

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

© Коллектив авторов, 2002

А. Д. Кагарлицкий², М. К. Исакова¹, А. Ж. Турмухамбетов¹

КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ НИКОТИНА В НИКОТИНОНИТРИЛ — ПОЛУПРОДУКТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

¹ Институт фитохимии МОН РК, Караганда;

² Карагандинский Государственный университет им. Е. А. Букетова

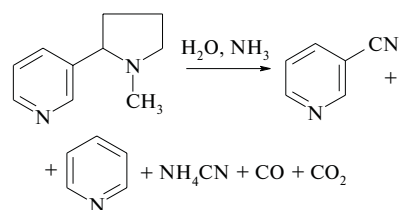
Одной из проблем, возникающих при производстве табачных изделий, является утилизация образующихся при этом отходов, количество которых достигает достаточно больших размеров. Так, только один Алматинский табачный комбинат (фирма “Филип Моррис — Казахстан”) складировает их более тысячи тонн в год. Вместе с тем известно, что до середины 60-х годов такие отходы перерабатывали в никотиновую кислоту путем извлечения из них алкалоида никотина и окисления его азотной кислотой или перманганатом калия. Однако из-за неэффективности этот метод перестал использоваться.

Нам представляется перспективным трансформировать никотин и сопутствующие ему, при экстракции из табака, алкалоиды (анабазин, норникотин, никотин, миозмин, анатабин) в нитрил никотиновой кислоты с использованием процесса окислительного аммонолиза, который является эффективным способом синтеза нитрилов пиридинкарбоновых кислот из алкилпиридинов [1]. Подтверждением возможности такой трансформации являются результаты, полученные нами при окислительном аммонолизе анабазина, являющегося изомером никотина [2]. Синтезированный таким способом никотинонитрил может использоваться для синтеза витамина РР (никотиновая кислота и ее амид), а также таких препаратов, как кордиамин, никотин, коамид, ферамид и др.

Окислительный аммонолиз осуществлялся на трех окисдных катализаторах, являющихся наиболее эффективными при получении никотинонитрила из 3-метилпиридина [3]. Два из них, полученные из пентоксида ванадия (к1) и его смеси с диоксидом титана, взятых в мольном соотношении 1 : 0,5 (к2), готовили ме-

тодом плавления. Третий катализатор состава $V_2O_5 : TiO_2 = 1 : 16$ (к3) получен таблетированием исходной смеси оксидов и последующим прокаливанием таблеток при 850 – 900°C.

Эксперименты показали, что в присутствии этих трех контактов качественный состав катализаторов является практически одинаковым. Основными продуктами реакции являются никотинонитрил, а также продукты глубокого окисления — цианистый аммоний, оксиды углерода и азота. В небольших количествах образуется пиридин. Суммарный процесс превращения никотина можно представить схемой:



При повышении температуры реакции от 380 до 460°C сначала наблюдается повышение выхода целевого продукта, максимум которого приходится на 420°C. При более высокой температуре содержание никотинонитрила в катализаторах падает, что связано с возрастанием удельного веса процессов глубокого окисления (табл. 1).

Примерно такая же картина наблюдается и с увеличением времени контакта для катализаторов к1 и к2 (табл. 2). Оптимальное время контакта для них составляет 0,5 с. Несколько по-иному ведет себя катализатор к3, в присутствии которого выход никотинонитрила непрерывно возрастал с повышением времени контакта от 0,3 до 1,0 с.

О том, как сказывается изменение концентрации аммиака и воды в контактной зоне на селективность превращения никотина в нитрил никотиновой кислоты, свидетельствуют данные, представленные в табл. 3 и 4.

Варьированием подачи этих реагентов в количествах, соответственно от 8 до 25 и от 85 до 175 молей на моль исходного продукта было установлено, что оптимальным мольным соотношением никотин – аммиак является 1 : (16 – 20), а никотин – вода – 1 : (140 – 155).

Таблица 1
Зависимость выхода никотинонитрила от температуры (никотин – NH₃ – H₂O = 1 : 16 : 100, τ = 0,76 с)

t, °C	Выход, %		
	к1	к2	к3
380	30,0	25,0	42,0
400	48,0	39,0	44,0
420	50,0	60,0	46,5
440	48,0	45,0	44,0
460	45,0	37,0	42,0

Таблица 2
Зависимость выхода нитрилового никотина от времени контакта (никотин : NH_3 : H_2O = 1 : 16 : 100, $t = 420^\circ\text{C}$)

t, с	Выход, %		
	к1	к2	к3
0,3	42,0	48,0	43,0
0,4	45,0	52,0	43,0
0,5	50,0	65,0	44,0
0,6	49,0	58,0	45,0
0,76	48,0	58,0	46,5
1,0	45,0	43,0	46,5

Если сравнить результаты, полученные при окислительном аммонолизе никотина на трех катализаторах различного состава, то можно эти контакты по селективности расположить в ряд $k_1 = k_2 > k_3$. На первых двух удается трансформировать никотин в нитрил никотиновой кислоты с достаточно высоким выходом, достигающим при оптимальных параметрах процесса 65 – 70 %.

Окислительный аммонолиз никотина изучался на однотрубчатом реакторе, представляющем собой элемент промышленного реактора [4]. Установка состоит из трех основных частей: системы подачи исходного вещества, контактного проточного реактора и системы улавливания продуктов реакции.

В качестве исходного вещества использовали никотин, полученный экстракцией бензолом из отходов Алматинского табачного комбината. Он представлял собой жидкость с т.кип. $238 - 242^\circ\text{C}$ и $n_d^{20} = 1,5250$.

Анализ продуктов окислительного аммонолиза никотина проводили хроматографическим методом на приборе Хром-5. Длина колонки 2,5 м, диаметр 3 мм с неподвижной фазой 5 % SE-30 на инертоне AW-NMDS (0,2 – 0,25 мм). Условия анализа были следующие: температура колонки 160°C ; температура испарителя 200°C ; температура детектора 190°C ; расход газа-носителя аргона 30 мл/мин; воздуха — 300 мл/мин.

В некоторых случаях параллельно с этим методом применяли объемный химический и гравитометрический методы анализа, а также провели выделение и идентификацию целевого продукта реакции. Выделенный из катализаторов нитрил никотиновой кислоты имел

Таблица 3
Зависимость выхода нитрилового никотина от концентрации аммиака [$t = 420^\circ\text{C}$, никотин : вода = 1:(110 – 130), $\tau = 0, 5$ с]

Никотин : NH_3 , моль/моль	Выход, %		
	к1	к2	к3
1 : 8	40,0	36,3	29,0
1 : 12	44,0	52,6	29,0
1 : 16	50,0	68,0	45,0
1 : 20	70,0	59,0	50,0
1 : 25	58,0	56,0	50,0

Таблица 4
Зависимость выхода нитрилового никотина от количества воды, [$t = 420^\circ\text{C}$, никотин : аммиак = 1:(16 – 20), $\tau = 0, 5$ с]

Никотин : H_2O , моль/моль	Выход, %		
	к1	к2	к3
1 : 85	28,0	51,0	30,0
1 : 105	48,0	60,0	40,0
1 : 120	40,0	65,0	45,0
1 : 140	65,0	70,0	48,0
1 : 155	56,0	70,0	50,0
1 : 175	52,0	55,0	50,0

т.пл. 49°C и т.кип. 240°C . Его элементный анализ соответствовал расчетному.

Таким образом, проведенные исследования показали возможность эффективной трансформации алкалоида никотина в нитрил никотиновой кислоты, что открывает возможность утилизации многотоннажных отходов табачной промышленности для получения ценных фармацевтических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Б. В. Суворов, С. Р. Рафиков, А. Д. Кагарлицкий, *Успехи химии*, **34**(9), 1526 – 1548 (1965).
- М. К. Исакова, А. Д. Кагарлицкий, *Химия природ. соедин.*, № 6, 771 – 773 (1999).
- Авт. свид. СССР № 298163 (1970); *РЖ Химия*, 11Л162П (1974).
- А. Д. Кагарлицкий, В. Р. Кудинова, С. Р. Рафиков и др., *Изв. АН КазССР, Сер. хим.*, № 2, 23 – 29 (1966).

Поступила 30.08.01