

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS QUÍMICAS

OBTENCION DE SULFATO DE
NICOTINA, NICOTINA Y
SINTESIS DE ALGUNOS DE SUS
DERIVADOS

TESIS

QUE PARA SU EXAMEN PROFESIONAL
DE QUÍMICO PRESENTA EL ALUMNO
VICTOR RIVERA AGUIRRE

MEXICO, D. F.

1949

206



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis queridos padres

A mis tíos y hermanos

A mis maestros y compañeros

Este trabajo fué realizado
en el Laboratorio de Materias
Primas de la Escuela Nacional
de C. Químicas, bajo la direc-
ción y supervisión del Ing.
Quím. Pablo H. Hope.

I N D I C E

- I Introducción.
- II Materiales y métodos.
- III Parte experimental.
- IV Resultados.
- V Discusión.
- VI Resumen.
- VII Bibliografía.

INTRODUCCION

La nicotina, principal constituyente del tabaco, aislada en el año de 1828 por Prossettl y Reiman (9), y obtenida sintéticamente por Pictet y Rotschy en 1904 (22), ha sido durante muchos años motivo de numerosos estudios, ya que de ella derivan una serie considerable de compuestos que tienen aplicación tanto en agricultura como en ganadería, para combatir las plagas y epizootias.

En la industria, la nicotina es extraída en grandes cantidades, utilizándose libre o en forma de sales como componente de líquidos insecticidas, como es el caso del sulfato de nicotina, que se obtiene de los alcaloides del tabaco, que son extraídos por dos procedimientos principalmente, por medio de disolventes y por destilación, con arrastre de vapor en medio alcalino.

Los disolventes utilizados, son líquidos de bajo costo, teniendo en cuenta el porcentaje de pérdidas que de ellos se tienen, y que van a ser usados en el tratamiento de los residuos de las fábricas de cigarros, cuyo contenido en nicotina rara vez excede el 1%. Entre los disolventes que más se han utilizado, están: el agua (28), tricloruro de etilo (8), gasolina (38,10), petróleo (11,16), cloroetileno (1) y otros más.

El método por destilación con arrastre de vapor, consiste en mezclar el tabaco pulverizado, con el álcali más fuerte que la nicotina y destilar las bases volátiles por arrastre de vapor; neutralizar el destilado con ácido sulfúrico y concentrarlo hasta que el sulfato de nicotina obtenido, alcance una concentración de 40% en alcaloide.

Las sustancias alcalinas que han sido usadas son: hidróxido de calcio (17), hidróxido de sodio (15), y amoniaco (31). Schmuck y Chmura (32) recomiendan el uso del hidróxido de calcio y cloruro

de sodio, para que por plasmólisis salga la nicotina de las células y la destilación sea más rápida.

El consumo de los insecticidas nicotinados en México, y en particular el del sulfato de nicotina, es digno de tomarse en cuenta, como lo demuestran las estadísticas proporcionadas por la Secretaría de la Economía Nacional (36), sobre su importación:

AÑO	CANTIDAD EN KGS.	VALOR EN \$
1941	7 945	48 445
1942	4 181	28 258
1943	11 106	72 506
1944	4 014	21 590
1945	4 493	34 627
1946	15 317	70 216
1947	20 469	112 909
1948	17 369	95 265

Por otra parte, existen una serie de compuestos químico-farmacéuticos a base de nicotina de gran utilidad en la terapéutica médica, como lo son, entre otros, el propio sulfato de nicotina, ácido nicotínico, nicotinamida y coramina.

The National Research Council (27) de los Estados Unidos de Norteamérica, recomendó en el año de 1941, que la harina de trigo fuese enriquecida con la adición de tiamina, ácido nicotínico y hierro, produciendo tal declaración, una gran demanda del ácido y, por consiguiente, una búsqueda de medios de obtención de él.

Este ácido, tiene un interés excepcional, ya que se considera como vitamina antipelagrosa y puede ser obtenido por diversos medios:

Oxidación de la nicotina, método por el cual fué descubierto. Esta oxidación, se puede efectuar por medio del ácido nítrico (26), ácido crómico (19), o permanganato de potasio (35).

Por síntesis, a partir de la piridina. La piridina se sulfona con ácido sulfúrico fumante, obteniéndose el ácido β piridín-sulfónico, que por fusión con cianuro de potasio y subsiguiente saponificación del nitrilo formado, produce nicotinamida (30). Se obtienen mejores resultados si la piridina se broma en la posición 3, convirtiéndola en 3-ciano-piridina por medio del cianuro de cobre (25) y saponificación del nitrilo.

Tanto el ácido nicotínico como su amida, se emplean como vita-

mina antipelagrosa, aunque se prefiere el ácido, por ser más barato y de más fácil fabricación; sin embargo, aquélla no produce enrojecimiento de la piel, típico de las grandes dosis del ácido; esto es debido a que tiene propiedades vasodilatadoras que no presenta la nicotinamida.

Entre los métodos más comunes de obtención de la amida del ácido nicotínico están:

Amidación del ácido nicotínico (21), amidación de los ésteres metílico y etílico del mismo ácido (23) y amidación del cloruro de nicotinilo (7).

Otro derivado del ácido nicotínico con interés farmacológico, es la N-dietil-nicotinamida, conocida con el nombre de coramina, que se emplea como estimulante de la circulación y respiración. Este compuesto se puede obtener, calentando directamente el ácido nicotínico con dietilamina (24), o bien por el método de Hukusima (20), calentando el clorhidrato del cloruro de nicotinilo con clorhidrato de dietilamina y extraer la coramina con éter.

Siendo el tabaco la principal fuente de obtención de la nicotina, y de acuerdo con el desperdicio que de dicho material tiene la industria cigarrera en el país, queda garantizada y a un bajo costo, la adquisición de la materia prima para una industria que se dedique a su aprovechamiento en la preparación de los diversos compuestos nicotinados.

MATERIALES Y METODOS

La materia prima utilizada en el presente trabajo, fué la nicotina extraída por medio de disolventes orgánicos, bajo la forma de clorhidrato, suministrada por Arana (3), que estudió las condiciones óptimas de extracción, controlando la concentración del hidróxido de calcio añadido al tabaco, para obtener el máximo de rendimiento.

Dado el volumen de clorhidrato, se procedió a concentrarlo, con objeto de simplificar su manipulación reduciendo el volumen.

SULFATO DE NICOTINA.—En la preparación de este producto, se siguió el método descrito por Hope y Esperón (16), empleándose para el caso el petróleo o kerosena, que vende Petróleos Mexicanos, y que tiene las siguientes características:

Color: Violeta

Densidad a 15.5°C.: 0.775 — 0.785

Destilación: Punto inicial: 188°C.

Punto final: 249°C.

NICOTINA.—Esta fué extraída del sulfato de nicotina, con un contenido en alcaloide de 40%. En la extracción de la nicotina, se siguió un método parecido al descrito por Gatterman y Weiland (12), saturando la muestra con ácido tartárico; neutralizando con solución de hidróxido de sodio; se separa el alcaloide crudo por decantación y filtración, que se destiló al vacío para obtenerlo en un mayor grado de pureza.

ACIDO NICOTINICO.—Para preparar este compuesto, se siguió el método descrito por Gillman-Blatt (13), oxidando la nicotina por medio del ácido nítrico, y recrystalizándolo, para aumentar su pureza.

El ácido nítrico empleado tiene las siguientes características:

Concentración 70%

D 1.42

NICOTINAMIDA.—Con objeto de obtener un mayor rendimiento se estudiaron para su obtención, los métodos que a continuación se enuncian:

a).—Amidación del cloruro de nicotinilo, según el método descrito por Cheronis (7), en el que se hace reaccionar el ácido nicotínico con cloruro de tionilo para formar el cloruro del ácido, el cual produce nicotinamida al hacerlo reaccionar con carbonato de amonio y soluciones acuosas o alcohólicas de amoniaco.

b).—Amidación de nicotinato de etilo, de acuerdo con el trabajo publicado por La Forge (23), que se basa en la formación de éster etílico del ácido nicotínico, que produce nicotinamida al ser sometido a la acción del amoniaco gaseoso.

CORAMINA.—Se obtuvo siguiendo el método descrito por Hukusima (20), tratando el clorhidrato del cloruro de nicotinilo con clorhidrato de dietilamina. La mezcla, se calienta y posteriormente es alcalinizada, extrayéndose la coramina con éter.

ANILIDA DEL ACIDO NICOTINICO.—Para preparar este compuesto se siguió una modificación al método descrito por Beilstein (5), calentando el clorhidrato del cloruro de nicotinilo con anilina y piridina. La mezcla resultante se alcalinizó y diluyó con agua; en el seno de la solución acuosa cristaliza la anilida en forma de cristales blancos.

DIMETILANILIDA DEL ACIDO NICOTINICO.—Se siguió el mismo método anterior, pero utilizando dimetilalanilina.

MÉTODOS DE CONTROL

I.—MATERIA PRIMA.

El contenido de alcaloide en la materia prima, se analizó antes y después de ser concentrado, por el método gravimétrico semi-microquímico de Avens y Pearce (4); se determinó en cada caso el pH de la solución por medio del potenciómetro (33). La acidez libre del clorhidrato de nicotina se determinó titulando con solución 0.1 N. de hidróxido de sodio.

II.—PRODUCTOS.

Pureza.—Al sulfato de nicotina y alcaloide puro, se les determinó su pureza por método del ácido silicotungstico de Avens y Pearce (4), los demás derivados, se analizaron según Kjeldahl (2).

Índice de refracción.—Se determinó por medio del refractómetro de Abbe (6).

Densidad.—Se determinó utilizando el método del picnómetro (34).

Punto de ebullición.—Fue determinado por el método de Siwoloboff (37).

Punto de fusión.—Se determinó por el método del capilar en baño de ácido sulfúrico (37).

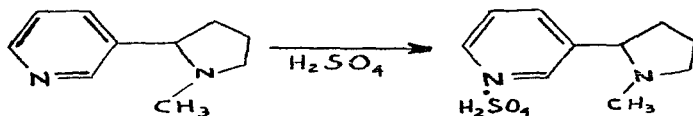
P A R T E E X P E R I M E N T A L

SULFATO DE NICOTINA.—La muestra de que se partió, como ya se indicó, era clorhidrato de nicotina con un pH de 3.5, y tenía una cantidad total de alcaloide de 5.7469 g. de nicotina. Esta cantidad, ocupaba un volumen de 5.400 l; se concentró hasta un volumen aproximado de 800 ml., de donde se analizó nuevamente y se encontró que contenía una cantidad total de nicotina de 6.4022 g., un pH de 3.9 y una acidez libre de 0.9978 g. de ácido clorhídrico.

Con el fin de recuperar el alcaloide con un disolvente orgánico, petróleo, se procedió a neutralizar la acidez libre, con una solución de hidróxido de sodio al 10%, usando fenoltaleína como indicador, y añadiendo un ligero exceso.

Ya alcalino el líquido que contiene el alcaloide, se lavó con petróleo varias veces, hasta eliminar casi completamente la nicotina de la fase acuosa; se decantó esta fase, que se desecha, y de la kerosena se tomó una cantidad medida, a la que se añadió un volumen igual de agua y unas gotas de solución de rojo de metilo como indicador; se tituló con una solución 0.1 N. de ácido sulfúrico, calculándose la cantidad de dicho ácido que es necesario para extraer, bajo la forma de sulfato de nicotina, todo el alcaloide contenido en el petróleo. La fase petróleo se lavó con solución diluida de ácido sulfúrico para liberar la nicotina.

La solución ácida, se concentró hasta una densidad de 1.25, que corresponde a una concentración de 41.71% de alcaloide, como lo indica el análisis efectuado, en el que se precipitó la nicotina bajo la forma de silicotungstato. Este análisis, es un promedio de tres determinaciones.



NICOTINA.—El sulfato de nicotina al 40% tiene una cantidad de agua de 23.4%; por lo tanto, un kilogramo contiene 234 g. de agua.—100 g. de agua, se saturan con 139 g. de ácido tartárico (18), de donde se desprende que un kilogramo. de sulfato de nicotina se deberá saturar con 325 g. Para saturar el sulfato de nicotina, es conveniente usar una cantidad un poco mayor que la calculada teóricamente. Este cálculo, se hizo sin tomar en cuenta que se trata de una solución ya saturada de sulfato de amonio y casi saturada de sulfato de nicotina. La solución de sulfato de nicotina, se saturó con ácido tartárico, neutralizándose posteriormente con una solución de hidróxido de sodio al 50%.

La neutralización con la sosa, deberá hacerse agitando y enfriando con hielo, para evitar un calentamiento en las partes de contacto con la sosa. De este modo, se separa en la parte superior, un líquido aceitoso, de color café oscuro y de un olor a tabaco, percibiéndose un fuerte olor de amoníaco que se desprende. Se deja reposar, dando lugar a la sedimentación, después de la cual se decanta rápidamente.

El alcaloide así obtenido, se purificó por destilación al vacío a una presión de 4 a 5 m.m. de mercurio y a una temperatura de 110-130° C. en baño de aceite.

A la nicotina obtenida se le determinó su pureza, precipitándose con ácido silicotúngstico al 12%.

Destilación:

25/30 m.m. de Hg. de presión y 50/70° C.: Agua.

4/5 m.m. de Hg. de presión y 110/130° C.: Nicotina.

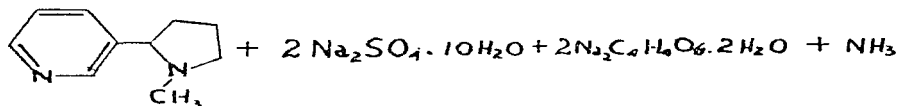
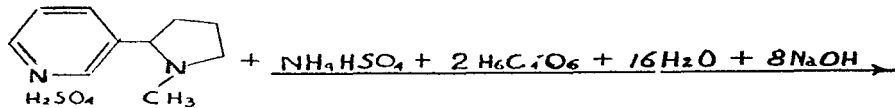
Cantidad de nicotina en el sulfato de nicotina: 354.4 g.

Pérdida: 4.5%.

Pureza de la nicotina obtenida: 98.64%.

La nicotina obtenida, con una pureza de 98.64%, representa un rendimiento de 93.13% respecto al sulfato, tiene una D de 1.008 y un "n" de 1.4669.

Si se tienen 338.5 g. de nicotina con una pureza de 98.64%, corresponde a 333.5 g. de nicotina Q. P.



ACIDO NICOTINICO.—En un matraz de fondo redondo de 5 l. de capacidad, se pusieron 2.5 kilogramos de HNO₃ Q.P. de D 1.42 (1 408 ml.). Se añadieron después y en porciones de 20 ml., 105 g. de nicotina. Esta adición debe hacerse cuidadosamente con objeto de evitar calentamientos locales que motiven pérdidas de material. Después de cada adición, se agitó para asegurar la completa homogeneidad de la solución, adición que provoca una elevación de temperatura en la solución, pero no lo bastante para que se produzcan vapores nitrosos de bióxido de nitrógeno.

El matraz se colocó a baño maría en la campana de gases, y se calentó hasta que la mezcla alcanzara la temperatura de 70° C. Se retiró del baño de vapor y se dejó que la reacción continuara por sí sola; ésta, produce suficiente calor para que la mezcla alcance su punto de ebullición. La ebullición del líquido cesó después de 1.15 horas, calentándose después a baño maría primero a 70° C., luego a 75° C., luego a 80° C., y finalmente a ebullición durante doce horas, agitando de vez en cuando el principio; durante este tiempo, se produjeron vapores de óxidos de nitrógeno.

El contenido del matraz, se vertió en una cápsula y se evaporó a sequedad en baño maría, habiéndose obtenido 180 g. de cristales de nitrato del ácido nicotínico, impurificado con ácido nítrico.

Se procedió a su purificación por simple recrystalización del modo siguiente: se disolvieron los 180 g. en 150 ml. de agua caliente, calentándose a ebullición, hasta su completa disolución; por enfriamiento posterior se separaron los cristales granulares de nitrato del ácido nicotínico, que se separaron por filtración, obteniéndose 131.6 g. Se hizo una nueva recrystalización pero usando carbón activado; el peso

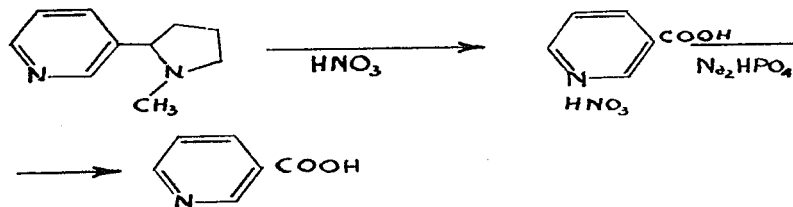
del nitrato del ácido se redujo a 87 g.; los 87 g. se disolvieron en 200 ml. de agua hirviente y se añadieron 100 g. de $\text{Na}_2 \text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ agitando constantemente. La mezcla se calentó durante cinco minutos continuando la agitación, se dejó enfriar en baño de hielo, agitando ocasionalmente para evitar que se formara una masa sólida de material cristalino; se filtró al vacío en un embudo de Büchner y se lavó con porciones de 100 ml. de agua destilada enfriada a 0°C ., resultando 61.3 g. de ácido nicotínico.

Este ácido que contiene todavía cierta cantidad de sales, se purificó disolviéndolo en 500 ml. de agua destilada hirviente, enfriándose nuevamente a 0°C ., se filtró y se recrystalizó.

En esta última purificación se obtuvieron 29.7 g. del ácido.

Con el propósito de obtener un mayor rendimiento, se reunieron las aguas madres, que se concentraron y purificaron, obteniéndose 9.8 g., que junto con los 29.7 g. anteriores arrojan un total de 39.5 g. de ácido nicotínico que representan un 49.55% de rendimiento referido a la nicotina.

El producto obtenido, tiene un punto de fusión de $228-229^\circ \text{C}$. y sujetado a un análisis de nitrógeno por el método de Kjeldahl dió una pureza de 98.59%.



NICOTINAMIDA.—Para obtener la nicotinamida, se siguió primero un método que consiste en transformar el ácido nicotínico en cloruro de ácido, para después obtener la amida (7).

En un matraz de 250 ml. de capacidad, se pusieron 5 g. del ácido nicotínico mezclados con 10 ml. de cloruro de tionilo, conectándose a un condensador y calentándose durante una hora a reflujo y en baño maría, al cabo de la cual, se destiló el cloruro de tionilo excedente, y el SO_2 formados. En el interior del matraz de destilación, queda el clorhidrato del cloruro de nicotinilo en forma de una masa sólida de color amarillo que, para obtenerla, en un mayor grado de

pureza, se sublimó a la temperatura de 90° C., habiéndose obtenido 6.8 g. de clorhidrato del cloruro del ácido, con un punto de fusión de 149-150° C.; los cristales obtenidos, tienen forma de agujas blancas y de olor picante.

A 5 g. del clorhidrato del cloruro de nicotinilo, se le añadieron 6.5 g. de carbonato de amonio y 2.5 ml. de solución alcohólica saturada de amoniaco, mezclándose perfectamente bien en un mortero. La nicotinamida así obtenida, se purificó disolviéndola en alcohol concentrado, filtrando y evaporando el filtrado a sequedad en baño de vapor; esta operación, se repitió dos veces, disolviéndose y recristalizándose finalmente en benceno.

Se obtuvieron 2.4 g. de nicotinamida con un punto de fusión de 125° C., representando el 70.17% del rendimiento sobre el clorhidrato del cloruro de nicotinilo.

Se ensayó un nuevo método por esterificación del ácido nicotínico (23).

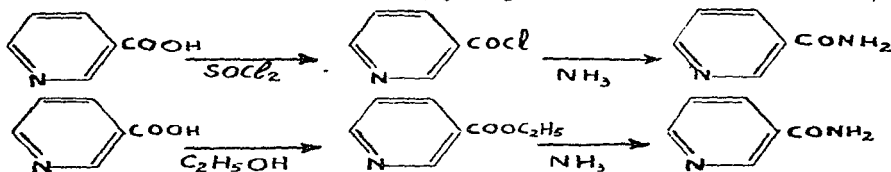
14 g. de ácido nicotínico se disolvieron en una mezcla de 32 ml. de alcohol etílico absoluto y 14 ml. de ácido sulfúrico concentrado; la mezcla resultante, se calentó a reflujo y en baño maría durante cuatro horas, al cabo de las cuales y dejando enfriar previamente se vertió sobre hielo picado, haciéndose la solución fuertemente alcalina por la adición de amoniaco concentrado; se extrajo la solución cuatro veces con éter, lavándose la solución etérea una vez con agua destilada, decantándose la fase acuosa y secando el éter con sulfato de sodio anhidro. Se eliminó por destilación el éter, quedando en el matraz un líquido oleoso residual con un punto de ebullición de 208° C.

Se obtuvieron 13.94 g. de nicotinato de etilo que representan el 81.14% del rendimiento sobre el ácido nicotínico.

2.4 g. del éster etílico del ácido nicotínico se cubrieron con 1.5 veces su volumen de solución concentrada de amoniaco saturada a 0° C; el matraz que contiene la mezcla; se dejó reposar durante 18 horas, pasado este tiempo, la solución fué nuevamente saturada con amoniaco gaseoso, dejándose otra vez reposar durante siete horas; el proceso fué otra vez repetido, después de lo cual empiezan a aparecer en la solución cristales de la amida.

El contenido del matraz se evaporó a sequedad en baño de vapor, en una cápsula de porcelana; la masa cristalina se pulverizó y secó a la estufa a la temperatura de 100-110° C.

Se obtuvieron 1.61 g. de nicotinamida que representan el 83.41% de rendimiento sobre el nicotinato de etilo. El punto de fusión del producto obtenido fué de 124° C., y la pureza de éste fué de 94.98%.

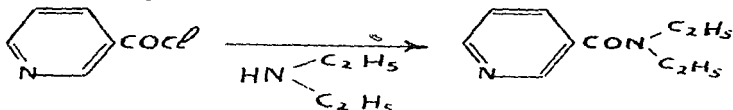


CORAMINA.—Primeramente se procedió a la preparación del clorhidrato de dietilamina, de acuerdo con el método descrito por Rojahn-Giral (29), en el que 25 g. de dietilamina fueron agregados a 72 ml. de ácido clorhídrico concentrado, adición que debe hacerse enfriando con hielo y poco a poco. Una vez disuelta la dietilamina, el líquido debe quedar incoloro y con reacción ácida; en caso contrario, se decolora con carbón y se filtra, o se añade mayor cantidad de ácido clorhídrico.

La solución incolora y ácida, se evapora a sequedad en baño maría, quedando una masa blanca, que se introduce en un desecador sobre potasa cáustica y se conecta a una trompa de vacío. Se mantiene en estas condiciones hasta que se haya logrado secar completamente; habiéndose obtenido de este modo 33 g. de clorhidrato de dietilamina, con un punto de fusión de 220° C.

En un mortero se mezclan íntimamente 3 g. de clorhidrato de dietilamina perfectamente seco y 5 g. de clorhidrato del cloruro del ácido nicotínico, como queda después de eliminar el exceso de cloruro de tionilo. La mezcla, se introduce en un matraz seco cuya boca se cubre con un vidrio de reloj y se calienta en baño de aceite durante dos horas, a una temperatura de 160-170° C. desprendiéndose ácido clorhídrico gaseoso. Al cabo de ese tiempo y después de haberse dejado enfriar, la masa pastosa resultante, fué disuelta en poca agua y calentada suavemente; se agregaron trozos de hielo al interior del matraz con objeto de enfriar nuevamente y la solución se alcalinizó fuertemente con una solución concentrada de potasa, extrayéndose la coramina con éter anhidro y el éter evaporado, quedando en el matraz un líquido aceitoso. La cantidad de dietilamina del ácido nicotínico obtenida, fué de 2.5 g. que representa el 51% de rendimiento referido al clorhidrato del cloruro de nicotínico. La pureza de este com-

puesto, fué de 97.51%, tiene un punto de ebullición de 251° C., una densidad de 1.024 y un "n" de 1.4652.



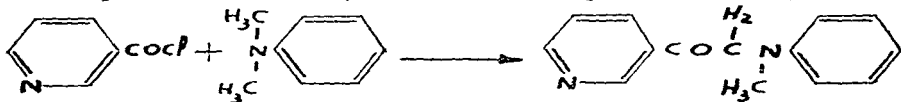
ANILIDA DEL ACIDO NICOTINICO.—En la preparación de este compuesto (5) se partió de clorhidrato del cloruro de ácido, del que se disolvieron 2.9 g. en 15 ml. de piridina y 1.8 g. de anilina; se calentó por un corto tiempo, después del cual se dejó enfriar en baño de hielo. La masa resultante se disolvió en agua y se alcalinizó con amoniaco concentrado. La solución se diluyó con agua, con lo que los cristales de la anilida aparecen en el seno del líquido; se introduce el matraz en el refrigerador para favorecer una mayor cristalización y se filtró sobre un Büchner, lavándose los cristales con éter para eliminar restos de anilina que pudieran haber quedado retenidos impurificando así al producto; éste se disolvió en agua caliente y se enfrió para por recristalización purificarlo.

Se obtuvieron 2.8 g. de anilida que representan un 87.5% de rendimiento referido al clorhidrato del cloruro de ácido. El producto, tiene un punto de fusión de 128° C., y una pureza de 93.1% determinada por el método de Kjeldahl.



DIMETILANILIDA DEL ACIDO NICOTINICO.—Este compuesto, se preparó siguiendo el mismo método anterior (5), poniendo en un matraz seco 2.9 g. de clorhidrato del cloruro de nicotínico, 15 ml. de piridina y 1.8 g. de dimetilánilina, se calentó, se dejó enfriar y se alcalinizó con amoniaco, diluyéndose posteriormente con agua, precipitando la dimetilánilida, que se filtró y se lavó con éter. Se obtuvieron 2.2 g. de dimetilánilida del ácido nicotínico que representan un rendimiento de 61.1% con respecto al clorhidrato del cloruro de ácido.

El producto obtenido tiene un punto de fusión de 130° C. y su análisis por el método de Kjeldahl reveló una pureza de 91.01%.



RESULTADOS

Producto.	Rendimiento %.	Punto de fusión. ° C.	Punto de ebullición.	Densidad	Índice de refracción.	Pureza.
Sulfato de nicotina.				1.25	1.4669	41.71%
Nicotina.	93.13		235° C.	1.008	1.5262	98.64%
Acido nicotínico.	49.55	228-230				98.59%
Clorhidrato del cloruro de nicotinilo. (1)	85.75	149-150				
Nicotinato de etilo. (2)	81.14		208° C.	1.0887	1.494	
Nicotinamida. (1)	70.17	125				95.95%
Nicotinamida. (2)	83.41	124				94.98%
Coramina.	51.00		251° C.	1.024	1.4652	97.51%
Anilida del ácido nicotínico.	87.50	128				93.10%
Dimetilani lida del ácido nicotínico.	61.10	130				91.01%

DISCUSION

El líquido que contenía clorhidrato de nicotina, que se utilizó como materia prima, se concentró reduciendo su volumen por evaporación, y aunque esta concentración se llevó a cabo en medio ácido, siempre se obtuvo una pérdida de 5.1% del alcaloide. El líquido contiene, además de la nicotina, otras sales en solución, principalmente sales de amonio, las que hay que eliminar, ya que de otro modo al llegar a una concentración de 20% de alcaloide se satura el líquido, precipitando en forma de una masa sólida, que arrastra una gran cantidad de alcaloide que es muy difícil de recuperar.

Para evitar este inconveniente, una vez concentrado el clorhidrato, se alcalinizó la solución, tratándose con petróleo, al cual únicamente pasa la nicotina y alcaloides relacionados; se decantó y separó el petróleo que contiene el alcaloide, lavándose posteriormente con una solución acuosa de ácido sulfúrico, obteniéndose la nicotina al estado de monosulfato. Ya en estas condiciones, se efectúa la reducción de volumen hasta una concentración del 40% de alcaloide, lo que corresponde a una densidad aproximada de 1.22.

Para obtener un buen rendimiento, se calcularon las condiciones óptimas para la extracción por medio de la fórmula (14)

$$P_n = p \left(\frac{kv}{kv + 1} \right)^n$$

en la que se puede calcular el peso del alcaloide que quedará sin extraer "P_n" después de "n" lavados con un volumen "1" de petróleo, un volumen de "v" litros de clorhidrato con un peso "p" de nicotina y en la cual "k" es el coeficiente de distribución, que se considera cons-

tante para las condiciones de la experiencia. Para extraer la nicotina de un modo efectivo, hay que disminuir el volumen del líquido del cual se va a extraer el alcaloide, y aumentar el volumen del líquido de lavado y el número de éstos.

En la purificación del alcaloide crudo, al iniciar la destilación, hay que calentar el baño poco a poco hasta llegar a la temperatura de ebullición de la nicotina y no sobrepasarla demasiado hasta que se hayan equilibrado las temperaturas del contenido del matraz con la del baño de aceite; de lo contrario, la ebullición empieza muy bruscamente, favorecida por la elevada temperatura del baño. Al final de la destilación, queda en el matraz un residuo oscuro, compuesto por alcaloide crudo que, por su pequeño volumen, no pudo destilarse y resinas disueltas por la nicotina, que se insolubilizan al destilar el agua de las primeras porciones y a medida que disminuye la cantidad de nicotina misma.

Aun cuando se ha recomendado el uso de ácido nítrico fumante en la oxidación de la nicotina para obtener el ácido, no es tan conveniente, ni da mejores resultados que el ácido concentrado. Tampoco es indispensable el uso de nicotina de 100% de pureza, ya que los resultados con un producto de 95% son igualmente satisfactorios. El control de la temperatura, al calentar la mezcla de ácido nítrico y nicotina, es muy importante, sobre todo al comenzar la oxidación, ya que una elevación brusca de temperatura ocasionaría pérdidas del material por efectuarse una oxidación excesiva; asimismo, es de recomendarse la concentración y cristalización de las aguas madres, ya que de ellas se logra un aumento en el total de la sustancia obtenida y por ende en el rendimiento.

Generalmente, cuando se preparan cloruros de ácido, calentando con cloruro de tionilo, se desprenden HCl y SO₂ gaseosos, pero en el caso del ácido nicotínico, no se desprende una gran cantidad de HCl como ocurre con todo amino ácido, sino que queda parcialmente retenido por el nitrógeno básico del radical piridilo en forma de clorhidrato.

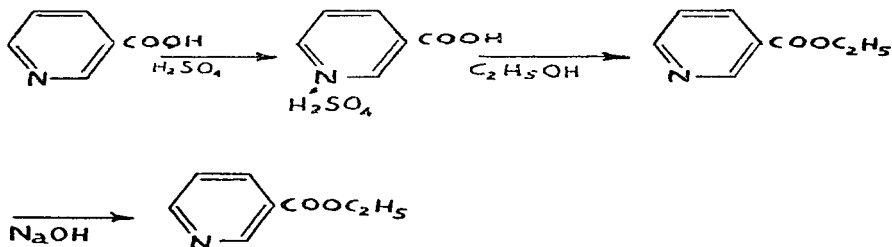
La purificación del clorhidrato del cloruro de nicotinilo por sublimación, presenta sobre la recrystalización, la ventaja de que por este método, el producto puede sufrir impurificaciones por las aguas madres, por componentes extraños del disolvente, o por reacciones entre éste y el material. A más de tener un producto de mayor pu-

reza, se obtiene por sublimación un rendimiento mayor, siendo la manipulación muy sencilla.

Como el clorhidrato del cloruro de ácido es soluble en agua con descomposición, se debe tener especial cuidado de eliminar ésta en todos los pasos que interfiere. Por este motivo, la amidación del clorhidrato del cloruro de ácido, se hizo con una solución alcohólica de amoníaco, en vez de la solución acuosa al 26%.

En la purificación de la nicotinamida con disolventes orgánicos, se utilizó alcohol concentrado para eliminar lo más completamente posible el cloruro de amonio.

En el segundo método de obtención de la nicotinamida a partir del nicotinato de etilo, se esterificó el ácido nicotínico, por el procedimiento más sencillo de obtención de los ésteres, haciendo reaccionar el ácido sobre alcohol absoluto; pero la acción del ácido sobre el alcohol, es solamente parcial, puesto que el agua producida por la reacción tiende a producir el fenómeno inverso, estableciéndose un estado de equilibrio químico en el cual no se forman nuevas cantidades del éster, aun cuando el líquido contenga alcohol y ácido en estado libre. Por lo tanto, en la práctica y para obtener un buen rendimiento, se empleó ácido sulfúrico que además de ser un deshidratante, sirve como catalizador. Al agregar un exceso de H_2SO_4 produce primeramente con el ácido nicotínico el sulfato del propio ácido, que al reaccionar con el alcohol, forma el sulfato del nicotinato de etilo, del que se obtiene el éster alcalinizando con sosa la solución acuosa del sulfato del éster, como puede verse en las siguientes reacciones:



Se debe disolver el sulfato del éster en la menor cantidad posible de agua, ya que siendo el nicotinato soluble en ella, al extraer con

éter se obtendrá un bajo rendimiento, debido a que el agua retiene disuelta una gran parte del éster que no alcanza a extraer el éter.

Como podrá verse en la tabla de resultados del capítulo IV, el método de obtención de la nicotinamida por medio del éster etílico del ácido nicotínico, da mayor rendimiento que el del clorhidrato del cloruro de nicotínico, presentando, además, la ventaja que reporta el no trabajar con un compuesto que requiera tantos cuidados como es el cloruro de tiónilo, que se descompone fácilmente en presencia de agua, la que hay que eliminar y cerciorarse de su ausencia en cada uno de los pasos.

En la preparación de la coramina, se presenta nuevamente el problema del uso del clorhidrato del cloruro de nicotínico, debiendo por lo tanto tenerse las mismas precauciones que se recomendaron en la obtención de la nicotinamida por medio del cloruro del ácido.

En este caso, se debe tener la seguridad de que el clorhidrato de dietilamina se encuentre perfectamente seco, lo mismo que el material empleado.

En la obtención de la anilida y dimetilanilida del ácido nicotínico, se utilizó piridina como disolvente del clorhidrato del cloruro de nicotínico, y además como acelerador de la reacción, ya que sólo es necesario calentar hasta que empiece la ebullición, para lograr la inserción de la anilina y demetilanilina al núcleo del clorhidrato del cloruro de ácido; es conveniente poner un ligero exceso de aquéllos para tener la seguridad de que todo el clorhidrato del cloruro de nicotínico entre en reacción; este exceso debe ser eliminado por extracción con éter después de alcalinizar la solución, ya que de otro modo se impide la precipitación completa del producto que se desea obtener, al mismo tiempo que lo impurifica.

RESUMEN

1.—Se obtuvo el sulfato de nicotina de los líquidos de extracción de los residuos del tabaco; se concentraron en medio ácido reduciendo el volumen por evaporación; se alcalinizó el concentrado y se trató con petróleo. En medio alcalino la nicotina queda al estado libre y pasa a la fase petróleo, el cual es separado por decantación. Con solución acuosa de ácido sulfúrico, se extrae el alcaloide del petróleo que se concentra en forma de sulfato, al 40%, evitándose de este modo la precipitación de las sales de amonio.

2.—El alcaloide puro, se preparó siguiendo el método semi-industrial a partir del sulfato de nicotina concentrado, por saturación con ácido tartárico, neutralizándolo con solución de hidróxido de sodio concentrado, y separando la nicotina por decantación; el alcaloide crudo, fué destilado al vacío para obtener nicotina pura. El rendimiento obtenido del total de nicotina contenida en el sulfato fué de 93.13%.

3.—En la obtención del ácido nicotínico, se siguió el método de Wiedel, por oxidación del heteronúcleo de la pirrolidina, con ácido nítrico concentrado, para obtener el ácido piridín-3-carboxílico. El nitrato del ácido nicotínico, se purificó obteniendo el ácido en forma libre.

Se concentraron las aguas madres para obtener un mayor rendimiento y aumentar la cantidad del producto obtenido.

El rendimiento final del producto fué de 49.55%.

4.—La amida del ácido nicotínico se obtuvo por dos procedimientos:

a) Amidación del clorhidrato del cloruro de ácido.

Se obtuvo tratando el ácido nicotínico con cloruro de tionilo; el producto resultante, se sublimó y amidó con carbonato de amonio y

solución alcohólica saturada de amoniaco. Se cristalizó el producto varias veces con solventes orgánicos, obteniéndose un rendimiento de 70.17%.

b) Amidación del nicotinato de etilo.

Se esterificó el ácido nicotínico con alcohol etílico absoluto y ácido sulfúrico como deshidratante. Se alcalinizó y se extrajo con éter, que se evaporó, amidándose después con amoniaco gaseoso. El rendimiento obtenido por este método fué de 83.41%, que, como se podrá ver, es superior al alcanzado por el clorhidrato del cloruro de nicotinilo, y la técnica es más sencilla.

5.—Para la preparación de la coramina, se siguió el método de Hukusima, haciendo reaccionar en caliente una mezcla de clorhidrato de dietilamina y clorhidrato del cloruro de nicotinilo.

La dietilamina del ácido nicotínico una vez libre, se extrajo con éter, de donde se obtuvo una vez evaporado éste.

Se obtuvo un rendimiento del 51%.

6.—La anilida del ácido nicotínico, se obtuvo disolviendo el clorhidrato del cloruro de nicotinilo en piridina, adicionando posteriormente la anilina y calentando un corto tiempo. Se dejó enfriar, se alcalinizó, se diluyó en agua, dejándose enfriar nuevamente, y filtrándose después. El rendimiento obtenido fué de 87.5%.

7.—La dimetilánilida del ácido nicotínico, se preparó calentando la solución de clorhidrato del cloruro de ácido en piridina y dimetilánilina; se dejó enfriar, alcalinizándose posteriormente y diluyendo con agua. Se extrajo el exceso de dimetilánilina con éter y se filtró el producto obtenido, del que se tuvo un rendimiento de 61.1%.

BIBLIOGRAFIA

1. AITKEN, R. G.: *Nicotine Sulfate*. Pat. Can. 401143. (2 de Dic. 1941).
2. *Ass. Off. Agr. Chem.*: "Official Methods of Analysis", A. O. A. C., Washington, D. C., 26, (1945).
3. ARANA, S. V.: *Extracción de la nicotina de los desperdicios de tabaco por los disolventes: Benceno, Tricloroetano, Tetracloruro de carbono y determinación de los coeficientes de distribución*. Tesis en prensa.
4. AVENS, A. W. y W. PEARCE: *Silicotungstic acid. Determination of nicotine*. Ind. & Eng. Chem., An. Ed. 11: 505, (1939).
5. BEILSTEIN HANDBÜCHER.: *Organische Chemie*, 22: 40.
6. BROWNE, C. A.: *A hand book of sugar analysis*. John Wiley & Sons. Inc. N. Y. 53-61, (1912).
7. CHERONIS, D. N.: *Semicro and macro organic chemistry*. Thomas & Crowell Co. N. Y. 17. (1942)
8. DEHGELMAJER, K.: Chem. Ztg. 42: 290. (1918). C. A. *Extraction of nicotine from aqueous solution*. 13: 2958. (1919).
9. FREAR, E. H. D.: *Chemistry of insecticides, fungicides and herbicides*. D. Van Nostrand, Co. Inc. N. Y., 129. (1942).
10. FRITZSCHE, R.: *Extraction of nicotine from tobacco*. Syracuse Chemist, 35. 7. 3-4. (1942).
11. GABEL, Y. O. y G. Y. KIPRIYONOV. *Ukrainskü Khem.*, 4: 109, (1929). (C. A. *The extraction of nicotine from tobacco dust by kerosene*. 24: 916, (1930).
12. GATTERMAN, L. y H. WIELAND: *Methods of organic chemistry*. 406. Mac-Millan and Co., Ltd. Londres. (1945).
13. GILLMAN BLATT: *Collective organic syntheses*. John Wiley & Sons. Inc. N. Y. 1: 386, (1939).
14. GLASSTONE, S. C.: *Physical chemistry phase equilibria*. D. Van Nostrand, Co. Inc. N. Y. 732, (1940).
15. GLOYSTEIN, C. F.: *Nicotine from scrap tobacco*. U. S. P. 1 078 427 (11 de Nov. de 1913).
16. HOPE, H. P. y E. ESPERÓN: *Distribución de la nicotina en el sistema agua-petróleo*. An. Esc. Nal. C. Biol., México, 4: 391-403, (1947).
17. HOPE, H. P., E. ESPERÓN y S. DE LEÓN: *Influencia de la concentración*

- del hidróxido de calcio en la obtención del sulfato de nicotina.* An. Esc. Nal. C. Biol., México, 4: 149-164, (1946).
18. HODGMAN, CH.: *Handbook of chemistry and physics.* Chemical Rubber Publishing, Co. (1942).
 19. HOOGWERFF y VAN DROP.: *Camps. Arch. Pharm.* 240: 353, (1902). H. R. Rosenberg, Chem. and Phys. of Vitamins. Interscience Publishers, Inc. N. Y. 219, (1926).
 20. HUKUSIMA, Y.: *J. Chem. Soc Japan.* 61: 121, (1940). (C. A. Tobacco constituentens, (1942).
 21. KAIMATZU, S., K. YOKATA e I. SATODA: *J. Pharm. Soc. Japan.*, 53: 994, (1933). H. R. Rosenberg Chem. and Phys. of Vitamins. Interscience Publishers, Inc. N. Y. 219, (1926).
 22. KARRER, P.: *Tratado de química orgánica.* M. Marín, Barcelona. (1943).
 23. LA FORGE, F. B.: *The preparation and properties of some new derivatives of the pyridine.* J. Am. Chem. Soc., 50: 2477, (1928).
 24. LEBEAU, P. et COURTOIS: *Traite de pharmacie chimique.* Masson et Cie., Edil. Paris, 3: 3273, (1946).
 25. MC ELVAINS, S. M. y M. A. GOESE: *The preparation of nicotinic acid from pyridine.* J. Am. Chem. Soc., 63: 2233, (1941).
 26. MC ELVAINS, S. M. y R. ADAMS: *Syntheses of a new bicyclic nitrogen ring.* J. Am. Chem. Soc., 45: 2733, (1923).
 27. NATIONAL RESEARCH COUNCIL.: *Food and Nutrition Board, Bulletin.* (1941).
 28. PARRANT, L.: *Removing nicotine from tobacco.* U. S. P. 362583, (6 de agosto, 1912).
 29. ROJAHN, C. y F. GIRAL: *Preparación de productos químicos y químico-farmacéuticos.*
 30. ROSENBERG, H. R.: *Chemistry and physiology of vitamine.* Interscience Publishers Inc., N. Y. 224, (1926).
 31. SCHLOESING, T.: *Removing nicotine from tobacco.* Pat. Brit. 234845, (30 de mayo, 1924).
 32. SCHMUCK, A. y M. CHMURA: *State Inst. Tobacco Invest. U. S. S. R. Bull.* 49: 71, (1930). C. A. "Steam distillation of nicotine from tobacco". 30: 3125, (1931).
 33. SCOTT, W. W.: *Standard methods of chem. analysis.* D. Van Nostrand, Co. Inc., N. Y. 2: 2310, (1945).
 34. SNELL, F. D. y F. M. BIFFEN: *Comercial methods of analysis.* Mc. Graw Hill Book, Co., Inc., N. Y. 54, (1944).
 35. SPATH y SPITZER: *Ber.* 59: 1482, (1926). H. R. Rosenberg, Chem. and Phys. of Vitamins. Interscience Publishers Inc., N. Y. 219, (1926).
 36. SRÍA. DE ECONOMÍA NAC.: "Índices de importación". México. (1941-1948).
 37. VELARDE, D. A. y M. DELFÍN: *Técnica física.* 2: 328-344, (1947).
 38. VILLIERS, S.: *Extracting nicotine.* Pat. Brit. 20347, (6 de sept., 1912).

BIBLIOTECA CENTRAL
U. N. A. E.