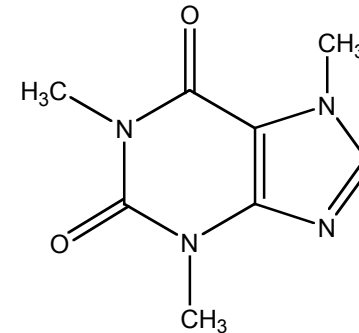


# Estrazione della Caffaina dal tè

1. Separazione di un prodotto naturale
2. Riscaldamento a ricadere
3. Filtrazione ed estrazione
4. Cristallizzazione
5. Determinazione del p.f.



Si prendono 20 g. di tè in bustine ( corrispondenti a 12 bustine da 1,5 g. circa) che sono fatti bollire per 25' in circa 250 ml di acqua in un beker da 600 ml, insieme a 8 g. di  $\text{CaCO}_3$  e 50 ml di una soluzione di  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  al 20%, facendo attenzione a non rompere le bustine. Il carbonato di Calcio ha la funzione di liberare la caffeina, che è presente nelle foglie di tè sotto forma salificata con vari acidi organici, rendendone possibile l' estrazione come base libera; mentre la soluzione di acetato di piombo provoca la precipitazione dei tannini, la cui presenza nell' estratto renderebbe più difficoltosa la procedura di estrazione con l' imbuto separatore. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la massa risultante, una sospensione di colore rosso mattone, è filtrata sotto vuoto con un imbuto di porcellana grande, al cui fondo è stato disposto uno strato di Celite. Alla soluzione ottenuta è aggiunto un cucchiaino di carbone decolorante e la sospensione è concentrata per ebollizione all' aria fino ad un volume di circa 150 ml. Si filtra via il carbone con il filtro a pieghe e il liquido ottenuto è ulteriormente concentrato all' aria fino ad un volume finale di circa 50 ml. La soluzione è quindi versata in un imbuto separatore da 250 ml ed estratta con 5 porzioni da 50 ml di  $\text{CHCl}_3$ , evitando, soprattutto all' inizio, di agitare troppo energicamente l' imbuto, altrimenti si formano emulsioni di difficile rottura.

Le fasi cloroformiche sono poste in una beuta con collo a smeriglio da 250 ml e seccate con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. La beuta è quindi tenuta tappata per almeno 10', agitandola manualmente di tanto in tanto per facilitare l' assorbimento della piccola quantità di acqua presente. Il solfato di sodio è quindi eliminato per filtrazione con filtro a pieghe direttamente nel pallone da 250 ml che servirà per l' evaporazione sotto vuoto al rotavapor. A causa della piccola quantità di caffeina che viene estratta non conviene portare completamente a secco l' estratto cloroformio, ma è preferibile trasferire gli ultimi ml della fase organica su di un vetro da orologio preventivamente tarato. Il vetrino è quindi riposto sotto cappa dove il solvente lentamente evapora.

Il vetro con il prodotto secco depositato è successivamente pesato, rilevando nella relazione la quantità di caffeina grezza ottenuta la cui purezza è valutata per via cromatografica ( eluente  $\text{CHCl}_3 / \text{CH}_3\text{OH}$  9:1 ) in paragone con uno standard di caffeina della Farmacopea Ufficiale e di teofillina FU. Si ricavano circa 200 mg di prodotto grezzo, con p.f.  $233^\circ\text{-}234^\circ\text{C}$ .

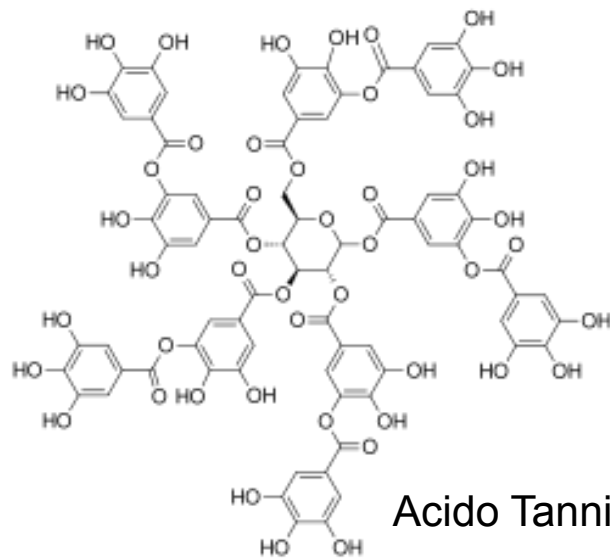
**Nota:** sembra sia possibile effettuare l' estrazione usando  $\text{AcOEt}$  (100 ml), in cui le emulsioni si rompono più facilmente, utilizzando anche una salatura con  $\text{AcONa}$ . Probabilmente è possibile anche usare il tè in foglie direttamente, dato l' impiego della Celite nella filtrazione iniziale. Inoltre si ritiene che la seconda macchia della t.l.c. non sia teofillina, ma isocaffeina

## Thè contiene:

-**la** caffeina è stata estratta per la prima volta nel 1819 da un medico certo Runge

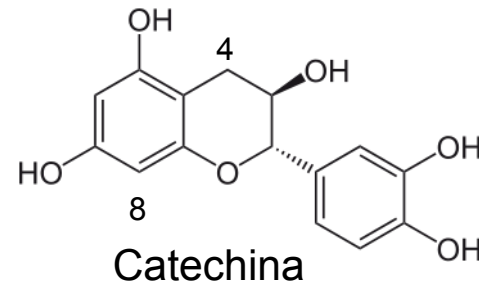
-**catechina** (flavonoide, polifenolo), un antiossidante presente soprattutto nel **tè verde** e nel **tè bianco**

-**ac tannico** (polifenolo, rende amaro il sapore del thè), usato nel XX secolo contro avvelenam. da stricnina

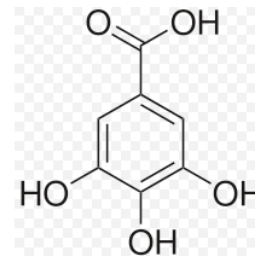


Acido Tannico

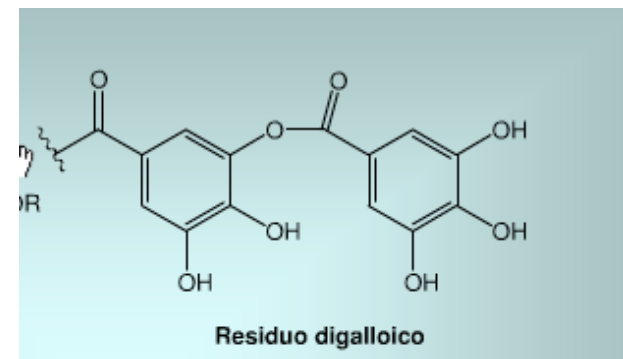
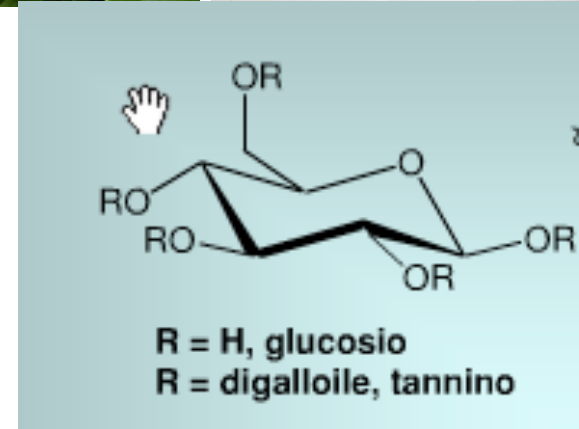
Principale caratteristica dei tannini quella di far precipitare le proteine e gli alcaloidi dalle loro soluzioni



Catechina



Acido gallico



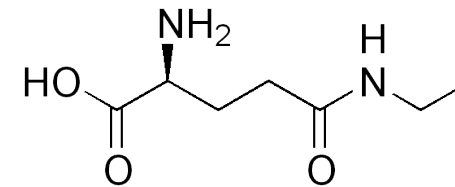
**Thè.** Il tè contiene anche

-**teanina**, (N-etilglutammina) un amminoacido che incrementa la produzione di **GABA**. Inoltre la teanina incrementa i livelli di **dopamina** nel cervello, ha affinità micromolari per i recettori **AMPA**, **Kainato** ed **NMDA**

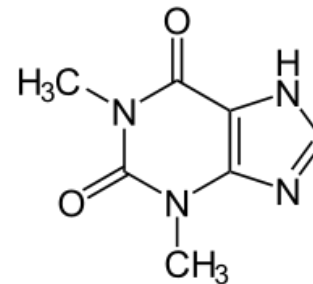
-**teobromina** è presente anche nelle piante di **cacao** e nei suoi derivati azione stimolante del SNC intervenendo sulle **sinapsi**, ha lieve azione diuretica e modesto effetto **vasodilatatore** è tossica per cani e gatti (attenzione alla cioccolata e al tè in questi animali!)

- **teofillina**, come farmaco viene utilizzata nella terapia di numerose malattie respiratorie, come la **BPCO** e l'**asma bronchiale**, con svariati nomi commerciali

**-Fluoruro**

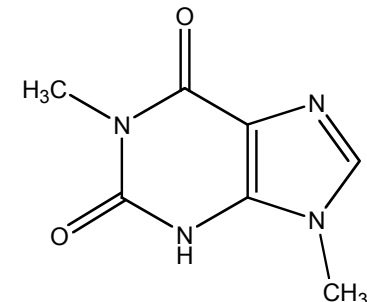


Teanina



Teofillina:

3,7-Diidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6-dione



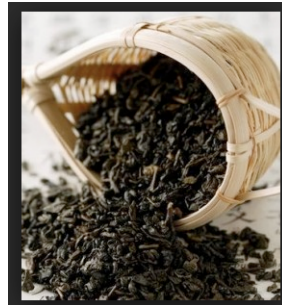
Teobromina:

3,7-dimetilxantina

Gli effetti della bevanda dipendono dal tipo di tè e dalle modalità di infusione (temperatura e durata). Un'infusione breve (circa 2 minuti) estrae dalle foglie di tè soprattutto caffaina ed ha proprietà stimolanti. Un'infusione più lunga (3-5 minuti) estrae anche acido tannico, che disattiva la caffeina perché si combina con essa, attenuando l'effetto stimolante (L'acido tannico inoltre rende amaro il sapore del tè)

*I sei tipi base di tè sono:*

il tè nero,  
il tè verde,  
il tè oolong,  
il tè bianco,  
il tè giallo,  
il tè Pu'er o tè postfermentato



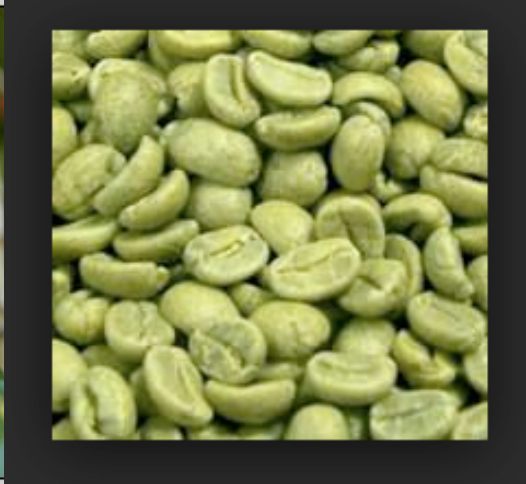
*Tutte le diverse varietà derivano dalle foglie della medesima pianta, ma sono create attraverso trattamenti differenti e presentano diversi gradi di ossidazione (comunemente chiamata "fermentazione"). I tè neri sono tè "fermentati", i verdi sono tè "non fermentati" e gli oolong sono "semifermentati". Una volta essiccato il tè può essere ulteriormente lavorato per dare vita a: tè aromatizzato, il tè pressato e tè deteinato.*



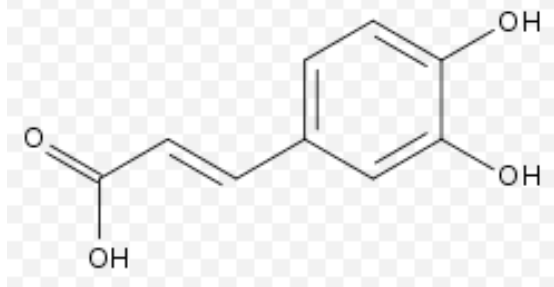
## Xantine nelle piante

PREPARAZIONE	PIANTE	PARTE UTILIZZATA	CONTENUTO BASI XANTINICHE
CAFFE'	COFFEA ARABICA	semi	caffeina 3-5% teobr. 0.3, teof. 0.1%
COLA	COLA ACUMINATA	semi	caffeina 1.5-2.5% teobromina, teofillina
MATE'	ILEX PARAGUARIENSIS	foglie	caffeina 0.3-1.7% teobromina, teofillina
GUARANA'	PAULLINIA CUPANA	semi	caffeina 3.6-5.8% teobromina <0.1%, teofillina
CACAO	TEOBROMA CACAO	semi	teobromina 0.88-2.34% caffeina 0.05-0.36%
TE'	CAMELIA SINENSIS	foglie	caffeina 2.5-5.5% teobromina 0.07-0.17% teofillina 0.02-0.04

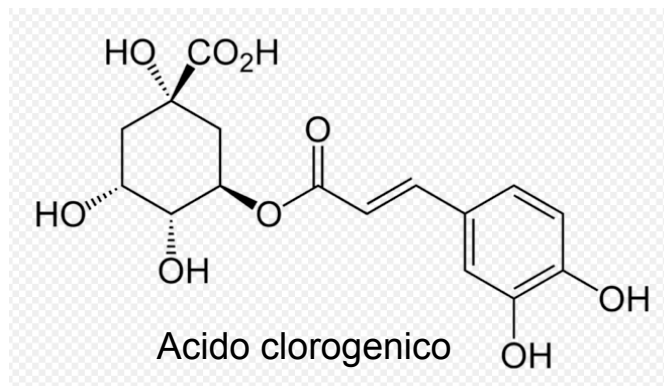
# Perché non si estrae la caffeina dal caffè?!



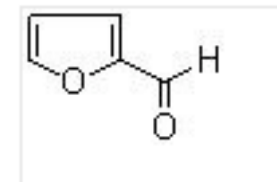
Il problema principale dell'estrazione della caffeina dal caffè (1-2%) è che non solo si trova in miscela con molte altre sostanze, glucosio, tannini, grassi, proteine, cellulosa ma anche che il chicco (seme del caffè) verde viene tostato e diviene bruno con sviluppo dell'aroma che è un olio volatile chiamato caffeolo, contenente soprattutto furfurolo: durante la tostatura la caffeina si stacca dall'acido clorogenico a cui è legata nel seme verde e in parte sublima! L'acido clorogenico non è altro che un estere dell'acido caffeico con l'acido chinico!



Acido caffeico



Acido clorogenico



Furfurolo

La caffeina è usata principalmente per i suoi effetti stimolanti. La caffeina viene assunta per via orale in forma liquida nel caffè, nel tè e in altre bevande, come ad esempio la Coca Cola. E' utilizzata terapeuticamente come analgesico nel trattamento dell'emicrania e come additivo in alcuni farmaci. La caffeina, una metilxantina naturale, si può trovare in più di 60 varietà di piante. Coltivato dapprima in Arabia, il caffè ha conquistato l'Europa nel XVII secolo, mentre il tè ed il cacao sono arrivati nel nostro continente solo 100 anni prima.

### **Aspetti clinici (caffeina) Gli effetti fisici e psicologici della caffeina**

Come stimolante la caffeina ha

- effetti cardiovascolari con aumento della frequenza e gittata cardiaca
- effetti cerebrali per costrizione vascolare
- aumento del metabolismo basale con rilasciamento della muscolatura liscia viscerale
- contrazione della muscolatura scheletrica
- ansietà, insonnia, depressione
- riduzione della percezione della fatica

### **L' intossicazione acuta da caffeina**

I caffeinomani accaniti presentano fini tremori delle estremità in particolare alle mani, riportano storie di ulcera, bruciori di stomaco, gastriti, diarrea. Limitazione all' assunzione di massimo 3 o 5 tazzine di caffè/giorno. La caffeina può dare assuefazione e dipendenza

### **L'assunzione di almeno 250 mg di caffeina è accompagnata da:**

irrequietezza, nervosismo, insonnia, diuresi, eloquio incoerente

**A dosaggi maggiori abbiamo:** agitazione psicomotoria, eccitamento e instancabilità, flusso disordinato del pensiero e del linguaggio. tremori, contrazioni muscolari, nausea, ipervigilanza, tachicardia ed extrasistole, turbe gastrointestinali e ronzi nelle orecchie

**L' astinenza da caffeina** provoca sonno aumentato, depressione e riduzione dell'energia, stitichezza e stato mentale confuso, agitazione e mal di testa

## Meccanismo di azione delle XANTINE

- Capacità di dissociare la contrazione muscolare dall'aumento dei livelli di calcio intracellulare.
- Antagonismo dei recettori all'adenosina che è il meccanismo più importante per spiegare la farmacologia delle xantine.
- La caffeina compete per il legame sul sito delle benzodiazepine riducendo la conduttanza al  $Cl^-$



## ATTIVITA' FARMACOLOGICA DELLA XANTINE

- STIMOLANTE DEL SNC
- STIMOLANTE DELL'ATTIVITÀ CARDIACA (EFFETTO INOTROPO E CRONOTROPO POSITIVO)
- VASODILATAZIONE CORONARICA
- DIURETICO PER DILATAZIONE DEI VASI RENALI
- STIMOLAZIONE DEL CENTRO BULBARE DEL RESPIRO (ANALETTICO RESPIRATORIO)
- RILASSAMENTO MUSCOLATURA LISCIA BRONCHIALE E RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ DI SOSTANZE AD AZIONE BRONCOCOSTRITTIVA
- STIMOLAZIONE DELLA LIPOLISI
- AUMENTO DEL METABOLISMO BASALE
- FACILITAZIONE DEL LAVORO MUSCOLARE

### **Indicazioni terapeutiche delle xantine**

- aumentare le performance fisiche e psichiche (tonico)
- aumentare le energie e resistere meglio alla fatica (antiastenico)
- coadiuvante nei regimi dimagranti
- trattamento di crisi asmatiche (teofillina)

### **Effetti collaterali e controindicazioni**

a dosi elevate (superiori a 400 mg) :

eccitazione, tremori, insonnia, ansia, irritabilità, tachicardia o aritmia cardiaca, poliuria, turbe gastrointestinali come nausea e vomito.

Controindicazioni:

- gravidanza e allattamento
- bambini di età inferiore ai 12 anni
- soggetti che accusano insonnia e ansia
- soggetti affetti da aritmie

**Derivati xantini.** Benchè non abbiano specifica azione adrenergica anche i derivati xantini sono usati come broncodilatatori.

La [teofillina](#) e i suoi sali (con etilendiamina, con la colina, ecc.) è la xantina più usata. Il suo meccanismo d'azione è duplice: funge da antagonista del recettore dell'adenosina, che a livello polmonare possiede attività bronco-costrittiva.

Alle dosi più elevate, essa inibisce anche la fosfodiesterasi dell'AMP ciclico (cAMP) o PDE4. L'elevazione delle concentrazioni intracellulari di questo mediatore, porterebbero alla fosforilazione di proteine dello scheletro di actina delle cellule. La compromessa interazione dell'actina con gli ioni  $Ca^{2+}$  farebbe rilasciare la muscolatura liscia bronchiale.

Esiste un possibile meccanismo aggiuntivo della teofillina, che è stato scoperto molto recentemente. Si tratterebbe della sua capacità di condizionare l'espressione e/o la funzionalità dell'enzima [istone deacetilasi](#) (HDAC-1), che rimuove i gruppi acetilici dagli istoni e condiziona l'espressione di proteine anti-allergiche. Con questo meccanismo sembra che la teofillina possa far ripristinare la perduta sensibilità dei pazienti alla terapia steroidea

Teofillina e caffeina sono antagonisti non selettivi utilizzati per stimolare la respirazione in neonati prematuri.

La **sublimazione** è una caratteristica delle sostanze relativamente non polari che possiedono una struttura simmetrica.

I solidi sublimano quando la loro tensione di vapore è dello stesso ordine di grandezza del punto di fusione.

Il motivo per cui sostanze altamente simmetriche sono capaci di sublimare risiede nella distribuzione uniforme della densità elettronica e nel piccolo momento dipolare, ciò comporta in genere una tensione di vapore elevata che corrisponde a forze elettrostatiche deboli del cristallo!

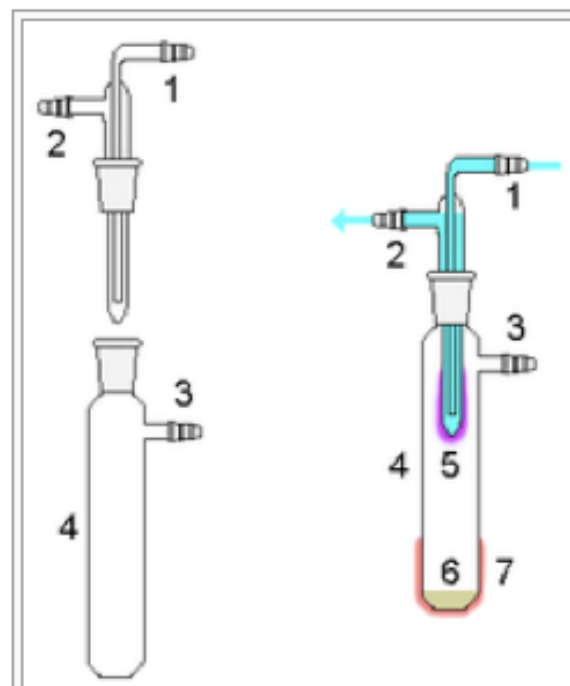
Sublimazione sotto vuoto

Il solido viene scaldato finché la tensione di vapore diventa alta da provocare la vaporizzazione e susseguente condensazione su di una superficie raffreddata.

Molti composti organici facilmente sublimano sotto pressione ridotta.

Vantaggi della sublimazione:

- purificazione senza uso di solventi
- la sublimazione elimina anche le impurezze occluse nel prodotto come ad es le molecole di solvatazione (es caffeina anidra)
- vantaggio di tempi
- selettiva purificazione di sost volatili da sostanze che non lo sono



Semplice apparecchio di sublimazione. L'acqua, solitamente fredda, viene fatta circolare con lo scopo di diminuire la temperatura per permettere il deposito del sublimato.  
**1** Ingresso acqua di raffreddamento **2** Uscita acqua di raffreddamento **3** Linea gas/vuoto **4** Camera di sublimazione **5** Sublimato **6** Composto da purificare **7** Riscaldamento esterno

## RELAZIONE



*Data*

*Titolo: Sintesi del paracetamolo*

	<b>PM</b>	<b>moli</b>	<b>g</b>	<b>d</b>	<b>ml</b>
<i>p</i> -amminofenolo					
Ac <sub>2</sub> O					
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>					

*Ricetta:* riportare in maniera sintetica tutte le operazioni eseguite sia per la reazione che per il suo work-up.

Annotare il tipo di vetreria utilizzata, i volumi approssimativi di solventi e di soluzioni acquose utilizzate per le estrazioni, gli eluenti utilizzati per le TLC e per le colonne, il/i solventi utilizzati per la cristallizzazione. Riportare il disegno di una o due TLC significative, in cui si vedano i reagenti di partenza e il/i prodotto/i.

Riportare il peso del prodotto ottenuto, il suo aspetto (solido/olio/liquido) e il colore.

*Resa:* (moli di prodotto/moli del reagente limitante) x 100

*Caratterizzazione analitica:* p.f. o p.e.; IR, NMR, ecc.