

SLEDOVANIE REAKČNEJ KINETIKY ALKALICKEJ HYDROLÝZY ALKALOIDOV ZO SKUPINY TROPÁNU OSCILOGRAFICKOU POLAROGRAFIU

GABRIEL DUŠINSKÝ

Štátny ústav pre kontrolu liečiv v Bratislave

Práca sa zaoberá štúdiom kinetiky hydrolýzy niektorých alkaloidov zo skupiny tropánu metódou oscilografickej polarografie. Pri tomto štúdiu sa využívajú kapacitné zárezy, ktoré tieto látky poskytujú.

Väčšina alkaloidov, i keď nie sú polarograficky redukovateľné, poskytuje katodické zárezy kapacitnej povahy v alkalickom prostredí okolo $Q = 0,80$ [1]. Pri niektorých alkaloidoch sa ukázalo, že zárezy sa v priebehu času zmenšili, až napokon zanikli. Osobitne výrazný bol tento jav pri alkaloidoch zo skupiny tropánu. Zanikanie zárezov opísali vo svojej práci K. Habersberger a J. Zýka [2]. Tvorbu a zanikanie zárezov vysvetlili vznikom a rozpustením zrazeniny alkaloidov v alkalickom prostredí.

Kapacitné zárezy sa však tvoria aj vtedy, keď v roztoku nie je prítomná zrazenina.

Pri vysvetlení podstaty zanikania zárezov pri alkaloidoch zo skupiny tropánu som vychádzal zo skutočnosti, že všetky tieto alkaloidy sú estery, ktoré v alkalickom prostredí podliehajú hydrolýze, a predpokladal som, že príčinou zanikania zárezov je hydrolýza. Pri esteroch veratrových alkaloidov zistili L. Molnár a K. Molnárová [3], že zmeny na oscilopolarografických krivkách nastanú v alkalickom prostredí vplyvom hydrolýzy. Pri sledovaní oscilopolarografického chovania niektorých lokálnych anestetík upozorňujú J. Prokeš a F. Vorel [4] na možnosť merania alkalickéj hydrolýzy týchto látok.

Predpokladal som, že v prípade, že zárezy zanikajú v dôsledku hydrolýzy, bude rýchlosť zanikania určená reakčnou kinetikou hydrolýzy a zistené časové závislosti budú v súlade s doterajšími poznatkami o hydrolýze v alkalickom prostredí.

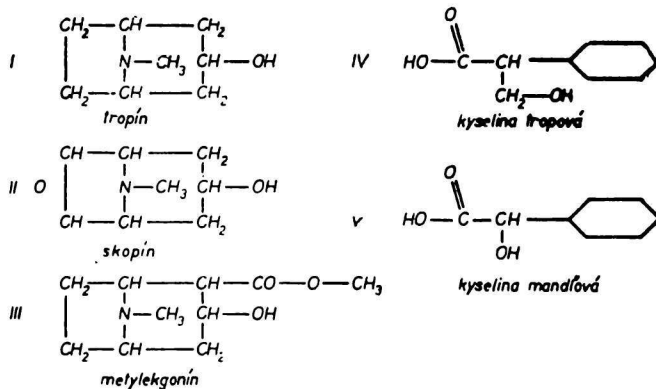
Na druhej strane som videl možnosť poukázať na vhodnosť aplikácie oscilografickej polarografie pri kontinuálnom sledovaní reakčnej kinetiky rýchlych chemických dejov.

O kinetike hydrolýzy zložitých esterov, akými sú tropánové alkaloidy, nemáme mnoho údajov. Hydrolýzou atropínu sa zaoberali P. Zvirbis a spolupracovníci [5], ktorí merali aj jej reakčnú rýchlosť. Kinetiku hydrolýzy homatropínu sledovali J. L. Patel a A. P. Lemberger [6]. Metodika merania reakčnej rýchlosti uvedených autorov je statická a zdĺhavá a zakladá sa na spektrofotometrickom meraní nehydrolýzovanej zložky po separácii uvoľnenej

kyseliny extrakciou organickým rozpúšťadlom. Pri meraní rýchlych reakcií je táto pracovná metóda nevhodná.

Oscilopolarografickou metódou som sledoval rýchlosť hydrolyzy v alkalickom prostredí týchto tropánových alkaloidov:

- atropínu, t. j. tropínový ester kyseliny tropovej,
- homatropínu, t. j. syntetický tropínový ester kyseliny mandľovej,
- skopolamínu, t. j. skopínový ester kyseliny tropovej,
- kokaínu, t. j. metylekgonínový ester kyseliny benzoovej.



Experimentálna časť

Oscilopolarografické krivky $dE/dt = f_1(E)$ sa sledovali na Polaroskope Křížík P 576 s vodorovnou posunovateľnou svetelnou osou na meranie hĺbky zárezov. Elektrolýtická nádoba o obsahu 5 ml s vrstvou ortuti ako anódou bola obklopená vodným pláštom temperovaným ultratermostatom.

Pracovalo sa s kvapkovou ortuťovou elektródou, ktorej doba kvapky v destilovanej vode v nepolarizovanom stave pri 40 cm výške ortuťovej nádrže bola 3,1 sek. Doba kvapkania pri meraní sa regulovala mechanickým odtrhovačom na dobu 1 sek.

Ako substancie sa používali atropín.H₂SO₄, homatropín.HBr, skopolamín.HBr a kokaín.HCl. Všetky vyhovovali skúškam na čistotu podľa ČsL 2.

Metodika merania hĺbky zárezov

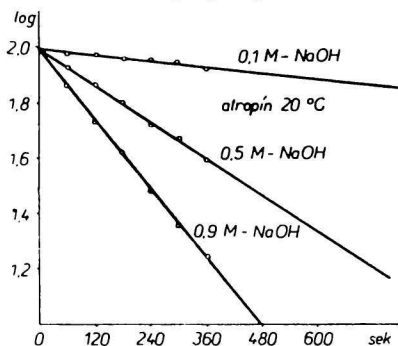
Hĺbka zárezov sa merala v pravidelných časových intervaloch pomocou svetelnej vodorovnej osi, spojenjej s očíslovanou posunovateľnou stupnicou, až do vymiznutia zárezov. Od čísla na stupnici pri úplnom vymiznutí zárezov (ktoré je najvyššie) sa odpočítalo číslo na stupnici pri čase $t = 0$ (ktoré je najnižšie), takže pri $t = 0$ sa dostala najvyššia hodnota a pri úplnom vymiznutí zárezov sa hĺbka rovnala nule. Zistená hodnota zárezu pri $t = 0$ sa kládla za 100 % nehydrolyzovanej zlúčeniny. Ostatné percentuálne množstvá pri rôznych časových intervaloch sa vypočítali úmerou z hĺbky zárezov.

Koncentrácia alkaloidov bola na začiatku sledovaní vo všetkých prípadoch $5 \cdot 10^{-5}$ M, pri ktorej je vzťah medzi koncentráciou a hĺbkou zárezu prakticky lineárny.

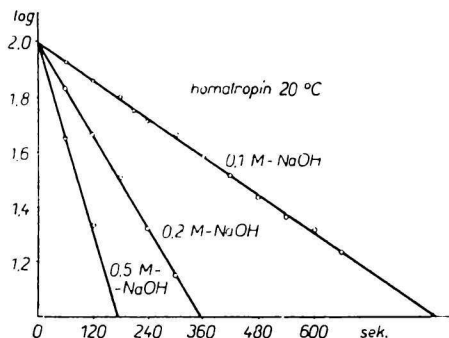
Časové intervaly sa odčítali na stopkách.

Rýchlosť zanikania zárezov kapacitnej povahy

Reakcia sa sledovala pri koncentráciách iónov OH^- 0,1—0,9 M. Používali sa roztoky NaOH. Rýchlosť reakcie sa sledovala v rozsahu teplôt od 20 do 50 °C. Pri nižších teplotách a koncentráciách hydroxylových iónov bola reakcia príliš pomalá a pri vyšších príliš rýchla (počas reakcie bol menší než 30 sek.). Logaritmicke hodnoty percentuálneho obsahu alkaloidov, prepočítané z hodnôt hĺbky zárezov, boli za konštantnej koncentrácie OH^- a konštantnej teploty lineárne závislé od času (graf 1 a 2).



Graf 1. Závislosť logaritmu koncentrácie atropínu od času v 0,1 M-NaOH, 0,5 M-NaOH a 0,9 M-NaOH pri 20 °C.



Graf 2. Závislosť logaritmu koncentrácie homatropínu od času v 0,1 M-NaOH, 0,2 M-NaOH a 0,5 M-NaOH pri 20 °C.

Reakcia s ohľadom na alkaloid bola teda prvého rádu. Pri rôznych koncentráciách OH^- sa vypočítali zdanlivé konštanty rýchlosti k' zo známej rovnice pre reakciu prvého rádu:

$$k' = \frac{2,3}{t} \log \frac{a}{a-x} \text{ s}^{-1},$$

pričom t = čas v sekundách,

a = počiatočný obsah alkaloidu (100 %),

x = obsah alkaloidu pri rôznych intervaloch t .

Závislosť k' od koncentrácie OH^- bola lineárna. Takisto bola lineárna závislosť $\log k'$ od \log koncentrácie OH^- so sklonom priamky prakticky 1, čo znamená, že ide o bimolekulovú reakciu prvého rádu vzhľadom na OH^- .

Pre zdanlivú rýchlostnú konštantu hydrolyzy platí vo vodnom prostredí vzťah

$$k' = k_{\text{H}_2\text{O}} + k_{\text{H}^+} [\text{H}^+] + k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-],$$

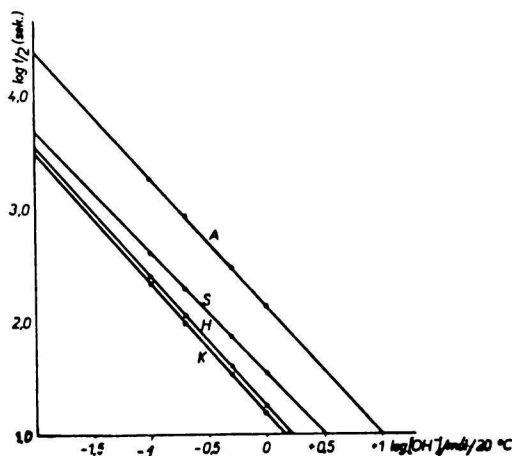
kde $k_{\text{H}_2\text{O}}$ = katalytická konštantka rozpúšťadla, t. j. vody,

k_{H^+} = katalytická konštantka iónov H^+ ,

k_{OH^-} = katalytická konštantka iónov OH^- .

Za našich pracovných podmienok, kde koncentrácia OH^- bola veľká (pH 13,0—13,9), takže alkaloid sa nachádzal vždy prakticky úplne ako voľná báza bez elektrického náboja protónu, možno k_{H^+} položiť rovné nule. Ako vyplýva zo závislosti k' od koncentrácie OH^- , možno pre výpočet k_{OH^-} prakticky zanedbať aj hodnotu $k_{\text{H}_2\text{O}}$, ktorá sa v silne alkalickom prostredí obťažne stanovuje (pri nižších hodnotách pH nedostávame kapacitné zárezy), takže katalytická konštantka bázeickej hydrolyzy sa dala vypočítať zo vzťahu

$$k' = k_{\text{OH}^-} [\text{OH}^-]$$



Graf 3. Závislosť polčasu logaritmu zanikania zárezov od logaritmu koncentrácie OH^- pri 20 °C; $t_{1/2}$; 0,693/ k' . A — atropín, S — skopolamín, H — homatropín, K — kokaín.

Hodnotu k_{OH^-} pre vyšetrené zlúčeniny uvádzame v tab. 1 pre teplotu 20 °C.

Tabuľka 1
20 °C

Látka	k_{OH^-}	E	$\log A$
	mól ⁻¹ s ⁻¹	kcal/mól	
atropín	$5,1 \cdot 10^{-3}$	13,4	5,16
homatropín	$2,7 \cdot 10^{-2}$	12,1	4,94
skopolamín	$1,7 \cdot 10^{-2}$	11,5	4,57
kokaín	$3,7 \cdot 10^{-2}$	11,6	4,99

Závislosť rýchlosti zanikania zárezov od teploty

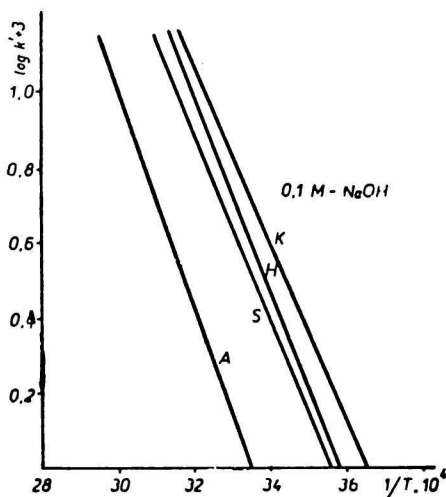
Rýchlosť zanikania zárezov sa sledovala v oblasti teplôt od 20 do 50 °C. Koncentrácia iónov OH^- bola 0,1 N. Pri väčších koncentráciách, ako aj pri vyšších teplotách je reakcia taká rýchla, že sa už nedá merať. Polčas reakcie pre homatropín je napr. v 1 M-NaOH pri 40 °C 5 sekúnd (zistený grafickou extrapoláciou).

Zo sklonu priamky určenej závislosťou $\log k'$ od $1/T$, kde T je absolútna teplota, vypočítali sa hodnoty experimentálnej aktivačnej energie E a frekvenčného faktora A podľa Arrheniovhovho vzorca:

$$\log k' = \log A - \frac{E}{2,303 RT}$$

Vplyv iónovej sily

Všetky merania sa robili pri rovnakej iónovej sile, ktorá sa roztokom NaCl upravila na hodnotu 1. Zmeny iónovej sily nemali však zistiteľný vplyv na rýchlosť zanikania zárezov, z čoho vyplýva, že reakcia je podmienená pôsobením iónov OH^- s molekulou, ktorá nemá elektrický náboj (neprotónizovaný alkaloid).



Graf 4. Závislosť logaritmu k' od $1/T$ v 0,1 M-NaOH. A — atropín, S — skopolamín, H — homatropín, K — kokain.

Diskusia

Rýchlosť zanikania kapacitných zárezov alkaloidov zo skupiny tropánu, ktoré sú esterami, je daná rýchlosťou alkalického hydrolyzy týchto látok. Vyplýva to zo všetkých zistených vzťahov rýchlosti zanikania zárezov a vypočítaných rýchlostných konštánt a ich závislosti od koncentrácie iónov OH^- a od teploty. Rozdielna rýchlosť zanikania zárezov jednotlivých zlúčenín medzi sebou vyplýva zo štrukturálnych rozdielov spomínaných zlúčenín.

Zárezy homatropínu zanikajú viac než 5 krát rýchlejšie ako zárezy atropínu. To je v súlade s dosiaľ zistenou rýchlejšou hydrolyzou homatropínu v porovnaní s atropínom. Príčinou je prítomnosť skupiny OH v molekule homatropínu, ktorá na rozdiel od atropínu je priamo viazaná na α -uhlíku kyseliny mandľovej, kyslej zložky homatropínu. Induktívny efekt elektronegatívnej OH skupiny zvyšuje pozitívny charakter uhlíkového atómu karboxylovej skupiny a zrýchľuje nukleofilné atakovanie iónmi OH^- pri hydrolyze. C. K. Ingold [7] napr. zistil, že alkalická hydrolyza hydroxyetylacetátu je asi 10 krát rýchlejšia než etylacetátu.

Pri skopolamíne v porovnaní s atropínom súvisí rozdielna rýchlosť pravdepodobne so sterickými vplyvmi.

Oscilopolarografická metóda pomocou kriviek $dE/dt = f_1(E)$ sa v tomto prípade úspešne použila na výpočet rýchlostných konštánt chemickej reakcie, pri ktorej sa dosiaľ používali zdĺhavé a zložité metódy merania. Táto kontinuálna metóda je obzvlášť výhodná pri sledovaní reakcií s polčasom od 30 sekúnd do 20 minút.

Keďže ani jedna z reagujúcich zložiek nie je aktívna v klasickej polarografii, oscilopolarografická metóda je jedinou použiteľnou polarografickou metódou v tomto prípade.

Pre výskum kapacitných javov v oscilografickej polarografii je dôležitý poznatok, že len estery tropánových alkaloidov poskytujú v alkalickej prostredí kapacitné zárezy a ich hydrolyzáty sú inaktívne. Treba ďalej poznamenať, že pri hydrolyze kokaínu v alkalickej prostredí vznikajúci monoester metylekgonín je kapacitne inaktívny na rozdiel od kokaínu, t. j. benzylmetylekgonínu.

Všetky časové zmeny zárezov sa sledovali v čírych roztokoch, v ktorých sa nenachádzala nijaká zrazenina ani zákal, a na rozdiel od práce [2] vznik ani zánik zárezov nemal nič spoločné s tvorbou zrazeniny. Boli jedine podmienené alkalickej hydrolyzou.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ КИНЕТИКИ ЩЕЛОЧНОГО ГИДРОЛИЗА АЛКАЛОИДОВ ИЗ ГРУППЫ ТРОПАНА МЕТОДОМ ОСЦИЛЛОГРАФИЧЕСКОЙ ПОЛЯРОГРАФИИ

ГАБРИЕЛ ДУШИНСКИ

Государственный институт для контроля лекарств в Братиславе

Выводы

Большинство алкалоидов даже эти, которые не восстанавливаются проявляются в щелочной среде катодным зубцом (около $Q = 0,80$), который емкостного характера. У некоторых алкалоидов было определено, что глубина зубца с временем уменьшается, даже совсем исчезнет. Так ведут себя алкалоиды группы тропана. В этой работе исследовалась с одной стороны причина изменения приведенных зубцов со временем, причем у данных алкалоидов предполагается щелочный гидролиз, поскольку все они эфиры, на другой стороне после определения верности этих предположений показала возможность очень простого измерения скорости гидролиза этих веществ осциллополярграфическим методом, который в этом случае превзошел до сих пор применяемые методы.

Исследовались самые важные алкалоиды из группы тропана а именно: атропин (тропиновый эфир троповой кислоты), гоматропин (синтетический тропиновый эфир миндальной кислоты), скополамин (скопиновый эфир троповой кислоты) и кокаин (метилекгониновый эфир бензойной кислоты). Определены глубины зубцов в зависимости от времени при различных концентрациях OH^- ионов и при различных температурах. Концентрация алкалоидов была $5 \cdot 10^{-5}$ м, при которой глубины зубцов изменяются прямолинейно с концентрацией алкалоидов.

Из линейной зависимости логарифмов высоты зубцов от времени вычислились кажущиеся константы скорости гидролиза. Наклон логарифмической зависимости этих констант от логарифма концентрации OH^- ионов дает прямую с угловым коэффициентом 1. Из этой зависимости вычислились каталитические константы щелочного гидролиза, которые равны для атропина $5,1 \cdot 10^{-3}$, для скополамина $1,7 \cdot 10^{-2}$, для гоматропина $2,7 \cdot 10^{-2}$ и для кокаина $3,7 \cdot 10^{-2}$ л. моль $^{-1}$. сек $^{-1}$ при 20°.

Из температурных зависимостей вычислились значения энергий активации по Аррениусу и частотный фактор (предэкспоненциальный множитель) щелочного гидролиза этих алкалоидов.

Все приобретенные результаты находятся в согласии с до сих пор знакомыми знаниями о гидролизе этих веществ. Различная скорость гидролиза находится в согласии со строением. 6-раза большая скорость щелочного гидролиза гоматропина в сравнении с атропином была уже найдена тоже другими авторами и ей причина объясняется индукционным эффектом электроотрицательной OH^- группы миндальной кислоты. Влияние увеличения скорости гидролиза этиленокисной группой у скополамина, которое правдоподобно стерического характера, до сих пор не описано.

Основа исчезновения емкостных зубцов тропановых алкалоидов была найдена в щелочном гидролизе. Продукты гидролиза осциллополярграфически не проявляются. Осциллографическая полярграфия дает возможность проще и быстрее измерять скорости щелочного гидролиза этих веществ, чем до сих пор применяемыми методами. Упоминается возможность применения этого метода при измерении скорости щелочного гидролиза и у других групп как напр. у анестезирующих средств.

REAKTIONSKINETISCHE UNTERSUCHUNGEN DER ALKALISCHEN HYDROLYSE EINIGER ALKALOIDE DER TROPANGRUPPE MIT HILFE DER OSZILLOGRAPHISCHEN POLAROGRAPHIE

GABRIEL DUŠINSKÝ

Staatliches Institut für Arzneimittelkontrolle in Bratislava

Zusammenfassung

Der Grossteil der auch nicht reduzierbaren Alkaloide bietet in alkalischen Lösungen einen kathodischen Einschnitt (von Q zirka 0,80) vom kapazitiven Ursprung. Bei einigen Alkaloiden wurde festgestellt, dass sich die Einschnitttiefe mit der Zeit vermindert, bis sogar der Einschnitt verschwindet. Derart äussern sich die Alkaloide der Tropangruppe. Das Ziel dieser Arbeit ist einesteils die Untersuchung der zeitlichen Veränderung der Einschnitttiefe, wobei, da es sich um Estern handelt, bei den erwähnten Alkaloiden eine alkalische Hydrolyse vorausgesetzt wird; anderenteils wurde nach dem Bestätigen unserer Voraussetzung die Möglichkeit sehr einfacher oszillopolarographischer Messung der Kinetik der Hydrolyse dieser Verbindungen, die in diesem Falle die bisherigen Methoden übertragt, gesehen.

Es wurden die bedeutendsten Alkaloide der Tropangruppe untersucht: Atropin (Tropinester der Tropasäure), Homatropin (synthetisches Tropinester der Mandelsäure), Scopolamin (Scopolinester der Tropasäure) und Cocain (Methylekgoninester der Benzoesäure). Es wurde eine Verminderung der Einschnitttiefe mit der Zeit bei verschiedener Konzentration von OH^- -Ionen und Temperatur beobachtet. Die Konzentration der Alkaloide wurde auf dem Wert $5 \cdot 10^{-5}$ M gehalten, bei dem die Einschnitttiefe linear von der Konzentration der Alkaloide abhängig ist.

Aus der Abhängigkeit des Logarithmus der Einschnitttiefe von der Zeit wurde die scheinbare Geschwindigkeitskonstante der Hydrolyse berechnet. Die Neigung der Kurve der Abhängigkeit des Logarithmus dieser Konstanten von dem Logarithmus der Konzen-

tration der OH^- -Ionen zeigte den Wert 1. Aus dieser Abhängigkeit wurden die katalytischen Konstanten der basischen Hydrolyse berechnet: Atropin $5,1 \cdot 10^{-3}$, Scopolamin $1,7 \cdot 10^{-2}$, Homatropin $2,7 \cdot 10^{-2}$ und Cocain $3,7 \cdot 10^{-2} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1}$ (20°C).

Aus den Temperaturabhängigkeiten wurden die Werte der Arrhenischen Aktivationsenergie und Frequenzfaktor der alkalischen Hydrolyse dieser Alkaloide berechnet.

Alle Resultate sind im Einklang mit den bisher bekannten Fakten über die Hydrolyse dieser Verbindungen. Die verschiedene Hydrolysegeschwindigkeit ist im Einklang mit der Konstitution. Die 6-mal schnellere alkalische Hydrolyse des Homatropins im Vergleich mit Atropin wurde schon von anderen Autoren festgestellt und ist durch den Induktionseffekt der elektronegativen OH^- -Gruppe der Mandelsäure verursacht. Der Einfluss auf die Beschleunigung der Hydrolyse durch die Ethylenoxyd-Gruppe bei dem Scopolamin, wahrscheinlich von sterischen Charakter, wurde bisher noch nicht beschrieben.

Der Ursprung des Verschwinden der Kapazitätseinschnitte der Alkaloide der Tropangruppe wurde in der alkalischen Hydrolyse gefunden und bewiesen. Die Produkte der Hydrolyse sind oszillopolarographisch inaktiv. Es wurde auch die Möglichkeit kinetischer Messungen bei alkalischer Hydrolyse anderer Gruppen von Verbindungen, wie z. B. Lokalanesthetika studiert.

OSCILLOPOLAROGRAPHIC FOLLOWING THE REACTION KINETICS OF ALKALINE HYDROLYSIS OF ALKALOIDS OF THE TROPANE GROUP

GABRIEL DUŠINSKÝ

National Institute for Medical Drugs Control, Bratislava

Summary

The majority of alkaloids, even the non-reducible ones yield in alkaline solution a cathodic incision which is due to capacity effects. With some alkaloids it was found that the depth of the incision decreases with time till it disappears completely. This behaviour is typical for alkaloids of the tropane group. Since all of these substances are esters, it was supposed that the mentioned effect is due to alkaline hydrolysis. After proving this hypothesis it was found that the oscillopolarographic method is very suitable for measuring the rate of the hydrolysis in a much simpler way than with other methods.

The following alkaloids of the tropane group were examined: atropine (tropine ester of tropic acid), homatropine (synthetic tropine ester of mandelic acid), scopolamine (scopine ester of tropic acid) and cocaine (methylecgonine ester of benzoic acid). The decrease of the depth of the incisions with time was determined at different concentrations of OH^- ions and at various temperatures. The concentration of alkaloids was $5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$ in which the depth of the incision is a linear function of concentration of alkaloids.

From the dependence of the depth of the incision on time the apparent rate constants of hydrolysis were calculated. The log-log plot of these rate constants against concentration of OH^- ions is a straight line with the slope 1. From this dependence the catalytic rate constants of the alkaline hydrolysis were determined: for atropine $5,1 \cdot 10^{-3}$, scopolamine $1,7 \cdot 10^{-2}$, homatropine $2,7 \cdot 10^{-2}$ and for cocaine $3,7 \cdot 10^{-2} \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (20°C).

From the temperature dependence the values of the experimental Arrhenius activation energy and the frequency factor of the alkaline hydrolysis of these alkaloids were calculated.

All the obtained results are in accordance with the present state of knowledge of hydrolysis of these compounds. The different rate of hydrolysis is in agreement with the structure of the alkaloids. The 6 times greater rate of hydrolysis of homatropine in comparison with atropine was found already by other authors and is due to the inductive effect of the electronegative OH⁻-group of the mandelic acid. The accelerating effect of ethyleneoxide group in the case of scopolamine which is probably of steric nature has not been described as yet.

The disappearance of the capacity incisions of tropane alkaloids was proved to be caused by the alkaline hydrolysis, the hydrolysis products being oscillopolarographically inactive. The oscillographic polarography enables us to measure the rate of the alkaline hydrolysis of these compounds in a quicker and easier way than the methods used up to now. In the paper the possibility is mentioned to apply this method for measuring the rate of alkaline hydrolysis in the case of other groups of substances, e. g. local anaesthetics.

LITERATÚRA

1. Heyrovský J., Kalvoda R., *Oszillographische Polarographie mit Wechselstrom*, Berlin 1960, 132. — 2. Habersberger K., Zýka J., *Českoslov. farm.* 5, 264 (1956). — 3. Molnár L., Molnárová K., *Chem. zvesti* 12, 287 (1958). — 4. Prokeš J., Vorel F., *Čas. čes. lékařů* 97, 226 (1958). — 5. Zvirbis P. a spol., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 45, 450 (1956). — 6. Patel J. L., Lemberger A. P., *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 47, 878 (1958). — 7. Ingold C. K., *Otázky struktury a mechanismu v organické chemii*, Praha 1957, 683.

Diskusní příspěvky

P. Zuman upozorňuje na to, že určování aktivační energie má smysl jen tehdy, je-li měření prováděno na velké řadě konstitutivněm stejných látek.

G. Dušínský uvádí, že experimentální aktivační energie, jež jsou ve shodě s jinými hodnotami v alkalické hydrolyse (≈ 12 kcal), mají ukázat, že v daných případech lze sledovat hydrolysu esterů. Účelem předkládané práce bylo jednak poukázat na možnost oscilografické polarografie při sledování kinetiky v roztoku, jednak podat vysvětlení vymizení zářezu některých alkaloidů v koncentrovaném KOH.

J. Volke uvádí na podporu tohoto výkladu výsledky V. Volkové (Sborník II. polarografického sjezdu, Cambridge 1959), která zjistila, že u těchto látek, majících v klasické polarografii katalytický účinek na redukci některých slabých kyselin, lze pozorovat v alkalickém prostředí účinek závislý na čase: látky vznikající hydrolysou již tento katalytický účinek nemají, neboť se neadsorbují.

G. Dušínský na dotaz odpovídá, že některé alkaloidy, jako atropin, byly stanoveny i v injekcích. Tak například u injekcí 8 let starých byl zjištěn pokles účinné látky o 30 až 40 %. Přesnost stanovení je asi ± 10 %. Výhoda stanovení spočívá v neobyčejné snadnosti a rychlosti provedení. Stanovení v tabletách však ztěžuje příměs pojidel.

Rovněž V. Parrák uvádí, že oscilopolarograficky lze sledovat různé rozkladné produkty papaverinu.

L. Molnár poznamenává, že zjištěné výsledky vyvracejí názory K. Habersbergera a J. Zýky [*Českoslov. farm.* 5, 264 (1956)], kteří se domnívají, že zářez například u atropinu je způsoben mikrosraženinou a jeho mizení rozpuštěním sraženiny. Z vlastních pokusů vyplývá, že podobné kapacitní zářezy byly pozorovány i v prostředích, kde sraženina vůbec nevzniká (například v alkoholických roztocích KOH).

R. Kalvoda k tomu poznamenáva, že výklad o hydrolyse esterů je samozřejmě správný, ale že nicméně nelze podceňovat vliv rozpustnosti studované látky v základním elektrolytu na vzhled zářezu. Bylo totiž pozorováno, že v některých případech, kdy v 1 M-KOH vzniká pouze tupý kapacitní zářez lalokovitého tvaru, se zvětšující koncentrací KOH se zužuje, až například v 10 M-KOH vzniká zářez ve tvaru ostrého hrotu. Tyto ostré, zahrocené zářezy byly pozorovány právě v těch případech, kdy se látka v 10 M-KOH počala již srážet, takže byla patrna opalescence roztoku. V tomto směru je tedy třeba pozorování K. Habersbergra a J. Zýky, pokud si všímají tvaru zářezu, považovat za rovněž opodstatněná.

Adresa autora:

Inž. Gabriel Dušínský, Bratislava, Kvetná 11, Štátny ústav pre kontrolu liečív.