

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU 267 975

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ (11)

(21) PV 3810-88.0
(22) Přihlášeno 02 06 88

(40) Zveřejněno 12 07 89
(45) Vydáno

(13) B1
(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 473/10

(75)
Autor vynálezu

BERAN MILOŠ RNDr. CSc.,
ADAMÍROVÁ HANA,
VACHEK JAROSLAV ing. CSc.,
KŘEPELKA JIŘÍ ing. CSc., PRAHA

(54)

Způsob oddělování theobrominu ze směsi
s kofeinem

(57) Řešení se týká oddělování theobrominu ze směsi s kofeinem na základě jejich rozdílných rozpustností ve vodných roztocích anorganických nebo organických kyselin. Rozdíly v rozpustnosti resultují z odlišné protonizace solí theobrominu a kofeinu. Směs theobrominu s kofeinem se digeruje s vodným roztokem anorganické nebo organické kyseliny vybraným ze skupiny zahrnující 1N a 2N kyselinu chlorovodíkovou, 1M kyselinu sírovou, 3M kyselinu sírovou nebo 50 % (obj.) kyselinu octovou za zvýšené teploty a nerozpuštěný theobromín se odsaje po ochlazení na 20° C.

Vynález se týká oddělování theobrominu ze směsi s kofeinem na základě jejich rozdílných rozpustností ve vodných roztocích anorganických nebo organických kyselin, přednostně v 1N a 2N kyselině chlorovodíkové, 1M a 3M kyselině sírové a v 50% (obj.) kyselině octové.

Theobromin (3,7-dihydro-3,7-dimethyl-1H-purin-2,6-dion, resp. 3,7-dimethylxanthin) je přirozený alkaloid, který se užívá v lékařství jako diuretikum, relaxans hladkého svalstva, stimulant srdeční činnosti a vasodilatans. Je rovněž důležitým meziproduktem výroby léčiv. Získává se izolací z rostlinného materiálu, synteticky nebo demethylací snadněji přístupného kofeinu (tj. 3,7,9-trimethylxanthinu). Při syntetických postupech via 3-methylxanthin (např. Chem. Ber. 85, 333 (1953)) a zvláště při demethylaci kofeinu hydrazinhydrátem (Heterocycles 19, 2291 (1982)) se získávají směsi theobrominu s kofeinem, z nichž získávání čistého theobrominu, např. krystalizací je obtížné a je spojeno s velkými ztrátami.

Ze studia IČ spekter solí kofeinu (Cook D. se sp.: Can.H.Chem. 45, 2895 (1967)) vyplývá, že kofein, který nemá žádný ionizovatelný proton je protonizován na N⁹. Naopak z IČ spekter solí theobrominu (Cook D. se spol.: Can. H. Chem. 45, 2889 (1967)) je patrné, že tvoří centrosymetrické dimery spojené vodíkovými můstky N¹H...O=C⁶ a oba volné atomy dusíku v polohách 9 tohoto dimeru jsou protonizovány. Předpokládali jsme proto, že tyto rozdíly se mohou projevit v rozdílných rozpustnostech theobrominu a kofeinu v kyselinách. Tabulka rozpustností theobrominu a kofeinu potvrzuje překvapivé rozdíly.

Z tabulky je patrné, že kofein je v 50% kyselině octové při 20° C 69,6 x rozpustnější než theobromin a při 30° C dokonce 83x rozpustnější. Významné rozdíly v rozpustnostech byly nalezeny i u 1N a 2N chlorovodíkové kyseliny a 1M kyseliny sírové. Tohoto až dosud nepopsaného chování theobrominu a kofeinu jsme využili k oddělování theobrominu ze směsi s kofeinem, a to digescí s uvedenými vodnými roztoky kyselin. Většina méně rozpustného theobrominu zůstává nerozpuštěna, kofein s malým množstvím theobrominu se nachází v matečném louhu, z něhož je možno snadno jej izolovat. Výhodou uvedeného způsobu separace theobrominu od kofeinu je, že jej lze použít u směsi s relativně vysokým obsahem kofeinu, např. u směsi 1 : 1 i u směsi s nízkým obsahem kofeinu. Další výhodou jsou malé objemy a jakými se pracuje, které nepřesahují 5 objemových dílů použité kyseliny. Např. při krystalizaci směsi theobrominu a kofeinu (1:1) z vody je zapotřebí 60 objemových dílů vroucí vody, při tom množství odkrystalovaného theobrominu je nižší a množství kofeinu, který jej kontaminuje je několikanásobně vyšší (1,5 % podle stanovení HPLC).

Tabulka

Rozpustnosti theobrominu a kofeinu v některých kyselinách
(g/100 ml) při 20 a 30° C

Kyselina	theobromin		kofein	
	20° C	30° C	20° C	30° C
octová 90 %	0,723	-	7,155	-
octová 50 %	0,540	0,600	37,535	49,0 - 51,0
1N HCl	0,158	0,199	5,295	6,691
2N HCl	0,468	0,660	12,750	15,025
1M H ₂ SO ₄	0,163	0,230	4,708	6,494
3M H ₂ SO ₄	2,325	3,480	23,813	27,850

Předmět vynálezu je v dalším objasněn příklady, aniž by těmito byl omezován.

Příklad 1

4 g směsi obsahující theobromin a kofein (1:1) bylo mícháno 1 hodinu při 75° C ve 200 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Nerozpuštěný zbytek byl po ochlazení směsi na 20° C odsát, promyt 4 ml 2N chlorovodíkové kyseliny a rozmíchán ve 20 ml vody. Po odsátí a promytí 5 ml vody byl sušen na vzduchu a dosušen ve vakuové sušárně při 50° C. Bylo tak získáno 1,70 g theobrominu, tj. 85,0 % ve směsi přítomného theobrominu. Analýzou HPLC byla zjištěna přítomnost 0,3 % kofeinu. Opakovaným postupem lze reziduum kofeinu zcela odstranit.

Z matečného louhu byl izolován kofein obsahující malé množství theobrominu alkalizací 4N hydroxidem sodným na pH 9. Výtěžek 2,04 g.

Příklad 2

4 g theobrominu obsahujícího 5 % kofeinu bylo mícháno 1 hodinu při 75° C ve 20 ml 2N chlorovodíkové kyseliny. Nerozpuštěný zbytek byl po ochlazení směsi na 20° C odsát a promyt 4 ml 2N chlorovodíkové kyseliny a rozmíchán ve 20 ml vody; pH suspenze bylo upraveno 1M roztokem uhličitanu sodného na pH 8. Theobromin byl odsát, sušen na vzduchu a dosušen ve vakuové sušárně při 50° C. Výtěžek 3,47 g tj. 91,3 % ve směsi přítomného theobrominu; HPLC nebyla zjištěna přítomnost kofeinu.

Příklad 3

4 g směsi obsahující theobromin a kofein (1:1) bylo mícháno 30 minut při 60° ve 20 ml 50% (obj.) kyseliny octové. Nerozpuštěný zbytek byl po ochlazení směsi na 20° C odsát, promyt 4 ml 50% (obj.) kyseliny octové a rozmíchán ve 20 ml vody; pH suspenze bylo upraveno 1 M roztokem uhličitanu sodného na 8. Theobromin byl odsát promyt 5 ml vody, sušen na vzduchu a dosušen ve vakuové sušárně při 50° C. Bylo tak získáno 1,66 g theobrominu, tj. 83 % ve směsi přítomného theobrominu. Analýzou HPLC byla zjištěna přítomnost 0,4 % kofeinu. Opakovaným postupem lze reziduum kofeinu zcela odstranit.

Příklad 4

4 g směsi obsahující theobromin a kofein (1:1) bylo zpracováno postupem podle příkladu č. 3 za užití 1M kyseliny sírové. Bylo získáno 1,79 g theobrominu, tj. 89,5 % ve směsi přítomného theobrominu, který podle analýzy HPLC obsahoval 0,4 % kofeinu. Opakovaným postupem lze reziduum kofeinu zcela odstranit.

P R E D M Ě T V Y N Ā L E Z U

Způsob oddělování theobrominu ze směsi s kofeinem na základě jejich rozdílných rozpustností ve vodných roztocích anorganických nebo organických kyselin, vyznačující se tím, že směs obsahující theobromin a kofein se digeruje s vodným roztokem anorganické nebo organické kyseliny vybraným ze skupiny zahrnující 1N kyselinu chlorovodíkovou, 2N kyselinu chlorovodíkovou, 3M kyselinu sírovou, 1M kyselinu sírovou nebo 50%(obj.) kyselinu octovou při 30 až 85° C, s výhodou při 75° C a nerozpuštěný theobromin se po ochlazení směsi na 20° C při této teplotě odsaje.