

capillary-tubes the electrode consists of. This method is suitable for current qualitative and quantitative polarography.

*Analytical laboratory of the State Industrial School  
at Banská Štiavnica.*

Literatúra:

1. J. Heyrovský: Chemické listy, 40, 222—224 (1946). — 2. D. Ilkovič: Polarografie, Praha 1940. — 3. J. Heyrovský: Polarographie, Wien, 1941. — 4. T. de Vries, W. H. S. Barnhart: Ind. Eng. Chem., Anal. Ed., 19, 934 (1947).

## Rozpustnosť kofeinu vo vodných roztokoch sodných solí organických kyselín a jej závislosť na ich konštitúcii

LUDOVIT KRASNEC

Problém zvýšenej rozpustnosti kofeinu a iných slúčenín vo vodnom roztoku salicylanu sodného, prípadne benzoanu sodného, je témou celého radu prác predovšetkým v literatúre lekárskej a lekárníckej. Takmer každý autor pokúsil sa vytvoriť aj teóriu, ktorá by tento zjav jednoznačne vysvetľovala. Výsledky ich snáh sú však rozdielne a čato experimentálne získaným výskumom veľmi odporujú. Príčinou toho sú zväčša nevhodne volené experimentálne podmienky.

Z hľadiska čistej chémie sa tomuto javu venovalo, neprávom, iba veľmi málo pozornosti. Už kvalitatívnymi orientačnými pokusmi sme zistili, že problém zvýšenia rozpustnosti je neobyčajne rozsiahly a môže mať veľkú dôležitosť aj pri praktickom použití. Zistilo sa napr., že rozpúšťacia schopnosť salicylanu sodného nie je obmedzená iba na niekoľko slúčenín, ktoré udáva Zipf.<sup>1</sup> Vodný roztok salicylanu sodného rozpúšťa vo zvýšenej miere aj množstvo iných slúčenín, predovšetkým aromatických, ako sú fenoly, nitroslúčeniny, aldehydy, chinony, ba aj složitejšie slúčeniny, ako alkaloidy, niektoré vitamíny, hormóny a pod. Roztoky týchto slúčenín vo vodnom roztoku salicylanu sodného javia celý rad nových fyzikálnych a chemických vlastností. Na jednu takúto vlastnosť poukázal už autor.<sup>2</sup>

Rozsiahlosť tohto problému však vidieť nielen z veľkého množstva slúčenín s veľmi pestrú konštitúciou, ktoré sa vo vodnom roztoku salicylanu sodného rozpúšťajú, ale aj z experimentálne zisteného poznatku, že okrem salicylanu sodného má podobné vlastnosti aj celý rad solí ďalších kyselín, predovšetkým aromatických. Avšak nielen iba soli sodné, ale i soli lítné, amónne, draselné, horečnaté a vôbec všetky vo vode rozpustné soli javia zvýšenú rozpúšťaciu schopnosť. Táto schopnosť solí, zvyšovať rozpustnosť, závisí predovšetkým na konštitúcii príslušnej kyslej složky. Okrem solí karbonových kyselín, sulfokyselín a iných kyselín zvyšujú rozpustnosť aj fenoláty, ba i soli kyseliny barbiturovej, najmä s aromatickým substituentom. Na druhej strane však soli aromatických

aminov s minerálnymi kyselinami nejavia nijakú mimoriadnu schopnosť zvyšovať rozpustnosť kofeínu. Ak je tu nejaký efekt, dá sa skôr pripísať kyseline, vzniklej hydrolyzou soli.

Táto práca je venovaná predovšetkým závislosti rozpustnosti na konštitúcii kyselín.

### Časť experimentálna.

Rozpustnosť bola stanovená spôsobom uvedeným v predchádzajúcej autorovej práci,<sup>2</sup> kde je citovaná i ostatná literatúra, týkajúca sa tohto problému. Iba v niekoľkých prípadoch, najmä tam, kde reagoval jqd s príslušným anionom použila sa metóda vytrepávania kofeínu chloroformom. Voľba solí riadila sa jednak charakteristickými vlastnosťami kyselín a jednak ich dostupnosťou. Ale i tak veľkú väčšinu solí a príslušných kyselín bol si prinútený pripraviť autor sám. Rozpustnosť bola potom prepočítaná podľa špecifickej váhy pôvodného roztoku soli na 100 cm<sup>3</sup>. Pre bližšie porovnávanie rozpustnosti prepočítavalo sa množstvo rozpusteného kofeínu jednak na pomer váhovej koncentrácie a jednak na pomer koncentrácie molárnej vzhľadom na koncentráciu soli. Príslušné hodnoty rozpustnosti sú uvedené v tabuľkách č. 1 a č. 2. Tabuľka č. 1 udáva rozpustnosť kofeínu v soliach kyseliny salicylovej s rôznym kationom a tabuľka č. 2 udáva rozpustnosť v roztokoch sodných solí s rôznym anionom. Tabuľka č. 2 je rozdelená hrubšími vodorovnými čiarami na jednotlivé skupiny podľa bežného systému organickej chémie. Všeobecne ako základný roztok soli používal sa roztok 0,5 mol. len u solí, označených hviezdíčkou, použila sa pre menšiu rozpustnosť solí iná koncentrácia, obyčajne 0,25 mol. Pri roztokoch solí, označených dvoma hviezdíčkami, ide o roztoky nasýtené pri 20° C, uvedené čísla znamenajú teda súčasne rozpustnosť solí vo vode. Ako základ zvolila sa vždy teplota presne 20° C. Pre porovnanie je dôležité uviesť, že rozpustnosť kofeínu v čistej vode je 1,46 g na 100 cm<sup>3</sup>. Pre prípadnú praktickú potrebu sú vhodnejšie hodnoty v druhej kolóne, t. j. hodnoty c<sub>1</sub>, pre teoretické úvahy majú väčší význam hodnoty c<sub>2</sub>.

Tabuľka č. 1.

Rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch rôznych solí kyseliny salicylovej.

R = rozpustnosť kofeínu na 100 cm<sup>3</sup> roztoku soli;

c<sub>1</sub> = pomer váhových koncentrácií, t. j. množstvo c<sub>1</sub> gramov kofeínu na 1 g soli;

c<sub>2</sub> = pomer molárnych koncentrácií, t. j. počet c<sub>2</sub> grammolov kofeínu na 1 grammol soli.

Salicylan	R	c <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>
líthny	16,975	2,357	1,748
sodný	15,285	1,909	1,570
draselný	16,033	1,820	1,651
amónny	16,68	2,139	1,7182
horečnatý * 0,25 mol.	14,48	1,930	1,491

Rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch sodných solí kyselín  
s rozličným anionom. Označenie ako v tab. č. 1.

Tabuľka č. 2.

Sodná soľ	R	c <sub>1</sub>	c <sub>2</sub>
kys. octovej	1,550	0,378	0,159
„ propionovej	1,342	0,279	0,1382
„ maslovej	1,476	0,2678	0,152
„ izomaslovej	1,377	0,2499	0,148
„ krotónovej	2,067	0,3758	0,4256
„ jantarovej (norm.)	0,9901	0,1207	0,102
„ jantarovej (norm.) * 0,25 mol.	1,473	0,3592	0,3033
„ fumarovej (norm.) * 0,25 mol.	1,816	0,4433	0,3698
„ maleinovej (norm.) * 0,25 mol.	1,678	0,4144	0,346
„ monochlóroctovej	1,679	0,2847	0,173
„ l-mliečnej	1,274	0,2313	0,1312
„ citrónovej (norm.)	0,5312	0,0295	0,0535
Seignettova soľ	0,881	0,0607	0,0907
<hr/>			
kys. hexahydrobenzoovej	1,867	0,2483	0,1923
<hr/>			
kys. benzoovej	8,893	1,207	0,916
„ α-naftoovej	14,40	1,484	1,483
„ β-naftoovej ** 0,445 mol.	16,797	1,946	1,943
„ salicylovej	15,285	1,909	1,570
„ benzoylsalicylovej	10,496	0,7884	1,080
„ o-metoxybenzoovej	4,144	0,4752	0,4268
„ tiosalicylovej	11,194	1,269	1,150
„ o-aminobenzoovej	9,560	1,195	0,985
„ o-toluylovej	10,085	1,273	1,039
„ o-chlórbenzoovej	4,473	0,4997	0,461
„ o-jódbenzoovej	5,030	0,3699	0,518
„ o-nitrobenzoovej	5,084	0,537	0,524
„ o-hydroxymetylbenzoovej	6,086	0,6955	0,6268
„ o-aldehydftalovej	4,526	0,5233	0,466
„ ftalovej (prim.)	15,575	1,648	1,604
„ ftalovej (sek.)	1,853	0,175	0,192
„ homoftalovej (sek.)	2,030	0,181	0,209
„ m-nitrobenzoovej	10,73	1,134	1,105
„ m-hydroxybenzoovej	11,39	1,406	1,173
„ p-fluórbenzoovej	9,124	1,123	0,9396
„ p-chlórbenzoovej	12,355	1,382	1,272
„ p-brómbenzoovej	13,45	1,204	1,385
„ p-jódbenzoovej	16,130	1,301	1,661
„ p-hydroxybenzoovej	12,999	1,605	1,340
„ p-metoxybenzoovej	13,06	1,499	1,345
„ p-nitrobenzoovej	11,876	1,255	1,223
„ p-aminobenzoovej	9,046	1,310	0,932
„ p-toluylovej	10,613	1,340	1,093
„ tereftalovej sek.	6,964	0,657	0,7173

kys. 2,3-hydroxynaftoovej **			
0,5513 mol. ....	17,427	1,337	1,628
„ 4,4'-dihydroxydifenyl- metan-3,3'-dikarbonovej .....	27,13	1,628	2,791
kys. 2,4-dihydroxybenzoovej .....	15,942	1,800	1,642
„ 2,6-dihydroxybenzoovej .....	16,10	1,819	1,658
„ piperonylovej .....	12,984	1,366	1,337
„ 5-bróm- $\beta$ -rezorcylovej .....	13,07	1,065	1,3712
„ 3,5-dijódsalicylovej **			
0,03738 mol. ....	3,844	2,496	5,295
„ 5-nitrosalicylovej ** 0,2113 mol.	8,118	1,886	1,978
„ 3,5-dinitrobenzoovej .....	8,259	0,703	0,851
„ 2,4,6-trinitrobenzoovej .....	3,706	0,2787	0,382
kys. fenylctoovej .....	5,349	0,6696	0,551
„ difenylctoovej .....	7,154	0,6089	0,737
„ $\beta$ -fenylpropionovej .....	7,187	0,833	0,740
„ $\gamma$ -fenylmaslovej .....	8,695	0,925	0,896
„ škoricovej .....	14,324	1,683	1,475
„ fenylpropiolovej .....	13,366	1,590	1,377
„ o-nitroškoricovej ** 0,2366 mol. .	6,59	1,294	1,434
„ o.aminoškoricovej ** 0,2074 mol.	7,489	1,950	1,860
„ dl-mandlovej .....	3,193	0,365	0,3288
„ benzilovej .....	5,482	0,4368	0,565
„ benzoylmravenčej .....	6,945	0,7856	0,715
„ $\beta$ -benzoylpropionovej .....	9,368	0,932	0,965
„ o-toluyilbenzoovej .....	10,788	0,817	1,111
kys. $\alpha$ -furankarbonovej .....	3,938	0,5869	0,4056
„ $\alpha$ -tiofénkarbonovej .....	7,206	0,9595	0,742
„ nikotínovej .....	6,879	0,9476	0,709
„ 2-fenylcinchoninovej .....	10,022	0,7369	1,032
kys. cholovej* (0,25 mol.) .....	5,803	0,5373	1,1952
kys. benzénsulfonovej .....	5,582	0,7091	0,575
„ p-toluensulfonovej .....	6,603	0,680	0,680
„ p-toluensulfínovej .....	6,487	0,7281	0,668
„ alizarínsulfonovej ** 0,133 mol.	5,580	1,252	2,155
kys. fenylarzeničnej (prim.) .....	2,918	0,261	0,301
„ fenylarzeničnej (sek.) .....	1,336	0,107	0,1376
kys. dietylbarbiturovej .....	2,177	0,2104	0,2242
„ fenyletylbarbiturovej .....	3,965	0,3109	0,4084
fenolu .....	4,397	0,757	0,443
o-nitrofenolu .....	11,363	1,403	1,170
o-nitrofenolu * 0,25 mol. ....	6,398	1,580	1,318
m-nitrofenolu .....	12,28	1,516	1,265
m-nitrofenolu * 0,25 mol. ....	6,111	1,509	1,259
p-nitrofenolu * 0,25 mol. ....	7,369	1,820	1,518
2,4,6-trinitrofenolu ** 0,1662 mol. .	5,732	1,504	1,776
o-chlórfenolu .....	9,088	1,132	0,936
p-chlórfenolu .....	12,133	1,607	1,250

anilínchlorhydrát † .....	3,608	0,554	0,372
---------------------------	-------	-------	-------

† Hoci nejde o sodnú soľ, slúčenina bola zaradená do tabuľky.

Pri posudzovaní údajov v tab. č. 1 vidíme, že hodnoty rozpustností nie sú tak od seba odlišné, ako je tomu pri hodnotách sodných solí rôznych kyselín. Malé odchýlky týchto hodnôt súvisia pravdepodobne s mierou hydratácie kationu, čo by dobre súhlasilo s ionu  $\text{Li}^+$  a  $\text{NH}_4^+$ . Prekvapuje však nižšia rozpúšťacia schopnosť sodnej soli oproti soli draselnej.

Dôležitejšie je však porovnávanie v tab. č. 2. Pri celkovom pohľade vidíme nápadný rozdiel medzi rozpustnosťou v roztokoch solí alifatických a aromatických kyselín. Všeobecne môžeme povedať, že rozpúšťací efekt u solí alifatických kyselín je nepatrný, ba v mnohých prípadoch negatívny. Je veľmi pravdepodobné, že so stúpajúcou koncentráciou solí bude rozpustnosť kofeínu klesať, na rozdiel od solí kyselín aromatických, kde rozpustnosť kofeínu stúpa s ich rastúcou koncentráciou. Je to zrejme z autorovej práce o rozpustnosti kofeínu v salicylane sodnom.<sup>2</sup> Ako príklad môžeme uviesť neutrálnou soľ kyseliny jantarovej, kde rozpustnosť kofeínu pri koncentrácii 0.5 mol. je nižšia než u 0.25 mol.

Konštitučný vplyv je zrejímavý i pri soliach kyselín alifatických. Vidíme napr. rozdielnú rozpustnosť kofeínu v roztokoch solí kyseliny octovej, propionovej a maslovej. Zrejímavý je i rozdiel v rozpustnosti medzi normálnou a izomaslovou kyselinou. Pri porovnaní rozpustnosti v soliach normálnej kyseliny maslovej a kyseliny krotónovej, ktoré obidve majú rovnaký počet uhlíkov, ale jedna z nich má väzbu jednoduchú a druhá väzbu dvojnú, vidíme pomerne značný rozdiel. Podobný, hoci menší, je i rozdiel pri soliach kyseliny jantarovej, maleinovej a fumarovej. Ďalej je viditeľný rozdiel medzi kyselinami monokarbonovými a dikarbonovými. Substitúciou vodíka napr. v kyseline octovej chlórom zvýši sa rozpustnosť kofeínu v roztoku sodnej soli. Nápadná je však nižšia rozpustnosť pri hydroxykyselinách, ako to vidieť pri soliach kyseliny mliečnej, vínnej a citrónovej. I priestorová izóméria má určitý, i keď malý vplyv na rozpustnosť, ako to vidieť pri kyseline maleinovej a fumarovej. Celkovo možno však povedať, že pri soliach alifatických kyselín hodnoty pre  $c_1$  a  $c_2$  nie sú dosť výstižné, lebo treba prizerať i na rozpustnosť kofeínu v čistej vode. Treba však poznamenať, že hlavný dôraz v práci sa kladie na soli kyselín aromatických.

Soli aromatických kyselín dávajú oveľa zaujímavejšie výsledky, jednak vyššími hodnotami rozpustnosti a jednak svojou zreteľnejšou závislosťou na konštitúcii. Hneď na začiatku vidíme nápadný rozdiel medzi rozpustnosťou kofeínu v roztoku sodnej soli kyseliny hexahydrobenzoovej a benzoovej. Soľ kyseliny benzoovej so svojím typicky aromatickým charakterom javí oveľa väčšiu rozpúšťaciu

schopnosť pre kofein než soľ kyseliny hexahydrobenzoovej. Táto kyselina podobá sa už skôr kyselinám alifatickým. Rozpúšťacia schopnosť aromatických kyselín s kondenzovaným jadrom bola stanovená len pri kyselinách naftoových, lebo kyseliny odvodené od vyšších uhľovodíkov s kondenzovaným jadrom sú ťažšie prístupné a ich sodné soli sa vo vode iba veľmi málo rozpúšťajú. Je však veľmi pravdepodobné, že i pri soliach týchto kyselín môžeme očakávať vysokú, ba i relatívne veľmi vysokú rozpúšťaciu schopnosť. Ale už pri porovnávaní rozpúšťacej schopnosti pre kofein medzi sodnými soľami kyseliny benzoovej a kyselín naftoových vidíme, že so zväčšujúcim sa aromatickým jadrom stúpa rozpúšťacia schopnosť soli. Aj poloha karboxylových skupín má zrejmy vplyv na rozpúšťaciu schopnosť. Sodná soľ kyseliny  $\beta$ -naftoovej, hoci má pomerne nízku rozpustnosť vo vode v porovnaní so sodnou soľou kyseliny  $\alpha$ -naftoovej, patrí medzi soli s najväčšou rozpúšťacou schopnosťou. Rozpúšťacia schopnosť kyseliny  $\alpha$ -naftoovej je o niečo nižšia ako kyseliny  $\beta$ -naftoovej, hoci sa nielen vo vode, ale i v mnohých organických rozpúšťidlách rozpúšťa veľmi dobre.

Pri sodných soliach substituovaných kyselín je rozpúšťacia schopnosť závislá nielen na samotnom substituentе, ale aj na jeho polohe. Vynikne to veľmi dobre pri porovnávaní kyselín o-, m-, p-hydroxybenzoových a o-, m-, p-nitrobenzoových. Zatiaľ čo OH-skupina v polohe orto zvyšuje rozpúšťaciu schopnosť oproti kyseline benzoovej, NO<sub>2</sub>-skupina v tej istej polohe rozpustnosť snižuje. Podobne ako OH pôsobí priaznivo na rozpustnosť aj iné substituované skupiny, a to v poradí: COOH > OH > SH > CH<sub>3</sub> > NH<sub>2</sub>.

Veľmi nápadne sa sniži rozpúšťacia schopnosť, ak vodík vo fenolickej skupine kyseliny salicylovej nahradíme skupinou CH<sub>3</sub>. Rozpustnosť klesne skoro na jednu štvrtinu hodnoty pre soľ kyseliny salicylovej. Naproti tomu ak nahradíme ten istý vodík skupinou benzoylevou, rozpustnosť sa síce sniži, ale nie na takú nízku hodnotu. Obdobný pokus so sodnou soľou kyseliny acetylsalicylovej pre jej ľahkú hydrolyzovateľnosť nepodal by správny obraz o rozpustnosti. I substitúcia vodíka skupinou OH vo vedľajšom reťazci pôsobí nepriaznivo na rozpustnosť, čo je zrejme z porovnania rozpustnosti vodných roztokov sodných solí kyselín o-toluylovej a o-hydroxymetylbenzoovej o-HO.CH<sub>2</sub>.C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>.COOH. Hodnoty rozpustnosti so substituentami v ortopolohe, pôsobiacimi nepriaznivo na rozpustnosť, nie sú také odlišné ako pri substituentoch s priaznivým účinkom. Medzi tieto patrí predovšetkým skupina NO<sub>2</sub> Cl, (a pravdepodobne F, Br), COO' CHO, OCH<sub>3</sub>. Veľmi nápadný rozdiel je medzi rozpúšťacou schopnosťou kyslej a neutrálnej soli kyseliny o-ftalovej. Zatiaľ čo u kyslej soli je rozpúšťacia schopnosť relatívne veľmi vysoká, je pri soli neutrálnej veľmi nízka. Podobne nízke hodnoty sú aj pri neutrálnej soli kyseliny homo-ftalovej.

Rozpúšťacia schopnosť solí m-substituovaných kyselín je o nie-

čo nižšia než p-substituovaných. Je to zrejme z porovnania kyselín m- a p-nitrobenzoových a m- a p-hydroxybenzoových. Sú to dva príklady so substituentom NO<sub>2</sub> snižujúcim rozpustnosť a OH zvyšujúcou rozpustnosť. Pri substituentoch zvyšujúcich rozpustnosť v orto polohe možno povedať, že vplyv na rozpustnosť v parapolohe je len o niečo menší než v polohe orto. Pri ostatných substituentoch budú pomery pravdepodobne obdobné. Preto sa v tejto práci nevenovalo substituentom meta toľko pozornosti ako orto a para. Pri soliach halogénsubstituovaných kyselín nastoluje sa otázka, do akej miery závisí rozpúšťacia schopnosť soli na atomovej váhe halového prvku. Odpoveď na túto otázku dáva porovnanie p-substituovaných benzoových halogénkyselín. Kým rozdiel medzi rozpúšťacou schopnosťou solí o-chlór- a o-jódbenzoových kyselín je pomerne malý, je rozdiel v parapolohe nápadný. Rozpúšťacia schopnosť stúpa pritom s atomovou váhou halového prvku. Platí to, pravda, pri porovnávaní rozpustnosti v molárnych pomeroch. Zaujímavý je rozdiel medzi o- a p-hydroxybenzoovou kyselinou. Zatiaľ čo pri kyseline orto substitúcia vodíka vo fenolickej skupine zapríčiní podstatné zníženie rozpúšťacej schopnosti, obdobná substitúcia v parapolohe je prakticky bez vplyvu. Normálna soľ kyseliny tereftalovej má rozpúšťaciu schopnosť pomerne nízku, hoci v porovnaní s normálnou soľou kyseliny ftalovej je viac ako 3 razy taká veľká. Zo solí substituovaných kyselín odvođených od vyšších aromatických uhľovodíkov zasluhujú si zmienky dve, a to sodná soľ kyseliny 2, 3-hydroxy-naftoovej a 4, 4'-dihydroxydifenylmetan-3, 3'-dikarbonovej. Pri soli kyseliny 2,3-hydroxy-naftoovej dala by sa analogicky podľa soli kyseliny salicylovej očakávať vyššia rozpúšťacia schopnosť, než je tomu u kyseliny β-naftoovej. Avšak hodnoty pre c<sub>1</sub> a c<sub>2</sub> ukazujú, že je tu nižšia rozpúšťacia schopnosť. Pri kyseline 4, 4'-dihydroxydifenylmetan-3, 3'-dikarbonovej je rozpustnosť relatívne vysoká, nesmie sa však zabúdať, že 0,5 mol. koncentrácia soli zodpovedá 1 mol. koncentracii salicylanu sodného. Ak porovnáваме ďalej soli poly-substituovaných kyselín s monosubstituovanými, vidíme, že sa tu nedá ustáliť jednoznačné pravidlo. Vo všeobecnosti však platí, že viac substituentov nepôsobí na rozpúšťaciu schopnosť priaznivo. Dalo by sa napr. predpokladať, že soli kyselín 2,4- a 2,6-dihydroxybenzoových budú mať rozpúšťaciu schopnosť o veľa vyššiu ako kyselina salicylová. V skutočnosti sú hodnoty iba o málo vyššie. I pri smiešaných polysubstituovaných kyselinách sú pomery dosť rôzne. Napr. rozpúšťacia schopnosť soli kyseliny 5-bróm-β-rezorcyllovej je menšia než pri kyseline 2,4-dihydroxybenzoovej. Naproti tomu pri soliach substituovaných kyselín salicylových, a to 3,5-dijódsalicylovej a 5-nitrosalicylovej, je rozpustnosť relatívne vysoká. Hodnoty sú mierne skreslené vplyvom malej rozpustnosti solí vo vode a nízkej koncentracie kofeinu, lebo tu treba brať do úvahy i rozpustnosť kofeinu vo vode. Pri kyseline 3,5-dijódsalicylovej treba preto odpočítat od čísla 3.84 rozpustnosť kofeinu vo

vode, pričom dostaneme hodnoty pre  $c_1 = 1.548$  a pre  $c_2 = 3.284$ . Pri soliach kyselín polynitrobenzoových dá sa všeobecne očakávať sníženie rozpúšťacej schopnosti. Správnosť tohto predpokladu potvrdzujú hodnoty rozpustnosti pri soliach kyseliny 3,5-dinitrobenzoovej a 2,4,6-trinitrobenzoovej.

Aké budú pomery pri soliach kyselín s karboxylovou skupinou vo vedľajšom reťazci, ukazujú ďalšie hodnoty rozpustnosti. Najjednoduchším prípadom je soľ kyseliny fenylacetovej. Rozpúšťacia schopnosť je zrejme nižšia než pri kyseline benzoovej a izomérnych kyselinách toluyllových, ale viac než trojnásobne vyššia ako pri kyseline octovej. Substitúciou vodíka v  $\text{CH}_2$  skupine ďalšiou fenyllovou skupinou zvýši sa rozpustnosť v každom smere. Vzdialovaním sa karboxylovej skupiny od jadra mala by sa rozpustnosť snížiť. V skutočnosti je tomu naopak. Je to zrejme z porovnania rozpúšťacej schopnosti solí kyselín fenylacetovej,  $\beta$ -fenylpropionovej a  $\gamma$ -fenylmaslovej. Zaujímavé je ďalej porovnanie rozpúšťacej schopnosti solí kyseliny  $\beta$ -fenylpropionovej, škoricovej a fenylpropiolovej. Dvojná väzba i v tomto prípade pôsobí na rozpustnosť priaznivo. Pri kyseline fenylpropiolovej je síce rozpustnosť vyššia ako u  $\beta$ -fenylpropionovej, ale je nižšia ako u kyseliny škoricovej. Pozoruhodné sú o-substituované deriváty kyseliny škoricovej s obdobnými derivátmi kyseliny benzoovej. Zatiaľ čo  $\text{NO}_2$ -skupina v o-polohe pri soli kyseliny benzoovej rozpustnosť snižuje,  $\text{NO}_2$ -skupina pri kyseline o-nitroškoricovej má na rozpustnosť iba nepatrný vplyv. Amin skupina rozpustnosť kofeinu aj pri soli kyseliny o-aminoškoricovej, podobne ako pri soli kyseliny o-aminobenzoovej zvyšuje. Nie menej sú zaujímavé pomery aj pri hydroxy- a ketokyselinách vo vedľajšom reťazci. Ako názorný prípad môžeme použiť porovnanie rozpúšťacej schopnosti solí kyseliny fenylacetovej, mandľovej a benzoylmravenčej. Z pozorovania rozpustnosti je zrejme, že  $\text{OH}$ -skupina, podobne ako pri alifatických kyselinách a kyseline o-hydroxymetylbenzoovej pôsobí nepriaznivo na rozpúšťaciu schopnosť soli. Naproti tomu ketoskupina rozpustnosť pozorovateľne zvýši. Rýdzoaromatické ketokyseliny, ako napr. kyselina o-toluylobenzoová, nemajú na rozpustnosť kofeinu nijaký mimoriadny vplyv.

Rozpúšťacia schopnosť sodných solí organických kyselín nie je obmedzená len na kyseliny s izocyklickým jadrom. Z tabuliek je zrejme, že aj soli kyselín s heterocyklickým jadrom zvyšujú rozpustnosť kofeinu, hoci menej ako soli kyselín s izocyklickým jadrom. Pre neprístupnosť týchto kyselín uvedené sú v tabuľke len soli štyroch kyselín s heterocyklokom, obsahujúcim kyslík, síru a dusík. Ale i tieto 4 prípady postačujú, aby sa dalo usúdiť na základné vlastnosti tejto skupiny. Je veľmi pravdepodobné, že vplyv substituentov bude podobný ako u solí kyselín s izocyklickým jadrom. Pozoruhodné je napr. porovnanie rozpustnosti pri soliach kyselín  $\alpha$ -furankarbonovej a  $\alpha$ -tiofénkarbonovej. Rozpúšťacia schopnosť



sodnej soli kyseliny  $\alpha$ -tiofénkarbonovej je veľmi blízka rozpúšťacej schopnosti benzoanu sodného, naproti tomu rozpúšťacia schopnosť soli  $\alpha$ -furankarbonovej kyseliny je viac ako o polovicu menšia ako u benzoanu sodného. Celkový obraz o rozpúšťacej schopnosti solí kyselín s heterocyklickým jadrom sa však môže utvoriť až po podrobnejšom štúdiu, lebo počet izomérov je tu oveľa vyšší ako pri obdobných slúčeninách izocyklických. Odpoveď na otázku, či rozpúšťacia schopnosť je obmedzená len na soli karbonových kyselín, dáva nám ďalšia časť tabuľky, v ktorej sú uvedené rozpustnosti kofeínu v roztoku sodných solí kyselín sulfonových, kyseliny fenylarzeničnej, fenolov a substituovaných kyselín barbiturových. Až na substituované fenoly je rozpustnosť u ostatných kyselín v porovnaní s karbonovými kyselinami aromatickými značne nižšia. Tak napr. sodná soľ kyseliny benzénsulfonovej javí menšiu rozpúšťaciu schopnosť než benzoan sodný. Vplyv substituentov bude však pravdepodobne taký istý ako pri kyselinách karbonových. Ako príklad môže slúžiť kyselina benzénsulfonová a p-toluensulfonová. Čo do rozpúšťacej schopnosti medzi sulfokyselinami a sulfinovými kyselinami je tento rozdiel veľmi malý. Rozpustnosť kofeínu vo vodnom roztoku sodnej soli kyseliny alizarínsulfonovej má byť len ukážkou rozpúšťacej schopnosti v roztokoch antracenových derivátov. Pri soliach kyseliny fenylarzeničnej, a to nielen soli kyslej, ale aj soli neutrálnej, prekvapuje ich malá rozpúšťacia schopnosť. Zaujímavou kapitolou rozpúšťacej schopnosti sú fenoláty. Rozpustnosť bola stanovená len pri fenoláte sodnom, o-, p-nitrofenoláte sodnom a o-, p-chlórfenoláte sodnom. Pri celkovom posudzovaní sa zdá, ako by tu boli pomery opačné ako pri kyselinách karbonových. Ďalej možno však povedať, že i vplyv substituentov nie je taký rozdielny ako je tomu pri kyselinách karbonových. Je to zrejmé z porovnania rozpustnosti kofeínu v roztokoch o-, m-, p-nitrofenolátu a o-, p-chlórfenolátu sodného. Nápadný je malý rozdiel rozpustnosti pri substituentoch v polohe orto, čím sa líšia od obdobných prípadov karbonových kyselín. Napr. zvyšovanie počtu NO<sub>2</sub>-skupín spôsobuje zvýšenie rozpúšťacej schopnosti, na rozdiel od kyselín karbonových. Najvýraznejšie to vidieť pri porovnávaní kyseliny pikrovej s obdobnou kyselinou 2, 4, 6-trinitrobenzoovou. Pre získanie uceleného obrazu stanovila sa i rozpustnosť kofeínu v roztokoch solí niektorých substituovaných derivátov kyseliny barbiturovej, ktorú môžeme pokladať za enolformu malonylmočoviny. Pri porovnávaní rozpustnosti kofeínu v roztokoch sodných solí kyseliny dietyl- a fenyletylbarbiturovej vidíme značný vplyv aromatického radikálu na rozpúšťaciu schopnosť. Záverečným údajom v tabuľkách je rozpustnosť kofeínu v roztoku anilínchlórhydrátu. Rozpúšťací efekt, ktorý je tu pomerne nízky, je zapríčinený pravdepodobne kyselinou soľnou, vzniklou pri hydrolyze.

## Teoretická časť.

Odôvodniť zvýšenie rozpustnosti kofeínu vo vodnom roztoku salicylanu sodného pokúšal sa celý rad pracovníkov. Z mnohých v literatúre publikovaných teórií udržalo sa však iba niekoľko. Najstaršia z nich, ktorú vyslovil Neuberger,<sup>3</sup> vysvetľuje tento jav pomocou hydrotropie, t. j. schopnosti vodných roztokov solí rozpúšťať nerozpustné slúčeniny. O príčinách tejto vlastnosti však menovaná teória nehovorí vonkoncom nič. Pojem hydrotropie, tak ako ho bol definoval Neuberger, je preto taký nejasný, že nakoniec i sám pôvodca bol nútený pripustiť tvorenie akýchsi labilných komplexov. Aj druhá teória, ktorá bazíruje výhradne na tvorení komplexov, má síce mnoho zástancov, ale iba málo dôkazov. Akousi syntézou obidvoch predchádzajúcich teórií je teória „reverzibilnej agregácie“, podľa ktorej tu ide o shlukovanie jednotlivých molekúl, zapríčinené elektrostatickými medzimolekulovými silami. A konečne treba spomenúť aj teóriu, ktorá v tomto úkaze nevidí nič mimoriadneho, iba normálny dej rozpúšťania v polárnom rozpúšťadle. Vodný roztok solí sa tu údajne chová ako rozpúšťadlo s novými vlastnosťami. Ale ani jedna z týchto teórií nevysvetľuje, ako vznikajú „labilné komplexy“, prečo nastáva „reverzibilná agregácia“ a prečo sa roztok solí chová ako nové rozpúšťadlo.

Veľmi početné sú aj v literatúre uvádzané experimentálne práce, ktoré mali za úlohu podporiť niektorú z uvedených teórií. Jedna z prác L a b e s a<sup>4</sup> podporuje teóriu tvorenia labilných komplexov tým, že stanovuje akúsi disociačnú konstantu komplexu pomocou závislosti rozdeľovacieho koeficientu kofeínu medzi chloroformom a roztokom salicylanu sodného. Tento rozdeľovací koeficient je závislý na koncentrácii salicylanu sodného, z čoho Labes usudzoval, že vzniknuté komplexy sa v roztoku disociujú. Iná práca B ü s s e m a k e r a<sup>5</sup> podporuje teóriu komplexov stanovením molárneho objemu roztoku. Teória molárnych objemov, ktorú vypracoval T r a u b e, sa zakladá na aditívnosti molárnych objemov, takže molárny objem roztoku môžeme vypočítať pomocou atomových objemov. Pri počítaní molárnych objemov je dôležitý faktor, ktorý úzko súvisí s medzimolekulovými príťažlivými silami, a jeho číselná hodnota je približne 12,4. Ak je menší, nastáva asociácia, a ak je väčší, ide o disociáciu molekúl. Pre roztok kofeínu v salicylane sodnom má tento faktor podľa B ü s s e m a k e r a hodnotu 6,6, z čoho sa dá usudzovať, že tu ide o asociáciu molekúl kofeínu a salicylanu sodného. Mechanizmus asociácie nevysvetľuje však ani táto teória.

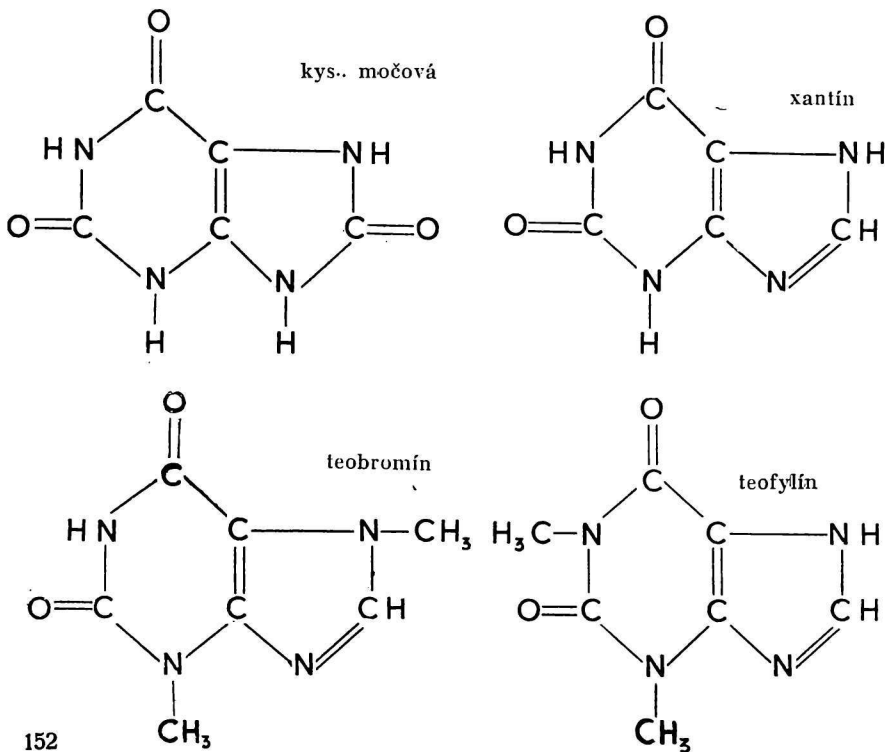
Ďalšie práce zaoberajú sa skôr vyvrácaním teórie o tvorbe labilných komplexov než jej dôkazom. Je to najmä práca Z i p f a,<sup>7</sup> ktorý preberá kriticky predovšetkým práce L a b e s a<sup>4</sup> a S c h ü l e r a.<sup>6</sup> Zipf paralelne sledoval zmeny rozdeľovacích koeficientov a sníženia bodu mrazu roztokov kofeínu v salicylane sodnom. Nenašiel nijaký vzťah medzi týmito dvoma stanoveniami, z čoho usudzoval na nemožnosť tvorenia komplexov. Ani bližšie štúdium elektrickej vodivosti a sníženia bodu mrazu nenaviedlo Zipfa na tvorenie komplexov. V závere svojej práce usiluje sa Zipf vysvetliť zvýšenie rozpustnosti kofeínu v roztoku salicylanu sodného polymeráciou molekúl kofeínu.

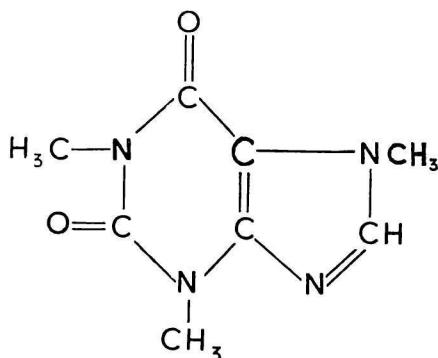
Ani novšie práce Paula a Ruprechta,<sup>7</sup> Paula a Rühla,<sup>8</sup> Paula a Riedela<sup>9</sup> a Nowatkeho<sup>10</sup> neprinášajú nijaké kladné výsledky. Všetci títo autori zaoberali sa experimentálnym dôkazom tvorby komplexov medzi kofeínom a salicylanom sodným vo vodnom roztoku pomocou Britzingenrovej dialyzačnej metódy, avšak vo všetkých prípadoch s výsledkom negatívnym. Ani bližším štúdiom povrchového napätia, viskozity, elektrickej vodivosti a absorpčných spektier v ultrafialovej oblasti nedosiahli menovaní autori pozitívne výsledky. Paul a Rühl síce spozorovali v absorpčných spektrách zreteľné úchyľky, pripisovali ich však experimentálnym chybám. Aké protichodné boli často pokusne získané výsledky, vidieť z dvoch starších prác B r e d i g a<sup>11</sup> a Z i p f a<sup>12</sup>. Zatiaľ čo Bredig našiel úbytok vodivosti pre roztok benzoanu a salicylanu sodného po pridaní kofeínu, Zipf opakovaním pokusov zistil, že sa vodivosť iba málo, prí-

padne nijako nemení. Všeobecnou chybou citovaných prác bolo, že sa pracovalo s príliš zriedenými roztokmi a v záverečných úvahách sa nevenovala nijaká pozornosť mechanizmu rozpúšťania kofeínu v soliach.

Asociáciu molekúl v roztoku vysvetľujú dve teórie, teória dipólov a teória vodíkových mostíkov. V prípade vody a iných jednoduchších slúčenín zdajú sa byť správne obidve teórie. Sú však aj prípady, v ktorých sa dipólová teória neosvedčila, ba kde mnohé experimentálne poznatky priamo poukazujú na jestvovanie vodíkového mostíka. Najznámejší druh vodíkového mostíka je medzi kyslíkom a vodíkom. Poznáme však vodíkové mostíky aj medzi inými prvkami s elektronegatívnym charakterom. Pevnosť takéhoto vodíkového mostíka závisí potom podľa P a u l i n g a<sup>13</sup> na rozdielnosti elektronegativít vodíka a príslušného prvku. Ak si zostavíme napr. v organickej chémii bežné prvky podľa ich elektronegativity, dostaneme poradie  $H < C < Br < Cl < N < O < F$ . Najpevnejší by bol teda vodíkový mostík medzi fluórom a vodíkom. Pevnosť vodíkového mostíka závisí však aj na mezomérskej energii, ktorá sa pri jeho tvorbe uvoľní. Najväčšia energia sa však uvoľní pri tvorbe vodíkového mostíka s kyslíkom. Veľký vplyv majú aj mezomérske posuvy, ktoré vznik vodíkových mostíkov nepriaznivo ovplyvňujú, predovšetkým tam, kde by mohol vzniknúť oxóniový kyslík (napr. v systéme éter—voda).

Všetky doterajšie teórie i experimentálne práce nasvedčujú, že zvýšenie rozpustnosti kofeínu a iných slúčenín v soliach organických kyselín nastáva práve vodíkovými mostíkmi. Pri tvorení vodíkových mostíkov vo vodnom roztoku kofeínu a sodných solí organických kyselín musia sa predovšetkým lokalizovať miesta vzniku vodíkových mostíkov. Azda najlepšie to vymykne pri porovnávaní rozpustnosti vo vode napr. u týchto derivátov purínu:

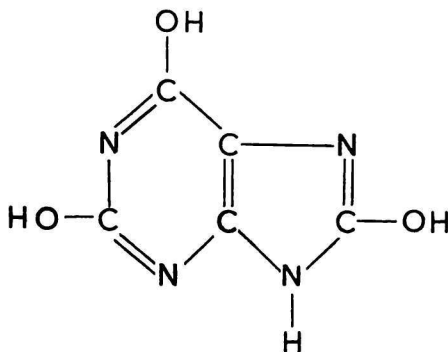




Kofein

Zo štruktúrnych vzorcov týchto piatich slúčenín po prihliadnutí k teórii vodíkového mostíka vidieť, že ťažisko rozpustnosti môže byť pri uhlíkoch 2, 6, 8, prípadne pri dusíkoch 7, 9.

Rozpustnosť týchto slúčenín stúpa od kyseliny močovej po kofein. Malá rozpustnosť kyseliny močovej prekvapuje, lebo podľa jej tautomérskej formy:

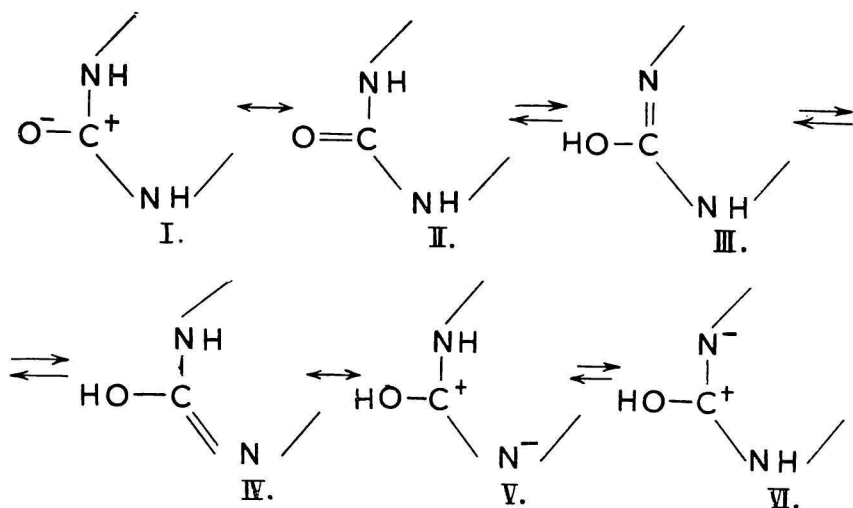


mohli by sme očakávať rozpustnosť väčšiu. Na väčšiu rozpustnosť kyseliny močovej by sa však dalo usudzovať aj z toho, že má tri karbonylové skupiny, z ktorých každá môže byť v rovnováhe so svojou mezomérnou formou:



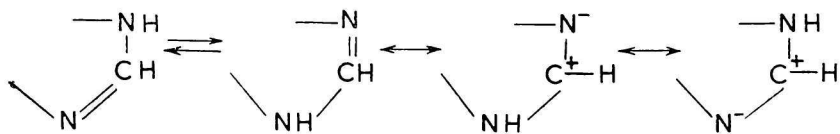
Táto mezomérna forma má polárny charakter, a je preto mimoriadne vhodná pre tvorbu vodíkových mostíkov, napr. s vodou, čím by sa, prirodzene, rozpustnosť slúčeniny zvýšila.

Mezomérsne formy nie sú však už navonok elektroneutrálne, preto sa ich vytvoreniu molekula bráni akousi vnútromolekulovou kompenzáciou, pričom vzniká tautomérsna forma. Takýmto ideálnym príkladom je práve kyselina močová, v ktorej napr. pri uhlíku 2, môžu vzniknúť tieto formy:



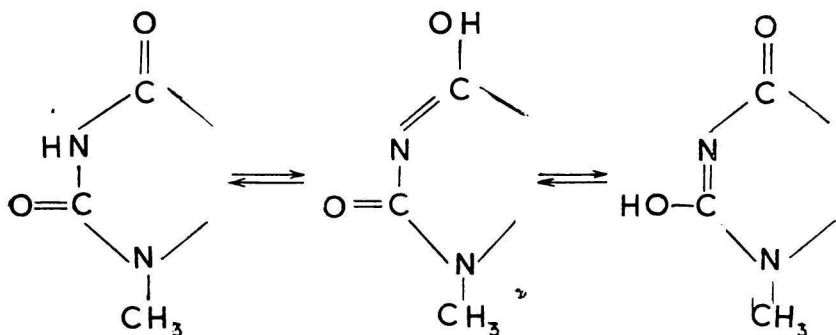
Tautomérne formy V a VI sú zo všetkých najmenej pravdepodobné. Podobnú mezomériu a tautomériu môžeme očakávať aj na uhlíkoch 6 a 8, a práve tento druh vnútromolekulevej kompenzácie je príčinou, pre ktorú sa nemôže uplatniť vodíkový mostík pri uhlíkoch 2, 6, a 8. Dôsledkom toho je malá rozpustnosť kyseliny močovej vo vode.

Pri xantíne sú pri uhlíkoch 2, 6 možné podobné tautomérne a mezomérne formy. O niečo vyššia rozpustnosť xantínu by sa dala vysvetliť pohyblivosťou protónu na dusíku 7:

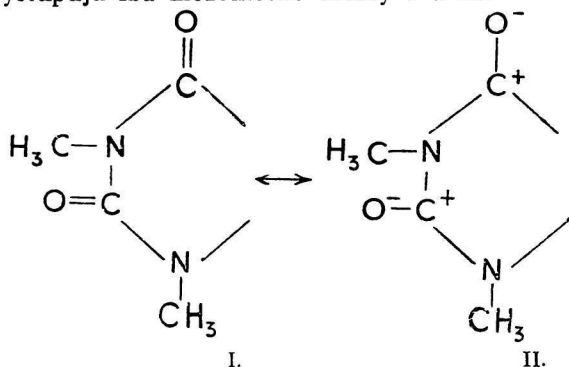


Vo vodnom roztoku nastáva, hoci nepatrná, ale predsa len zreteľná hydratácia protónu, a teda i samotnej molekuly xantínu.

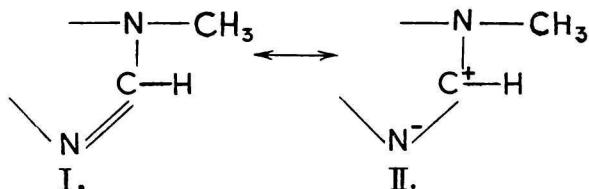
Substitúciou vodíka na dusíkoch 1, 3, 7 skupinou  $\text{CH}_3$  sa pomery menia. V molekule teobromínu je možná tautoméria medzi dusíkom 1 a uhlíkom 2, 6:



Kofein a teofylín takéto tautomérne formy už vytvoriť nemôžu, preto tu vystupujú iba mezomérne formy I a II:



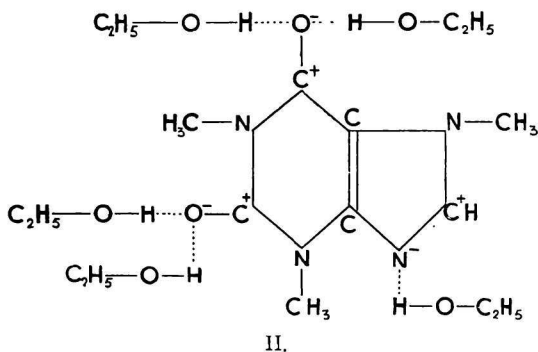
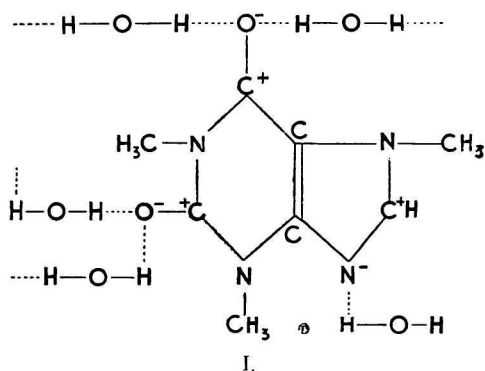
pre ktoré niet možnosti vnútromolekulevej kompenzácie. Umožní sa tým tvorba vodíkových mostíkov s kyslíkmi na uhlíkoch 2, 6. Kofein má ešte jedno možné miesto pre tvorbu vodíkového mostíka, a to na dusíku 9. Substitúciou vodíka na dusíku metylovou skupinou zmenší sa možnosť vnútromolekulevej kompenzácie formy I, II:



Pri teofylíne je už daná možnosť vnútromolekulevej kompenzácie, ako to vidieť na príklade uvedenom pri xantíne. Menšia rozpustnosť teofylínu oproti kofeínu je zapríčinená tým, že hydratácia pohyblivého protónu, a tým aj molekuly teofylínu, je v porovnaní s hydratáciou, spojenou s vytvorením vodíkového mostíka na dusík 9, oveľa menšia. Avšak i rozpustnosť kofeínu je pomerne malá, čo by sa dalo vysvetliť rýchlym sýtením mezomérených foriem vodíkovými mostíkmi vody medzi kofeinovými molekulami.

Tým vzniknú agregáty, ktoré už navonok neprejavujú dostatok náboja a strácajú preto schopnosť hydratovať sa.

Pre túto teóriu svedčí aj to, že sa kofein v alkohole s koncentráciou väčšou ako 90% rozpúšťa menej ako vo vode. Táto malá rozpustnosť kofeinu v alkohole je prekvapujúca, lebo prítomnosť troch metylových skupín by mala zvýšiť rozpustnosť v alkohole a nie vo vode. Prečo tomu tak nie je, vyplýva azda najlepšie zo schematického znázornenia takejto agregácie molekúl kofeinu prostredníctvom vodíkových mostíkov s molekulami vody (I) a alkoholu (II):

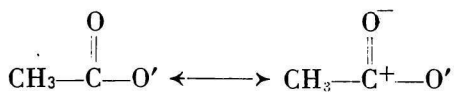


Agregáty (II) strácajú schopnosť priťahovať ďalšie molekuly alkoholu oveľa rýchlejšie, a preto klesá aj rozpustnosť. Ak sa vsunie do agregátu (II) molekula vody, rozšíri sa opäť možnosť tvorenia vodíkových mostíkov. Rozpustnosť preto opäť stúpne, a to na hodnotu väčšiu než v čistej vode. Veľmi tomu nasvedčuje praktický poznatok, že kofein sa v 80 % alkohole lepšie rozpúšťa ako v 90%, ale i lepšie ako vo vode.

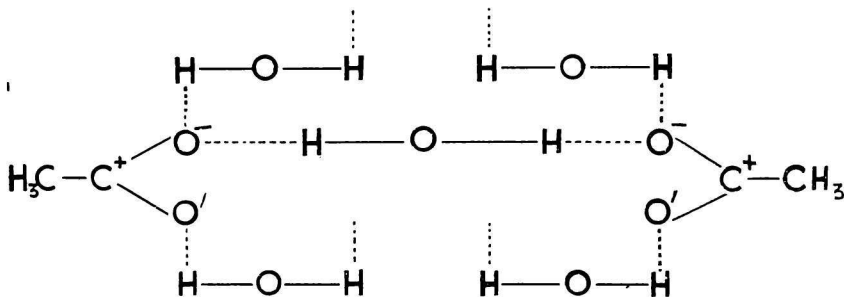
Podobne si môžeme vysvetľovať aj zvýšenú rozpustnosť kofeinu vo vodných roztokoch solí organických kyselín, kde však má prvoradú úlohu anion, zatiaľ čo vplyv kationu je iba nepatrný (viď tab. I.). Vplyv kationu súvisí s mierou jeho hydratácie. Deje pri rozpúšťaní kofeinu vo vodných roztokoch solí organických kyselín, hoci sú podobné, prebiehajú oveľa komplikovanejšie ako pri rozpúšťaní vo vode.

Z tabuľky II. vidieť, že vplyv anionu alifatických kyselín na rozpustnosť kofeinu je pomerne malý, ba v mnohých prípadoch je i negatívny, na rozdiel od anionu aromatických kyselín. Najmä konštitučný vplyv nie je taký veľký ako pri aromatických kyselinách.

Napr. anion kyseliny octovej sa vo vodnom roztoku hydratuje, čo je podmienené jeho mezomériou na dve hraničné formy:

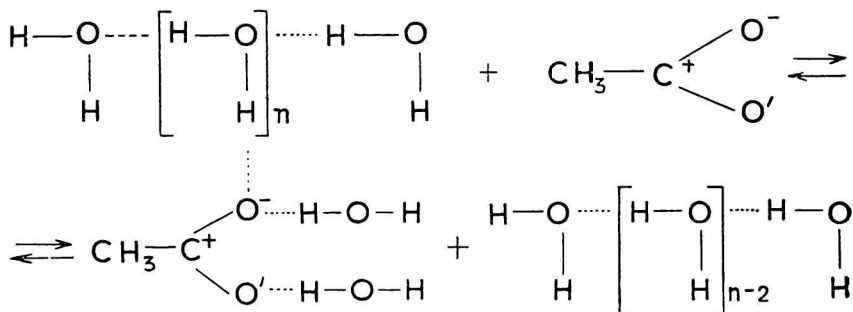


lebo sa tým umožňuje vytvorenie vodíkového mostíka:



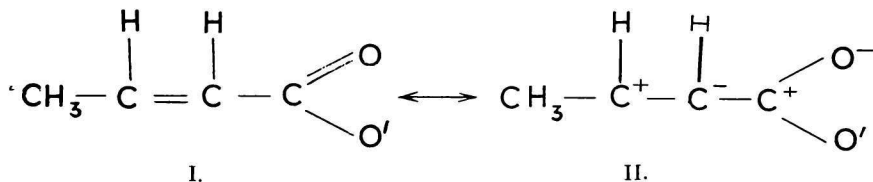
Uvedený príklad je iba zjednodušenou schémou. Vo skutočnosti sa pri hydratácii vytvoria agregáty rôznej veľkosti, ktoré sú medzi sebou v akomsi rovnovážnom stave, pri ktorom sa väčšie agregáty rozpadávajú na menšie a opačne. Veľkosť tejto zmeny závisí na reakciách:





Veľká polarita mezomérskej formy anionu kyseliny octovej priaznivo ovplyvňuje priebeh reakcie smerom na pravú stranu. Pri rozpúšťaní vsunú sa molekuly kofeinu do takéhoto agregátu vody a anionu  $\text{CH}_3\text{COO}'$  pomocou vodíkových mostíkov.

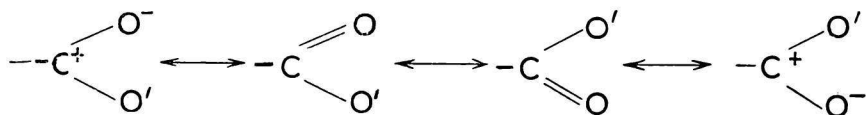
S rastúcim počtom uhlíkov pribúdajú v molekule kyseliny nepolárne alkylové skupiny, a preto sa rozpustnosť kofeinu sníži. Ak sa však vytvorí dvojná väzba, umožní sa tým mezoméria za vzniku polárnych hraničných foriem, vplyvom čoho sa opäť rozpustnosť kofeinu vo vodných roztokoch solí takýchto kyselín zvyšuje. Napr. v anione kyseliny krotónovej môže vodík presunutím elektrónu od H k C a opačne, vytvoriť vhodné podmienky pre vznik vodíkového mostíka:



V súhlase s tým sa uhľovodíky s dvojnou väzbou rozpúšťajú vo vode oveľa lepšie ako uhľovodíky nasýtené. Takáto formulácia nie je však v súhlase s kvantovou mechanikou.

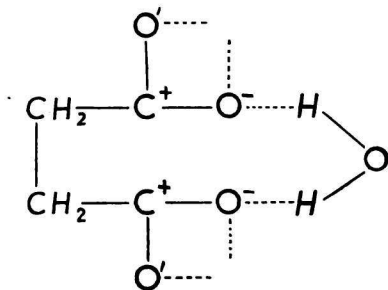
Vzniknutý vodíkový mostík je tu schopný jestvovať iba veľmi krátky čas, a to nielen pre rýchlu kompenzáciu stavu  $\text{II} \rightarrow \text{I}$ , ale predovšetkým pre rýchlu osciláciu elektrónu medzi  $\text{C}^+$  a H.

Na rozpustnosť hydroxykyselín a dikarbonových kyselín majú prvoradý vplyv vlastnosti karboxylovej skupiny. Popri normálnej mezomérii tu nastáva aj rezonancia, a to v smysle:



Mezomérne formy ako samostatné celky obsahujú však nepárny počet elektrónov. Z troch elektrónov, ktoré sa môže pri reakciách zúčastniť, môže iba jeden umožniť vytvorenie stabilného vodíkoveho mostíka, zatiaľ čo zvyšné dva sa zúčastňujú iba pri vzniku nestabilných vodíkových mostíkov s krátkou dobou existencie.

Ak sa elektróny, schopné zúčastniť sa pri tvorbe stabilných vodíkových mostíkov, vhodným spôsobom zablokujú, môžu sa už vytvoriť iba vodíkové mostíky labilne. Takáto situácia je napr. v dikarbonových kyselinách:



Uvedený vzorec hydratovaného anionu kyseliny jantarovej znázorňuje však iba jeden z mnohých medzistavov.

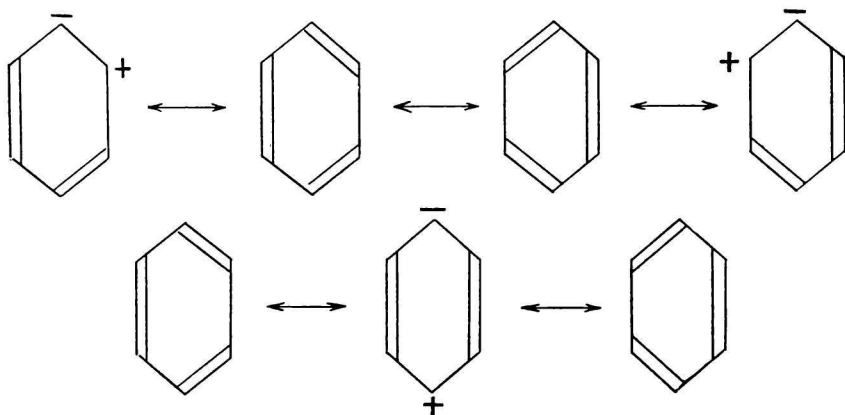
Pre takúto formuláciu by nasvedčovala aj rozdielna schopnosť vodných roztokov solí kyseliny maleinovej a fumarovej zvyšovať rozpustnosť kofeínu. Podľa dipólovej teórie by kyselina maleinová mala mať väčšiu rozpúšťaciu schopnosť ako kyselina fumarová. V skutočnosti je tomu naopak. Vysvetliť sa to dá aj na vzorci kyseliny jantarovej, ktorá má podobnú štruktúru. Zatiaľ čo do cyklického útvaru hydratovaného anionu kyseliny maleinovej sa môže molekula kofeínu iba ťažko vsunúť, vytvorí sa pri anione kyseliny fumarovej vodíkové mostíky medzi vodou a dvoma samostatnými anionmi kyseliny. Takýto útvar však už vsunutie molekúl kofeínu umožňuje oveľa lepšie.

Podobná možnosť vzniku intramolekulového vodíkoveho mostíka medzi karboxylovým anionom a hydroxylovou skupinou je aj pri hydroxykyselinách.

Pre objasnenie príčin ovplyvňovania rozpustnosti kofeínu vo vodných roztokoch solí aromatických kyselín majú mimoriadnu dôležitosť niektoré charakteristické vlastnosti benzénového jadra.

Podľa klasického vzorca Kekulovho je benzén cyklickou slúčeninou s tromi konjugovanými dvojnými väzbami. Mal by sa preto chovať ako typická nenasýtená slúčenina, čo však vonkoncom nesúhlasí so skutočnosťou. Pomerne uspokojivé vysvetlenie osobitných vlastností benzénu umožnila až interpretácia elektrónovej

teórie na organické slúčeniny. Benzén si môžeme podľa tejto teórie predstaviť ako systém šiestich  $\pi$  elektrónov, ktoré sa v uzavrenom benzénovom kruhu môžu neobmedzene pohybovať, čím sa vytvorí akýsi druh vnútromolekulovej kompenzácie. Aj polárne mezomérske formy sú do určitej miery kompenzované rezonanciou benzénového jadra:



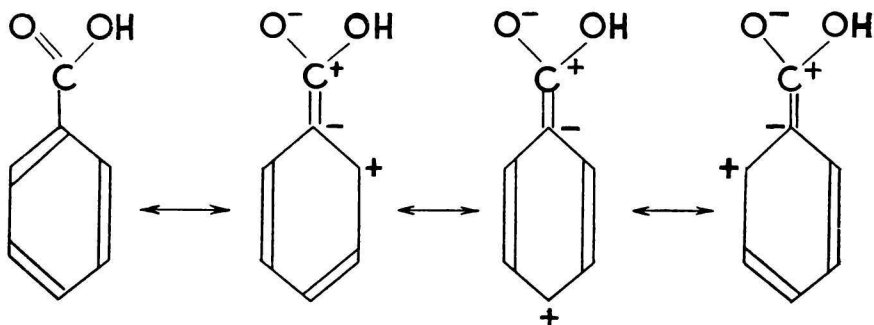
Na kladných uhlíkoch benzénového jadra sa preto môžu vytvoriť vodíkové mostíky<sup>14</sup>. Ich stabilita je však malá, lebo elektróny v okamihu, kedy sa preskupujú na inú mezomérsku formu, nie sú schopné tvoriť nijakú väzbu.

Na možnosť vzniku vodíkového mostíka, hoci len prechodného charakteru, nasvedčuje napr. relatívne vysoká rozpustnosť benzénu vo vode pri porovnaní s rozpustnosťou cyklohexanu.

Vstupom substituenta do aromatického jadra zmenia sa jeho chemické i fyzikálne vlastnosti. Osobitný vplyv tu má predovšetkým substituent bohatý na elektróny, napr. COO', NO<sub>2</sub> a pod., ktorý môže mezomérske formy aromatického jadra do značnej miery stabilizovať. Matematická pravdepodobnosť vzniku vodíkového mostíka sa preto zvýši, čo je v súhlase napr. s relatívne vyššou rozpustnosťou nitrovaných uhľovodíkov vo vode.

Pri úvahách o rozpustnosti kofeinu vo vodných roztokoch solí aromatických kyselín treba venovať pozornosť nielen vplyvu substituenta na možnosť tvorenia vodíkových mostíkov s anionom COO', ale aj na jeho schopnosť stabilizovať mezomérske formy.

Napr. kyselina benzoová má tieto najdôležitejšie mezomérske formy:

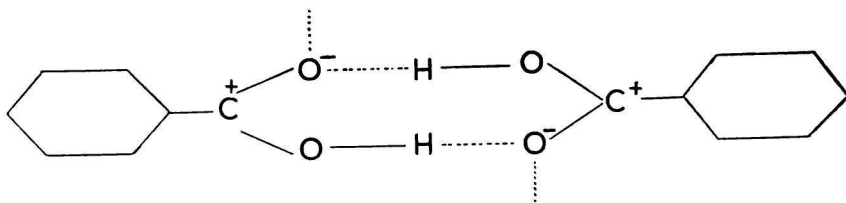


Podľa toho strediskom tvorenia vodíkových mostíkov je predovšetkým karboxylový anion a kladné uhlíky jednotlivých mezomérnych foriem.

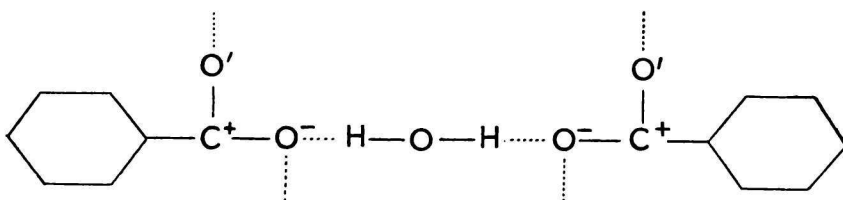
Vodíkové mostíky viazané na jadro majú iba prechodný charakter, sú však stálejšie než na benzéne samotnom, lebo tu karboxylový anion pôsobí ako akási bariéra na prechod elektrónov.

Nestabilné vodíkové mostíky majú význam len pri hydratácii, zatiaľ čo stabilné vodíkové mostíky, ktoré sa tvoria predovšetkým na karboxylovom anione, sú vlastnou príčinou zvyšovania rozpustnosti.

V nepolárnych rozpúšťadlách sú asociované napr. takto:

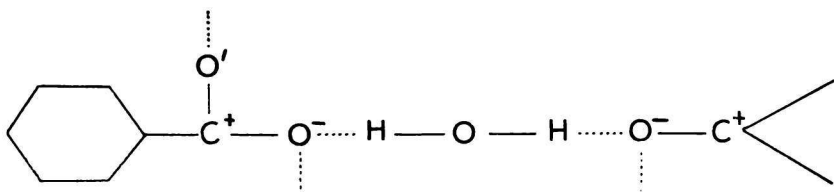


zatiaľ čo v polárnych rozpúšťadlách, napr. vo vode, sa môžu vytvoriť vodíkové mostíky podľa schémy:



Pri soliach kyselín majú na rozpustnosť malý vplyv aj kationy.

Mechanizmus rozpúšťania kofeínu môžeme si predstaviť ako akési vsunutie molekuly kofeínu do takéhoto agregátu. Vzniká tu predovšetkým vodíkový mostík medzi karboxylovým aniónom a karbonylovou skupinou kofeínu. Takýto útvar je i z hľadiska rýdzo teoretického pokladaný za stabilnejší než medzi dvoma karboxylovými aniónmi:

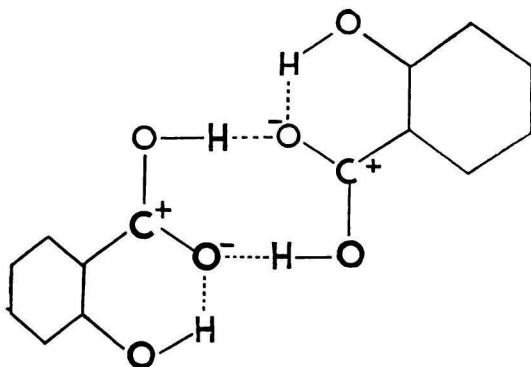


Vzniknuté útvary sú však oveľa složitejšie, takže sa plošnou schémou všetky možnosti dostatočne vyjadriť nedajú. Veľkosť útvarov, ich složenie a stabilita závisí predovšetkým na koncentrácii kofeínu a soli v roztoku. Okrem takejto agregácie môžu však vzniknúť aj vodíkové mostíky medzi vodíkmi aromatického jadra anionu kyseliny a medzi karboxylovými skupinami kofeínu. Potvrdením tohoto predpokladu je napr. nápadný rozdiel v rozpustnosti kofeínu vo vodných roztokoch sodných solí kyseliny benzoovej a hexahydrobenzoovej. Pre tvorenie vodíkových mostíkov je vhodná najmä poloha orto a para aromatického jadra.

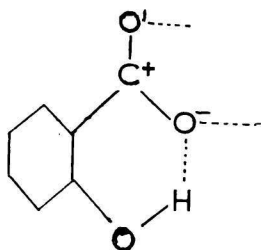
V súhlase s touto hypotézou je i zvýšená rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch solí kyselín naftoových a iných kyselín s väčším aromatickým jadrom. Rozdiel medzi rozpustnosťou kofeínu v roztoku sodných solí kyseliny  $\alpha$ - a  $\beta$ -naftoovej sa môže vysvetliť rozdielnou rezonanciou s odlišným počtom mezomérnych foriem. Kyselina  $\alpha$ - má 7 možných foriem, preto je jej vnútramolekulová kompenzácia väčšia a stabilita vodíkového mostíka, ktorá úzko súvisí s rozpustnosťou, bude menšia. Kyselina  $\beta$ - má iba 6 možných foriem, jej rozpustnosť bude preto väčšia ako u kyseliny  $\alpha$ -.

Úvodom k podrobnejším úvahám o vplyve vodných roztokov solí substituovaných kyselín treba znovu zdôrazniť, že tvorba stabilných vodíkových mostíkov medzi kofeínom, vodou a anionom je umožnená karboxylovým aniónom. Možnosť kruhového utvárania vodíkových mostíkov, ako tomu bolo napr. v prípade alifatických dikarbonových kyselín, má na rozpustnosť kofeínu nepriaznivý vplyv.

Pri soliach kyselín s *o*-substituentom priaznivým pre rozpustnosť treba predpokladať tvorbu vodíkového mostíka na substituente samotnom. Napr. kyselina salicylová sa môže podľa P a u l i n g a<sup>13</sup> asociovať za vzniku vodíkových mostíkov takto:

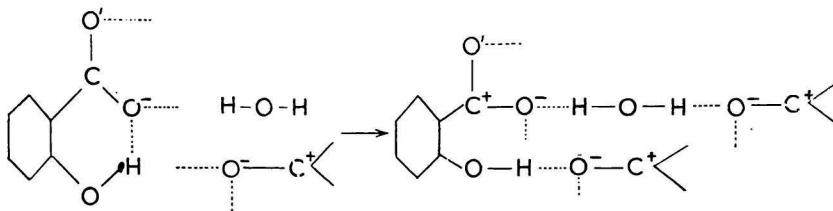


Pri anione kyseliny salicylovej je však už takáto asociácia vylúčená a vytvorí sa chelátový kruh s intramolekulovým vodíkovým mostíkom:



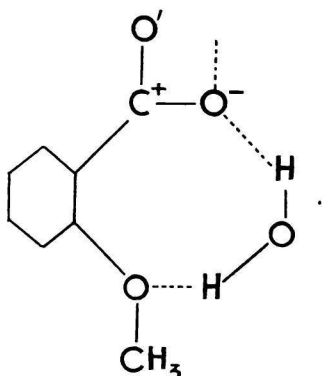
Pravdepodobnosť utvorenia chelátového kruhu sa však znižuje v prítomnosti molekúl s negatívnymi pólmi, čo znamená, že klesá so zväčšujúcim sa zriedením vodou a so zväčšujúcou sa koncentráciou kofeínu.

Mechanizmus rozpúšťania si potom môžeme znázorniť napr. takouto zjednodušenou dvojrozmernou schémou:



Predchádzajúcimi úvahami dala by sa vysvetliť aj vysoká rozpustnosť kofeínu vo vodnom roztoku salicylanu sodného. Ak ale

nahradíme fenolický vodík metylovou skupinou, vytvorí sa cyklický útvar s vodíkovými mostíkmi a rozpustnosť sa preto zmenší:



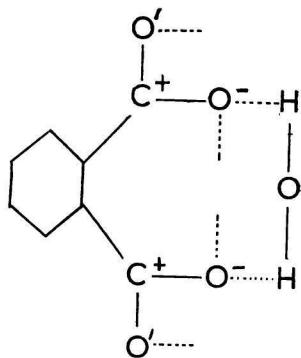
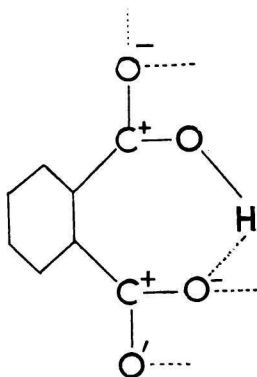
Podobné vlastnosti ako kyselina salicylová má i kyselina o-aminobenzoová a kyselina tiosalicylová. Stabilita vodíkových mostíkov na substituentoch  $\text{NH}_2$  a  $\text{SH}$  je zreteľne menšia a preto je menšia i rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch solí týchto kyselín.

Nepriamym dôkazom jestvovania vodíkoveho mostíka na tiosalicylane sodnom je zamedzenie oxydácie skupiny  $-\text{SH}$  na  $-\text{S}-\text{S}-$  po pridaní kofeínu.

Vysvetliť zvýšenie rozpustnosti kofeínu vo vodnom roztoku soli kyseliny o-toluylovej pomocou vodíkových mostíkov sa doteraz uspokojuivo nepodarilo. Je však zaujímavé, že v literatúre<sup>15</sup> opisujú intramolekulový vodíkový mostík medzi skupinou  $\text{CH}_3$  a anionom  $\text{COO}'$ .

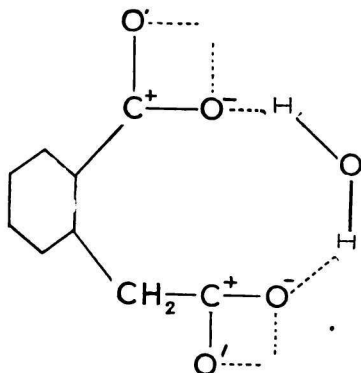
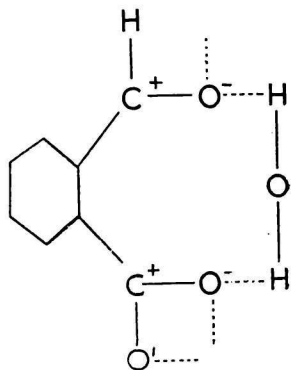
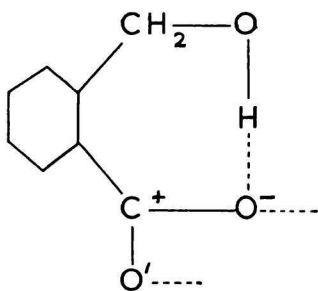
K substituentom snižujúcim rozpustnosť kofeínu patria predovšetkým skupiny  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COO}'$ ,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{I}$  a pod. Malá rozpúšťacia schopnosť roztokov solí so substituentami  $\text{NO}_2$ ,  $\text{COO}'$ ,  $\text{OCH}_3$  a  $\text{CHO}$  môže sa vysvetliť obdobne ako pri kyselinách dikarboxonových, t. j. tvorbou stabilného cyklizujúceho vodíkoveho mostíka medzi danou skupinou a karboxylovým anionom. Jestvovanie takéhoto vodíkoveho mostíka je však iba málo pravdepodobné vtedy, keď sa vodík v aromatickom jadre nahradí chlóróm alebo iným halovým prvkom. Vplyv halových prvkov pravdepodobne súvisí s ich elektronegativitou.

Pre tvorbu cyklizujúcich vodíkových mostíkov svedčí aj rozpúšťacia schopnosť solí kyseliny ftalovej. Zatiaľ čo rozpustnosť kofeínu vo vodnom roztoku primárnej soli (I) je veľmi vysoká, má vodný roztok sekundárnej soli (II) na rozpustnosť kofeínu iba celkom malý vplyv:



Vplyv acidity pri disociácii COOH na CCO' v primárnej soli je zanedbateľný, lebo vzniknutá malá koncentrácia vodíkových ionov nedostačuje na vytvorenie soli s takou slabou zásadou, ako je kofein.

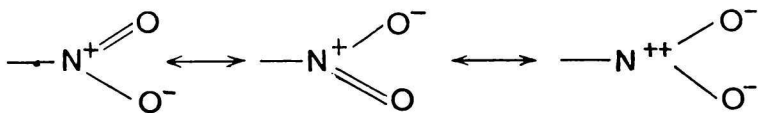
Podobným spôsobom sa dá usúdiť aj na rozpúšťací účinok solí kyseliny o-hydroxymetylbenzoovej, aldehydftalovej a homofthalovej:





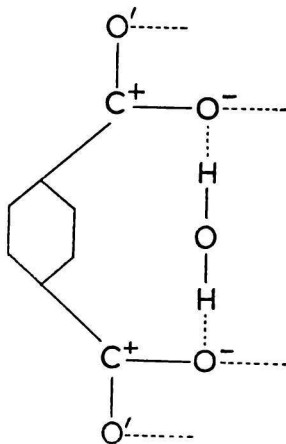
Treba však poznamenať, že vodíkový mostík na anione kyseliny o-hydroxymetylbenzoovej je stabilnejší než na kyseline salicylovej.

Soľ kyseliny o-nitrobenzoovej má na rozpustnosť kofeinu podobný vplyv ako soľ kyseliny o-ftalovej (vzorec II), lebo sa tu môžu vytvoriť tieto mezoméne formy:



Pri substitúcii v polohe para alebo meta nie sú blokované miesta na tvorenie vodíkových mostíkov a preto vplyv solí takýchto kyselín nie je nijako mimoriadny. U solí p-substituovaných halogén kyselín súvisí táto závislosť pravdepodobne s elektronegativitou príslušného halového prvku.

Relatívne malú rozpúšťaciu schopnosť solí kyseliny teraftalovej si môžeme vysvetliť takouto formuláciou:



Stabilita takéhoto vodíkového mostíka musí však byť oveľa menšia ako u anionu kyseliny o-ftalovej, o čom svedčí nepomerne vyššia rozpustnosť kofeinu, na rozdiel od solí kyseliny o-ftalovej.

Z experimentálne zisteného faktu, že ani po substitúcii fenolického vodíka metylovou skupinou v soliach kyseliny p-hydroxybenzoovej sa rozpúšťacia schopnosť pozorovateľne nezmenila, môžeme bezpečne usudzovať, že sa tu nevytvoril nijaký vodíkový mostík. Podobná substitúcia v soliach kyseliny salicylovej jej rozpúšťaciu schopnosť snižuje.

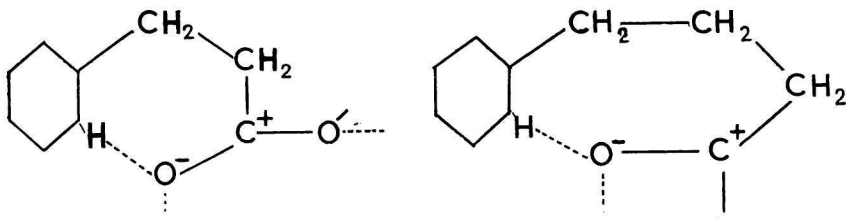
Pri rozpúšťaní kofeinu vo vodných roztokoch solí polysubstituovaných aromatických kyselín sú pomery složitejšie. So stúpajúcim počtom substituentov klesá schopnosť tvoriť vodíkové mostíky na jadre. Rozpustnosť bude preto závisieť predovšetkým na

tom, aký vplyv bude mať daný substituent na utvorenie vodíkového mostíka medzi karboxylovým anionom a substituentom.

Hoci sa napr. v soli kyseliny 2,6-dihydroxybenzoovej môže vytvoriť medzi kofeínom a substituentami viac vodíkových mostíkov, zmenšila sa schopnosť tvoriť vodíkové mostíky na jadre. Viacerými substituentami sa táto schopnosť môže takmer úplne potlačiť, čo má potom na rozpúšťaciu schopnosť negatívny vplyv.

Aký rozhodujúci vplyv má aromatické jadro na rozpustnosť kofeínu, vidieť výrazne pri soliach kyseliny fenyloctovej, difenyloctovej,  $\beta$ -fenypropionovej a  $\gamma$ -fenylnaslovej. Menšia rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch fenyloctanu sodného v porovnaní s rozpustnosťou vo vodnom roztoku benzoanu sodného je zapríčinená zmenšením vplyvu vzdialenejšej karboxylovej skupiny, čím sa znemožňuje rezonancia medzi jadrom a karboxylovou skupinou.

Zvýšenú rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch solí kyseliny  $\beta$ -fenypropionovej a  $\gamma$ -fenylnaslovej môžeme pripísať cyklizácii cez vodíkové mostíky:

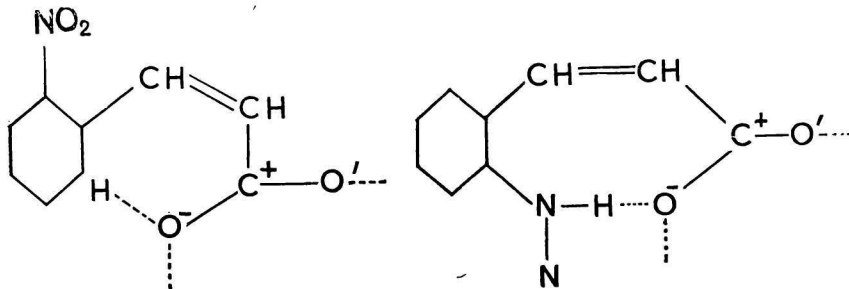


čím sa mezoméria jadra ovplyvňuje v prospech tvorenia vodíkových mostíkov.

Dvojnou väzbou, ako je to napr. u kyseliny škoricovej, sa možnosť mezomérie rozšíri aj na vedľajší reťazec, čím sa rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch jej solí značne zvýši.

Skupina  $\text{NO}_2$  má na rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch o-nitroškoricanu sodného iba veľmi malý vplyv v porovnaní so skupinou  $\text{NO}_2$  pri kyseline o-nitrobenzoovej.

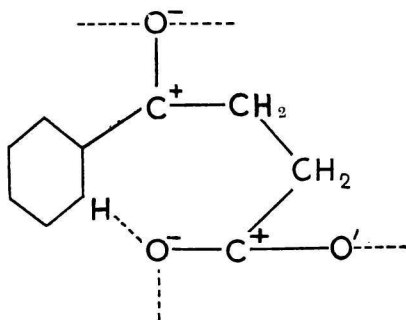
Malý rozdiel rozpustnosti kofeínu vo vodných roztokoch solí kyseliny o-aminoškoricovej a o-nitroškoricovej sa dá odôvodniť rozdielnou cyklizáciou:



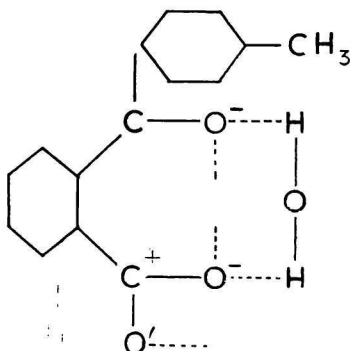
O dačo nižšia rozpustnosť kofeínu vo vodných roztokoch sodnej soli kyseliny fenylpropionovej dala by sa vysvetliť chýbajúcimi vodíkmi vo vedľajšom reťazci. Treba však predpokladať rozšírenie mezomérie i na trojnú väzbu.

Podobne ako pri soliach alifatických hydroxykyselín zapríčiňuje skupina OH vznik intramolekulového vodíkového mostíka aj v soliach aromatických kyselín s OH skupinou vo vedľajšom reťazci. Zmenší sa tým schopnosť vytvoriť stabilný vodíkový mostík medzi kofeínom a anionom kyseliny, a teda aj schopnosť rozpúšťať kofeín. Je to zrejme z rozpustnosti kofeínu v soliach kyseliny mandľovej a kyseliny benzilovej. Priaznivý vplyv karbonylovej skupiny v ketokyselinách je umožnený schopnosťou vytvárať mezomérmu formu, ktorá je podmienkou vzniku vodíkových mostíkov.

Vyššiu rozpustnosť kofeínu v soliach kyseliny  $\beta$ -benzoylpropionovej v porovnaní s rozpustnosťou kofeínu v benzoylmravenčanoch môžeme taktiež vysvetliť cyklizáciou:



V prípade kyseliny o-toluylnbenzoovej je tvorba stabilného vodíkového mostíka dosť problematická, lebo je tu možnosť formulácie:



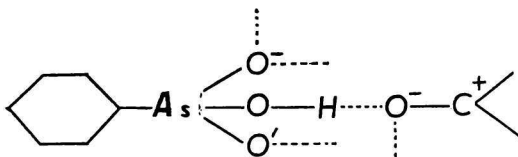
Relatívne vysokú rozpustnosť môžeme tu pripísať predovšetkým aromatickému jadrú.

Pri soliach kyselín s heterocyklickým jadrom nemohli sme doteraz vytvoriť nijakú vyčerpávajúcu teóriu pre nedostatok experimentálneho materiálu. Aromatický charakter heterocyklických slúčenín je však jasný i z týchto málo prípadov.

Veľký rozdiel medzi rozpustnosťou kofeínu vo vodných roztokoch solí kyseliny  $\alpha$ -furanarbonovej a  $\alpha$ -tiofénarbonovej môžeme pripísať slabému aromatickému charakteru kyseliny  $\alpha$ -furanarbonovej, a azda aj možnosti vytvorenia oxoniovej soli.

Príčinou malého vplyvu sulfoskupiny a sulfinovej skupiny je ich neschopnosť vytvárať mezoméne formy, na rozdiel od karboxylového anionu. Tvorba vodíkových mostíkov je preto obmedzená iba na aromatické jadro, a to i vtedy, keď niekoľko aromatických jadier je kondenzovaných za vzniku komplikovanejších slúčenín, ako je tomu napr. pri alizarínsulfonane sodnom. Vplyv substituentov je pravdepodobne i pri soliach týchto kyselín podobný ako pri soliach kyselín karbonových.

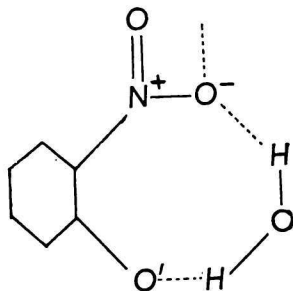
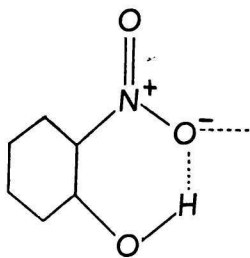
Neschopnosť tvoriť mezoméne formy sa uplatňuje vo zvýšenej miere aj pri kyseline fenylarzeničnej a jej soliach, najmä pri soli neutrálnej, lebo v primárnej soli sa ešte môže vytvoriť vodíkový mostík:



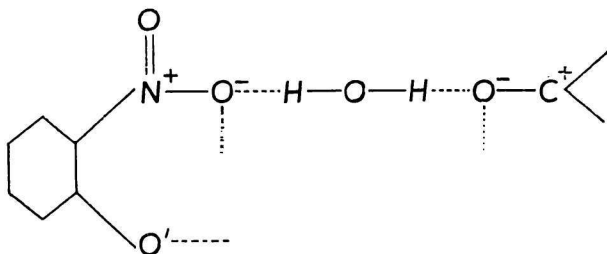
Prípád solí kyselín dietylbarbiturovej a fenyletylbarbiturovej je uvedený iba pre ilustráciu vplyvu aromatického jadra.

Odôvodniť vplyv vodných roztokov fenolátov na rozpustnosť kofeínu je v porovnaní s roztokmi solí karbonových kyselín obťažnejšie. Rozpustnosť v roztoku fenolátu sodného môžeme pripísať vodíkovým mostíkom na jadre. Avšak už nápadne veľká rozpustnosť kofeínu v roztokoch sodných solí substituovaných fenolov vedie k predpokladu stabilných vodíkových mostíkov. Pretože však vplyv  $\text{NO}_2$  a  $\text{Cl}$  substituentov je oproti obdobným prípadom solí karbonových kyselín malý, môžeme predpokladať, že vodíkové mostiky sú lokalizované na substituentovi samotnom.

V prípade nitrofenolov by to bolo pochopiteľné. Tak u o-nitrofenolu samotného je známy intramolekulový vodíkový mostík, ktorý tvorí chelátový kruh (I). Vo vodnom roztoku predpokladáme však vodíkové mostiky (II):



Pri rozpúšťaní kofeínu rozraží sa intramolekulový vodíkový mostík medzi fenolátom a vodou, pri čom vznikne vodíkový mostík medzi kofeínom, vodou a nitroskupinou:



Z tejto formulácie je zrejmé, že substituent nemá veľký vplyv na rozpustnosť.

Z chinoidnej formulácie o-nitrofenolátu mohli by sme predpokladať jestvovanie stabilného cyklizujúceho vodíkového mostíka, podobne ako pri kyselinách karbonových. Proti tomu však hovoria čísla rozpustnosti kofeínu v roztoku o- a m-nitrofenolátov, ktoré nie sú také odlišné, ako je tomu v prípade solí o- a m-nitrobenzoových kyselín. Pre pomerne dobrú rozpustnosť kofeínu v roztoku p-nitrofenolátu hovorí aj normálna aj chinoidná formulácia.

Pre vodíkový mostík na skupine NO<sub>2</sub> nasvedčuje aj rozpustnosť kofeínu v pikráte sodnom, ktorá je vysoká oproti rozpustnosti kofeínu v roztoku sodnej soli kyseliny 2, 4, 6-trinitrobenzoovej.

V prípade o- a p-chlórfenolátov je lokalizácia stabilných vodíkových mostíkov obťažnejšia. V literatúre sú síce opisované vodíkové mostíky viazané na chlór, ale o ich stabilite môžeme pochybovať.

Na otázku, či vplyv aromatického jadra je viazaný na jeho anionovú formu alebo na jeho formu kationovú, dáva odpoveď rozpustnosť kofeínu v anilínchlórhydráte. Malé zvýšenie rozpustnosti môžeme pripísať kyseline soľnej, ktorá vznikla pri hydro-

lýze, lebo kofein ako látka so slabým bázičným charakterom môže tvoriť so silnými kyselinami vo vode dobre rozpustné soli.

Rozpustnosť kofeinu by sa tu dala vysvetliť aj tvorením vodíkových mostíkov priamo na aromatické jadro. Elektropozitívna skupina  $\text{NH}_2$  má tu však nepriaznivý vplyv.

K záveru práce treba však pripomenúť, že uvedená teória rozpustnosti kofeinu vo vodných roztokoch sodných solí organických kyselín je budovaná na pomerne jednostrannom experimentálnom základe. Až keď vyslovené hypotézy budú hlbšie podopreté experimentálnymi faktami, bude sa môcť zhodnotiť, do akej miery bude treba teóriu revidovať.

Istý je však fakt, že vzniknuté agregáty, pospájané vodíkovými mostíkmi medzi molekulami kofeinu, vody a anionu príslušnej kyseliny, nie sú nijako stabilné a stechiometricky definované útvary. Hociakým zásahom sa viac alebo menej menia za vzniku nových rovnovážnych stavov.

Ako príklad môžeme uviesť tioxotropnú smes 11% kofeinu v 35% vodnom roztoku salicylanu sodného. Táto smes je pri 20°C tuhá, avšak už obyčajným zatrepaním alebo pomiešaním stekutie. V tom váži aj neúspech mnohých experimentálnych prác dokázať komplex medzi kofeinom a solami kyselín. Platí to najmä pre použitie dialyzačnej metódy Britzingerovej, pre meranie elektrickej vodivosti a podobne.

Pomer koncentrácie kofeinu voľného ku koncentrácii kofeinu viazaného v agregátoch môžeme nazvať „agregačným stupňom“, ktorý je vlastne akousi disociačnou konstantou agregátu. Jej stanovením sa zaoberal L a b e s<sup>4</sup>, ktorý ju však pokladal za disociačnú konstantu komplexu.

Štúdium absorpčných spektier v ultrafialovej oblasti, ako to udáva P a u l a R ü h l<sup>8</sup>, je metóda vonkoncom nevhodná, lebo charakteristické absorpčné spektrá pre vodíkové mostíky sú v oblasti infračervenej.

Ďalej treba poukázať aj na niektoré charakteristické fyzikálne a chemické vlastnosti kofeinu vo vodných roztokoch solí aromatických kyselín. Tak napr. slabožltó zafarbené roztoky sodných solí aromatických nitrokyselín prehĺbia zreteľne po pridaní kofeinu svoj farebný tón. Bezfarebný roztok salicylanu sodného sa zasa po pridaní m-dinitrobenzénu a iných nitroslúčenín zafarbí intenzívne žltó. Podobne, avšak ešte zreteľnejšie, sa chovajú chinony, kde napr. žltó zafarbený p-benzochinon sa po pridaní salicylanu sodného zafarbí červenohnedo.

Vodný roztok o-aminoškoricanu sodného fluoreskuje slabo zeleno, avšak po pridaní kofeinu intenzívne žltozeleno. Po pridaní nitrilov do roztoku salicylanu sodného sa prejaví zreteľná fluorescencia, hoci pôvodné složky nefluoreskujú.

Význam schopnosti solí organických kyselín zvyšovať rozpustnosť kofeínu a mnohých iných látok sa nedá ešte zhodnotiť. V prírode sa táto rozpúšťacia schopnosť uplatňuje veľmi často, a je isté, že má dôležitú úlohu aj v biológii a v medicíne. Môže sa výhodne použiť aj v laboratóriu a v priemysle, napr. pri rozpúšťaní a čistení látok, ktoré sa už jednoduchým zriadením vodou vylúčia z roztoku vo forme čistých kryštálov.

V teoretickej chémii sa bude môcť táto rozpúšťacia schopnosť často použiť aj pri zisťovaní konštitúcie komplikovaných slúčenín.

K experimentálnej metodike pre zisťovanie vodíkových mostíkov, ako je štúdium infračervených a Ramanových spektier, a pre kryštalické látky aj röntgenoskopický výskum, môžeme ešte uviesť analógiu dialyzačnej metódy Britzingerovej vo forme osmózy trstinovou blanou, ako ju bol vypracoval Stehlík<sup>16</sup>. A konečne i polarografický výskum môže prispieť mnohými poznatkami, lebo ide väčšinou o vodíkové mostíky na oxydoredukčných systémoch.

## S U H R N.

Z experimentálneho štúdia rozpustnosti kofeínu vo vodných roztokoch sodných solí organických kyselín poukázal autor na vplyv jednotlivých složiek v roztoku na mechanizmus rozpúšťania. Zistil, že sa pri tom nevytvorily nijaké stechiometricky definované komplexné slúčeniny, ale nastal iba rovnovážny stav medzi vzniknutými agregátmi, ktorý je závislý na zriadení a povahe jednotlivých složiek, ktoré sú v systéme navzájom pospájané vodíkovými mostíkmi.

*Chemické laboratórium Ústavu pre farmakológiu  
a farmakognoziu Slovenskej univerzity v Bratislave.*

## S U M M A R Y

*Solubility of caffeine in aqueous solutions of sodium salts of organic acids and its dependence on their constitutions.* On hand the experimental study of the solubility of caffeine in aqueous solutions of sodium salts of organic acids the author draws attention to the influence of the individual constituents of the solutions on the mechanism of solubility. He has found that no stoichiometrically definable complex compounds were formed by it; only a chemical equilibrium among the formed aggregates was attained. This equilibrium depends upon the degree of dilution and on the nature of the various constituents which are linked with one another by hydrogen bridges.

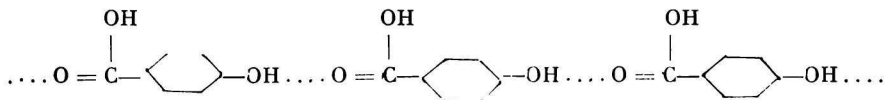
*Chemical laboratory of the Institute of pharmacology  
and pharmacognosis of the Slovak University  
in Bratislava.*

1. **Zipf:** Z. physiol. Chem., **187**, 214 (1936).
2. **Krasnec:** Chem. zvesti, **4**, 105—113 (1948).
3. **Neuberg:** Biochem. Z. **76**, 108, (1916).
4. **Labes:** Arch. exp. Path. Pharm., **158**, 42—44 (1930).
5. **Büsemaker:** Arch. exp. Path. Pharm., **181**, 503—309. (1936).
6. **Schüler:** Arch. exp. Path. Pharm., **105**, 299, (1925).
7. **Paul, Ruprecht:** Arch. Pharmaz., **277**, 105, (1939).
8. **Paul, Rühl:** Arch. Pharmaz., **278**, 299—309. (1940).
9. **Paul, Riedel:** Arch. Pharmaz., **279**, 1—28, (1941).
10. **Nowatke:** Wiadomości Farmaceut., **64**, 502—503, (1938).
11. **Bredig:** Chem. Ztg., **83**, 899, (1900).
12. **Zipf:** Arch. exp. Path. Pharm., **104**, 94, (1926).
13. **Pauling:** The Nature of the Chemical Bond, 2 nd ed., 1940.
14. **Rao, Jatkar:** J. Ind Inst. Sci, 1943, **25 A**, 1—42; British Abstracts, Aug. 1947, **A I**. 240.
15. **Watson:** Modern Theories of Organic Chemistry, 248. (1946).
16. **Stehlik:** Chem. zvesti, **4**, 97—108, (1947).
17. Súbornú literatúru k teoretickej časti viď v referáte **M. Zikmunda:** Chem. zvesti **2**, **119** (1948).

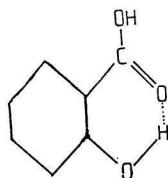
## O polarite vodíkov benzénového jadra v hydroxybenzových kyselinách.

VOJTECH KELLÖ

Kyseliny hydroxybenzoové patria medzi typické látky javiace tzv. *ortho* efekt, spôsobený rôznou tvorbou vodíkových mostíkov. *Kyselina o-hydroxybenzoová (salicylová)* sa nápadne odlišuje od izomérov *meta-* a *para*, lebo kým tieto v kondenzovanom stave tvoria medzimolekulové vodíkové mostíky podľa zjednodušenej schémy:



*kyselina salicylová*<sup>1)</sup> vytvára intramolekulový vodíkový mostík, čím vzniká veľmi stály šesťčlenný chelátový kruh:



Preto je *kyselina salicylová* v kondenzovanom stave omnoho me-