje dolazi pri polaganom tvorbom kristala femitona.

Pri taloženju iz maksimalnih koncentracija izlučuju se kristali obaju barbiturata. Da se iz te kristalne mješavine izluči kvantitativno čist femiton, izvršena su dva pokušaja s čišćenjem, rekristalizacijom izlučenih kristala: jedamput starenjem preko noći u nazočnosti ocjedine, koja sadrži produkte hidrolize natrijeva kobaltinitrita i fenobarbiton, a drugi put nakon uklanjanja ocjedine i dodavanja vode.

Rezultati dobiveni starenjem preko noći bili su za 20—27% previsoki. Ovu pojavu moguće je razjasniti jedino tako, da je starenjem preko noći došlo, u nazočnosti ocjedine, do postprecipitacije fenobarbitona.

Izvršimo li rekristalizaciju kristalne mješavine tako, da je jedamput provedemo u nazočnosti ocjedine, a drugi put nakon uklanjanja ocjedine kao glavne smetnje i dodavanjem vode, dobit ćemo za femiton — u kvantitativnom pogledu i po čistoći — zadovoljavajuće vrijednosti, kako to vidimo u Tabl. VI.

LITERATURA

1. E. Heise i K. F. Kimbel, *Arzneimittel-Forsch.* 3 (1955) 149.
2. J. J. L. Zwikker, *Pharm. Weekblad* 68 (1930) 975.
3. K. Bodendorf, *Arch. Pharm.* 270 (1932) 290.
4. Koppány, W. S. Murphy i S. Krop, *Arch. intern. pharmacodynamie* 46 (1933) 277.
5. F. R. Riley, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 45 (1940) 424; cit. prema W. Paulus i O. Pribila, *Arzneimittel-Forsch.* 9 (1953) 478.
6. J. van'Espen, *J. pharm. Belg.* [N. S. Z.] (1952) 453.
7. N. Dhar, *Z. anorg. u. allgem. Chem.* 80 (1953) 49; cit. prema *Gmelin Handbuch anorg. Chemie*, System-Nummer 58 [Co], 1932.
8. G. Jander i H. Faber, *Z. anorg. u. allgem. Chem.* 173 (1928) 230.
9. *British Pharmacopoeia* 1953.
10. Hager, *Handbuch d. pharm. Praxis* Se. 380 (1949).
11. *Pharmakopeja FNRJ II.*

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bestimmung von Phemiton neben Phenobarbiton durch die Fällung mit Na-Co(III)-nitrit

Martin Kranjčević

Es wurde zuerst bei der Anwendung von Natriumkobaltinitrit in der Analyse von Barbituraten der Fall von Phemiton und Phenobarbiton diskutiert. Dabei konnte die Vermutung von J. van'Espen über die Bildung von Komplexverbindung zwischen dem Natriumkobaltinitrit und dem Phemiton, nicht bestätigt werden.

Die Fällung von Phemiton in wässriger Lösung von Phemitonnatrium mit Hilfe von Natriumkobaltinitrit, liegt in einer Verschiebung der pH Werte vom 9.3 oder 9.4 auf 5.4 — 5.6, unter Abspaltung von Phemiton. Auf Grund dieses Verhaltens der Natriumkobaltinitritlösungen, wurde eine Methode für die quantitative Bestim-

mung von Phemiton in reinen wässerigen Lösungen von Phemitonatrium, ausgearbeitet. Wie aus der Tab. I und II ersichtlich ist, gibt diese Methode sehr genaue und zuverlässige Werte.

Bei der Trennung des Phemiton vom Phenobarbiton in einer Mischung in welcher beide Substanzen zusammen vorhanden sind mit Hilfe der wässerigen Lösung von Natriumkobaltinitrit wurde festgestellt, dass bei dieser Trennung auch bestimmte Menge von Phenobarbiton koprezipitieren.

Um den störenden Einfluss der Koprezipitation zu verhindern, wurde die Fällung aus verdünnten wie aus maximal konzentrierten Lösungen der Natriumsalze beider Barbiturate, durchgeführt.

Die Fällung aus verdünnten Lösungen liefert ungenaue Resultate und sehr unreine Kristallgemische, mit einem Schmelzpunkt, welcher zwischen 169—174° C liegt (Tab. III).

Diese Erscheinung wird durch die Annahme erklärt, dass beim langsamen Entstehen der Kristalle, die ausgeschiedenen Kristalle von Phemiton imstande sind sehr winzige Anteile der wässerigen Phenobarbitonlösung zu okkludieren.

Bei der Fällung aus maximal konzentrierten Lösungen wurden beide Substanzen in Form eines Kristallgemisches ausgefällt.

Aus diesem Kristallgemisch wurden durch zweifache Rekristallisation auf dem Wasserbade, im Verlaufe von $\frac{3}{4}$ — 1 Stunde bei 70 — 80° C, das erstmal in Gegenwart der Mutterlauge und das zweitemal nach ihrer Entfernung und nach Zugabe von Wasser, nachher durch Alterung bei Zimmertemperatur, sehr reine Kristalle von Phemiton erhalten.

Die Methode, die nach diesem Verfahren ausgearbeitet wurde, liefert bei der Trennung sehr gute und zuverlässige Werte (Tab. VI).

Wegen der sehr leichten Veränderlichkeit der wässerigen Lösungen von Natriumkobaltinitrit, wurden diese Lösungen immer frisch bereitet.

Bei der Durchführung der Versuche kann diese Veränderlichkeit dadurch zum Ausdruck kommen, dass Z. B. bei Anwendung von alten Lösungen nicht nur Phemiton, sondern auch Co(OH)_2 ausgefällt wird.