

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

78808

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12p, 1/01

Zgłoszono: 6.07.1971 (P. 149254)

Pierwszeństwo: _____

MKP C07d 31/44

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1975

Twórcy wynalazku: Kazimierz Zięborak, Włodzimierz Ratajczak, Edward Treszczanowicz,
Andrzej Teichert, Jerzy Musierowicz, Lech Stefaniak

Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Chemii Przemysłowej,
Warszawa (Polska)

Sposób otrzymywania amidu kwasu nikotynowego z 3-cyjanopirydyny

Przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania amidu kwasu nikotynowego na drodze niepełnej hydrolizy nitrilu tego kwasu (3-cyjanopirydyny). Związek ten jest powszechnie używany jako lek pod nazwą prowitaminy PP lub niacynamidu.

Znane są metody otrzymywania amidu kwasu nikotynowego, w których jako surowiec wyjściowy stosuje się kwas nikotynowy lub jego estry (najczęściej metylowy lub etylowy). W pierwszym przypadku na kwas nikotynowy działa się amoniakiem pod ciśnieniem, a w drugim przypadku amoniak reaguje z estrami w roztworze odpowiedniego alkoholu. Znacznie wygodniejszy jest sposób otrzymywania amidu, jeżeli jako surowiec wyjściowy zastosuje się 3-cyjanopirydynę, czyli nitril kwasu nikotynowego.

Opisane w literaturze metody otrzymywania amidu kwasu nikotynowego z jego nitrilu polegają na prowadzeniu procesu w roztworze wodnym z zastosowaniem takich katalizatorów jak NaOH, $\text{NaOH} + \text{H}_2\text{O}$, inne zasady lub aminy, a także silne zasadowe anionity z grupami czwartorzędowych aminowych zasad. Prowadzenie procesu w roztworze wodnym, niezależnie od typu katalizatora, powoduje, że 5–15% nitrilu ulega całkowitej hydrolizie do kwasu nikotynowego. Duże trudności powstają przy wydzielaniu produktu – amidu z ługów poreakcyjnych, zawierających nieprzereagowany nitril, amid, kwas nikotynowy i katalizator. Ponieważ amid dobrze rozpuszcza się w wodzie, a rozpuszczalność kwasu nikotynowego i jego nitrilu jest znacznie mniejsza, więc nie można wydzielić amidu przez zwykłą krystalizację. Stosuje się więc takie procesy, jak destylację azeotropową i próżniową (dla usunięcia wody i nitrilu), po czym przez ekstrakcję odpowiednimi rozpuszczalnikami rozdziela się amid i kwas nikotynowy. Procesy te znacznie komplikują tę technologię otrzymywania amidu i podrażniają koszt produkcji. Poza tym otrzymany w ten sposób amid zawiera zazwyczaj pewne ilości substancji smolistych i dla osiągnięcia jakości wymaganej przez farmakopeę musi być poddany dodatkowym rekrystalizacjom.

Stosując jako katalizator anionity usuwa się pewne wady omawianego sposobu otrzymywania amidu kwasu nikotynowego na drodze niepełnej hydrolizy nitrilu w środowisku wodnym. Po pierwsze, jonit-katalizator łatwo oddziela się od ługów poreakcyjnych i nie zanieczyszcza produktu. Po drugie, powstający w wyniku reakcji ubocznej kwas nikotynowy jest w rezultacie wymiany jonowej sorbowany na anionicie i nie przechodzi do

roztworu poreakcyjnego. Proces sorpcji anionów nikotynianowych na anionicie powoduje jednak zmniejszanie się ilości aktywnych jonów hydroksylowych w jonicie. W rezultacie obserwuje się szybką dezaktywację katalizatora, w którym już po dwóch godzinach pracy zostaje zablokowane ponad 75% jonogennych grup. W rezultacie konieczna jest bardzo regeneracja katalizatora, przy czym czas regeneracji kilkakrotnie przewyższa czas katalitycznego działania anionitu. Z tego powodu zastosowanie jonitowego katalizatora przy hydrolizie w środowisku wodnym jest ekonomicznie uzasadnione.

Istota niniejszego wynalazku polega na tym, że hydrolizę nitrylu kwasu nikotynowego do amidu przeprowadza się w wodno-organicznym roztworze zawierającym na 1 objętość wody 1–15 objętości rozpuszczalnika organicznego mieszającego się z wodą, na przykład acetonu, metanolu, etanolu lub innego alkoholu. Dzięki zmianie środowiska reakcji i zmniejszeniu nadmiaru wody do 1,5÷8 moli na mol nitrylu osiąga się znaczne zmniejszenie szybkości przemiany nitrylu w kwas nikotynowy (3–6-krotnie), przy zachowaniu dostatecznej szybkości przemiany nitrylu w amid. Zmniejszenie ilości powstającego w czasie reakcji nikotynianu amonu do 1÷3% pozwala zwiększyć 3–6-krotnie czas aktywnego działania katalizatora.

Specjalny dobór środowiska wodno-organicznego, w którym amid kwasu nikotynowego jest znacznie trudniej rozpuszczalny niż substrat reakcji – nitryl, pozwala łatwo wydzielić amid z ługów poreakcyjnych. Osiąga się to przez schłodzenie mieszaniny poreakcyjnej, w czasie którego amid wykryształizowuje a nieprzereagowany nitryl pozostaje w roztworze. Powstałe kryształy amidu wydzielają się następnie przez sączenie lub wirowanie. Otrzymany w ten sposób amid jest wystarczająco czysty, jego temperatura topnienia wynosi 128–129°C, co odpowiada wymaganiom farmakopei. W razie potrzeby można go poddać dodatkowej rekryształizacji. Przez schłodzenie ługów do 0°C wydzielają się 70–80% amidu powstałego w wyniku reakcji. Ług macierzysty zawierający aceton lub odpowiedni alkohol, część amidu, nieprzereagowany nitryl oraz niewielką część wody, po dodaniu do niego odpowiedniej ilości nitrylu i wody kieruje się ponownie na kolumnę jonitową do procesu hydrolizy.

Jako katalizatory reakcji służą anionity z silnie zasadowymi jonowymiennymi grupami. Przy czym stosuje się jonity zarówno z mikroporową strukturą (na przykład Wofatit SBW) jak i wielkoporowate (na przykład Amberlyst 27). Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub nieco powyżej. Korzystny jest proces przy temperaturze około 40–60°C, co z jednej strony pozwala prowadzić proces z dostateczną szybkością, a z drugiej strony zabezpiecza jonit przed nadmierną termiczną destrukcją. Dzięki temu, jonit może pracować nieprzerwanie w wielokrotnym cyklu synteza-regeneracja. Po dziesięciu cyklach (100 godzin) nie obserwowano odczuwalnej zmiany katalitycznych właściwości anionitów.

Stwierdzono również, że korzystnie jest pracować przeprowadzając niepełną regenerację katalizatora. Katalizator jonitowy, w którym zregenerowano 2/3 jonogennych grup, tylko nieznacznie zmniejsza swoje katalityczne właściwości i w porównaniu z całkowicie zregenerowanym jonitem, a dla osiągnięcia takiego stopnia regeneracji wystarcza 4–5-krotnie mniejsza ilość czynnika regenerującego – 1n roztworu NaOH i odpowiednio zmniejsza się czas regeneracji, który w takim przypadku jest 4–6-krotnie krótszy niż czas kryształicznego działania anionitu.

Reakcję hydrolizy korzystnie jest przeprowadzać w kolumnie na stacjonarnym złożu jonitowego katalizatora, dzięki czemu zmniejsza się stopień mechanicznej destrukcji ziaren anionitu. Poza tym łatwiej jest na kolumnie przeprowadzić syntezę amidu w sposób ciągły, względnie półciągły synteza-regeneracja.

Przykład I. Mieszaninę reakcyjną zawierającą w 100 g 24 g nitrylu kwasu nikotynowego, 33,2 g wody destylowanej (co odpowiada molowemu stosunkowi nitryl:woda – 1:8) i 42,8 g metanolu (na objętość wody przypada 1,64 objętości organicznego rozpuszczalnika) przepuszczano przy temperaturze 50°C w ciągu 11–12 godz., przez kolumnę wypełnioną silnie zasadowym anionitem Wofatit SBW (4% DWB) w hydroksylowej formie, z szybkością 0,6 ml/ml złoża na godzinę. Złoże jonitu, utworzone z 17,8 g suchego anionitu w chlorokowej formie, miało wysokość 28 cm, objętość 90 ml i zawierało 64,5 mval hydroksylowych grup. Upřednio w celu przeprowadzenia jonitowego katalizatora w aktywną hydroksylową formę jonit przemyto 1n NaOH w ilości 20 objętości na objętość złoża a potem wodą w ilości 6 objętości na objętość złoża, przy szybkości przepływu cieczy 3,5 ml/ml złoża na godzinę. W czasie syntezy amidu na wyjściu z kolumny odbierano co godzinę frakcję roztworu i oznaczono w nich zawartość amidu. Charakter zależności stopnia konwersji nitrylu na amid od czasu pracy katalizatora pokazano na rysunku 1, krzywa 1. Amid wykryształizowano z poreakcyjnego roztworu ochładzając go do temperatury poniżej 0°C a następnie wydzielano przez odsączenie kryształów na filtrze. Amid wydzielano także przez odparowanie ługów poreakcyjnych. Otrzymano w taki sposób 144 g amidu o temperaturze topnienia 127,3–129,5°C, co odpowiada 79% przemiany nitrylu na amid. Na podstawie analizy złoża jonitowego katalizatora stwierdzono, że część nitrylu podlegająca przemianie na kwas nikotynowy i powodująca dezaktywację około 80% jonogennych grup katalizatora, stanowi średnio około 3% wsadu całkowitego.

Przykład II. Reakcję przeprowadzono w warunkach identycznych jak w przykładzie I z tym, że stosowano anionit z przykładu I po częściowej regeneracji 1n NaOH. W tym celu jonit przemyto 3 objętościami 1n NaOH na 1 objętość złoża a następnie 6 objętościami wody destylowanej. Tak zregenerowany katalizator zawiera 2/3 jonogennych grup w hydroksylowej formie. Pozostałe jonogenne grupy znajdowały się w nikotynianowej formie. Zależność przemiany nitrilu na amid od czasu pracy jonitowego katalizatora przedstawiono na rys. 1, krzywa 2. Otrzymano 132 g amidu co odpowiada 73% wydajności procesu. Temperatura topnienia amidu wynosiła 127,6–129,2°C. Po syntezie około 81% zdolności wymiennej katalizatora zablokowane jest jonami nikotynianowymi, które stanowią 1,9% wsadu całkowitego.

Przykład III. Reakcję przeprowadzono w warunkach identycznych jak w przykładzie I z tym, że zastosowano mieszaninę reakcyjną zawierającą w 100 g 24 nitrilu, 33,2 g wody destylowanej (co odpowiada molowemu stosunkowi nitril:woda – 1:8) i 42,8 g acetonu (na 1 objętość H₂O przypada 1,62 objętości organicznego rozpuszczalnika – acetonu). Jonit z przykładu I poddawano uprzednio regeneracji w warunkach jak w przykładzie II. Zależność stopnia przemiany nitrilu na amid od czasu pracy jonitowego katalizatora przedstawiono na rys. 1 (krzywa 3). Otrzymano 125 g amidu co odpowiada 69% wydajności procesu. Amid miał temperaturę topnienia 128,5–129°C. Po syntezie 91% jonowymiennych grup katalizatora zablokowane jest jonami nikotynianowymi, które stanowią 2,4% wsadu całkowitego.

Przykład IV. Reakcję przeprowadzono w warunkach identycznych jak w przykładzie I z tym, że użyto mieszaninę reakcyjną zawierającą w 100 g 24 g nitrilu, 8,3 g wody (co odpowiada molowemu stosunkowi nitril:woda 1:9) i 67,7 g acetonu (na 1 objętość H₂O przypada 10,25 objętości organicznego rozpuszczalnika-acetonu), i stosowano jonit z przykładu I zawierający 2/3 jonogennych grup zregenerowany w warunkach jak w przykładzie II. Zależność stopnia przemiany nitrilu na amid od czasu pracy jonitowego katalizatora pokazano na rys. 1 (krzywa 4). Przez schłodzenie ługów poreakcyjnych do temperatury pokojowej (25°C) krystalizowano 45% amidu powstałego w reakcji, dalsze schłodzenie ługów do 0°C pozwoliło wykrystalizować jeszcze 25% amidu. Kryształy oddzielono przez filtrowanie i przemyto acetonem. Pozostałe 30% amidu wydzielono przez odparowanie roztworu. Ogółem otrzymano 135 g amidu co odpowiada 73% przemianie nitrilu na amid. Amid miał temperaturę topnienia 126,9–128,6°C. Po syntezie 65% jonowymiennych grup katalizatora zablokowane jest anionami nikotynianowymi, które stanowią 1,2% wsadu całkowitego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób otrzymywania amidu kwasu nikotynowego z 3-cyjanopirydyny przez niepełną hydrolizę nitrilu tego kwasu przy użyciu anionitów silnie zasadowych, znamienny tym, że hydrolizę prowadzi się w roztworze wodno-organicznym zawierającym rozpuszczalnik organiczny mieszający się z wodą przepuszczając roztwór w temperaturze 30–60°C przez warstwę katalizatora w postaci jonitu, po czym mieszaninę poreakcyjną oziębia się i powstałe kryształy wydziela się przez wirowanie lub sączenie.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że wodnoorganiczny roztwór nitrilu przepuszcza się przez warstwę jonitu poddanego uprzednio niepełnej regeneracji.

3. Sposób według zastrz. 1 lub 2, znamienny tym, że stosuje się wodnoorganiczny roztwór nitrilu zawierający 1–8 moli wody na 1 mol nitrilu.

4. Sposób według zastrz. 1 lub 2 lub 3, znamienny tym, że stosuje się wodno-organiczny roztwór zawierający 1–15 objętości rozpuszczalnika organicznego na jedną objętość wody.

5. Sposób według zastrz. 1 lub 2, lub 3 lub 4, znamienny tym, że jako rozpuszczalnik organiczny stosuje się aceton lub niższe alkohole alifatyczne.

