

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

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 ⁽¹⁾. 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* ⁽²⁾. Nota di GIOVANNI PELLINI e MARIO AMADORI, presentata dal Socio G. CIAMICIAN.

In una prima Nota ⁽³⁾ 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.

⁽¹⁾ 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°.

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

⁽³⁾ Questi Rendiconti, fasc. 6°, pag. 329, 1° sem. 1910.

Sono infatti noti nella letteratura chimica diversi esempî dimostranti che gli aumenti di solubilità di una sostanza in presenza di un'altra debbano attribuirsi ad una avvenuta combinazione chimica.

Nel caso nostro era interessante di accertare per altra via la formazione di tale complesso e possibilmente di determinarne la sua composizione. Per questo scopo si prestano le misure di conduttività elettrica o, meglio ancora, la determinazione dei punti di congelamento. In seguito ad una reazione chimica le soluzioni di miscela non debbono presentare rapporti di addittività, ma scostarsi da essi più o meno a seconda del grado di stabilità del complesso originatosi (¹).

Le nostre ricerche si riferiscono alle determinazioni della variazione del punto di congelamento delle soluzioni a concentrazione fissa di benzoato sodico, per aggiunta di quantità crescenti di caffeina, fino al limite di solubilità di questa sostanza. La ricerca inversa non si presta bene allo scopo, a cagione della piccola solubilità della caffeina pura in acqua, e dei conseguenti abbassamenti termometrici troppo piccoli.

La caffeina pura in acqua possiede peso molecolare semplice; tenuto però conto delle deviazioni dal calcolato, per aver dovuto impiegare soluzioni che sono vicine al limite di solubilità e degli abbassamenti termometrici molto piccoli. Il benzoato sodico invece è dissociato completamente in soluzione acquosa ($\alpha = 1$), anzi un po' idrolizzato.

Caffeina in acqua ($C_8H_{10}N_4O_2 = 194$):

Concentrazione	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)
0,724	0,055	243,5
0,867	0,065	246,6
1,010	0,07	266,9

Benzoato sodico in acqua ($C_7H_5O_2Na = 144$):

Concentrazione	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)
0,574	0,150	70,8
0,820	0,215	70,5
1,054	0,280	69,6
1,388	0,365	70,3
2,030	0,530	70,8
3,077	0,810	70,2
3,481	0,890	72,3
4,947	1,280	71,4
5,155	1,310	72,8

(¹) Paternò e Peratoner, Gazz. chimica italiana, 21, I, pag. 110 (1891); Paternò e Oliveri, Rend. Soc. chimica di Roma, anno V, pag. 211; Leblanc e Noyes, Zeit. phys. Chem., 6, 401 (1890).

Caffeina in soluzione acquosa di benzoato sodico.

1. Concentrazione del benzoato in acqua 0,574. Abbass. term. 0,15:

Concentrazione della caffeina in 100 gr. d'acqua	Concentrazione gr. molec. della caffeina per 1 gr. molec. di benzoato	Abbassamento termometrico	Abbassamento termometrico calcolato per $m=194$
C	C_m	Δ	Δ_1
0,380	0,490	0,020	0,036
0,773	0,997	0,035	0,073
1,063	1,371	0,040	0,101
1,378	1,779	0,060	0,131
1,676 la caffeina non si scioglie completamente.	2,165	0,065	—

2. Concentrazione del benzoato in acqua 0,820. Abb. term. 0,215:

C	C_m	Δ	Δ_1
0,401	0,362	0,020	0,038
1,064	0,962	0,045	0,101
1,335	1,207	0,045	0,127
1,711	1,547	0,060	0,163
1,983 la caffeina non si scioglie completamente.	1,793	0,070	—

3. Concentrazione del benzoato in acqua 1,054. Abb. term. 0,28:

C	C_m	Δ	Δ_1
0,320	0,224	0,015	0,030
0,799	0,562	0,030	0,076
1,376	0,968	0,045	0,131
1,694	1,192	0,050	0,161
1,992	1,402	0,050	0,190
2,245 la caffeina non si scioglie completamente.	1,579	0,050	—

4. Concentrazione del benzoato in acqua 1,388. Abb. term. 0,365:

C	C_m	Δ	Δ_1
0,929	0,496	0,030	0,088
1,362	0,727	0,040	0,129
1,847	0,986	0,050	0,176
2,118	1,131	0,050	0,201
2,381	1,271	0,050	0,227
2,694 la caffeina non si scioglie completamente.	1,438	0,050	—

5. Concentrazione del benzoato in acqua 2,030, Abb. term. 0,53:

C	C_m	Δ	Δ_1
0,750	0,273	0,010	0,071
1,372	0,501	0,020	0,130
2,169	0,792	0,035	0,206
2,481	0,906	0,035	0,236
2,811	1,027	0,035	—

la caffeina non
si scioglie
completa-
mente.

6. Concentrazione del benzoato in acqua 3,077. Abb. tem. 0,81:

C	C_m	Δ	Δ_1
0,970	0,233	0,000	0,092
2,427	0,584	0,005	0,231
3,123	0,730	0,005	0,288
3,559	0,855	0,010	0,339
4,141	0,998	0,010	—

la caffeina non
si scioglie
completa-
mente.

7. Concentrazione del benzoato in acqua 3,481. Abb. term. 0,89:

C	C_m	Δ	Δ_1
1,114	0,238	0,00	0,106
2,375	0,506	0,00	0,226
3,938	0,839	0,00	—

la caffeina non
si scioglie
completa-
mente.

8. Concentrazione del benzoato in acqua 4,947. Abb. term. 1,28:

C	C_m	Δ	Δ_1
1,039	0,158	— 0,015	0,099
2,173	0,324	— 0,045	0,206
3,359	0,504	— 0,05	0,320
4,733	0,710	— 0,05	0,451
5,697	0,853	— 0,05	—

la caffeina non
si scioglie
completa-
mente.

9. Concentrazione del benzoato in acqua 5,155. Abb. term. 1,31:

C	C_m	Δ	Δ_1
0,501	0,072	— 0,005	0,047
1,713	0,246	— 0,05	0,163
3,097	0,445	— 0,055	0,295
3,657	0,526	— 0,055	0,348
4,197	0,603	— 0,055	0,400
5,303	0,762	— 0,055	0,505
7,271	1,046	— 0,055	—

la caffeina non
si scioglie
completa-
mente.

Per tutte le concentrazioni di benzoato sodico impiegate, l'aggiunta della caffeina dà luogo a degli abbassamenti termometrici anormali. E precisamente nelle soluzioni più diluite, la caffeina abbassa il punto di congelamento del benzoato, ma in grado sempre minore degli abbassamenti calcolati, con differenze che non possono evidentemente imputarsi ad errori di osservazione.

Nelle soluzioni di media concentrazione il punto di congelamento del benzoato non viene abbassato, e finalmente nelle soluzioni più concentrate si osservano addirittura degli innalzamenti termometrici (Esp. 8 e 9) assai evidenti.

Dall'insieme di questi dati si deve concludere che la formazione di un composto complesso in soluzione, fra caffeina e benzoato sodico, è sicura. Il complesso tende a dissociarsi in soluzioni molto diluite, mentre che dalle soluzioni concentrate appare che il complesso è meno dissociato. Il caso è quindi perfettamente identico a quello osservato da Paternò⁽¹⁾ per le soluzioni di iodio in KI, di I in HI, Br in HBr, Cl in HCl.

Allo scopo di meglio assicurarci che la caffeina si combina realmente col benzoato sodico, abbiamo sciolto nelle soluzioni acquose di benzoato alcune sostanze che in acqua si comportano in modo affatto normale; e precisamente la mannite, l'anilina ed il glucosio. Nessuna di queste sostanze sciolte in una soluzione di benzoato ad una concentrazione alla quale la caffeina ha un comportamento anormale, mostra la tendenza alla formazione di un complesso.

Mannite in acqua ($C_6H_{14}O_6 = 182$):

Concentrazione	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)
0,776	0,080	179,4
1,885	0,190	183,6

Mannite in soluzione acquosa di benzoato sodico.

Concentrazione del benzoato in acqua 1,046:

Concentrazione della mannite in 100 gr. d'acqua	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)	Abbassamento termometrico calcolato per $m = 182$
0,873	0,090	179,4	0,094
2,070	0,215	178,1	0,210
3,503	0,360	180,0	0,356

Glucosio in acqua ($C_6H_{12}O_6 = 180$):

Concentrazione	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)
1,105	0,110	185,8
2,539	0,260	180,6

⁽¹⁾ Loco citato.

Glucosio in soluzione acquosa di benzoato sodico.

Concentrazione del benzoato in acqua 1,227 :

Concentrazione del glucosio in 100 gr. d'acqua	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)	Abbassamento termometrico calcolato per $m = 180$
1,079	0,110	181,6	0,110
2,531	0,260	180,0	0,260
4,257	0,440	179,0	0,437

Anilina in acqua ($C_6H_7N = 93$):

Concentrazione	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)
0,836	0,16	96,6

Anilina in soluzione acquosa di benzoato sodico.

Concentrazione del benzoato in acqua 1,187 :

Concentrazione dell'anilina in 100 gr. d'acqua	Abbassamento termometrico	Peso molecolare (K = 18,5)	Abbassamento termometrico calcolato per $m = 93$
0,414	0,080	95,8	0,082
1,179	0,230	94,8	0,234
2,344	0,450	96,3	0,466

Resta ora a vedersi di quale natura sia la combinazione fra la caffeina ed il benzoato sodico. Essendo quest'ultima sostanza dissociata completamente la caffeina si unirà o coll'anione dell'acido benzoico o con il ione sodio. La caffeina è un elettrolite amfotero. La sua costante di dissociazione acida a 25° è $< 1 \times 10^{-14}$; quella come base a 40° è $4,1 \times 10^{-14}$. L'acido benzoico ha una costante di dissociazione $K = 6 - 7,3 \times 10^{-5}$ a 25°.

Se la caffeina formasse un sale con la soda dovrebbe l'acido benzoico poco solubile mettersi in libertà: il sale inoltre sarebbe fortemente idrolizzato: l'ipotesi più probabile è quindi quella che la caffeina si unisca con l'acido benzoico formando un ione complesso caffeinbenzoico, la cui natura, ben inteso, è difficile da stabilire.

Analoghe ricerche sono state da noi estese a molte altre sostanze le quali hanno una costituzione simile a quella della caffeina, principalmente ureidi e sostanze puriniche, e dal loro comportamento rispetto alla soluzione di benzoato sodico o di altri sali alcalini, sarà possibile trarre deduzioni sicure sopra lo stato loro in soluzione, e sulla influenza della costituzione chimica in relazione alla capacità di formare composti complessi.