

ATTI  
DELLA  
REALE ACCADEMIA DEI LINCEI

ANNO CCCVII.

1910

---

SERIE QUINTA

---

RENDICONTI

---

Classe di scienze fisiche, matematiche e naturali.

---

VOLUME XIX.

1° SEMESTRE.



ROMA

TIPOGRAFIA DELLA R. ACCADEMIA DEI LINCEI

---

PROPRIETÀ DEL CAV. V. SALVIUCCI

1910

la quale ultima, essendo per la (9')  $\sum AX' = \sum A'X$ , può venire sostituita dalla seguente:

$$(10') \quad \sum A'X = 0.$$

Ciò posto dalle (9') e (10') risulta che  $X, Y, Z$  sono proporzionali ai minori di second'ordine della matrice

$$\begin{vmatrix} A & B & C \\ A' & B' & C' \end{vmatrix}$$

i quali alla loro volta (atteso l'accennato significato di  $A, B, C$ ) sono proporzionali ai coseni direttori della tangente allo spigolo di regresso della rigata involupata dal sistema semplicemente infinito dei piani  $u = \text{costante}$ . Pertanto le direzioni  $X, Y, Z$  giacenti in detti piani sono parallele alle generatrici della rigata.

Reciprocamente è ben chiaro che, assegnata una curva nello spazio e preso a considerare il sistema de' suoi piani osculatori e su questi il sistema delle rette parallele alle rispettive tangenti alla curva, sono soddisfatte tutte le condizioni che caratterizzano una congruenza rettilinea solenoidale.

**Chimica.** — *Sulla natura dei cosiddetti sali doppi fra caffeina e sali alcalini* (1). Nota di GIOVANNI PELLINI, presentata dal Socio G. CIAMICIAN.

La solubilità della caffeina nell'acqua alla temperatura ordinaria non è molto grande: aumenta considerevolmente quando la caffeina viene aggiunta a certe soluzioni saline, specialmente sali alcalini di acidi organici, benzoato di sodio, benzoato di litio, salicilato di sodio, e inoltre bromuro sodico e potassico, joduro potassico ecc. Vengono perciò messi in commercio dei prodotti ottenuti sciogliendo la caffeina nelle soluzioni acquose concentrate dei sali alcalini ed evaporando di poi a secco a mite calore. Sono usati in medicina, specialmente per uso ipodermico, in causa della grande solubilità nell'acqua.

Nella letteratura chimico-farmaceutica tali prodotti passano sotto il nome di sali doppi, benchè appaia dubbio che si possano ritenere tali nel vero significato chimico. I rapporti secondo i quali vengono fatti reagire la caffeina ed i sali alcalini, rispondono più ad un criterio di massima solubilità, di azione terapeutica, di aspetto fisico (benzoato di litio e caffeina) (2) che non ad un criterio di costituzione chimica.

Allo stato solido questi cosiddetti sali doppi cedono facilmente e completamente la caffeina ad un solvente opportuno, il cloroformio; e così pure

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica generale della R. Università di Padova.

(2) Chem. Central-Blatt, 1908, II, 121.

la caffeina può venire estratta dalle soluzioni acquose. Questo comportamento non prova però affatto che si tratti di semplici miscugli, essendo ben noto che per es. i polioduri alcalini sono dei veri e propri composti sebbene mediante il benzolo si possa grado grado demolire la complessità della molecola estraendo lo iodio (<sup>1</sup>). Lo iodio, il bromo, il cloro sciolti negl'ioduri e bromuri alcalini o nei rispettivi idracidi formano ioni complessi  $I'_3$ ,  $Br'_3$ ,  $Cl'_3$ , e tuttavia possono venire estratti con cloroformio, solfuro di carbonio ecc. (<sup>2</sup>). L'acido borico e l'ossalico formano in soluzione un acido complesso borossilico, sebbene le reazioni analitiche dei singoli acidi non siano per nulla influenzate (<sup>3</sup>).

Io mi sono proposto di definire la loro costituzione tanto allo stato solido quanto in soluzione. La presente Nota riguarda soltanto la prima parte del problema perchè è quella che presenta nella pratica farmaceutica il maggior interesse. Come esempio ho scelto uno dei prodotti maggiormente in uso, il *benzoato di sodio e caffeina* che si prepara secondo la Farmacopea ufficiale italiana evaporando a secco a bagno maria una soluzione di 50 p. di caffeina e 59 p. di benzoato sodico in 200 p. di acqua. Queste proporzioni corrispondono al rapporto di una molecola di caffeina anidra per 1,59 molecole di benzoato sodico anidro, oppure di una molecola di caffeina idrata ( $C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$ ) per 1,54 molecole di benzoato sodico idrato ( $C_6H_5COONa + H_2O$ ).

Uno dei mezzi migliori per il riconoscimento della esistenza di sali doppi è quello di studiare le variazioni di solubilità di uno dei componenti, p. es. la caffeina, per aggiunta successiva dell'altro componente, il benzoato sodico, ad una temperatura costante: cioè di determinare delle isoterme di solubilità. Era noto qualitativamente che la caffeina aumentava la sua solubilità nell'acqua per aggiunta di benzoato sodico: era interessante studiare il fenomeno dal lato quantitativo.

Le soluzioni si preparano in maniera tale che alla temperatura voluta si abbia sempre un piccolo deposito solido al fondo. Nel mio caso le diverse soluzioni vennero poste in termostato a 25° per una prima serie di esperienze, a 40° per una seconda serie, ed agitate per molti giorni in modo da stabilire un perfetto equilibrio tra la fase solida e la liquida.

L'esame della soluzione venne eseguito prelevando una certa quantità di liquido che venne pesata poi evaporata a secco e mantenuta a 110° fino a costanza di peso. In tal modo era nota la quantità totale di caffeina e ben-

(<sup>1</sup>) R. Abegg e A. Hamburger, *Zeit. anorg. Chemie*, 50, 403 (1906).

(<sup>2</sup>) Paternò e Peratoner, *Gazz. chim. ital.*, 21, I, pag. 110 (1891); Paternò e Oliveri, *Rend. Soc. chimica di Roma*, V, 211; Leblanc e Noyes, *Zeit. phys. Chemie*, 6, 401 (1890); A. Iakowkin, *Zeit. phys. Chemie*, 13, 539 (1894); 20, 19 (1896); Noyes e Seidensticker, *ibidem*, 27, 366 (1898); Osaka, *ibidem*, 33, 743 (1901); Wildermann, *ibidem*, 11, 407 (1893); Boericke, *Z. Elektrochemie*, 11, 57 (1905).

(<sup>3</sup>) W. Herz, *Z. anorg. Chemie*, 66, 93 (1910).



zoato sodico allo stato anidro sciolta in un peso noto di acqua. Per mezzo di estrazioni ripetute con cloroformio si determinava la quantità di caffeina pesando il residuo dato dalla evaporazione del cloroformio: per differenza si conosceva la quantità di benzoato sodico. Contemporaneamente si procedeva all'esame della composizione dei cristalli deposti dalla soluzione.

Nelle tabelle seguenti sono contenuti i dati analitici.

$t = 25^{\circ}$

Numero delle esperienze	100 gr. di acqua sciogliono		100 gr. di acqua sciogliono		NATURA DEI CRISTALLI
	$C_8H_{10}N_4O_2$	$C_6H_5COONa$	$C_8H_{10}N_4O_2$	$C_6H_5COONa$	
	grammi	grammi	grammi molecole	grammi molecole	
1	2,1322	—	0,01098	—	$C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$
2	8,321	6,667	0,04286	0,04626	"
3	30,145	31,880	0,15527	0,22124	"
4	38,104	45,004	0,19627	0,31232	"
5	44,828	58,554	0,2309	0,40635	"
6	51,739	76,747	0,2665	0,5326	$(C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O) + (C_6H_5COONa + H_2O)$
7	46,273	76,683	0,23335	0,53216	$C_6H_5COONa + H_2O$
8	24,794	69,560	0,12771	0,48272	"
9	9,4754	62,970	0,04880	0,4370	"
10	—	61,170	—	0,4245	"

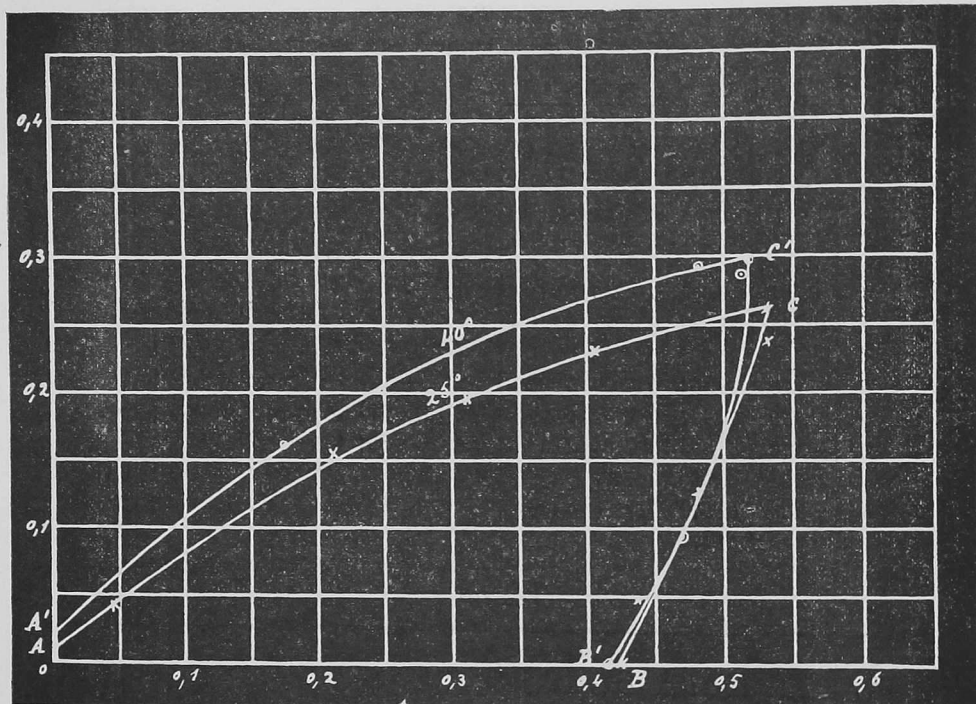
$t = 40^{\circ}$

Numero delle esperienze	100 gr. di acqua sciogliono		100 gr. di acqua sciogliono		NATURA DEI CRISTALLI
	$C_8H_{10}N_4O_2$	$C_6H_5COONa$	$C_8H_{10}N_4O_2$	$C_6H_5COONa$	
	grammi	grammi	grammi molecole	grammi molecole	
1	4,6426	—	0,02391	—	$C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O$
2	31,430	25,313	0,1619	0,17566	"
3	56,821	69,677	0,2927	0,48353	"
4	57,991	74,645	0,2987	0,5180	$(C_8H_{10}N_4O_2 + H_2O) + (C_6H_5COONa + H_2O)$
5	55,984	74,024	0,28837	0,5137	$C_6H_5COONa + H_2O$
6	18,309	67,970	0,09429	0,4717	"
7	—	59,816	—	0,4151	"

Nella figura qui unita sono disegnate le curve di solubilità della caffeina e benzoato sodico. Sulle ordinate sono riportate le quantità di caffeina espresse

in gr. molecole, sulle ascisse le quantità gr. molecolari di benzoato sodico nella stessa quantità di solvente, 100 gr. di acqua.

Come si vede, la solubilità della caffeina aumenta considerevolmente per aggiunta di benzoato, ed aumenta pure la solubilità del benzoato per aggiunta di caffeina per quanto in grado minore. Alla temperatura di 25° la curva AC indica la variazione della composizione della soluzione in equi-



librio con il componente solido, caffeina con una molecola di acqua di cristallizzazione; la curva CB rappresenta la variazione della composizione della soluzione in equilibrio con il componente solido, benzoato sodico cristallizzato con una molecola di acqua; C è un punto multiplo e corrisponde all'equilibrio fra la soluzione ed i due componenti solidi, caffeina e benzoato. La composizione della soluzione in C non varia per aggiunta di uno o entrambi i componenti, oppure non varia per aggiunta di acqua fino a che non scompare per soluzione uno dei componenti.

Dato questo comportamento, si deve perciò concludere che nelle condizioni sperimentali la caffeina ed il benzoato sodico non danno luogo alla formazione di nessun composto doppio che si separi allo stato solido. Il pro-

dotto che si impiega in farmacia è dunque, allo stato solido, un semplice miscuglio.

Analogamente si deve interpretare l'isoterma A' C' B' a 40°. La solubilità della caffeina pura aumenta col crescere della temperatura, quella del benzoato sodico diminuisce leggermente <sup>(1)</sup>. Questa seconda isoterma dimostra che anche a temperatura elevata, cioè in condizioni che si accostano a quelle di preparazione tecnica di tali prodotti farmaceutici, non si separa sale doppio.

Appare perciò verosimile che preparando il prodotto *benzoato di sodio e caffeina* nella forma prescritta dalla Farmacopea ufficiale, oppure mescolando semplicemente nelle proporzioni indicate le due sostanze, si avrà in definitiva lo stesso risultato riguardo alle sue proprietà, soltanto che lo stato di miscela più omogenea e lo stato superficiale del prodotto preparato secondo la Farmacopea, può avere influenza non già sul risultato finale della solubilità, bensì sulla velocità di soluzione; il che può presentare un certo vantaggio nella pratica farmaceutica.

Naturalmente le conclusioni ora tratte possono riferirsi solo alla non esistenza di composti d'addizione allo stato solido; esse non possono far escludere che nelle soluzioni acquose, e cioè nelle condizioni in cui il preparato viene effettivamente somministrato, non esistano complessi più o meno stabili. Ciò appare anche *a priori* assai verosimile, poichè l'aumento reciproco di solubilità sta appunto ad indicare la formazione di un complesso.

Per risolvere tale lato della questione ho intrapreso ricerche crioscopiche i cui risultati verranno pubblicati in una prossima Nota.

Altre ricerche ho pure in corso sul comportamento di altri sali alcalini.

Chimica — *Sulla esistenza di complessi fra caffeina e benzoato sodico in soluzione* <sup>(2)</sup>. Nota di GIOVANNI PELLINI e MARIO AMADORI, presentata dal Socio G. CIAMICIAN.

In una prima Nota <sup>(3)</sup> sullo stesso argomento, uno di noi ha dimostrato che il prodotto farmaceutico « Benzoato di sodio e caffeina » è, allo stato sodico, sicuramente un miscuglio dei due componenti, il benzoato sodico e la caffeina. Ciò è messo in evidenza dalle curve di solubilità a 25° e 40°; si vede inoltre che tanto la caffeina che il benzoato sodico aumentano reciprocamente la loro solubilità, il che è da attribuirsi alla formazione di composti complessi in soluzione.

<sup>(1)</sup> Non erano state finora eseguite delle determinazioni di solubilità del benzoato sodico in acqua. Ora si conosce il dato di solubilità a 25° e a 40°.

<sup>(2)</sup> Lavoro eseguito nell'Istituto di chimica generale della R. Università di Padova.

<sup>(3)</sup> Questi Rendiconti, fasc. 6°, pag. 329, 1° sem. 1910.