

---

---

## S Ů B O R N Ý R E F E R Á T

---

---

### Solubilizácia organických zlúčenín

L. KRASNEC

*Vedeckovýskumný ústav Farmaceutickej fakulty Univerzity Komenského,  
Bratislava*

Objasnila sa podstata solubilizačných procesov s osobitným zameraním na vodné roztoky. Z teoretického hľadiska možno solubilizačné procesy vysvetliť pôsobením van der Waalsových síl a coulombovských síl. Van der Waalsove sily sa uplatňujú predovšetkým pri solubilizačných procesoch micelárneho typu. Pri uplatňovaní coulombovských síl sa predpokladá vznik donor-akceptorových molekulových komplexov. Dôležitým činiteľom pri solubilizačných procesoch je solvatácia, resp. hydratácia vzniknutých agregátov, resp. komplexov. V oboch prípadoch solubilizačný efekt bude závisieť od priestorového usporiadania molekúl, resp. od hustoty  $\pi$  elektrónov alebo  $n$ -elektrónov. Pri donor-akceptorovom mechanizme solubilizácie aromatických a heterocyklických zlúčenín najčastejšie prichádza do úvahy prípad planárnych komplexov. V prípade molekúl s otvoreným reťazcom sa môžu tvoriť niekoľkoцентриčné komplexy.

Poukázalo sa na teoretický a praktický význam solubilizačných procesov a naznačili sa nové metódy výskumu solubilizácie, ako aj možnosti jej praktického využitia.

Problém solubilizácie málo rozpustných organických zlúčenín do vodných roztokov pomocou solubilizérov je jednou z oblastí praktických požiadaviek v rozličných úsekoch chemického a farmaceutického priemyslu. Je známe veľké množstvo zlúčenín, ktoré takéto vlastnosti majú. Predovšetkým sú to zlúčeniny organické, ale aj mnohé zlúčeniny anorganické. Solubilizácia sa môže uplatňovať aj v iných rozpúšťadlách, avšak nie v takej miere ako vo vode.

Pôvodne M. E. L. McBain [1] vymedzil solubilizáciu len na úzky rozsah zlúčenín, a to najmä na soli vyšších alkánkarboxylových, alkánsulfónových, alkánsírových kyselín, ako aj kvartérnych dusíkatých zlúčenín — soli s jednou dlhoreťazcovou parafínickou zložkou. Naproti tomu P. A. Winsor [2] zaradil do solubilizácie aj hydrotropiu, ktorú zaviedol C. Neuberg [3], a je toho názoru, že nie je potrebné rozlišovať solubilizáciu od hydrotropie. Naproti tomu McBain je opatrnejší a vo svojej monografii upozorňuje, že je potrebné rozlišovať hydrotropiu od solubilizácie, a to z toho dôvodu, že v prípade hydrotropie ide o celý rad odlišných fyzikálochemických vlastností, ktoré sa pri solubilizačných procesoch neprejavujú. Pojem solubilizácie zaviedol Winsor a na rozdiel od hydrotropie širšie vystihuje podstatu vecí.

Výskum teoretickej podstaty solubilizácie a jej praktického využitia nadobúda v posledných rokoch čím ďalej tým väčší význam. Vo všeobecnosti prevláda názor, že solubilizáciu, ako aj hydrotropiu možno vysvetľovať na základe uplatňovania medzi-molekulových síl rozličného druhu. Jestvujú viaceré teórie, ktoré vysvetľujú obidva javy, avšak ani jedna jednoznačne neobjasňuje v celej šírke skutočnú podstatu. Jednou z takýchto teórií je uplatňovanie vodíkových väzieb [4]. I keď táto teória má v mnohých

prípadoch svoje opodstatnenie a experimentálne dôkazy, nedovoľuje vysvetliť solubilizačné procesy v celej šírke.

Pokiaľ ide o podstatu solubilizačných procesov vo vodných roztokoch rozličných derivátov rovnoreťazcových vyšších alkánov, prijateľne ju vysvetľujú McBain a Winsor pomocou micelárnej teórie. Naproti tomu v objašňovaní Nebergovej hydrotropie sa použité teórie značne rozchádzajú. Vysvetlenie pomocou vzniku komplexných zlúčenín sa jednoznačne nepotvrdilo ani meraním rozličných fyzikálnochemických vlastností hydrotropných systémov [5]. V nijakom prípade nemožno na vysvetlenie väčšiny hydrotropných javov použiť micelárnu teóriu. Je podstatný rozdiel napríklad v solubilizácii rozpustnými soľami alkánkarboxylových kyselín a aromatických kyselín [6].

Podstata solubilizácie nepochybne spočíva v uplatňovaní medzimolekulových síl, avšak to nie je ešte rozhodujúci činiteľ. Okrem toho sa musia uplatňovať aj iné faktory, predovšetkým solvatácia (hydratácia) vzniknutých komplexov, resp. agregátov. Podstatná vlastnosť solubilizéra je podľa A. Buzágha a P. A. Winsora [2] taká, že solubilizér musí mať tzv. amfifilné vlastnosti, t. j. hydrofilné a hydrofóbne. Príkladom sú solubilizačné vlastnosti rozličných vo vode rozpustných derivátov vyšších, najmä rovnoreťazcových alkánov. Napríklad v prípade sodných solí vyšších alkánkarboxylových a alkánsulfónových kyselín má funkciu hydrofóbnej zložky parafinický zvyšok a funkciu hydrofilnej zložky karboxylový, resp. sulfónový anión. Podobne je to aj pri soliach aromatických kyselín. Pochopiteľne hydrofilná zložka nemusí mať ionogénny charakter (ako sa domnieval Neberg) a dobré solubilizačné vlastnosti javia aj čiastočné estery viacsýtnych alkoholov s alkánkarboxylovými kyselinami.

Medzimolekulové sily, ktoré sa môžu uplatňovať v solubilizačných procesoch, sú v podstate dvojakého druhu:

- a) van der Waalove kohézne sily,
- b) coulombovské elektrostatické sily.

Vysvetlenie solubilizačných procesov van der Waalovými silami je v podstate jednoduché. Ide o uplatnenie kohéznych síl molekúl, ktoré neobsahujú nijaký atóm s voľným elektrónovým párom, ani  $\pi$  väzby. Tejto podmienke vyhovujú jedine parafinické reťazce, ako aj cykloparafinické skupiny. Nie je napríklad správne pripisovať polyetylénoxidovým reťazcom len van der Waalove sily. V tomto prípade sa môžu okrem van der Waalových síl uplatňovať aj voľné elektrónové páry éterového kyslíka. Veľkosť van der Waalových síl bude závisieť od veľkosti „styčných plôch“, t. j. pri rovnoreťazcových vyšších parafinických reťazcoch budú pochopiteľne väčšie než pri rozvetvených o tom istom počte uhlíkov. Pravda, v prípade nerozvetvených reťazcov budú van der Waalove sily závisieť aj od štatistického rozloženia uhlíkových atómov v reťazci a z toho vyplývajúceho počtu konformačných izomérov. Podľa toho dlhšie parafinické reťazce budú mať tendenciu usporiadať sa v priestore do útvaru s minimálnou energiou a takéto útvary sú zväčša priestorového, guľovitého charakteru. Z tohto dôvodu je aj limitovaná solubilizačná schopnosť čo do súvislosti s počtom uhlíkových atómov parafinického reťazca. Optimálny reťazec sa pohybuje v rozmedzí  $C_8$  až  $C_{16}$ . Naproti tomu možno predpokladať, že veľkosť van der Waalových síl plošných molekúl cykloparafinických systémov bude vyššia než pri otvorených parafinických reťazcoch s rovnakým počtom uhlíkov. Najlepšie to potvrdzuje porovnanie bodov varu. Napríklad cyklohexán má b. v.  $81,4^\circ C$ , avšak bod varu počtom uhlíkov zodpovedajúceho *n*-hexánu je  $69,0^\circ C$  a 1-hexénu je  $63,5^\circ C$ . Obzvlášť veľké van der Waalove sily možno očakávať v mnohoadrových kondenzovaných cykloparafinických systémoch, aké sa vyskytujú napríklad pri steroidných zlúčeninách, ako aj živočných kyselinách a ich derivátoch. V súhlase s týmto javia vo vode rozpustné soli uvedených typov kyselín relatívne vysoké solubilizačné vlastnosti.

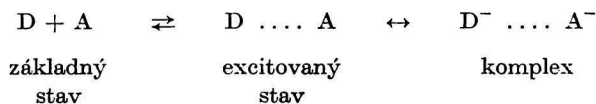
McBainova micelárna teória solubilizačných procesov bola dobre prepracovaná a experimentálne podložená najmä pri rovnoreťazcových vo vode rozpustných derivátoch alkánov. Naproti tomu javí táto teória určité medzery pri cykloparafinických zlúčeninách, ako aj pri zlúčeninách s veľkým počtom uhlíkov v reťazci. Pri týchto nemožno McBainovu micelárnu teóriu dôsledne uplatňovať, čo je pochopiteľné, pretože rozhodujúcim činiteľom je stabilita vzniknutých micíel, ktorá nepochybne súvisí s ich štruktúrou. Táto podľa uvedených záverov závisí od počtu uhlíkov atómov v reťazci, ako aj od jeho rozvetvenia. Prejavuje sa to okrem iného v rozdielnych solubilizačných vlastnostiach a v povrchovej aktivite vo vode rozpustných vyšších derivátov  $n$ -alkánov s väčším počtom atómov uhlíka než  $C_{18}$ . Podľa McBaina uplatňujú sa pri derivátoch alkánov so stredným počtom uhlíkov prevažne lamelové micely, ktoré sa však postupným narašťaním reťazca v dôsledku tendencií vytvárať guľovité útvary narušujú, čím sa znižuje ich celková stabilita. Pri kondenzovaných cykloparafinických vo vode rozpustných derivátoch predpokladáme vznik agregátov ako plošných útvarov, pri ktorých pochopiteľne van der Waalsove sily sú vyššie a stabilita takto vzniknutých „plošných micíel“ sa v porovnaní s lamelovými micelami podstatne zvýši. V dôsledku toho tvoria dokonca mnohé steroidné látky, ako aj vyššie kondenzované cykloparafinické zlúčeniny stechiometricky definované „molekulové komplexy“. Takéto molekulové zlúčeniny sú známe viaceré.

Dôležitým javom pri solubilizácii micelárneho typu je existencia tzv. kritickej micelárnej koncentrácie [1, 2], pri ktorej sa vytvára prvá micela. Až po dosiahnutí tejto koncentrácie začína sa uplatňovať solubilizačný efekt. V prípade hydrotropie, ktorú opísal Neuberg, takáto kritická koncentrácia sa neprejavuje [6]. Tvorba micíel má za následok okrem iného zmeny povrchového napätia a je známe, že solubilizéry micelárneho typu javia značnú povrchovú aktivitu, a to bez ohľadu, či ide o solubilizéry ionogénne alebo neionogénne. Naproti tomu zlúčeniny s hydrotropnými vlastnosťami vo väčšine prípadov nejavia povrchovú aktivitu alebo len v minimálnej miere.

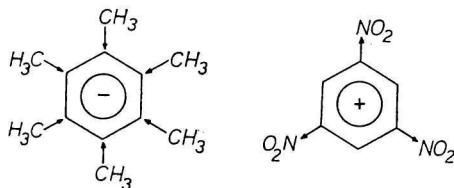
Celkove sú však van der Waalsove sily v porovnaní s coulombovskými silami nižšie, čo sa okrem iného prejavuje aj v solubilizačnom efekte.

Solubilizačné procesy vyvolané coulombovskými silami možno objasniť predovšetkým tvorbou elektrónových donor-akceptorových (EDA) molekulových komplexov; do tohto druhu solubilizácie možno zaradiť väčšinu zlúčenín javiacich hydrotrópne vlastnosti. Exaktné interpretovanie donor-akceptorovej teórie pri vysvetľovaní solubilizačných procesov je sťažené zložitými pomermi, aké sú vo vodných roztokoch a vo všeobecnosti v silne polárnom prostredí. Pokiaľ ide o tvorenie donor-akceptorových molekulových komplexov medzi organickými zlúčeninami v nepolárnych rozpúšťadlách, podmienky sú jednoduchšie a podstata je pomerne dobre teoreticky prepracovaná. Pomery sa však skomplikujú v silne polárnom prostredí, akým je obzvlášť voda, keďže dochádza k vzájomnému pôsobeniu nielen zložiek donora a akceptora, ale aj rozpúšťadla medzi týmito, ako aj vzniknutým komplexom. Teóriu tvorby molekulových komplexov donor-akceptorového typu formulovali a na exaktný základ postavili R. S. Mulliken [7] a G. Briegleb [8].

Krajný prípad donor-akceptorového systému, pri ktorom prebieha prevod elektrónu z donora na akceptor, prichádza v prípade organických molekulových komplexov zriedkakedy do úvahy. Väčšinou ide o vzájomnú polarizáciu bez výmeny elektrónov, pričom dochádza k rozdeleniu náboja:



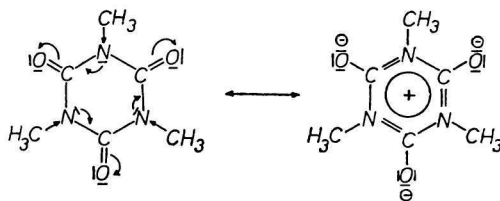
Takéto rozdelenie náboja umožňuje medzimolekulová mezoméria, pri ktorej dochádza k posunu voľných alebo pohyblivých elektrónových párov a tým aj k zmene rozloženia elektrónovej hustoty jednotlivých zložiek. V základnom stave obidvoch zložiek prevláda „nepolárna štruktúra“. Uvedenému spôsobu tvorenia novej väzby zodpovedá veľké množstvo organických molekulových komplexov. Väzbová energia je však niekoľko málo kcal/mol. Medzimolekulové vzdialenosti sú pomerne veľké a pohybujú sa v rozmedzí 2,8—3,5 Å. Donormi v týchto komplexoch s medzimolekulovou mezomériou sú napríklad aromatické i nenasýtené alifatické uhľovodíky, ako aj celý rad ich derivátov so substituentmi s +I alebo +M efektom. Do tejto skupiny zlúčenín možno zaradiť aj zlúčeniny s atómami s voľnými elektrónovými párami, ako sú étery, alkoholy, amíny atď. Medzi akceptory v komplexoch s medzimolekulovou mezomériou patria napríklad chinóny, halogénchinóny, kyánsubstituované chinóny (obzvlášť tetrakyanobenzochinón), tetrakvanoetylén a iné kyánové zlúčeniny, nitrozlúčeniny, najmä aromatické, ale aj alifatické, ako je napríklad *s*-trinitrobenzén, kyselina pikrová, tetranitrometán, ďalej anhydridy dvojsýtnych aromatických a nenasýtených alifatických kyselín, obzvlášť dianhydrid kyseliny chinóntetrakarbónovej. Do tejto skupiny komplexov patrí aj známy chinhydrón, ďalej molekulové zlúčeniny aromatických polynitrozlúčenín s aromatickými uhľovodíkmi. Takýmto príkladom je molekulový komplex *s*-trinitrobenzénu s hexametylbenzénom:



Charakteristickým pre donor-akceptorové komplexy zložené z aromatických zložiek je ich plošný charakter, pričom roviny jednotlivých zložiek sú navzájom paralelné (orientácia plocha k ploche). Ako donory, resp. akceptory vystupujú aj heterocyklické zlúčeniny. Osobitnú skupinu akceptorov tvoria *N*-metylované amidy, cyklické ureidy, medzi ktoré patria aj mnohé purínové deriváty, predovšetkým *N*-metylované xantíny. Tieto vystupujú potom ako akceptory v dôsledku polarizácie karbonylovej skupiny umožnenej +I efektom metylovej skupiny:



Táto vlastnosť sa prejavuje obzvlášť pri cyklických ureidoch, kde sa takto umožňuje vznik plošných molekulových komplexov podobne ako pri aromatických zlúčeninách. Takýmto príkladom je cyklický trimér metylizokyanátu:



Pri tvorbe molekulových komplexov sa uplatňujú predovšetkým pohyblivé elektróny v násobných väzbách, ďalej voľné elektrónové páry ( $n$ ), ako aj elektróny v silne polárnych  $\sigma$  väzbách. Tým môžu vznikáť tieto druhy väzieb [8]:

- $\pi$ - $\pi$  väzba, napríklad naftalén—*s*-trinitrobenzén,
- $n$ - $\pi$  väzba, napríklad dietyléter—tetrakynoetylén,
- $\sigma$ - $\pi$  väzba, napríklad cyklohexán—tetrakynoetylén,
- $\pi$ - $\sigma$  väzba, napríklad aromatické uhlovodíky a jód,
- $n$ - $\sigma$  väzba, napríklad terciárne amíny a dusíkaté heterocykly a jód,
- $\sigma$ - $\sigma$  väzba, napríklad cyklohexán—jód.

Z teoretického hľadiska možno si interakciu zlúčenín s uvedenými druhmi väzieb vysvetliť aj uplatňovaním elektrónového potenciálu väzby [9—11], pričom do úvahy prichádzajú tieto možnosti:

1. coulombovská interakcia zlúčenín s rozdielnym elektrónovým potenciálom väzieb bez narušenia orbitálneho systému molekuly;
2. interakcia s narušením orbitálneho systému. Do úvahy prichádza zväčša v systéme  $\pi$  väzieb, ako aj voľných elektrónových párov. Tento typ molekulových komplexov je najčastejší;
3. interakcia, pri ktorej dochádza k presunu elektrónu za vzniku molekulových komplexov iónového charakteru (napríklad *N,N'*-tetrametyl-*p*-fenyléndiamín—chlóranyl, pyridín—jód a pod.).

Pochopiteľne hustota elektrónov v excitovaných stavoch komplexov bude závisieť od polarizovateľnosti uvedených väzieb, ako aj od posunu  $\pi$  elektrónov a  $n$ -elektrónov, vyvolaného indukčným alebo mezomérnym efektom. Pokiaľ ide o  $\pi$  donory, resp.  $\pi$  akceptory, osobitnú skupinu tvoria aromatické systémy, kde je umožnený vznik molekulového komplexu mezomérnou stabilizáciou, pričom rozmiestenie náboja nie je lokalizované na niektorý z atómov, ale je rozložené po celej molekule, resp. ploche molekuly. Vznikajú tak pomerne pevné plošné komplexy a ich konfiguráciu si predstavujeme tak, že donor a akceptor sú vo vzájomnej paralelnej polohe.

Osobitné teoretické úvahy vyžadujú molekulové komplexy heterocyklických zlúčenín, najmä dusíkatých, ale aj iných s aromatickým charakterom. V podstate ide o teoretické objasnenie donorového charakteru voľných elektrónových párov heteroatómu, zapojených do konjugácie  $\pi$  väzieb. V literatúre nachádzame údaje, kde sa donorový charakter pripisuje len voľným elektrónovým párom heteroatómu bez ohľadu na prítomnosť systému  $\pi$  väzieb. Takáto interpretácia nie je dostatočne zdôvodnená a podľa najnovších experimentálnych údajov dochádza pri vytvorení molekulových komplexov k zapojeniu celého elektrónového systému molekuly, t. j. voľných elektrónových párov heteroatómu, ako aj  $\pi$  elektrónov ostatných väzieb.

Medzi akceptory z radu heterocyklických zlúčenín treba zaradiť aj cyklické ureidy a niektoré deriváty purínu, najmä *N*-metylované xantíny. Pri týchto poznáme viacero

komplexov s aromatickými uhľovodíkmi a ich derivátmi, z ktorých sa napríklad komplex pyrénu s tetrametylderivátom kyseliny močovej aj kryštalograficky podrobne preštudoval [12].

Okrem už známych molekulových komplexov derivátov purínu sa v poslednom čase pripravili molekulové komplexy jednoduchších cyklických *N*-metylovaných ureidov. Napríklad komplex kyseliny 1,3-dimetylbarbiturovej s benzénom možno ľahko pripraviť jednoduchým pretrepávaním koncentrovanejšieho vodného roztoku kyseliny s benzénom. Vznikne kryštalický produkt, ktorého zloženie zodpovedá pomeru 1 : 1 [13]. Ďalej sa opisali viaceré komplexy 1,4-dimetyldiketopiperazínu s niektorými aromatickými zlúčeninami [14]. Pokiaľ ide o teoretické objasnenie akceptorového charakteru v *N*-metylovaných cyklických ureidoch a v obdobných zlúčeninách, zostáva táto problematika ešte nedoriešená.\*

Podľa najnovších spektrofotometrických štúdií, ako aj meraní elektrickej vodivosti tuhých komplexov niektorých derivátov purínu a cyklických ureidov treba tieto a obdobné zlúčeniny považovať za akceptory. Ich väzbová energia bude nižšia a približne na rovnakej úrovni, zodpovedajúcej prechodu  $n \rightarrow \pi^*$ . Z toho možno usudzovať, že väzbová energia týchto komplexov bude malá a okrem toho bude veľmi závisieť od polarizability rozpúšťadla.

Vo všeobecnosti väzbová energia organických molekulových komplexov je nízka a dosahuje najväčšie hodnoty pri komplexoch s predpokladaným iónovým charakterom, ako je napríklad komplex trimetylamín—jódom, kde dosahuje až 12,2 kcal/mol. Aj vzdialenosť v týchto prípadoch je menšia než pri ostatných komplexoch. Z teoretického hľadiska sú čo do povahy ešte sporné komplexy niektorých steroidných zlúčenín, obzvlášť kyselín s aromatickými uhľovodíkmi, ako aj komplexy najmä kondenzovaných cykloparafínov s aromatickými uhľovodíkmi. Z hľadiska možnej donor-akceptorovej interakcie treba tieto komplexy zaradiť do prvého prípadu, kde sa uplatňujú iba rozdielne hodnoty elektrónových potenciálov  $\sigma-\pi$  väzby bez porušenia orbitálneho systému molekúl.

Donor-akceptorová teória organických molekulových komplexov sa overovala rozličnými experimentálnymi metódami. Predovšetkým je to štúdium absorpčných spektier, kde dochádza k posunu maxím prislúchajúcich  $\pi$  elektrónom alebo  $n$ -elektrónom, a to v dôsledku posunu, resp. polarizácie  $\pi$  väzieb. Z rozdielu kmitočtov možno zo známych teoretických vzťahov vypočítať energiu potrebnú na prenos náboja („charge transfer“, skrátene „CT“) z normálneho stavu cez excitovaný až do väzbového stavu. Odtiaľ pochádza aj ďalší názov pre molekulové komplexy, a to „charge transfer“ komplexy. Z posunov maxím v oblasti elektrónových spektier je možné na základe známych matematických vzťahov kvantovej chémie vypočítať pri donoroch ionizačný potenciál, pri akceptoroch elektrónovú afinitu. Na výpočty možno najvýhodnejšie používať zjednodušenú metódu LCMO [16]. Na základe ionizačných potenciálov, resp. elektrónovej afinity možno určiť silu donora, resp. akceptora. Pokiaľ ide o absolútne posúdenie sily donora alebo akceptora na základe uvedených kritérií, neplatia tieto ako absolútne hodnoty a možno v oblasti napríklad donorov rozlišovať slabšie a silnejšie, ktoré však navzájom môžu pôsobiť jeden ako akceptor, druhý ako donor. To isté platí aj pre akceptory. Pochopiteľne sila donora alebo akceptora napríklad aromatického systému bude ovplyvňovaná substituentmi. Donorový charakter zosilňujú vo všeobecnosti substituenty s  $+I$  alebo  $+M$  efektom, naopak akceptorový charakter zosilňujú substituenty s  $-I$  alebo  $-M$  efektom.

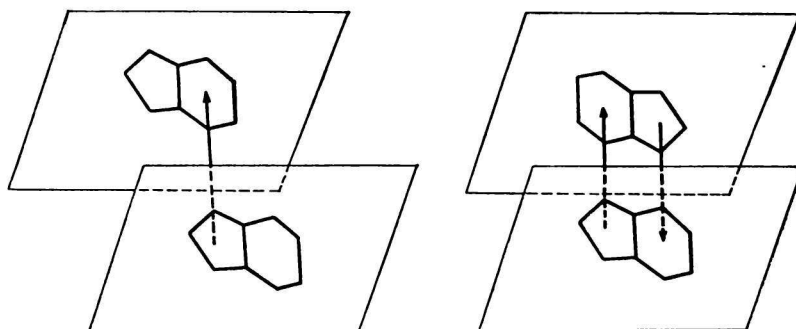
\* Je pozoruhodné, že hoci je známe veľké množstvo týchto komplexov, neuvádza ich ani jedna z monografií, zaoberajúcich sa organickými molekulovými komplexmi [8, 15].

Posuny možno pozorovať aj v oblasti infračervených spektier, najmä v oblasti prislúchajúcej valenčným vibráciám. Napríklad v prípade komplexov *N*-metylovaných cyklických ureidov pozorovať malé posuny vibrácií, prislúchajúcich skupine N—CH<sub>3</sub>, ako aj skupine CO. Tento posun veľmi závisí od druhu rozpúšťadla. V chloride uhličitom nie je prakticky nijaký posun, naproti tomu v chloroforme sú posuny podstatne vyššie [13]. Pomerne málo je prepracovaná oblasť použitia vysokofrekvenčných spektier (NMR a EPR), hoci sú teoretické predpoklady použiteľnosti týchto metód. Iným dôkazom je meranie dipólových momentov. Napríklad v prípade *s*-trinitrobenzénu je dipólový moment v chloride uhličitom nulový, avšak v benzéne má v dôsledku polarizácie hodnotu 0,79 *D* [17, 18]. V iných prípadoch, obzvlášť v komplexoch iónového charakteru dosahujú dipólové momenty ešte vyššie hodnoty. Pokiaľ ide o vzájomnú konfiguráciu aromatického donora a akceptora, smer dipólu je kolmý na roviny obidvoch zložiek. Metóda sledovania dipólových momentov je však náročná čo do presnosti a citlivosti použitého meracieho prístroja. Okrem týchto metód, ktoré sú základom štúdia molekulových komplexov, veľmi výhodnou je metóda merania elektrickej vodivosti komplexov v tuhom stave, ktorá v mnohých prípadoch jasne potvrdzuje donor-akceptorový charakter zložiek komplexov. Napríklad v prípade cyklických ureidov, resp. metylovaných xantínov sa v poslednom čase merala elektrická vodivosť roztavených zmesí s vyššími kondenzovanými aromatickými uhľovodíkmi metódou lisovaných tabliet, pričom sa zistil vzrast vodivosti rádovo až o 10<sup>4</sup> vyšší v porovnaní s vodivosťou pôvodných zložiek [19]. Existenciu a povahu molekulových komplexov možno overiť viacerými ďalšími experimentálnymi metódami menej podstatného charakteru.

Medzi potvrdenia teórie tvorby molekulových komplexov v roztoku patria aj solubilizačné procesy. Podstata solubilizačných procesov je v prípade zlúčenín donor-akceptorového charakteru jednoduchá a je len potrebné, aby jedna zložka ako solubilizér obsahovala hydrofilnú skupinu s dostatočnou solvatačnou (hydratačnou) schopnosťou. Takouto skupinou je pochopiteľne karboxylový alebo sulfónový anión a kvartérny amóniový kation. V tomto prípade ide o solubilizačné vlastnosti solí uvedených zlúčenín. Hydrofilnou zložkou môžu byť aj neutrálne skupiny, ako sú zvyšky viacsýtnych alkoholov viazaných étericky alebo estericky. V takomto prípade ide o donor-akceptorové solubilizéry neionogénneho charakteru.

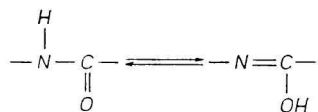
Osobitnú skupinu solubilizérov tvoria vo vode rozpustné heterocyklické zlúčeniny, ktoré môžu vystupovať ako akceptory i ako donory. Napríklad jednoduché vo vode rozpustné základné dusíkaté heterocykly, ako je pyrazol, imidazol, pyrazín, pyrimidín, pyridazín a ich kondenzované vo vode rozpustné deriváty, ďalej alkylsubstituované deriváty, javia vo všeobecnosti významné solubilizačné vlastnosti voči mnohým zlúčeninám akceptorového charakteru, najmä aromatickým, ako aj voči metylovaným xantínom, pričom vystupujú ako pomerne silné donory [13]. Osobitnú pozornosť zasluhujú solubilizačné vlastnosti vo vode rozpustných derivátov metylovaných xantínov voči aromatickým zlúčeninám, ktoré boli predmetom rozsiahlych štúdií [4, 6]. Tieto vystupujú ako akceptory, pričom vznikajú komplexy s vysokou solvatačnou (hydratačnou) schopnosťou. Túto treba pripisovať predovšetkým skupine CO polarizovanej vzniknutým komplexom. Táto solvatacia (hydratácia) nepochybne zvyšuje aj stabilitu vzniknutého komplexu. V prípade kofeínu treba pripísať solvatačnú schopnosť okrem skupiny CO aj imidazolovému zvyšku, ktorý je však donorového charakteru. Táto vlastnosť, že v molekule kofeínu je časť akceptorového charakteru, prislúchajúca pyrimidínovému kruhu, a časť donorová, prislúchajúca imidazolovému kruhu, vysvetľuje sa aj asociáciou molekúl kofeínu (obr. 1).

Osobitnú pozornosť zasluhujú solubilizačné vlastnosti tetrametylderivátu kyseliny



Obr. 1.

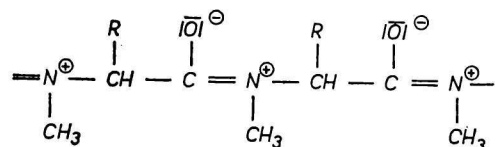
močovej voči aromatickým zlúčeninám, vrátane uhľovodíkov [20]. V niektorých prípadoch sa dosahuje až 500 násobná rozpustnosť aromatických uhľovodíkov v porovnaní s ich rozpustnosťou vo vode. Solubilizačné schopnosti nemetylovaných xantínových derivátov, resp. ureidov sú podstatne nižšie, čo si vysvetľujeme vznikom tautomérskej formy:



Znižuje sa tým akceptorový charakter, ako aj hydratačná schopnosť a umožňuje sa vznik mezohydrických foriem [21], resp. asociácia molekuly cez vodíkové väzby. Je všeobecne známe, že tieto zlúčeniny sú okrem iného vo vode veľmi málo rozpustné a javia skôr donorový charakter než akceptorový.

Pokiaľ ide o *N*-alkylderiváty cyklických ureidov s vyššími objemnými alkylmi, možno predpokladať zníženie solubilizačných vlastností v dôsledku sterickej zábrany vzniku molekulového komplexu.

Solubilizačné vlastnosti možno však predpokladať aj pri lineárnych *N*-metylovaných polypeptidoch, polyamidoch, ako aj pri lineárnych polyméroch alkylizokyanátov. Napríklad pri *N*-metylovaných polypeptidoch možno predpokladať obdobne vznik akceptorových centier na dusíku za súčasnej hydratácie karbonylového kyslíka:



Žiaľ, tieto zlúčeniny sú preparatívne veľmi ťažko prístupné, v dôsledku čoho nedovoľujú bližšie študovať solubilizačné vlastnosti. Solubilizačné vlastnosti možno predpokladať najmä voči aromatickým zlúčeninám.



Solubilizačný účinok solubilizéra so zložkou donora alebo akceptora bude závisieť predovšetkým od väzbovej energie vzniknutého molekulového komplexu. Pochopiteľne sila donora alebo akceptora napríklad aromatického systému bude ovplyvňovaná substituentom. Donorový charakter zosilňujú vo všeobecnosti substituenty s  $+I$  alebo  $+M$  efektom, naopak akceptorový charakter zosilňujú substituenty s  $-I$  alebo  $-M$  efektom. Pri substituentoch je dôležitý ďalší činiteľ, a to koplanarita rovín aromatického kruhu s rovinou substituenta. V prípade, že nie sú vo vzájomnej koplanárnej polohe, sťažuje táto okolnosť vznik molekulového komplexu, resp. ovplyvňuje jeho stabilitu. Príkladom sú rozdielne stability komplexov *o*-dinitrobenzénu a *p*-dinitrobenzénu. V prípade *p*-derivátu je stabilita komplexov podstatne vyššia než pri *o*-deriváte. Veľmi markantne sa táto skutočnosť prejavuje aj na solubilizačných vlastnostiach solí *o*-substituovaných derivátov kyseliny benzoovej [4], pričom soli kyselín so substituentmi, ktoré objemom narúšajú koplanaritu, ako sú  $OCH_3$ ,  $NO_2$ , halogény,  $COO^-$ ,  $NH_3^+$  a iné, javia podstatne nižšie solubilizačné vlastnosti, než je to pri obdobných derivátoch v *p*-polohe. V prípadoch, že substituent v *o*-polohe môže vytvárať chelátový kruh cez vodíkovú väzbu, je tento chelátový kruh koplanárny a zvyšuje tak solubilizačnú schopnosť. Takýmto príkladom sú výborné solubilizačné vlastnosti vo vode rozpustných solí kyseliny salicylovej, kyslých solí kyseliny ftaľovej, solí kyseliny *o*-aminobenzoovej a pod.

V nemalej miere solubilizačný účinok bude závisieť od solvatačnej, resp. hydratačnej schopnosti vzniknutého molekulového komplexu. V prípade, že ide o soli či už kyselín alebo zásad, hydratačná schopnosť je dostatočne veľká a sú známe dobré solubilizačné vlastnosti solí aromatických kyselín, ako aj zásad. Pokiaľ ide o hydrofilné neutrálne skupiny, napríklad zvyšky viacsýtnych alkoholov, vyznačujú sa tieto obvykle menšími hydratačnými schopnosťami a v dôsledku toho aj solubilizačné vlastnosti bývajú o niečo nižšie než pri soliach. Typickým príkladom takéhoto druhu je znížená solubilizačná vlastnosť vo vode rozpustných cukorných esterov kyseliny salicylovej v porovnaní s jej sodnou soľou. Veľmi dobré solvatačné schopnosti má aj *N*-oxidová skupina terciárnych amínov, prípadne dusíkatých heterocyklov. Napríklad *N*-oxid chinolínu javí v 0,5 M roztoku voči kofeínu rovnaké solubilizačné účinky ako salicylan sodný o tej istej koncentrácii. Veľmi výhodná je aj celková solvatacia niektorých zložiek v dôsledku polarizácie iných atómov alebo skupín, najmä vodíka a kyslíka, ktoré môžu potom vytvárať vodíkové väzby. Tieto väzby možno predpokladať aj na samotných aromatických systémoch. Iným príkladom je hydratacia *N*-alkylovaných ureidov na karbonylovom kyslíku. Pri týchto má hydratacia i ďalší vplyv, a to na stabilitu komplexu, ktorú zvyšuje. V súvislosti s vplyvom polarizácie základného rozpúšťadla na solubilizačné, resp. hydratačné vlastnosti vynára sa i otázka solubilizácie v nevodných rozpúšťadlách. Takýchto prípadov je známych viac. Napríklad antracén je v chloroforme pomerne málo rozpustný; jeho rozpustnosť sa podstatne zvýši po pridaní benzochinónu, s ktorým tvorí komplex.

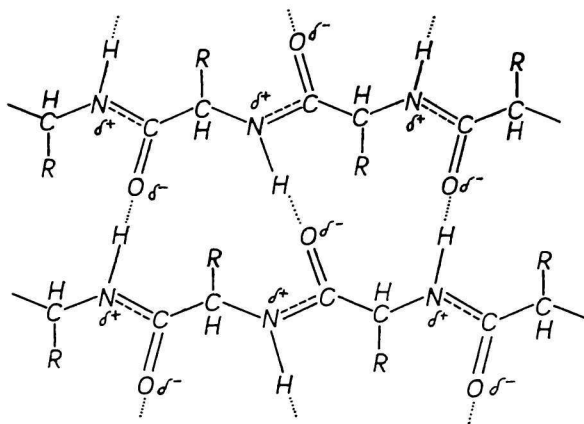
Mechanizmus samotnej solubilizácie je v podstate jednoduchý. Pri solubilizačných procesoch vznikajú z niektorej vo vode nerozpustnej zložky rozpustné komplexy, ktorých zloženie však závisí nielen od povahy zložiek komplexu, ale aj od povahy rozpúšťadla. Podľa G. Briegleba [8] v silne polárnom prostredí vznikajú prevažne komplexy bez určitého stechiometrického zloženia, ktoré sa nazývajú kontaktnými alebo aj štatistickými komplexmi. Takýto druh komplexov nemá presné stechiometrické zloženie a možno ich predpokladať vo väčšine solubilizovaných sústav, najmä vo vode. V mnohých prípadoch však možno dokázať vznik stechiometrických komplexov, napríklad v prípade solubilizácie benzochinónu vo vodných roztokoch sodných solí niektorých

aromatických kyselín [6]. V roztokoch sodnej soli kyseliny salicylovej a kyseliny benzoovej sa spektrofotometricky dokázali komplexy v pomere 1 : 1, pri sodných soliach kyseliny  $\alpha$ -naftalénsulfónovej komplexy v pomere 2 : 3 [13]. Podobne možno vznik komplexov určitého stechiometrického zloženia pozorovať aj pri solubilizácii metylovaných xantínov vo vodných roztokoch viacsýtnych fenolov, ktoré vo všeobecnosti prejavujú voči týmto látkam vynikajúce solubilizačné vlastnosti. Napríklad v prípade kofeínu a rezorcínolu je dokonca možné pripraviť pevný komplex o molárnom zložení 1 : 1.

Na základe uvedených záverov možno solubilizéry rozdeliť na solubilizéry micelárneho a donor-akceptorového typu. Osobitné postavenie v tejto skupine majú solubilizéry s možnosťou vytvárať vodíkové väzby. Typickým príkladom takýchto solubilizérov sú viacsýtny fenoly. Pochopiteľne možno pripraviť solubilizéry, ktoré majú kombinované vlastnosti, napríklad micelárneho typu a donor-akceptorového typu na jednej molekule.

Z celkového hodnotenia teoretických záverov vyplýva, že možno takmer každú organickú zlúčeninu solubilizovať do vodného roztoku vhodným solubilizérom, a to bez ohľadu na to, či ide o látky tuhé, kvapalné alebo plyné. Solubilizované sústavy vytvárané molekulovými komplexmi majú viaceré fyzikálnochemické vlastnosti, ktoré sa však v mnohých prípadoch prejavujú len v nepatrnej miere a možno ich overiť a dokázať iba presným meraním. Mnohé z fyzikálnochemických vlastností sú odlišné od vlastností solubilizačných sústav micelárneho typu. Vznik komplexov má do určitej miery vplyv na vodivosť, dielektrickú konštantu, absorpciu v oblasti elektrónových spektier, ďalej na refrakciu, optickú otáčavosť a najmä na disperziu v prípade solubilizácie opticky aktívnych látok. Molekulové komplexy možno dokázať aj meraním osmotického tlaku, molekulových váh rozličnými metódami a pod. Molekulové komplexy v roztoku sú pochopiteľne disociované a na základe uvedených meraní možno dokázať, že ide o komplexy určitého stechiometrického zloženia alebo o tzv. štatistické komplexy. Disociáciu komplexu je možné dokázať aj pomocou rozdeľovania medzi nemiešateľné rozpúšťadlá a zo závislosti rozdeľovacích koeficientov od koncentrácie solubilizéra možno vypočítať konštanty stability a zo závislosti od teploty aj termodynamické konštanty. Napokon jednoduché stanovenie rozpustnosti solubilizovanej látky v roztoku solubilizéra, inak na prvý pohľad pre fyzikálnochemické posúdenie solubilizovaných sústav bezvýznamné, je dôležité z toho dôvodu, že podľa rozpustnosti posudzujeme nielen solubilizačný účinok, ale aj veľkosť medzimolekulových síl a stupeň solvatacie (hydratácie). Dokonca v prípade veľmi zriedených roztokov solubilizovaných sústav možno zo závislosti rozpustnosti od koncentrácie solubilizéra vypočítať aj konštanty stability.

Solubilizácia je všeobecný jav. Bezpochyby majú solubilizačné procesy v biochemických pochodoch neobvyčajne veľký význam. Je známe, že tieto sa odohrávajú výlučne vo vodnom prostredí, pričom často ide o transport a pôsobenie zlúčenín vo vode nerozpustných látok v organizme práve v dôsledku solubilizácie. Takisto v mechanizme účinku vo vode nerozpustných liečiv hrá solubilizácia veľkú úlohu. Predpokladá sa, že jedným z mnohých solubilizérov v organizme sú aj kolloidné sústavy, najmä bielkovinového charakteru, predovšetkým však nukleoproteidy. Ako komplexotvorné centrá na bielkovinách prichádzajú do úvahy väzby  $\text{—NH—CO—}$ , pričom pri uplatňovaní vodíkových väzieb môžu na dusíku utvoriť *n*-akceptorové centrá:



Tieto centrá sú vhodné pre zlúčeniny donorového charakteru. Okrem toho heterocyklické dusíkaté zložky nukleoproteidov treba takisto považovať za centrá tvorby komplexov. Pochopiteľne v organizme, najmä pri transporte tukov a v tukovom metabolizme môže prebiehať aj solubilizácia micelárneho typu. Solubilizračné procesy majú však dôležitú úlohu nielen pri transporte, ale aj pri aktivácii, resp. dezaktivácii reakčných centier v biochemických reakciách, a to tým, že tvorba molekulových komplexov súčasne spojená so solubilizáciou hrá dôležitú úlohu pri aktivácii reakčných centier, najmä pri prenose elektrónov. Napríklad v súvislosti so solubilizračným účinkom niektorých dusíkatých zložiek nukleových kyselín (deriváty pyrimidínu a purínu) voči aromatickým uhľovodíkom sa dokonca vyslovila teória, že kancerogenita mnohých aromatických uhľovodíkov a vo všeobecnosti aromatických zlúčenín je umožnená práve ich transportom pomocou solubilizácie [22]. Okrem toho je známe, že i mnohé steroidné zlúčeniny, vrátane kyselín, tvoria komplexy s aromatickými uhľovodíkmi a tieto komplexy môžu byť takisto solubilizračnými procesmi transportované na miesta reakcie. Je prekvapujúce, že práve v oblasti biochémie a farmakobiochémie sa dosiaľ len malá pozornosť venovala solubilizračným procesom v organizme.\*

Solubilizáciu možno prakticky využívať v mnohých úsekoch [23]. Nové možnosti použitia solubilizračov možno očakávať napríklad pri extrakcii kvapalných systémov, pričom ich výhodou je, že rozdeľovacie koeficienty možno upravovať voľbou vhodného solubilizračera, ako aj úpravou jeho koncentrácie, čo je výhodné najmä pri oddeľovaní niekoľkých zložiek [24]. Podstatu solubilizračných vlastností niektorých látok za tvorby komplexov možno využiť aj v chromatografii, napríklad v papierovej alebo aj v chromatografii na tenkých vrstvách, prípadne i na stĺpcovej chromatografii, pričom vhodnou úpravou techniky, t. j. voľbou nosiča rozpúšťadiel možno dosiahnuť také efekty, ktoré pri normálnom postupe nie sú možné. Takýmto spôsobom možno oddeliť látky, ktoré sa dosiaľ bežnými chromatografickými metódami nepodarilo. Typickým príkladom

\* Treba však rozlišovať dva druhy solubilizácie v organizme, a to chemosolubilizáciu, pri ktorej si organizmus vytvorí metabolickými procesmi zo základnej nerozpustnej zlúčeniny vo vode rozpustné zlúčeniny, a fyzikálnochemickú solubilizáciu, vyvolanú medzimolekulovými silami, pri ktorej pochopiteľne nedochádza k podstatným chemickým zmenám.

je napríklad oddelenie kofeínu od 8-metylkofeínu [25]. Veľmi výhodnou je táto metóda obzvlášť pre zmesi zlúčenín izolovaných z prírodného materiálu.

Solubilizačné procesy a solubilizéry možno rozsiahle využiť vo farmaceutickej praxi. Okrem solubilizácie možno solubilizéry použiť aj ako fyzikálnochemické stabilizátory disperzných sústav i ako chemické stabilizátory (antioxidanty). Podstata chemickej stabilizácie, najmä zamedzenie autooxidačných procesov vyplýva z povahy solubilizérov akceptorového typu, ktoré svojím pôsobením ovplyvňujú pri druhej zložke, t. j. donore, hustotu pohyblivých elektrónov tým, že ju znižujú, čím dochádza k zmene aj oxidačno-redukčného potenciálu. Okrem toho pôsobí nepochybne i sterický faktor. Vo farmaceutickej praxi možno solubilizéry využiť aj v kombinácii liečiv, najmä v injekčnej forme, pričom jedna zložka liečiva pôsobí ako solubilizér, ktorý solubilizuje druhé, vo vode málo rozpustné liečivo.

Ďalšie možnosti praktického využitia solubilizácie a jej podstaty vyplynú predovšetkým z podrobnejšieho teoretického objasnenia a experimentálneho overenia celej problematiky.

## СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Л. Краснец

Научно-исследовательский институт Фармацевтического факультета Университета им. Коменского, Братислава

Была объяснена основа процессов солюбилизации с ориентацией на водные растворы. С теоретической точки зрения можно объяснить процессы солюбилизации действием: а) ван-дер-ваальсовых, б) кулоновых сил. Ван-дер-ваальсовые силы проявляются, особенно, при процессах солюбилизации мицелярного типа. При действии сил Кулона предполагается образование донор-акцепторных молекулярных комплексов. Важным фактором при процессах солюбилизации является сольватация или гидратация образующихся агрегатов или комплексов. В обоих случаях эффект солюбилизации будет зависеть от пространственного распределения молекул или от плотности  $\pi$ - или  $n$ -электронов. При донор-акцепторном механизме солюбилизации ароматических и гетероциклических соединений надо чаще всего считаться со случаем планарных комплексов. У молекул с открытой цепью могут образоваться комплексы с несколькими центрами. В работе были отмечены теоретические и практические значения солюбилизации. Были указаны новые пути исследования солюбилизации, а также возможности ей практического применения.

*Preložil M. Fedoroňko*

## SOLUBILISATION ORGANISCHER VERBINDUNGEN

L. Krasnec

Wissenschaftliches Forschungsinstitut der Pharmazeutischen Fakultät  
an der Komenský-Universität, Bratislava

Es wurde das Wesen von Solubilisationsprozessen unter besonderer Einstellung auf wässrige Lösungen erläutert. Vom theoretischen Gesichtspunkt gesehen kann man die Solubilisationsprozesse durch das Wirksamwerden folgender Kräfte deuten: а) durch

van der Waalsche Kräfte, b) durch Coulombsche Kräfte. Die van der Waalschen Kräfte kommen hauptsächlich bei Solubilisationsprozessen mizellaren Typus zur Geltung. Bei Betätigung Coulombscher Kräfte wird die Entstehung von Donator-Akzeptor-Molekülkomplexen angenommen. Ein wichtiger Faktor bei Solubilisationsprozessen ist die Solvatation, resp. Hydratation der entstandenen Aggregate, resp. Komplexe. In beiden Fällen wird der Solubilisierungseffekt von der räumlichen Anordnung der Moleküle, resp. von der  $\pi$ - oder  $n$ -Elektronendichte abhängig sein. Beim Donator-Akzeptor-Mechanismus der Solubilisierung aromatischer und heterocyclischer Verbindungen kommt am häufigsten der Fall von Planarkomplexen in Betracht. Bei Molekülen mit offener Kette können sich mehrfachzentrierte Komplexe bilden.

Im vorliegenden Referat wurde auf die theoretische und praktische Bedeutung der Solubilisierungsprozesse hingewiesen, außerdem wurden neue Wege der Solubilisierungsforschung sowie auch Möglichkeiten der praktischen Nutzbarmachung angedeutet.

Preložil K. Ullrich

#### LITERATÚRA

1. McBain M. E. L., Hutchinson E., *Solubilization and Related Phenomena*. Academic Press, New York 1955.
2. Winsor P. A., *Solvent Properties of Amphiphilic Compounds*. Butterworths, London 1954.
3. Neuberg C., *Biochem. Z.* **76**, 108 (1916).
4. Krasnec L., *Chem. zvesti* **5—6**, 142 (1948).
5. Rühl P., *Arch. Pharm.* **278**, 299 (1940).
6. Krasnec L., *Wiss. Z. Martin-Luther-Universität, Halle—Wittenberg* **8**, 205 (1958-59).
7. Mulliken R. S., *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 600 (1950).
8. Briegleb G., *Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe*. Springer-Verlag, Berlin 1961.
9. Daudel R., Pullman A., *Compt. rend.* **220**, 880 (1945).
10. Daudel R., Pullman A., *J. Phys. Radium* **7**, 59, 74, 105 (1946).
11. Bykov G. V., v sborníku *Sostojanije teorii chimičeskogo strojenija v organičeskoj chimii*. Vsesojuznoje soveščanije 11.—14. VI. 1951, 390. Izdatelstvo Akademii nauk SSSR, Moskva 1952.
12. Damiani A., De Santis P., Giglio E., Liquori A. M., Puliti R., Ripamonti A., *Acta Cryst.* **19**, 340 (1965).
13. Krasnec L. a spolupracovníci, Neuvěřené výsledky.
14. Poole J. W., Higuchi T., *J. Am. Pharm. Assoc. (Sci. Ed.)* **48**, 592 (1959).
15. Andrews L. J., Keefer R. M., *Molecular Complexes in Organic Chemistry*. Holden-Day, London 1964.
16. Flurry R. I., Jr., *J. Phys. Chem.* **69**, 1927 (1965).
17. Le Fèvre C. G., Le Fèvre J. W., *J. Chem. Soc. (London)* **1935**, 957.
18. Le Fèvre R. J. W., *Trans. Faraday Soc.* **33**, 210 (1937).
19. Krasnec L. a spolupracovníci. *Chem. zvesti* (v tlači).
20. Weil-Malherbe H., *Biochem. J.* **40**, 351 (1964).
21. Krasnec L., Kňazko L., *Chem. zvesti* **7**, 149 (1953).
22. Boothland E., Green B., *Brit. J. Cancer* **16**, 347, 507 (1962).
23. Booth H. S., Everson H. E., *Ind. Eng. Chem.* **40**, 1491 (1948).
24. Krasnec L., Šaršúnová M., *Farm. obzor* **31**, 341 (1962).
25. Krasnec L. a spolupracovníci, *Čsl. farmácia* (v tlači).