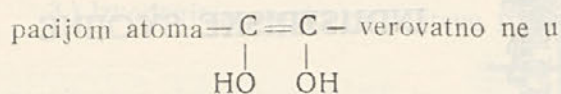


pri čemu je sa X označen jedan jednovale-
lentni ostatak kiseline. Kao što se iz ovih
strukturnih formula vidi, reaguju u slabo
kiseloj sredini organska jedinjenja sa gru-



enolnom obliku nego u poluketo-obliku

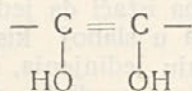


Novo jedinjenje najčešće se spravlja
tako, što se u slabo kiselom ili neutralnom
mediumu, jedna proizvoljna fero so, na pr.
fero-hlorid ili fero-sulfat pomeša sa do-
tičnim organskim jedinjenjem. Posle izme-
ne treba rastvor koncentrisati prvenstveno
pri umerenoj temperaturi u vakumu. Bez-
bojno ili slabo obojeno postojano fero
jedinjenje, koje se izdvaja, može se ce-
diti pod pritiskom, pažljivo isprati, isušiti,
na pr. između cedila i pošto je tako oslo-
bodjeno rastvora, koji preostaje posle kri-
stalizacije, dovesti do suvog oblika.

Nova se jedinjenja mogu spravljeti i
polazeći od feri-soli, ako se istovremeno
doda jedno redukciono sredstvo, kao na
pr. sumporasta kiselina, sulfati, tiosulfati,
metalno gvoždje i tome sl. Kao redukciono
sredstvo može da služi u danom slučaju i
višak organskog jedinjenja koje je upotre-
bljeno kao polazni materijal. U ovom slu-
čaju može se zamisliti da sa nagradjenim
diketo-jedinjenjem postaju hinhidronska
molekulska jedinjenja.

Nova jedinjenja sadrže divalentno
gvoždje u jonizovanom obliku. Sa oksida-
cionim sredstvima mogu se oksidisati u
odgovarajuća feri jedinjenja. U alkalnom
rastvoru postaju pomenuta jako obojena
jedinjenja. Ali su u čvrstom stanju i u sla-
bo kiselom i neutralnom rastvoru nova je-
dinjenja prema vazduhu potpuno posto-
jana i pokazuju jako farmakološko dejstvo.

Organska jedinjenja sa grupacijom



koja su podešena za nov postupak su na pr.
askorbinska kiselina, brenckatehin, diok-
simaleinska kiselina; sem toga mogu se
upotrebiti shodno pronalasku brojni keto-
alkoholi kod kojih su susedne jedna pri-
marna ili sekundarna alkoholna grupa sa
keto grupom, jer ovakva keto jedinjenja

imaju u enolizovanom obliku karakteri-
stičnu grupaciju atoma $\begin{array}{c} \text{— C = C —} \\ | \quad | \\ \text{HO} \quad \text{OH} \end{array}$

Sledeći primeri služe za predočavanje pred-
meta pronalaska.

Primer 1

100 g. askorbinske kiseline rastvoriti
u vodi i pomešati sa jednim sveže spravlje-
nim rastvorom, koji sadrži 70 g. fero-hlo-
rida. Zelena boja rastvora fero-hlorida is-
čezava potpuno, našta se postepenim do-
datkom natrium bikarbonata vezuje oslo-
bodena hlorovodonična kiselina. Bikar-
bonat se dodaje u takvoj količini da na
kraju rezultuje jedan rastvor sa PH6.0. Za
ovo je potrebno 90 g. bikarbonata. Ras-
tvor se na vodenom kupatilu ispari upo-
trebom vakuuma do suva. Dobiva se sme-
ša željenog stabilnog fero jedinjenja askor-
binske kiseline sa natrium hloridom. Na-
trium hlorid može da se odstrani prekri-
stalizacijom, što međutim nije bezuslovno
potrebno za terapeutsku upotrebu.

Primer 2

100 g askorbinske kiseline rastvoriti
u vodi i dodati 100 g kristalizovanog feri
hlorida sa 6 molekila kristalne vode. Po-
što se feri hlorid potpuno rastvori rezul-
tuje jedan bezbojan rastvor, koji celo-
kupno gvoždje sadrži u divalentnom ob-
liku, jer je višak askorbinske kiseline u
stanju bio da redukuje sve gvoždje. Fero-
jon prelazi sa još prisutnom askorbinskom
kiselinom u bezbojno stabilno fero-jedi-
njenje. Dodatkom od 80 g bikarbonata ve-
zuje se suvišna hlorovodonična kiselina i
rastvor se dovodi do pH oko 6.0. U osta-
lom postupa se kao u primeru 1.

Primer 3

100 g dioksimaleinske kiseline, koja je
dobivena na uobičajeni način iz vinske ki-
seline oksidacijom sa vodonik-superoksi-
dom u prisustvu tragova gvoždja pomešati
sa sveže spravljenim rastvorom, koji sa-
drži 80 g. fero-hlorida. Nije bezuslovno
potrebno dioksimaleinsku kiselinu izolova-
ti iz reakcionog proizvoda vinske kiseline
i vodonik superoksida; reakcionoj smeši
može se direktno dodati fero-hlorid. Ne-
promenjena vinska kiselina ne ometa re-
akciju. Za vezivanje slobodne hlorovodo-
nične kiseline potrebno je oko 100 g na-
trium bikarbonata. Celishodno je podesiti

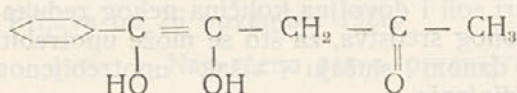
da pH bude oko 6. 0. Dalja prerada je kao u primeru 1.

Primer 4

Ferosulfat i barium-askorbinat rastvoriti posebno u stehiometričkim količinama dakle na pr. 70 g kristalizovanog ferosulfata i 129 g barium-askorbinata u vodi i oba rastvora pomešati u odsustvu kiseonika, dakle najbolje u atmosferi azotovoja. Ocediti od barium-sulfata i vodeni rastvor ispariti u vakuumu. Ostatak je fero-jedinjenje askorbinske kiseline.

Primer 5

100 g fenilketola formule



(vidi Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 232, str. 117, 1935) rastvoriti u 1 l vode uz dodatak od 55 g anhidrovanog natrium karbonata. Na kraju ovome se dodaje jedan rastvor od 100 g kristalizovanog fero-hlorida u 1 l vode. Rastvor se može ispariti do suva u vodenom kupatilu u vakuumu. Pri ovom se dobivaju 188 g smeše fero-jedinjenja fenil ketola sa natrium hloridom, koje se može upotrebiti u terapeutske svrhe bez daljeg čišćenja; količina kuhinjske soli u dobivenoj smeši iznosi oko 33 g.

Za dokaz sasvim osobitog farmakološkog dejstva novih kompleksnih fero-jedinjenja služili su sledeći ogledi:

Pacovi stari 28 dana sa približnom težinom od 40 g držani su uz posmatranje svih potrebnih okolnosti u pojedinačnim kavezima. Iznad svega se na to obraćala pažnja da životinje ne uzimaju ni u kom slučaju ni najmanje tragove gvoždja od materijala kaveza. Životinje su držane u staklenim kavezima. Hranjeni su iz porcelanskih sudova. Životinje su hranjene čistim kravljim mlekom bez ikakvih drugih dodataka; ni hleba nisu dobivali. Pri ovoj hrani, koja apsolutno nije sadržavala gvoždje kao što je poznato postizava se posle 2—3 nedelje uprkostome što životinje napreduju inače dobro i dobivaju u težini, jedna izričita hipohroma anemia. Hemoglobini vrednosti, koje su prvobitno iznosile 10—12 g% hemoglobina spale su na kraju prethodne periode na 4 g% hemoglobina. Eritrociti su pokazali tendenciju za opadanje. Ali opadanje nije išlo u istoj meri kao sadržina hemoglobina, teko

da je indeks bojenja pre početka stvarne periode ogleda bio manji od 1.0.

Kod nekoliko kontrolnih životinja davanjem ekstrakta jetre, koji se u kliničkom ogledu pokazao od dejstva, dokazalo se, da je reč o jednoj stvarnoj anemiji zbog nedostatka gvoždja. Jetrin preparat niukoliko nije uticao na status krvi životinja.

Hranom sa kravljim mlekom ovako spremljene životinje uzete su za ogled. Da bi se omogućilo upoređenje sa drugim preparatima gvoždja tri grupe od po 10 životinja tretirane su na sledeći način:

Hrana sa kravljim mlekom nastavljena je nepromenjeno, ali je ukupni dnevni obrok ili u jednom delu ovog preparata gvoždja rastvoren, suspendovan i u danom slučaju dat sa pipetom. Životinje su dobivale od preparata gvoždja tolike količine da je to sračunato na čisto gvoždje iznosilo oko 3-5 mg.

Grupa 1 dobila je fero-askorbni kompleks shodno primeru 1 ove prijave.

Grupa 2 dobila je Ferum reductum.

Grupa 3 dobila je Ferum Oxidatum saccharatum. Sve životinje reagovala su bez izuzetka na primanje ovoždja uspostavljanjem normalne slike krvi. Vrednost hemoglobina je rasla, indeks boje približio se ponovo vrednosti 1.0.

Kao kriterijum za dejstvo gvozdenih preparata uzet je razmak vremena, koji je bio potreban za postizavanje normalne slike krvi. Zbog toga je od početka ogleda svakog trećeg dana ispitivana krv i određivane kako vrednosti hemoglobina tako i indeks bojenja. Pojedinačno učinjena su dva opažanja.

Grupa 1. Fero kompleksna so.

Odmah kod prvog ispitivanja, dakle trećeg dana videla se jasna tendencija za porast kao i približavanje indeksa bojenja broju 1.0. Kod drugog ispitivanja, dakle 6. dana, nezavisno od date doze kod 7 od 10 životinja opažana je jedna potpuno normalna slika krvi. Ostale 3 životinje postigle su normalan status kod sledećeg ispitivanja 9. dana.

Grupa 2 Ferum reductum.

Odreden i ako slab porast vrednosti hemoglobina mogao se ustanoviti na dan prvog ispitivanja. 6 dana dakle pri drugom ispitivanju imao je samo jedan pacov približno normalnu sliku krvi, dok je kod ostalih vrednost hemoglobina porasla na 6-8%. Kod trećeg ispitivanja 9 dana 4 životinje imale su normalnu sliku krvi. Kod ostalih je vrednost sadržine hemoglobina doduše bila normalna, ali indeks bojenja nije

se još popeo na 1.0. Na koncu moglo se ustanoviti da se između 4 i 5 dana ispitivanja, t. j. između 12 i 15 oglednog dana opet povratila normalna slika krvi kod svih životinja.

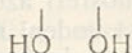
Grupa 3. Ferum axydatum saccharatum.

Kod ove grupe tendencija za porast hemoglobina bila je još znatno manja nego li kod obeju drugih grupa, tako da se vidno poboljšanje moglo postići tek kod 2 životinje 6. dana. Kod ostalih 8 životinja porast vrednosti hemoglobina bila je još tako mala da je bila još u domenu eksperimentalnih grešaka. Kod sledećeg ispitivanja moglo se postepeno utvrditi poboljšanje vrednosti hemoglobina i na kraju i indeksa bojenja. Tek kod 4 ispitivanja dakle 12 dana opažanja je kod 4 životinje približno normalna slika krvi i kod 5 ispitivanja 15 dana nastalo je kod ostalih 4 životinja jedno bitno poboljšanje i ako se u ukup-

noj slici nisu mogli primetiti principiellne promene rezultata. Sva ova ispitivanja su prekinuta.

Patentni zahtevi:

1. Postupak za spravljanje jednog postojanog organskog ferojedinjenja, naznačen time, što se jedinjenja, koja sadrže grupe — C = C — Pri slabo kiseloj odnosno



neutralnoj reakciji, izlože izmeni sa ferosolima u vodenom rastvoru, posle čega se nagradeno fero jedinjenje izdvaja isparavanjem rastvora.

2. Postupak po zahtevu 1, naznačen time, što se u mesto fero soli upotrebljavaju feri soli i dovoljna količina nekog redukcionog sredstva, za što se može upotrebiti u danom slučaju i višak upotrebljenog jedinjenja.