

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE QUIMICA

MANUFACTURA DE XANTINAS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

P R E S E N T A

SILVIA ACOSTA BRAMBILA

MEXICO, D. F.

1973



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

480

RECHA

PREC

Prof. E. Merandio

Donacion



CAPITULOS

I. Generalidades:

- a) Purinas
- b) Hidroxipurinas
- c) Xantina
- d) Metilxantinas

II. Teofilina

III. Teobromina

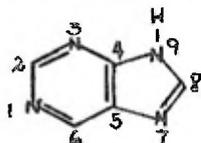
IV. Cafeína



EXAMENES
PROFESIONALES

GENERALIDADES.

a) PURINAS. Las purinas son compuestos que tienen un sistema dinuclear que se puede considerar formado por la condensación de un heteronúcleo de pirimidina con otro de imidazol:



El nombre y la numeración del sistema fueron propuestos por primera vez por Emil Fischer Ber., 32,435 (1899), pero la estructura correcta del sistema la propuso por primera vez L. Medicus en su fórmula del ácido úrico Ann., 175,243 (1875).

Debido a este remoto origen, la numeración del sistema no sigue ninguna regla, se numera primero el heteronúcleo de pirimidina y después el de imidazol.

A muchos derivados de la purina se les conoce por sus nombres triviales, rara vez se utilizan sus nombres sistemáticos.

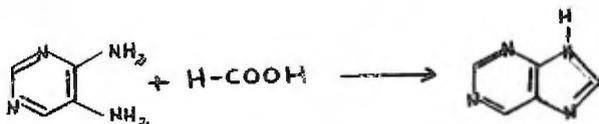
La purina es un compuesto incoloro, de punto de fusión- 216° - 217°C., muy soluble en agua y ligeramente soluble en los disolventes orgánicos. Sus soluciones acuosas son neutras, y forma sales con ácidos y bases.

En comparación con las propiedades de los heteronúcleos que la forman, la purina es una base más fuerte que la pirimidina, y en cambio es mucho menos básica, pero mucho más ácida que el imidazol.

La purina se ha obtenido por los siguientes métodos:

- 1) S. Fischer Ber., 32,493 (1899), la preparó por primera vez por reducción de la 2,6,8- tricloropurina con yoduro de fosfonio y polvo de zinc.
- 2) Calentando 4,5-diaminopirimidina con ácido fórmico anhidro en una corriente de dióxido de carbono. Isay, Ber. 39,251 (1906).

Este método es una aplicación del método de Traube para la obtención de purinas en general, Traube, Ber.33,1371, 3035 (1900).



- 3) Por hidrogenolisis de la 6-cloropurina en agua y en presencia de paladio/carbón. A. Bendich et al., J.Am. Chem. Soc. 76,6073 (1954).
- 4) A partir de 6-mercaptopurina. A.G. Beaman, J.Am. Chem. Soc., 76, 5633 (1954).
- 5) Calentando el ácido purin-6-carboxílico a 300°C. L.E. Mackay y G.H. Hitchinga, J.Am. Chem. Soc. 78, 3511 (1956).
- 6) Calentando Formamida con amoníaco a 180-200°C. H. Bredereck Ber., 89,12 (1956).

b) HIDROXIPURINAS

Las hidroxipurinas tienen gran importancia dentro del grupo de las purinas, ya que a partir de ellas pueden obtenerse otros muchos derivados purínicos.

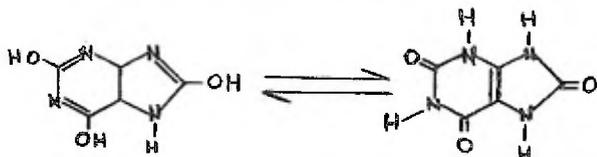
ACIDO URICO

El ácido úrico, 2,6,8-trihidroxipurina, fué descubierto simultáneamente por T. Bergman y Von Scheele en la orina y en cálculos renales, en 1776, y con este descubrimiento se inició el estudio de la química de las purinas.

Von Scheele describió en gran detalle la sustancia. En 1793 Foureroy describió muchas de las propiedades del ácido úrico y estableció su relación con la urea. Wöhler continuó los estudios de von Scheele sobre la pirólisis del ácido úrico y en 1829 identificó uno de los productos de la pirólisis como urea. En 1834 Liebig estableció la fórmula empírica del ácido úrico: $C_5H_4O_3N_4$.

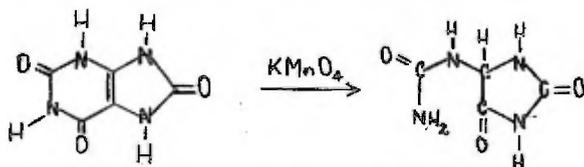
Scheele y Liebig juntos continuaron las investigaciones y en 1838 publicaron un artículo en el que caracterizaban no menos de doce nuevos compuestos, obtenidos por degradación del ácido úrico.

Después de nuevas aportaciones sobre la química del ácido úrico, entre las que destacan los trabajos de A. von Bayer, quien entre 1863 y 1864 aclaró la estructura de la aloxana y del ácido barbitúrico, en 1899 Emil Fischer comprobó la estructura del ácido úrico que en 1875 había sugerido Medicus.

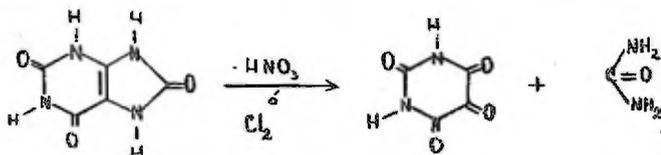


El ácido úrico puede representarse en cualquiera de las dos formas tautoméricas, pero los datos espectrográficos parecen indicar que la forma tricetónica predomine en el equilibrio.

El ácido úrico es una sustancia blanca, cristalina, difícilmente soluble en agua, muy soluble en álcalis. Se descompone por encima de 400°C., sin fundir. Se comporta como un ácido dibásico. Es fácilmente oxidable por varios compuestos.- Por oxidación con permanganato se obtiene alantofina:



Al oxidarse con ácido nítrico concentrado y frío, o con cloro se obtiene aloxana y urea:



Estos productos de oxidación tuvieron una gran importancia en la determinación de la estructura del ácido úrico.

El ácido úrico puede obtenerse por extracción de fuentes naturales o por síntesis.

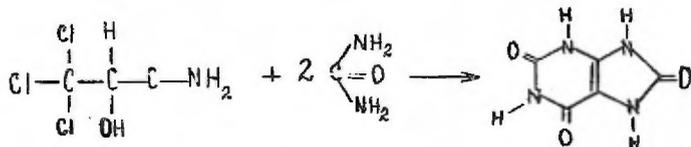
Extracción de fuentes naturales: El ácido úrico es el principal compuesto nitrogenado presente en el excremento de reptiles, aves y de aquí puede extraerse por varios métodos. H.S. Gable y J.M. Bloodsworth en la patente norteamericana - 2,302,204 (1942) describen el siguiente método para la extracción del ácido úrico.

El guano se trata con una solución al 8% de hidróxido de sodio y se calienta entre 80 y 100°C durante 6 a 8 horas, con -

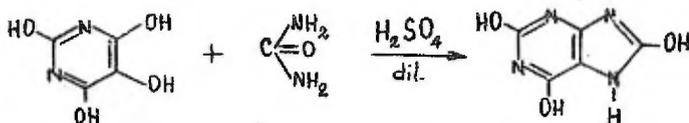
agitación vigorosa. La solución se filtra y se precipita el ácido úrico crudo, agregando ácido sulfúrico, El ácido crudo se redisuelve en una solución al 5-6% de hidróxido de sodio - esta solución se evapora hasta tener el 2% del volumen original, de esta manera cristaliza el urato de sodio. El ácido úrico puro se precipita con un exceso de ácido sulfúrico.

Síntesis:

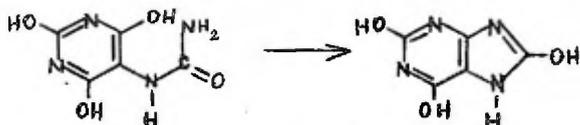
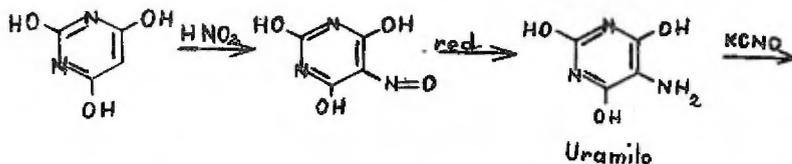
- 1) La primera síntesis de ácido úrico se debe a Horbaczewski, *Monatsh.*, 8, 201,584 (1887), quien lo obtuvo por calentamiento de la amida del ácido tricloroláctico con dos moles de urea:



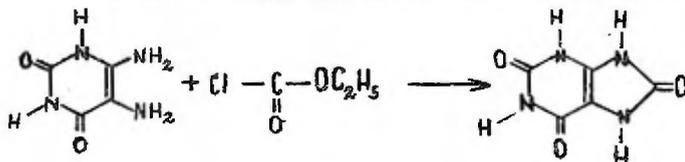
- 2) Behrend y Rosen, *Ann.*, 251, 235 (1888), lo obtuvieron al calentar el ácido isodialúrico con urea, en presencia de ácido sulfúrico diluido:



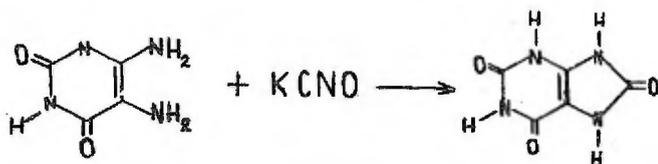
- 3) E. Fischer y F. Ach, *Ber.*, 28, 2473 (1895), lo obtuvieron a partir de ácido barbitúrico, según el siguiente esquema de reacción:



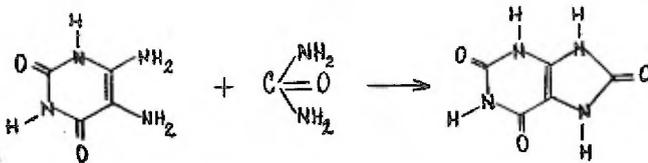
4) Traube, Ber., 33, 3035 (1900), lo obtuvo al tratar el 4,5-diaminouracilo con cloroformiato de etilo:



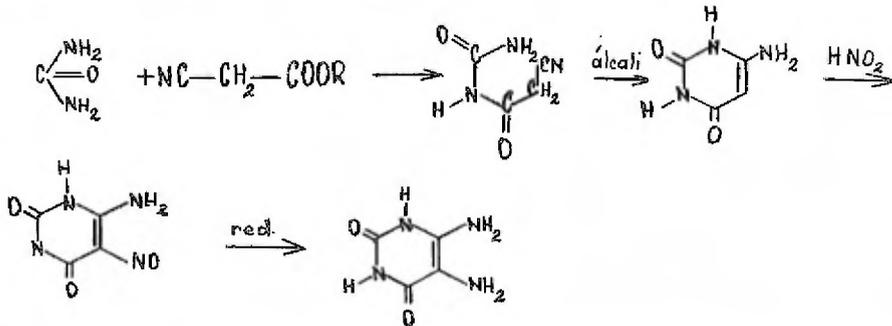
El mismo Traube condensó también el 4-5-diaminouracilo -- con cianato de potasio para obtener el ácido úrico:



S. Gabriel y J. Colman, Ber., 34, 1234 (1901), condensaron el 4,5-diaminouracilo con urea:



El 4,5-diaminouracilo se obtiene a partir de urea y ester cianacético, según el siguiente esquema de reacción:



c) XANTINA

La xantina, 2,6-dihidroxipurina fué descubierta en 1838 por Wöhler y Liebig, en cálculos renales. Desde entonces se le ha encontrado en varios materiales vegetales y animales.

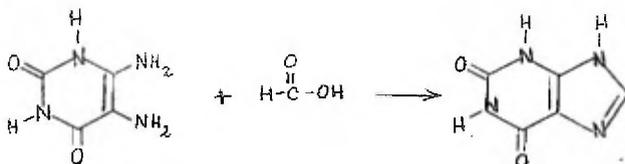
La xantina se descompone al calentarse, se le ha caracterizado en forma de perclorato, con un punto de fusión de 262°--264°C.

Sus propiedades químicas son muy parecidas a las del ácido úrico. Es soluble en ácidos y álcalis, que no lo hidrolizan mas que bajo condiciones muy drásticas. Forma sales con ácidos y metales.

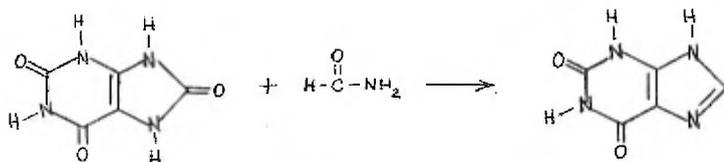
La alcoholilación de los nitrógenos de la xantina es rela-

tivamente sencilla, sobre todo una vez que se ha alcoholado - el primero; el orden de alcoholación es el siguiente: 3,7,1.- Con sulfato de dimetilo de xantina se convierte fácilmente en cafeína, teobromina o teofilina. Estos derivados metilados de la xantina tienen una gran importancia comercial y a ellos -- nos referimos mas ampliamente adelante.

La xantina se obtiene por el método de Traube, Ber. 33, 1371 3035 (1900), condensando el 4,5-diaminouracilo con ácido fórmico:



También se puede obtener calentando ácido úrico con formamida, con un rendimiento casi cuantitativo.



d) METILXANTINAS

Las xantinas metiladas en los átomos de nitrógeno son - productos naturales de gran importancia, principalmente:

Teofilina (1,3-dimetilxantina)

Teobromina (3,7-dimetilxantina)

Cafeína (1,3,7-trimetilxantina)

Estas tres metilxantinas tienen propiedades diuréticas. - La cafeína no se utiliza clínicamente, porque sus propiedades diuréticas se encuentran opacadas por su acción estimulante - del sistema nervioso central. La teobromina y la teofilina -- se utilizan algunas veces en edema cardíaco, siempre y cuando las funciones del riñón no se encuentren seriamente dañadas.

La cafeína tiene una gran importancia comercial, ya que se utiliza ampliamente en la elaboración de medicamentos y de algunas bebidas estimulantes.

En México la importación de cafeína y teobromina (que- se utiliza normalmente como fuente para la elaboración de ca- feína) alcanza varios millones de pesos?

En seguida se dan algunas cifras de la importación de - cafeína, teobromina y teofilina, en el período comprendido en- tre 1961 y 1971

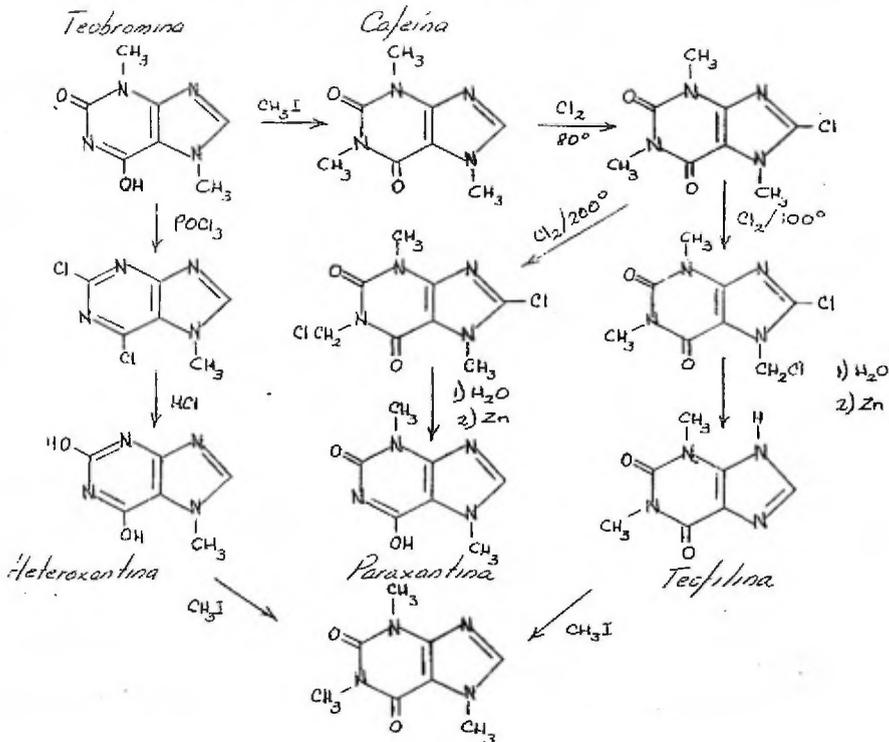
	KILOS IMPORTADOS	VALOR DE LA IMPORTACION
1961		
Cafeína	143,384	\$8,123,636
Teobromina	52	3,955
Teofilina	390	29,427
1962		
Cafeína	169,136	\$8,941,258
Teobromina	—	—
Teofilina	929	155,546

	KILOS IMPORTADOS	VALOR DE LA IMPORTACION
1963		
Cafeína	179,767	\$ 8,325,962.00
Teobromina	51	4,710.00
Teofilina	2,454	229,705.00
1964		
Cafeína	11,996	563,131.00
Teobromina	15,101	659,689.00
Teofilina	1,860	143,127.00
1965		
Cafeína	68	4,995.00
Teobromina	115,282	5,056,266.00
Teofilina	1,828	461,341.00
1966		
Cafeína	81,651	2,396,065.00
Teobromina	74,420	2,943,612.00
Teofilina	2,596	163,340.00
1967		
Cafeína	38,753	1,139,616.00
Teobromina	74,152	2,794,459.00
Teofilina	2,934	473,173.00
1968		
Cafeína	37	1,366.00
Teobromina	50,032	2,268,902.00
Teofilina	2,219	122,397.00
Cafeína cruda	122,353	4,323,854.00

	KILOS IMPORTADOS	VALOR DE LA IMPORTACION
1969		
Cafeína cruda	122,353	\$ 4,323,854.00
Teobromina	50,032	2,268,902.00
Teofilina	2,219	122,397.00
1970		
Cafeína cruda	158,706	6,506,138.00
Teobromina	55,350	3,136,431.00
Teofilina	3,152	238,614.00
1971		
Cafeína cruda	125,318	5,471,852.00
Teobromina	10,000	585,000.00
Teofilina	2,804	238,614.00

Estas tres importantes metilxantinas pueden convertirse unas en otras.

En seguida se esquematan las interrelaciones que existen entre estas tres metilxantinas.



II. TEOFILINA

La teofilina, 1,3-dimetilxantina se ha encontrado en las hojas de té, junto con cafeína, F. Wieland y H. Baur, *Angew.-Chemie*, 63,511 (1951); Kossel, H. 13, 298; Kossel, Ber. 21, -- 218.

G. Fleischer, Pharmazie, 11, 248-54 (1956), ha desarrollado un método para la determinación de teofilina y otras metilxantinas en las hojas de té. La teofilina se precipita de un extracto de té con una solución metanólica de acetato de cobre, posteriormente se trata con "fast Blue Salt BB" (bayer) obteniéndose una sustancia de color rojo que se determina fotométricamente.

No se le ha encontrado en el cacao, ni en el mate, que sí contiene en cambio teobromina y cafeína.

La teofilina es una sustancia incolora, con punto de fusión de 269°C, fácilmente soluble en agua tibia o en álcalis. Forma sales con ácidos, metales pesados y diaminas.

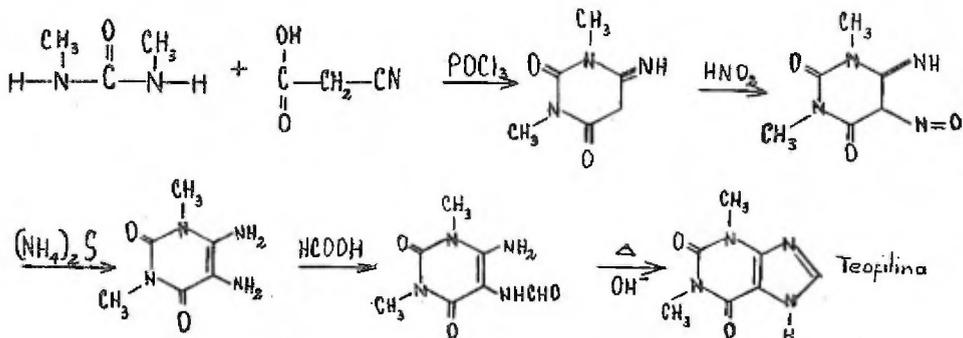
El producto que se obtiene al tratar la teofilina con etilendiamina tiene propiedades diuréticas y ha sido utilizado en la clínica, Byk, Chem. Stbt., III, 515 (1916)

El yoduro de metilo y otros haluros de alcoholo convierten la teofilina en cafeína, por metilación del nitrógeno en posición 7, J. P. Parikh y A. Burger, J. Am. Chem. Soc., 77, -- 2386 (1955); D. B. Ishay, J. Chem. Soc., 3975 (1956); J. Klosa, Arch. Pharm. 282, 301 (1955).

Obtención.

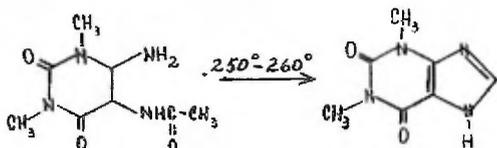
La teofilina puede obtenerse por extracción de las hojas de té, K. Fommerehne, Ar. 236, 113, pero no es un método económico, y se utiliza preferentemente la síntesis para su obtención.

1) W. Traube, Ber., 33, 3035 (1900), la obtuvo a partir de dimetilurea con ácido cianacético, según el siguiente esquema de reacción:



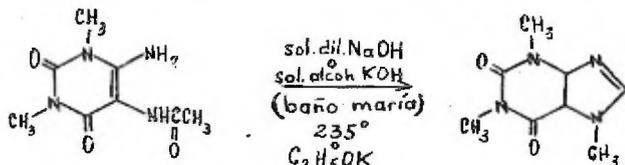
2) Traube, Ber., 33, 3041, 3053.

De 1,3-dimetil-6-amino-5-formamido-2,4-dioxotetrahidropiridina al calentar a 250°-260°C.



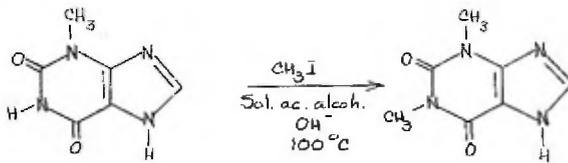
3) Bayer & Cia. Pat. Alemana 138444; C., 1903 I, 370; Fndl. - 7, 680.

De 1,3-dimetil-6-amino-5-formamido-2,4-dioxotetrahidropiridina al calentar con sosa cáustica diluída, potasa alcohólica, o solución de etilato de potasio, en baño maría.



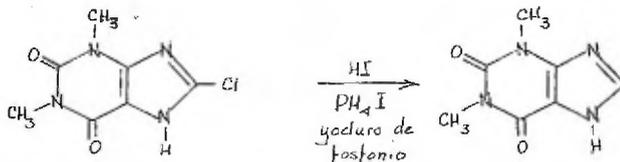
4) Krüger, Ber., 33, 3665.

Al calentar 1-Metilxantina con yoduro de metilo en exceso, en una solución alcohólica acuosa de sosa cáustica a 100°C.



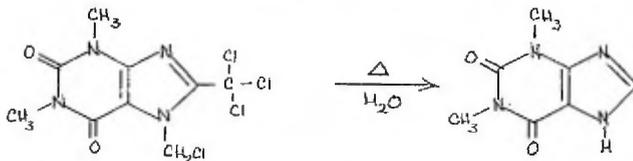
- 5) E. Fischer, *Ach. Ber.*, 29, 3139; 39, 430; *Pat. Alemana*, -- 86562; *Frdl.* 4, 1249.

A partir de 8-cloroteofilina por calentamiento con ácido yodhídrico concentrado y yoduro de fosfonio en baño maría.



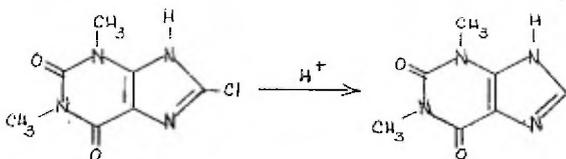
- 6) ~~Yoshitomi~~ Ringer & Soehne, *Pat. Alemana*, 151133; *C.* 1904 I, --- 1430; *Frdl.* 7, 673.

Por calentamiento a ebullición de 1,3-dimetil-7-clorometil-8-triclorometilxantina con agua.



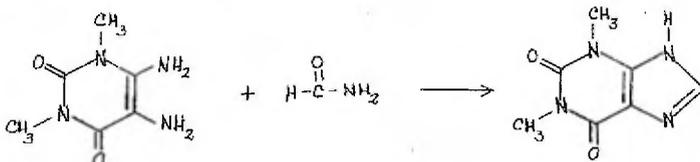
- 7) Yoshitomi, *J. Pharm. Soc. Japan* 1924, No. 508, 4; *C.* 1924-II, 1593.

Se obtiene de 8-cloroteofilina por hidrogenación en presencia de paladio coloidal. Así como reducción electrolítica con cátodos de plomo en una solución de ácido sulfúrico al 50; (Yoshitomi, *J. pharm. Soc. Japan* 1924, No. 510, 3; *C.* 1927 I, 183A).



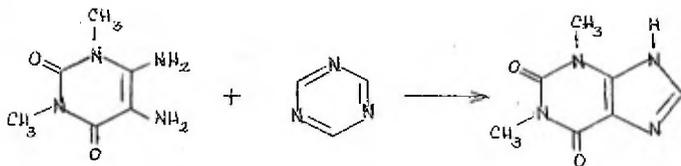
8) H. Brederech et. al. Ber., 83, 201 (1950).

Por reacción entre 1,3-dimetil 4,5-diaminouracilo con formamida a ebullición:



9) C. Grundeman y A. Kreutzberger, J. Am. Chem. Soc., 77, -- 6559 (1955).

Obtuvieron teofilina con un magnifico rendimiento por reacción entre 1,3-dimetil-4,5-diaminouracilo y s-triazina, -- que aparentemente solo reacciona con grupos amino primarios:



10) B. Tomek, A. Scytil y V. Horak, Pat. Checoslovaca 92, -- 463; Oct. 15 de 1959.

Describen el siguiente método para obtener teofilina:

Se calienta el 1,3-dimetil-4-amino-5-formamidouracilo con

una solución acuosa de hidróxido de sodio a 50-70°C. La sal de sodio de la teofilina que se obtiene, se trata bajo enfriamiento con una solución de ácido clorhídrico al 3%. Después de un tratamiento con carbón, se obtiene la teofilina con un rendimiento de 70 a 75%, al tratar la solución con amoníaco gaseoso.

- Los mismos autores en la Pat. Checoslovaca 92,479, describen un método, para los casos en los que la materia prima se encuentre impurificada con sustancias insolubles o inestables en medio alcalino.

En estos casos, después de la reacción con hidróxido de sodio, la mezcla de reacción se enfría y se acidula con ácido clorhídrico a pH 6.5-7.0. La teofilina obtenida se trata con una solución de hidróxido de amonio, y después de un tratamiento con carbón, se agrega ácido clorhídrico gaseoso hasta pH 2 a 5.

La teofilina se aísla como en el caso anterior.

- 11) H. Goldner, G. Dietz y E. Carstens, Patente de Alemania-Oriental 31,772; noviembre 25 de 1964.

Describe el siguiente método de obtención de teofilina: Una solución etanólica de 1,3-dimetil-4-metilaminouracilo se trató con nitroisopentano y ácido clorhídrico, la mezcla de reacción se agita 30 minutos bajo enfriamiento. El 5-nitrosoderivado se lava con etanol, se seca y se hierve a reflujo durante 15 minutos en xileno, obteniéndose teofilina con un rendimiento de 95 a 98%.

- 12) H. Goldner, G. Dietz y E. Carstens, Patente Alemana. ---

Prochnow *Ar.* 247, 711; 1.5 a 1.8 %.

En el grano fresco de cacao, la teobromina se encuentra en el cotiledón, sin embargo, durante la fermentación del cacao, la teobromina pasa a la cascarilla, en donde se le encuentra en un 2% base seca, aproximadamente. Los cotiledones del grano -- de cacao fermentado contienen aproximadamente 1.25 a 1.60 % -- de teobromina. Durante la fermentación no se altera el contenido de teobromina y cafeína, pero sí disminuye un poco durante el tostado.

En un trabajo publicado por G. Neirincky y A. Jennen, *Bull. -- agro. Congo Belge* 43, 273-382 (1952), se indica que el contenido de teobromina del cacao, sí disminuye durante la fermentación, sobre todo en la fermentación de semillas de cacao -- secadas al sol.

También en las hojas jóvenes de *Theobroma cacao* se encuentra hasta el 0.5% de la sustancia seca, Dekker, C. 1903 I, 237.

Se le encuentra también en el té negro, E. Fleischer, *Pharmazie* 11, 248-54 (1956); y en el maté (*Ilex paraguariensis*), en una cantidad aproximada de 0.30% base seca, R.D. de Garcia Paula-*Bol. inst. nal. tecnol.*, 7, No. 15, 3-7 (1956).

Se encuentra también en pequeñas cantidades en las nueces de cola y las semillas de cola acuminata, Heckel, *Schlagdenhauffen C.R.* 94, 802.

También está contenida en las hojas jóvenes de cola acuminata, hasta 0.1% referido a la sustancia anhidra, Dekker, C. 1903 I, 237.

La teobromina es un polvo blanco, amargo, con punto de-

fusión 351°C., fácilmente soluble en agua caliente. Igual -- que la teofilina es un compuesto anfotérico y forma sales con ácidos y bases.

Forma complejos solubles con las sales de sodio de los ácidos orgánicos. Es hidrolizada por los ácidos y bases fuertes, para dar sarcosina (N-metilglicina), metilamina y amoníaco, E.-Schmidt, Ann., 295, 299 (1883).

Por metilación dá cafeína, siendo ésta una de las principales fuentes de obtención de cafeína.

Igual que la teofilina es un potente diurético.

Se puede obtener por síntesis o por extracción de fuentes naturales. Generalmente se considera más económica la extracción de fuentes naturales.

Se describen primero algunos métodos sintéticos de obtención de teobromina:

1) E. Fischer, A. 215, 311.

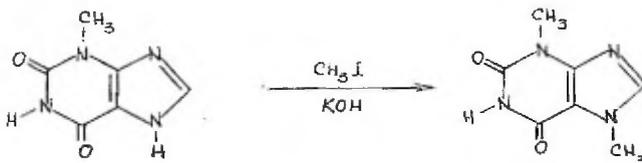
Se obtiene al calentar la sal plúmbica de la xantina con yoduro de metilo a 100°C:



2) Al calentar 3-metilxantina con 1 1/4 de mol de yoduro de metilo y 1 1/4 de mol de potasa 1N a 80°.

F. Ach, Ber., 31,1987.

Boehringer & Soehne, Pat. Alemana. 99123; C. 1898 II, 1192
Frdl. 5, 854.

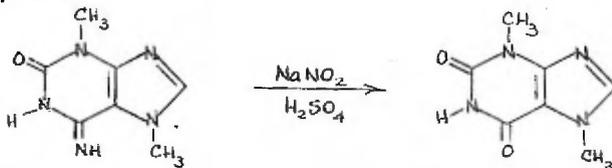


- 3) Al tratar 3,7-dimetil-2-oxo-6-iminotetrahidropurina con nitrato de sodio y ácido sulfúrico diluido a 90°C.

F. Ach, Ber., 30, 1845.

Boehringer & Soehne, D.R. Pat. 97577; C. 1898 II, 528; Frdl.

5, 839.

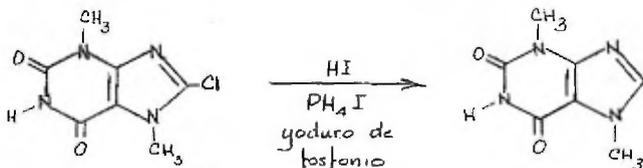


- 4) Al calentar 8-cloroteobromina con ácido yodhídrico y yoduro de fosfonio en baño maría.

F. Ach, Ber., 31, 1985

Boehringer & Soehne, Pat. Alemana 99122; C. 1898 II, 1192;

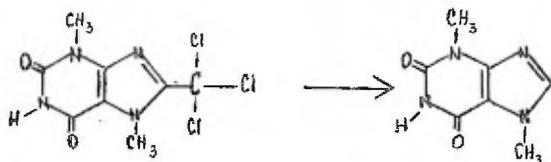
Frdl. 5, 852.



- 5) Por calentamiento a ebullición de 8-triclorometilteobromina con agua.

Boehringer & Soehne Pat. Alemana. 151133; C. 1904 I, 1430

Frdl. 7, 872.

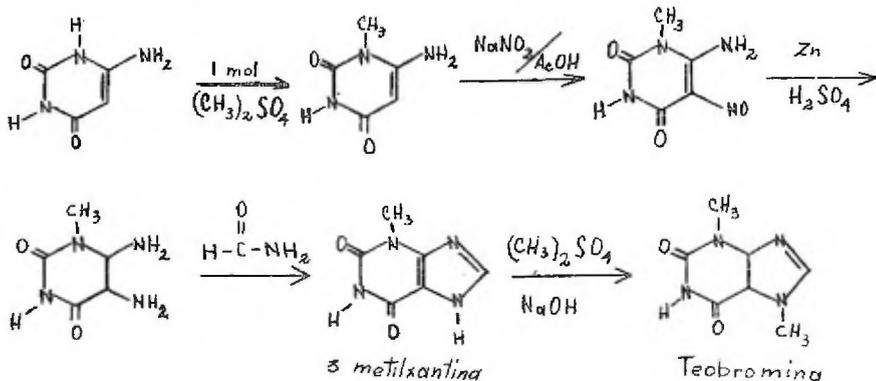


6) Biltz, Rakett, Ber., 61, 1418.

A partir de la amida del ácido 8-caffeincarboxílico por calentamiento por encima de su punto de fusión; o bien por calentamiento con una solución alcalina, un ácido mineral o ácido acético; con preferencia saturando una solución --alcohólica de la amida con ácido clorhídrico gaseoso.



7) T. Ukai, Y. Yamamoto, S. Kanemoto, J. Pharm. Soc. Japan 74, 674-7 (1954), la obtienen a partir de 4-aminouracilo, se --cún el siguiente esquema de reacción:



8) A.B. Solov'eva, V.B. Del 'nik, L.M. Semikolennykh, Med. - Prom. SSSR 20 (1), 31-3 (1966), obtienen teobromina a partir de la sal potásica de la 3-metilxantina al tratarla con sulfato de dimetilo en medio alcalino (KOH). El rendimiento de teobromina es de 79-80%. De las aguas madres obtienen un 13% de cafeína.

Los mismos autores describen un procedimiento de purificación de la 3-metilxantina, por formación de su sal potásica.

La 3-metilxantina cruda se disuelve en una solución tibia (60°) de hidróxido de potasio, se calienta entre 75 y 80°C, y se enfría lentamente hasta 12 a 18°C, manteniéndose a esta temperatura durante 1.5 a 2 horas. La sal formada se filtra y se lava con agua. La 3-metilxantina purificada da una teobromina de mejor calidad.

OBTENCION DE FUENTES NATURALES:

La principal fuente para la obtención de teobromina es el material de desperdicio de la industria chocolatera.

En seguida enuncian varios métodos para la extracción de teobromina de fuentes naturales.

- 1) Se mezcla la masa de cacao desengrasada con la mitad de su peso de hidróxido de calcio, se hierve la mezcla varias veces con alcohol al 80% y se evaporan los extractos. Schmidt, Pressler, A. 217, 288.
- 2) La cascarilla de cacao se somete a cocción con agua repetidas veces, se precipitan los extractos con acetato de plomo y el filtrado se trata con exceso de H_2SO_4 , después se neutraliza la solución con carbonato de magnesio y se eva-

pora previa adición de óxido de magnesio, el residuo se extrae con alcohol al 80 % caliente y se evaporan los extractos. Dragendorff. Ar. 213, 2; Ber. 11, 1689.

3) Tiede, Pat. Alemana. 423761; Frdl. 15, 1640. Se obtiene de cascarilla de cacao por calentamiento entre 200 y 300° y posterior extracción con tetracloroetano

4) Knoll & Co., Pat. Alemana. 4797 15; Frdl. 6, 2526; C.H. - Boehringer Sohn, Pat Alemana. 488609, Frdl. 16, 2529; J. - Schwyzer, Die Fabrikation Pharmazeutischer und Chemisch - Technischer Produkte (Berlin 1931), pág. 407.

Describen la obtención de teobromina a partir de cascarilla de cacao por extracción con lechada de cal y desdoblamiento de la sal cálcica con ácidos.

5) E. de Grousseau y A. Vicogne, U.S. Pat. 1,386,166, agosto-2 de 1921.

Describen la obtención de teobromina, cafeína y materias grasas a partir de los productos de desperdicio que se obtienen en la elaboración de chocolate.

El material molido se trata con una mezcla de tetracloroetano y fenol (aproximadamente 4:1), macerándolo durante media hora. Inmediatamente después se agrega una solución de hidróxido de amonio y se calienta entre 60 y 70°C. Se agita la masa y se hace circular el disolvente durante una hora. Se decanta el disolvente y la masa se trata con mas tetracloroetano (para una extracción completa), que se reúne con el primer extracto.

El extracto se concentra por destilación hasta obtener una

mezcla de teobromina, cafeína, grasa y fenol. El fenol presente se elimina por destilación al vacío y al residuo se le agrega dicloroetileno que disuelve la grasa. Por filtración se obtiene una mezcla cruda de teobromina y cafeína, que se separan de la siguiente manera. Se agrega a la mezcla una solución diluída de sosa o potasa, la teobromina se disuelve y la cafeína permanece insoluble.

Por filtración se separa la cafeína y al filtrado se le hace pasar una corriente de ácido carbónico para precipitar la teobromina. En la misma patente se describen los aparatos recomendados.

- 6) F. Seitz, U.S. pat. 1,833,597; noviembre 24 de 1931. Se describe la obtención de teobromina a partir de material de desperdicio de la industria chocolatera.

El material molido se humedece perfectamente con agua y se trata con cal hidratada mezclando perfectamente. De esta mezcla se extrae la teobromina por medio de agua caliente. La teobromina se precipita de la solución acuosa por medio de un ácido.

- 7) J.W. Livingston, U.S. pat. 1,855,026; abril 19 de 1932.

En esta patente se describe la extracción de teobromina, cafeína y grasas, del material de desperdicio de la industria chocolatera. El material molido se trata con agua y se calienta a una temperatura entre 50 y 120°C. De esta mezcla se extraen los alcaloides y la grasa por medio de dicloroetileno.

El extracto orgánico se concentra por destilación del di -

solvente. En el residuo cristaliza la teobromina que se se para por filtración, La cafeína se extrae del residuo por medio de agua caliente, de donde se separa posteriormente por concentración.

- 8) J.H. Kellog, U.S. pat 1,925,326; septiembre 5 de 1933.

Describe la separación de teobromina de la cocoa comercial para la obtención de un chocolate libre de teobromina.

La cocoa se extrae con tetracloroetano y agua, calentando a ebullición hasta la eliminación total de la teobromina - Posteriormente la teobromina se recupera del extracto por destilación de los disolventes, y se separa de la grasa - por medio de disolventes adecuados.

- 9) J. Bebie, J.W. Livingston y M. Luthy, U.S. pat. 1,942, -- 160; enero 2 de 1934.

Se describe la obtención de los alcaloides presentes en el material de desperdicio de la fabricación de chocolate.

El material molido se mezcla con agua y ácido clorhídrico y se calienta casi a ebullición durante 5 a 6 horas, manteniéndose al pH ácido. Terminado este período se agrega mas - agua y cal hidratada hasta ligera alcalinidad y se agita - la mezcla durante 30 minutos. Se filtra y en el filtrado - se van los alcaloides. El residuo se trat nuevamente con - agua hasta eliminación total de los alcaloides. Del extrac to acuoso se separa la teobromina, precipitándola con áci do clorhídrico o dióxido de carbono. El filtrado se con -- centra , obteniéndose una segunda cosecha de teobromina, -- y del residuo se extrae la cafeína con benceno u otro di - solvente adecuado.

- 10) M. Luty, U.S. pat. 1,942,177; enero 2 de 1934

El método de obtención de teobromina y cafeína descrito - en esta patente es similar al anterior. Únicamente explica además que si se quiere obtener una teobromina prácticamente incolora, se proceda de la siguiente manera: Una - solución acuosa de una sal de la teobromina con un metal- alcalino se trata con dióxido de azufre o con sulfito áci- do de sodio. De esta manera precipita una teobromina prag- ticamente blanca.

- 11) J.H. Kellog, U.S. pat. 1,947,717; febrero 20 de 1934.

Se describe un método para la eliminación de teobromina - de la cocoa comercial.

La cocoa se trata con metanol al 90 % e hidróxido de pota- sio hasta pH alcalino y se agita por dos horas.

La mezcla se filtra y la torta se lava con metanol al 95- %. La teobromina se recupera del extrato metanólico.

- 12) E.A. Mauersberger, U.S. pat. 2,041,561, mayo 19 de 1936.

Describe el siguiente método para la obtención de teobro- mina a partir de desperdicios del cacao.

El material se muele hasta partículas no muy finas, se - mezcla con cal apagada y se calienta a una temperatura - entre 130 y 200° C.

La mezcla se humedece con agua y se deja en reposo 8 a - 12 horas. Al terminar este período, se extrae con agua.-

El extracto acuoso conteniendo la teobromina se neutraliza con ácido clorhídrico, precipitando la teobromina cruda.-

De las aguas madres se pueden obtener hasta cuatro cose- chas de teobromina cruda. La teobromina cruda se trata -

con una solución de sosa al 15 % y se calienta entre 40 y 50°C, durante una hora aproximadamente. La solución alcalina retiene las impurezas, obteniéndose una teobromina pura. Si este material no es suficientemente puro, puede purificarse por obtención de teobromina cálcica, que puede decolorarse con agua oxigenada o cloro. A la solución conteniendo la teobromina cálcica se le agrega ácido clorhídrico y se obtiene la teobromina pura.

- 13) B.J. Zenlea, U.S. pat. 2,118,129; mayo 14 de 1938.

Se describe la obtención de teobromina a partir de los desperdicios de la industria chocolatera y la conversión de la teobromina en cafeína.

El material molido se mezcla con agua y se calienta hasta casi ebullición, con agitación para humedecer totalmente el material. A esta mezcla se le agrega una solución caliente de óxido de calcio y se agita hasta que se coagula todo el material. Se filtra y el filtrado conteniendo teobromina cálcica se trata con un exceso de bisulfito de sodio, precipitando la teobromina y sulfito de calcio.

A este precipitado se le agrega agua e hidróxido de sodio y posteriormente se le agrega lentamente y bajo agitación sulfato de dimetilo. Se filtra y en el filtrado precipita la cafeína, bajo enfriamiento.

- 4) C.A. Balmert, R.D. Drinkard y G.H. Harcourt, U.S. pat. 2,275, 835; marzo 10 de 1942.

Esta patente describe la obtención de teobromina a partir de subproductos de la obtención de chocolate.

A una solución de cal hidratada en agua se le agrega lentamente y con agitación el material molido, aproximadamente 3.5 partes de solución por cada 1 parte de material.

La mezcla se agita unos minutos y se filtra, lavando el filtro con agua a 60°, los lavados se juntan con el extracto principal.

La solución acuosa conteniendo la teobromina se evapora bajo vacío y se acidula bajo agitación con ácido clorhídrico hasta pH 6. La solución ácida se hierve durante 15 minutos y se enfría, se le agrega hidrosulfito de sodio y después de cierto tiempo de reposo cristaliza la teobromina.

De las aguas madres se extrae con tetracloroetano la teobromina residual y la cafeína.

15) R.E. Kremers, U.S. pat. 2,416,486; febrero 25 de 1947.

En esta patente se describe la recuperación de teobromina y cafeína de las soluciones acuosas que se obtienen al extraer los alcaloides presentes en los residuos de cacao. La teobromina y la cafeína se absorben muy efectivamente en arcilla cuando sus soluciones acuosas con pH de 8.5 o menor se pasan a través de este material.

La teobromina se puede separar de la arcilla pasando una solución alcalina, de pH 10.5 o mayor.

La cafeína no se separa en esta forma, sino por medio de un disolvente orgánico clorado. Esta diferencia permite la fácil separación de ambos alcaloides cuando se encuentran juntos en las soluciones acuosas.

- 16) B.J. Zenlea, U.S. pat. 2,422,874; junio 24 de 1947.

En esta patente se describe la obtención de teobromina a partir de desperdicios de la industria chocolatera. El material se hace pasar a través de un lecho de calentamiento a 371-413°C. Los vapores producidos se condensan, obteniéndose un condensado formado por una fase acuosa y una fase con aspecto de brea. Cuando todavía esta caliente el condensado (38-82°C), se agrega alcohol butílico, que disuelve la brea y libera la teobromina, que precipita por enfriamiento. Por filtración se obtiene una teobromina con una pureza de 90-98 %, que puede recristalizarse en agua, dándole un tratamiento con carbón.

- 17) En un estudio efectuado por D. Schylts, Farm. Glasnik 3, 85-91 (1947), sobre el cacao, su composición química, la tecnología de sus productos y su uso en farmacia, se concluye que la extracción de teobromina de la cascarilla de cacao es más económica que su manufactura sintética.

- 18) Kyo Hirano, Pat. japonesa 172,343 de febrero 21 de 1946, describe la obtención de teobromina a partir de cacao en polvo.

El cacao en polvo se trata con 10 partes de una solución de carbonato de sodio e hidróxido de sodio al 5-10 %, se filtra, se lava con agua, y se seca, obteniéndose un residuo utilizable por la industria alimenticia.

El filtrado se concentra y se trata con un exceso de hidróxido de calcio, se filtra y en el filtrado se precipita la teobromina por medio de ácido clorhídrico.

- 19) M. Machida, Pat. japonesa 7545 de diciembre 4 de 1951.

Describe el siguiente método para la obtención de teobromina a partir de cascarilla de cacao.

La cascarilla se extrae con agua de cal, obteniéndose la teobromina cálcica. Este extracto se pasa a través de una resina intercambiadora de iones catiónica. La teobromina cálcica absorbida se libera haciendo pasar una solución-- de hidróxido de sodio. Esta solución se enfría y se satura con dióxido de carbono, cristalizando la teobromina.

- 20) En el trabajo publicado por H.F.K. Dittmar, Engenharia e-
quim. (Rio de Janeiro), 5, No. 1, 1-5 (1953), se discuta-
la posible utilización de la cascarilla de cacao para la
obtención de teobromina y otros productos.

- 21) Giovanni Conte, Pat. italiana 515,308 de febrero 14 de --
1955.

Describe la obtención de teobromina a partir de cascari -
lla de cacao. El material molido y humedecido se extrae -
con una mezcla de etanol al 72% y benceno (25:75), dos ve
ces con disolvente de un tratamiento previo y dos veces -
con disolvente nuevo, calentando a ebullición durante 15-
a 30 minutos.

La solución se filtra y se concentra, y el residuo graso-
so se deja en reposo a una temperatura a la que se manten
ga líquido, sedimentando la teobromina, que puede purifi-
carse posteriormente.

CAFEINA

La cafeína; 1.3.7-trimetilxantina, fué descubierta por F.
Runge en 1820, (neueste Phytochemische Entickungen, Tomo I

Berlín 1820, pág. 1440). Y poco después por Robiquet, en 1821 (Dictionnaire Technologique ou Nouveau Dictionnaire universel des arts et metiers, Tomo IV, Paris 1823, pág. 54), así como por Pelletier y Caventou (Dictionnaire de medecine, Tomo IV-Paris 1822, pág. 35).

El nombre cafeína proviene evidentemente de Pelletier. Von Oudry (Magazin für Pharmazie 19, 49 (1827)) la descubrió en el té y la denominó teína. La identidad de cafeína y teína -- fué determinada por Pfaff, Kiel y Liebig, A.Ch. (2) 49, 303.- La fórmula constitucional fué establecida por Medicus, A. 175, - 250, y comprobada por E. Fischwr, Ach, Ber., 28, 3135; Ber., - 30, 549; Ber., 32, 471.

Es uno de los pocos alcaloides que se encuentran en varias familias vegetales:

Rubiaceas: semillas de café

Teaceas: Hojas de té

Esterculiaceas: generos Esterculia, Cola y Theobroma. En el cacao se encuentra en pequeña cantidad, pero en la nuez de cola es muy abundante.

Aquifoliaceas: hierba mate o Ilex paraguayensis

Nictagenaceas: Neca theifera

Sapindaceas: pasta guarana (Paullinia cupana).

Se encuentra en las plantas parcialmente en forma libre y parcialmente combinada.

En las hojas de Ilex cassine Walt, Venable, J. Am. Chem. Soc. 7, 100; Smith, Neues Jahrb.f. Pharmazie 37, 345 (1872).

En el mate, hojas de Ilex paraguayensis St. Hill, Stenhouse,-

A. 45, 386; 46, 228; 89, 246. Las hojas secas contienen de 0.44 % a 1.85 %, en promedio 0.89 %, Kunz-Krause, Ar. 231, 616; - Siedler, Ber., 8, 343; Beitter, Ber. Dtsch. pharm. Ges. 11, 349. En las semillas de Paullinia sorbilis Mart y en la pasta guarana que se obtiene de éstas, Martius, A. 36, 93; Berthemont, Dechastelus, A. 36, 90; Journ. de Pharm. 26, 518; Stenhouse, A. 102, 124; Kirmsse, Ar. 236, 140.

En la corteza y hojas de Paullinia scarlatina Radlk, Michiels, Denis, J. Pharm. Belg. 8, 795; C. 1927 I, 138; Perrot, Rouhier C.r. 182, 1494.

En las semillas de Sterculia platanifolia, Shimoyama, citado por Fr. Czapek, Biochemie der Pflanzen, 3a. ed. Tomo III (Jenna 1925) pág. 194.

En las nueces de cola y otras partes de Cola acuminata, Attfield, Pharm.J. (2) 6, 457; Heckel, C.r. 110, 88; H. Schlagdenhauffen, Bl. (2) 38, 250; Dekker R. 22, 151. Las nueces colasecas contienen de 1.71 a 2.77 %, en promedio 2.08 % de cafeína, Uffelmann, Bömer, Z. ang. Ch. 7, 712; Knox, Prescott, J. Am. Chem. Soc., 19, 64. Según Knox y Prescott la cafeína en las nueces cola está ligada en parte a tanino.

En pequeñas cantidades en las almendras de cacao. E. Schmidt-A. 217, 306; Ar. 221, 675; Eminger, C. 1896 II, 808; y en las hojas jóvenes de Theobroma cacao L., Dekker, R. 22, 151. Según Reutter, Schweizer Apoth.- Ztg. 52, 325, se encuentra en muy pequeñas cantidades en las cáscaras de cacao, pero no en los granos de cacao.

En las hojas y otras partes de Thea sinensis L. Thea Assamica,

Oudry, Magazin Für Pharmazie 19, 49 (1827); Gunther, J. Pr. (1) 10, 273; Jobst, A. 25, 63; Mulder, A. 28, 314; Boorsma, C. 1891 II, 489; Suzuki, C. 1901 II, 892. El té contiene de acuerdo - con su procedencia y raza de 1.09 a 4.67%, en promedio 21.79% de cafeína, König Bömer, Chemie der menschlichen Nahrungs- und Genussmittel, IV Ed. Tomo I, Berlín 1903. Las hojas jóvenes - de té contienen más cafeína que las hojas viejas, Graf, C. - 1897 I, 1248.

En los granos de café, F. Runge; Robiquet, Pelletier y Caven- tou, ver obras citadas anteriormente; Pfaff, Schweigg. Journ. f. Chem. u. Phys. 61, 489, y en otras partes del cafeto, Co - ffeea arabica L. St. A. 89, 244; van der Corput, A. 93, 127; - Graf, C. 1902 I, 1414.

Los granos de café crudos contienen según procedencia y raza - de 1.05 a 2.83%, los granos tostados de 1.09 a 2.95% de cafeí - na; es raro que el contenido de cafeína sea menor a 1%, Len - drich, Nottbohm, Z. Nahr.- Genussm. 18, 303. La cafeína se en - cuentra en los granos de café como sal cafeínica del cloroge - nato de potasio, Payen, A. 60, 286; A. Ch. (3) 26, 108; C. - Griebet, Über den Kaffeegerbstoff, München 1903, Pág. 18. La - cafeína se encuentra además en los granos de Coffea liberica Bull. (café de Libia), Warnier, Z. Nahr.- Genussm. 3, 255; - en Coffea excelsa Chev., Chevalier. C.r. 140, 519; y en Co - ffeea camphora Pierre, Lendrich, Nottbohm, Z, Nahr.- Genussm. 18, 303.

Se encuentra también en las hojas de Ilex vomitoria Aiton, - Power, Chesnut, J. Am. Chem. Soc. 41, 1309.

La cafeína se presenta en forma de polvo blanco, de punto de -

fusión 234-235°C. Muy soluble en agua caliente, soluble en etanol y cloroformo caliente, Muy poco soluble en éter, benceno, sulfuro de carbono y éter de petróleo.

La cafeína es un excitante del sistema nervioso central y tónico cardíaco.

Se puede obtener por extracción de fuentes naturales o bien por síntesis parcial o total.

EXTRACCION DE FUENTES NATURALES.

1. Cazeneuve, Caillol, Bl. (2) 27, 199.

Se mezcla una parte de té con 4 partes de agua hirviendo, se le agrega una parte de cal apagada, se evapora a sequedad a baño maría y se extrae con cloroformo.

El extracto clorofórmico se evapora a sequedad, se hierve el residuo con agua; se filtra y se evapora.

2. Grosschopff, J. 1866, 470; Jobst, A. 25, 64; Péligot, A. - ch. (3) 11, 139.

Se cuecen 100 partes de té con agua, se evapora el filtrado a 70 partes, se le agregan 5 partes de óxido de plomo y a las 24 horas se filtra, se evapora el filtrado, al residuo se le agregan 8 partes de carbonato de potasio y 70 partes de alcohol, se filtra y se extrae el residuo de nuevo con 40 partes de alcohol, se evaporan los filtrados alcohólicos reunidos y se cristaliza de agua. Rendimiento 0,5 a 2%.

3. Heijnsius, J. pr. (1) 49, 317.

Describe la obtención de cafeína del té por sublimación directa.

4. Wimmer, Patente alemana 255899; C. 1913 I, 575; Frdl. 11, - 961.

Describe la obtención técnica de cafeína a partir de granos de café crudos.

5. A.M. Plyashkevich, A.N. Planovskii, S.N. Bulatov, B.A. - Ryabinm y L.G. Zelinskeya, Med. Prom. SSSR, 17 (1), 40-2 (1963)

Describen la extracción de cafeína por medio de cloroformo de los extractos acuosos de té.

6. M.S. Kothari, Chem. Age India 17 (1), 41-1 (1966).

Describe un proceso de obtención de cafeína a partir de desperdicios de té, Primero se hace una extracción sólido-líquido y posteriormente se extrae la cafeína con benceno, separándola por concentración de la solución bencénica.

7. Para extraer la cafeína presente en las aguas madres de la obtención de la teobromina, A.M. Plyashkevich et al. Khim-Farm. Zh. 1 (9), 43-7 (1967), utilizan dicloroetileno, llevan de primero las aguas madres a un pH 7.2 a 7.5 con una solución al 30% de sosa.

SINTESIS PARCIAL;

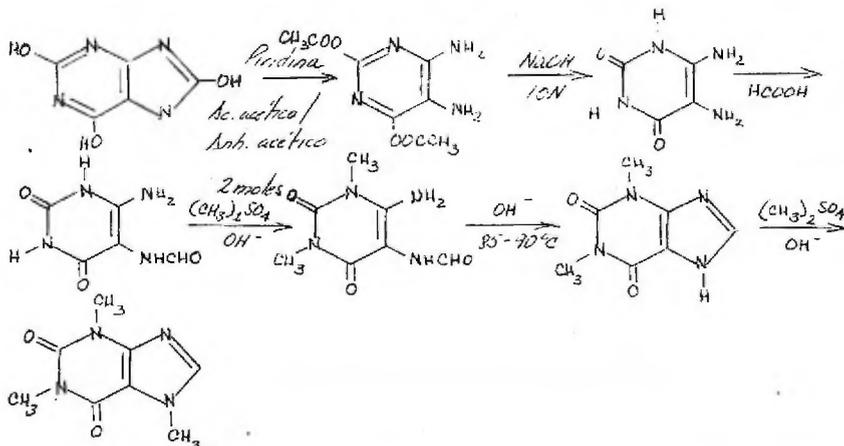
1. José M. Cancino, Actas y trabajos Congr. peruano quim. 228-34 (1953).

En este trabajo se describe la extracción de ácido úrico presente en el guano y su conversión a cafeína.

2. A partir de guano se obtiene un rendimiento de 7% de ácido úrico, que posteriormente se convierte en cafeína.

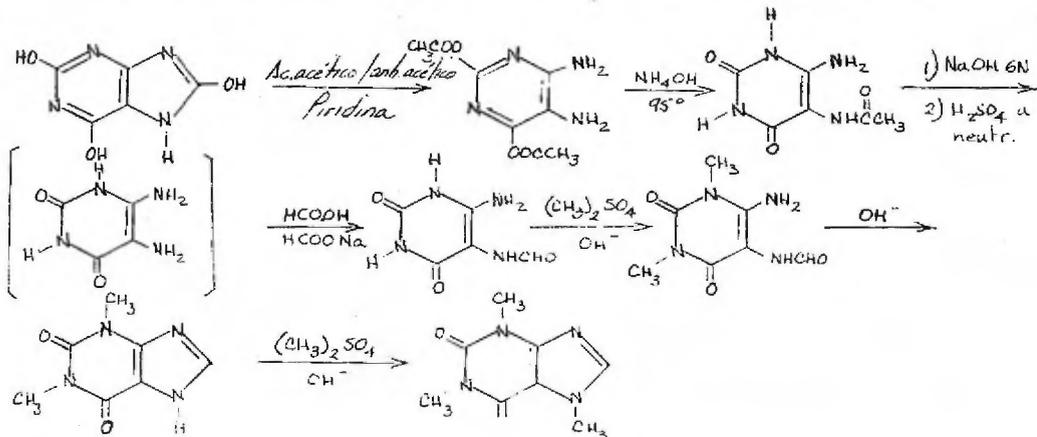
C.N. Ionescu, C.D. Gurran y A. Constantinide, Comun. acad. rep. populare Romine 6, 51-6 (1956).

3. V.I. Khmelevskii. Med. Prom. SSSR, 12, No. 4, 11-14 (1958)
 describe la obtención de cafeína a partir de ácido úrico -
 según el siguiente esquema de reacción:



4. V.I. Khmelevskii, E.I. Abramova y L.V. Varyuknina, Zhur. -
 Obshchei Khim. 28, 1974-9 (1958)

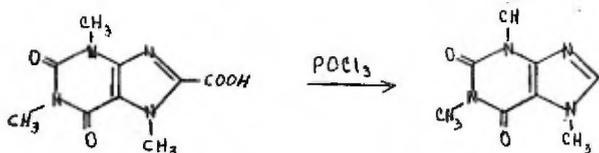
En éste artículo se describe la obtención de cafeína a par-
 tir de ácido úrico, según el siguiente esquema de reacción:



SINTESIS:

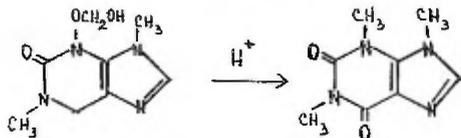
1. E. Fischer, Bromberg, Ber., 30, 220.

Se obtiene cafeína al calentar ácido cafeln-8-carboxílico con oxiclórico de fósforo a 115°C.



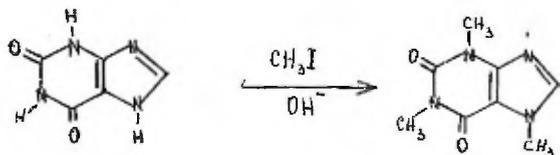
2. Baillie, Tafel, Ber., 32, 3219.

Se forma cafeína junto con otros productos al calentar 1--hidroximetilato de 3,7-dimetil-2-oxo-2,3-dihidropurina en corriente de hidrógeno a 180°C.



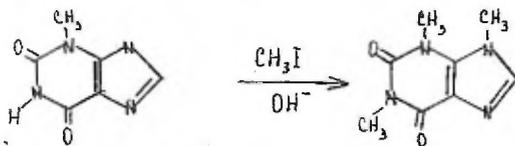
3. E. Fischer, Ber 32,454.

Se obtiene en pequeñas cantidades calentando xantina con - 3 moles de yoduro de metilo y 3 moles de solución acuoso - alcohólica de álcali.



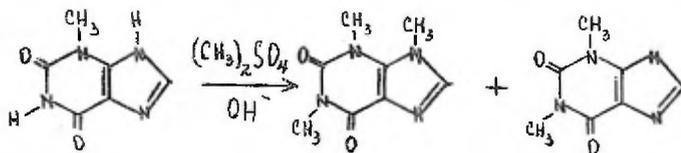
- 4) Krüger, Salomón, H. 26, 369.

De 1-metilxantina al calentarla con yoduro de metilo y lejía de potasa en el horno a 60°.



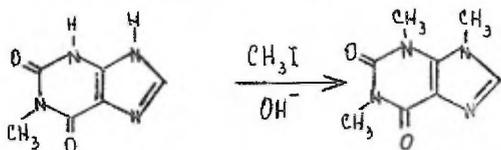
5. Engelmann, Ber., 42, 182.

Se obtiene cafeína junto con teofilina al tratar 1-metil-xantina con sulfato de dimetilo y lejía de sosa.



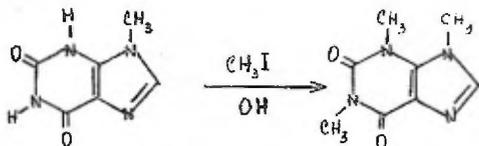
6. Fischer, Ach, Ber., 31, 1987; Boehringer & Soehne, Patente Alemana 99123; C. 1898 II, 1191; Frdl. 5, 859.

Describen la obtención de cafeína al tratar 3-metilxantina Con 2 1/4 moles de yoduro de metilo y lejía de potasa a 80°.



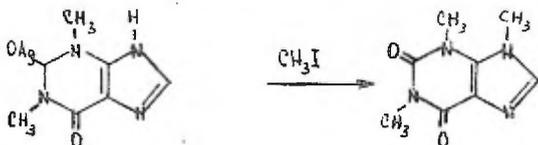
7. Krüger, Salomon, H. 21, 178.

Al hervir 7-metilxantina con 2 moles de yoduro de metilo y solución acuosa-alcohólica de potasa, se obtiene cafeína.



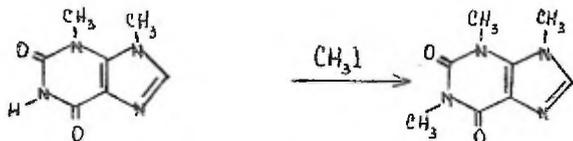
8. Kossel, H. 13, 305.

Obtención de cafeína calentando teofilinato de plata con 1 mol de yoduro de metilo y metanol a 100°C.



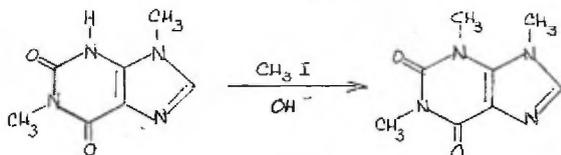
9. Fischer, Ber., 30, 2409.

Se obtiene cafeína de 1,7-dimetilxantina al calentar con 1 mol de yoduro de metilo y lejía de potasa, agitando en baño maría.



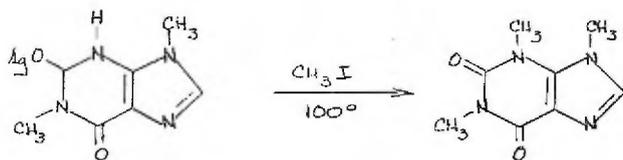
10. E. Schmidt, Pressler, A. 217, 295.

Describe la obtención de cafeína calentando cantidades equimoleculares de teobromina, yoduro de metilo y lejía de potasa acuosa-alcohólica a 100°C.



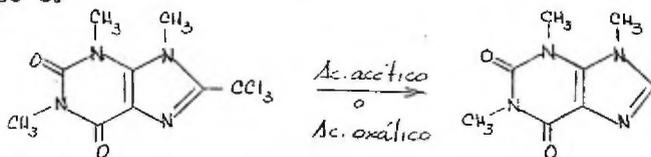
11. Strecker, A. 118, 170; Fischer, Ber., 15, 454; Schmidt, A. 217, 282; Ar. 221. 663.

Al calentar teobrominato de plata con 1 mol de yoduro de metilo a 100°C.



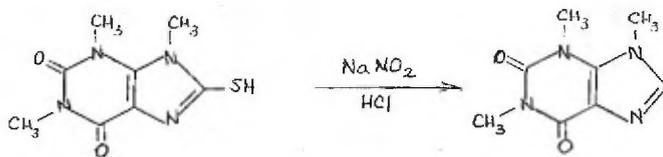
12. Boehringer & Soehne, Patente alemana 151133; C. 1904 I,-- 1430; Frdl. 7, 672.

De 8-triclorometilcafeína por cocción con agua o ácido acético glacial o por fusión con ácido oxálico a 150°-- 180°C.



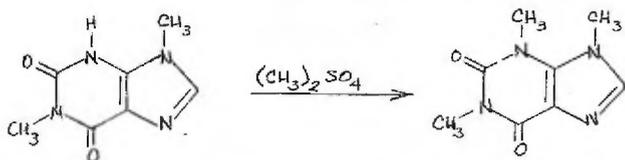
13. Fischer, Ber., 32, 486.

Agitando 8- mercaptocafeína con nitrito de sodio y ácido-clorhídrico al 20%



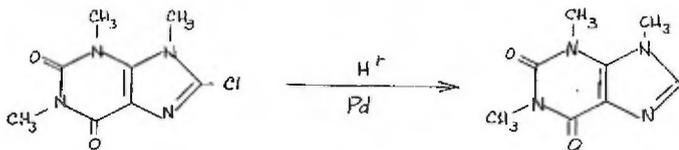
14. Biltz, Damm, A. 413, 190; Ultee, C. 1910 I, 519.

La teobromina produce grandes cantidades de cafeína al ser agitada con sulfato de dimetilo y sosa cáustica.



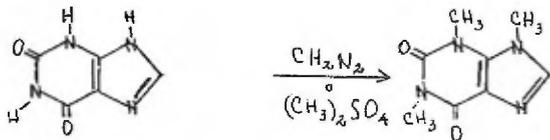
15. Rosenmund, Zetzche, Ber., 51, 582.

Por reducción de 8-clorocafeína con hidrógeno en presencia de paladio coloidal en suspensión alcalina.

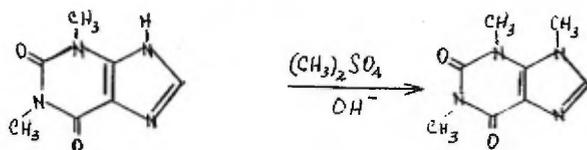


16. Biltz, Beck, J. pr. (2) 118, 206, 207.

Se obtiene cafeína por reacción lenta de la xantina con diazometano. De la misma xantina al ser tratada con sulfato de dimetilo en solución alcalina, esta reacción es más rápida.

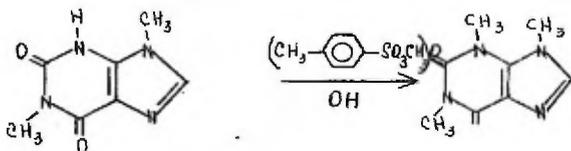


También por metilación de teofilina con dimetil sulfato en lejía de sosa diluída.



17. Rodionow, Bl. (4) 39, 322.

Por metilación de teobromina con el ester metílico del -- ácido p-toluensulfónico en una solución hirviente de sosa alcohólica.



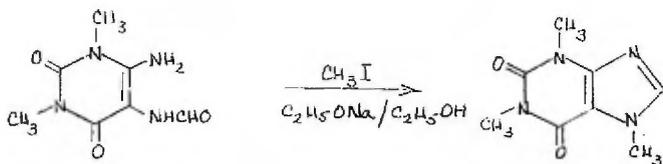
18. Biltz, Beck, J. pr. (2) 118, 161.

Por cocción de 1,3,7-trimetil-8-yodoxantina con polvo de zinc y agua.



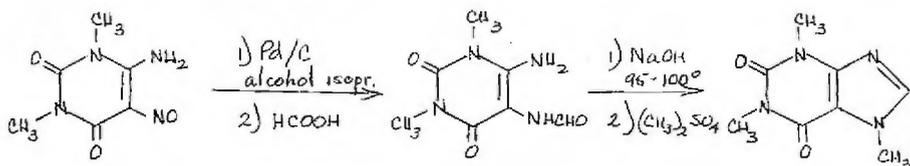
19. W. Traube, Ber., 3042, 3054 (1900).

Describe la obtención de cafeína a partir de 1,3-dimetil-4-amino-5-formamido uracilo por calentamiento con yoduro de metilo en una solución etanólica de etilato de sodio.



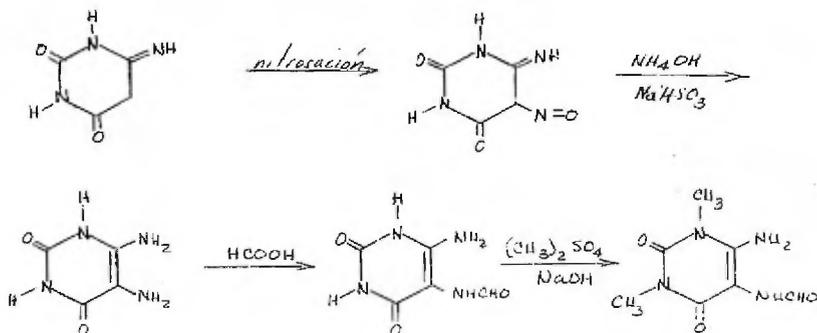
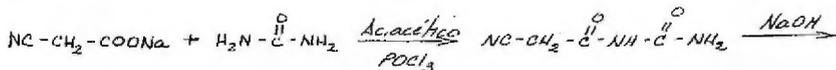
20. J. Swidinsky, M.M. Baizer, U.S. pat. 2, 785, 163 de marzo-12 de 1957.

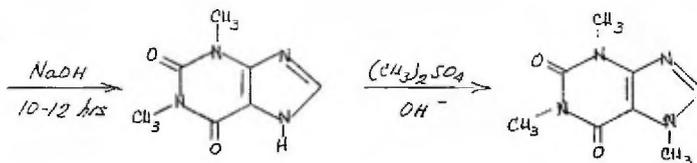
Describen la obtención de cafeína en un rendimiento de 85%, según el siguiente esquema de reacción:



21. V.I. Khmelevskii y E.I. Abramova, Zhur. Obsheei Khim., -28, 1970-1974 (1958).

Obtienen cafeína a partir de cianacetato de sodio y urea, según el siguiente esquema de reacción:





22. VEB Arzneimittelwerk Dresden, Pat, belga 670.782 de enero 31, 1966.

A una suspensión de 1,3-dimetil-4-metilamino-5-nitrosouracilo en metanol se le agregó lentamente y bajo agitación una solución acuosa de diazometano. Después de concentrar bajo vacío la solución se obtiene cafeína.

23. Este mismo método está descrito en las siguientes patentes:

Patente de Alemania Oriental 50, 614 de octubre 5 de 1966.

Patente francesa 1,456,793 de octubre 28 de 1966.

Patente de Alemania Occidental 1,270,044 de junio 12 de 1968.

BIBLIOGRAFIA

Acheson, R.M.
An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds
Interscience Publishers
New York, 1962

Beilstein
Organische Chemie
Obra Principal, 1910
Primer Suplemento, 1920
Segundo Suplemento, 1930

Burger, A.
Medicinal Chemistry
Vol I
Interscience Publishers
New York, 1951

Fieser, L.F., and Fieser, M.
Advanced Organic Chemistry
Reinhold Publishing Corp.
New York, 1961

Fieser, L.F., and Fieser, M.
Química Orgánica
Editorial Grijalbo, S.A.
México, D.F., 1960

Giral - Rojahn
Productos Químicos y Farmacéuticos
Vol. III
Ed. Atlante, S.A.
México, 1956

Karrer, P.
Organic Chemistry
Nordemann Publishing Co., Inc.
New York, 1938

Kirk, R.E., and Othmer, D.F.
Encyclopedia of Chemical Technology
Interscience Publishers
New York, 1963

Prescott and Proctor
Food Technology
Mc Graw-Hill

Rodd, E.H.
Chemistry of Carbon Compounds
Vol IV, Part C
Elsevier Publishing Co.
Princeton, 1959

Rohan, T.S.

Le Traitement des Feves de Cacao Destinees au Marché
Etudes Agricoles de la FAO No. 60
1964

Sivetz

Coffe Processing Technology

Vol. 2

AVI

Winton

Analysis of Foods

John Wiley & Sons

LISTA DE ABREVIATURAS UTILIZADAS PARA DESIGNAR REVISTAS.

Ber. = Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft

J.Am.Chem.Soc. = Journal of the American Chemical Society

Monatsh. = Monatshefte für Chemie

H. = Zeitschrift für Physiologische Chemie

J.Chem.Soc. = Journal of the Chemical Society

Arch. Pharm. ó Ar. = Archiv der Pharmazie

Frdl. = Friedländers Fortschritte der Teerfarbenfabrikation

J.Pharm.Soc.Japan = Journal of the Pharmaceutical Society of
Japan.

C. = Chemisches Zentralblatt

Bull.agro.Congo Belge = Bulletin agronomic, Congo Belge

C.R. = Comptes rendus de l'Académie des Sciences

A. ó Ann. = Liebigs Annalen der Chemie

Engenharia e quim. = Engenharia e quimica

A.ch. = Annales de Chimie et de Physique

J.Pharm. Belg. = Journal de Pharmacie de Belgique

Pharm.J. = Pharmaceutical Journal

Bl. = Bulletin de la Societé Chimique de France

Z.ang.Ch. ó Angew.Chemie. = Zeitschrift für Angewandte Chemie

R. = Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas

J.pr. = Journal für Praktische Chemie

Journ.f.Chem.u.Phys. = Journal für Chemie und Physique

Chem.Age India = Chemical Age of India

Zhur. Obshei Khim. = Journal of General Chemistry, Moskau