

## Tesis de Posgrado

# Estudio de la obtención de la nicotinamida a partir de urea y ácido nicotínico

Wappner, Andrés G.

1959

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias  
Químicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in [digital.bl.fcen.uba.ar](http://digital.bl.fcen.uba.ar). It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

**Cita tipo APA:**

Wappner, Andrés G.. (1959). Estudio de la obtención de la nicotinamida a partir de urea y ácido nicotínico. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0999\\_Wappner.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0999_Wappner.pdf)

**Cita tipo Chicago:**

Wappner, Andrés G.. "Estudio de la obtención de la nicotinamida a partir de urea y ácido nicotínico". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1959. [http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis\\_0999\\_Wappner.pdf](http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_0999_Wappner.pdf)

**EXACTAS** UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



**UBA**

Universidad de Buenos Aires

999

J. 19-3

R E S U M E N

ESTUDIO DE LA OBTENCION DE LA  
NICOTINAMIDA  
A PARTIR DE UREA Y  
ACIDO NICOTINICO

Tesis para optar al Título de  
Doctor en Química

Andrés G. Wappner

Febrero de 1959

-.-

ESTUDIO DE LA OBTENCION DE LA NICOTINAMIDA  
A PARTIR DE UREA Y ACIDO NICOTINICO

Tesis para optar al Título de Doctor en Química.

Andrés Gerardo Wappner.

Febrero de 1959.

P A R T E G E N E R A L

Introducción: En este trabajo se ha efectuado un estudio de la preparación de la nicotinamida a partir del ácido nicotínico y de la urea, ensayándose diferentes métodos de purificación y aislación del producto obtenido.

La purificación de la nicotinamida se hace difícil por la presencia de productos de la descomposición térmica de la urea (amélida, ácido cianúrico, ácido ciánico, biuret).

Propiedades y usos de la nicotinamida: La nicotinamida es un polvo blanco, cristalino, de PF 129-131°C, muy soluble en agua y alcohol, poco soluble en acetona e insoluble en éter. En acetato de etilo es moderadamente soluble.

La carencia de la nicotinamida o derivados del ácido nicotínico en la dieta del hombre provoca la pelagra.

Otros métodos de obtención de la nicotinamida. Purificación de la misma: Además del método estudiado en el presente trabajo, hay varias otras formas de obtención que se pueden resumir como sigue:

a) Por deshidratación del nicotinato de amonio. b) Por amidación directa del ácido nicotínico y sus ésteres. c) por hidrólisis de

*Res de Tesis: 990*

la 3-cianopiridina.

La nicotinamida obtenida en las diversas formas mencionadas, se purifica luego por diversos solventes, con la ayuda además de diversas sustancias inorgánicas.

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

Reacción de obtención de la nicotinamida: Se utilizó un balón de tres bocas, provisto de refrigerante, termómetro y agitador. Además de los reactivos (ácido nicotínico y urea), se agregó también molibdato de amonio como catalizador. La reacción se produce manteniendo la mezcla a 190°C durante media hora.

Aislación de la nicotinamida: a) Con butanol y purificación con hidróxido de calcio. Se extrae el producto de la reacción descrita anteriormente con n-butanol, filtra y trata con  $(HO)_2Ca$  y C activado. El ácido nicotínico no reaccionado precipita como nicotinato de Ca. En el filtrado se encuentra la nicotinamida. De este filtrado se cristalizaron luego tres cosechas de nicotinamida.

b) Como oxalato de nicotinamida: Se extrae el producto de la reacción fundamental, con agua. El ácido nicotínico no reaccionado se precipitó llevando la solución al punto isoeléctrico del ácido. La solución acuosa de nicotinamida se trató con ácido oxálico, precipitándose en esta forma oxalato de nicotinamida.

Este oxalato puede tratarse luego en diversas formas:

1) Suspendiéndolo en metanol anhidro, haciéndose burbujear luego en esta suspensión  $NH_3$  seco. Al cesar el desprendimiento de calor, la reacción ha llegado a su fin, obteniéndose un precipitado

de oxalato de amonio y la solución de nicotinamida. Se separa la nicotinamida evaporando el solvente sobre baño maría.

2) Disolviéndolo en agua caliente y agregando a esta solución una suspensión de  $(HO)_2Ca$ . Se obtiene un precipitado de oxalato de calcio; la nicotinamida se separa del filtrado evaporando sobre baño maría.

Este procedimiento admite como variante, dejar enfriar la solución acuosa de oxalato de nicotinamida, precipitando en esta forma una serie de impurezas. El filtrado resultante se enfría a  $17^{\circ}C$ , para su purificación. Se comprobó que este último método no da resultados adecuados, a pesar de los múltiples ensayos de recristalización y purificación ensayados.

Otra variante que se probó fué de introducir en el método anterior una extracción con acetato de etilo.

Sumario y discusión: Además de la reacción de obtención propiamente dicha de la nicotinamida, se estudiaron sus diferentes métodos de aislación, purificación y reconocimiento, variándose en los mismos una serie de factores básicos (concentraciones, temperatura, agitación, etc.). Se estudiaron asimismo las posibles causas de pérdidas de nicotinamida, que tienen como resultado un bajo rendimiento de nicotinamida.

Conclusiones: Se hace un estudio de los rendimientos de los diversos métodos utilizados, llegándose a la conclusión que el método que mejor rendimiento da es él que utiliza el  $(HO)_2Ca$  y C activado para la purificación de la solución butanólica de nicotinamida.

En cuanto a la sencillez del procedimiento, la extracción del producto crudo con agua y la purificación ulterior por enfriamiento y acetato de etilo es la forma más indicada de operar. El método de obtención de la nicotinamida a partir de urea y ácido nicotínico, fué estudiado por algunos autores. Asimismo hay autores que han estudiado ciertos métodos de purificación de la nicotinamida impura, obtenida mediante diversos procedimientos.

Colaboración del presente trabajo: La colaboración que pretende haber aportado este trabajo al estudio de la preparación de la nicotinamida, se puede resumir como sigue:

- a) Interrelación del método de obtención de la nicotinamida a partir de la urea y ácido nicotínico con los métodos de purificación conocidos.
- b) Posibilidad de obtener una nicotinamida pura por este método.
- c) Rendimiento de nicotinamida pura por este método.
- d) Estudio de la posibilidad de obtener nicotinamida pura mediante precipitación como oxalato y ulterior liberación con  $(HO)_2Ca$ . La utilización del hidróxido de calcio se estudió como alternativa al empleo del  $NH_3$ ; el empleo de este último ha sido estudiado muy recientemente por un autor.
- e) Separación del ácido nicotínico no reaccionado mediante su precipitación en su punto isoeléctrico.
- f) Al estudiarse un método de purificación de la nicotinamida por enfriamiento, se comprobó que no es mayormente adecuado, no obteniéndose los resultados que los autores del mismo pretenden haber hallado.

*E. G. Marchetti*

*W. H.*

FOFBA ✓

ESTUDIO DE LA OBTENCION DE LA NICOTINAMIDA  
DE LA PARTIA DE HOJA Y ACIDO NICOTINICO

Tesis para optar al Doctorado en Química

Febrero de 1959

Andrés G. Tapner

TESIS: 999

FOFBA.

El agradecimiento al Dr. Rafael Labriola por la dirección y crítica de este trabajo, y al Dr. Erlie Ojeda por la ayuda y colaboración que me ha dispensado en todo momento en la resolución de los problemas que se han presentado.



INDICE

I.- Parte General

Introducción	pág. 3
Propiedades y usos de la Nicotina	" 5
Otros métodos de obtención de la Nicotina	" 7
Métodos generales para la purificación de la Nicotina	" 8
Tabla de constantes	" 9

II.- Parte experimental

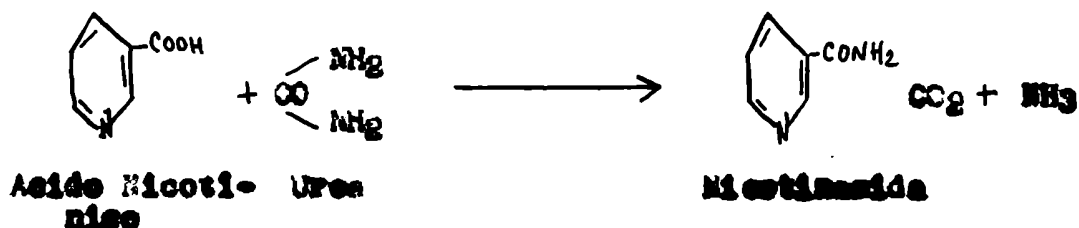
Reacción de obtención de la Nicotina	" 11
Diversos métodos de extracción y purificación	" 18
Resumen	" 23
Discusión	" 25
Conclusiones	" 32
Bibliografía	" 36

I.- PARTE GENERAL

### Introducción

En este trabajo se ha efectuado un estudio de la preparación de la nicotinamida a partir del ácido nicotínico y de la urea, ensayándose diferentes métodos de purificación y aislación del producto obtenido.

La reacción fundamental aplicada es:



varios autores han estudiado y citado esta reacción (1).

La misma se efectúa por fusión de los reactivos en presencia de un catalizador a temperaturas cercanas a 200°C.

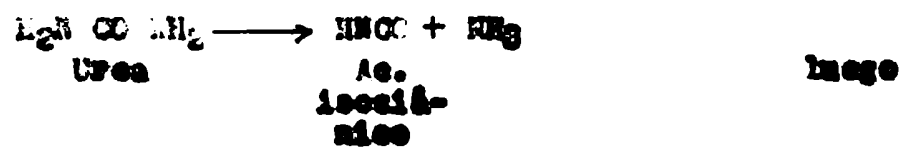
A la temperatura de reacción, la urea sufre una descomposición térmica, cuyos productos pueden ser: (2)



La presencia de estos productos hace difícil la purificación de la nicotinamida.

La reacción de Urea con ácidos y anhídridos orgánicos para obtener las amidas correspondientes, es de aplicación bastante general (acetamida, propionamida, fenilacetamida, salicilamida, oxamida, etc.) (3)

Varios autores han estudiado en detalle el mecanismo de esta reacción y en general aceptan la formación de ácido isocianico como producto intermedio a partir de la urea, el cual reaccionaría con el ácido orgánico para formar la amida correspondiente. (4)



### Características y usos de la Nicotinamida

La nicotinamida o niacinamida es un polvo blanco, cristalino, de  $F 129-131^{\circ}C$ , muy soluble en agua y alcohol, poco soluble en acetona e insoluble en éter. Su solubilidad en acetato de etilo es moderada, utilizándose el mismo para extraer la nicotinamida de las soluciones azucaradas.

La nicotinamida se encuentra en los tejidos animales, bajo la forma de un compuesto complejo con adenina, d-ribosa, ácido fosfórico, etc. Se encuentra asimismo en ciertos vegetales, bajo diversas formas complejas. En general, sin embargo, los vegetales son notablemente pobres en nicotinamida y derivados del ácido nicotínico; una dieta basada principalmente en derivados del maíz provoca la pelagra en los seres humanos, por carencia de derivados del ácido nicotínico.

Este ácido fue aislado por primera vez por Frank y Suzuki en 1912 a partir de ciertos granos. Mas tarde, se localizó este ácido en las coqueínas.

En el año 1937, Fente y otros hallaron que el ácido nicotínico, sus sales y la nicotinamida son valiosos para el tratamiento de la pelagra en los seres humanos.

El requerimiento diario de nicotinamida en el hombre es de aproximadamente 5 mg. por cada 1000 cal., siendo la dosis profiláctica habitual de 30 mg. En casos agudos de pelagra, se han llegado a administrar hasta 1000 mg. por día.

Para fines terapéuticos, se prefiere el uso de la nicotina al ácido nicotínico, ya que es mejor tolerada por el organismo, causando menos trastornos del tipo vasodilatante.

Los  $\alpha$  y  $\beta$  isómeros de la nicotina, no poseen actividad para la terapia de la pelagra.

Otros métodos de obtención de la Nicotinanida

Además del método estudiado en el presente trabajo, se conocen las siguientes formas de obtención:

a) Por hidratación del nicotinato de amonio. (13).

Este método tiene la desventaja que el nicotinato de amonio en solución pierde amoníaco al ser calentado, formándose así una mezcla de ácido nicotínico y nicotinanida.

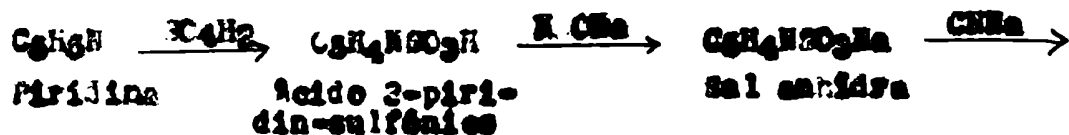
Se procede en la siguiente forma; se burbujea  $\text{NH}_3$  seco en ácido nicotínico, el cual es en su estado a temperatura superior del punto de fusión. Se cree que se forma nicotinato de amonio, el cual, por pérdida de agua, da nicotinanida en bruto.

b) Por oxidación directa del ácido nicotínico o de sus sales. (7) (14) (15)

En lugar del ácido nicotínico puede ser oxidado con solución amoniacal fuerte, a baja temperatura.

c) Por hidrólisis de la 3-picolonitrilo. (16)

No es éste un método económico por el elevado precio de la Piridina.



MÉTODOS GENERALES PARA LA PURIFICACION  
DE LA NICOTINAMIDA

La presencia de los productos de descomposición térmica de la urea (mencionados en la Introducción de este trabajo), hace necesaria la aplicación de métodos que permitan purificar la nicotinamida obtenida.

Entre estos métodos, pueden citarse los siguientes:

- Extracción con metil-isobutil-estano + (HO)<sub>2</sub>Ca (5)
- Extracción con Etanol 90% + (HO)<sub>2</sub>Ca (6)
- Precipitación del ácido nicotínico como sal de  
Ca e Zn (7)
- Extracción con butanol y precipitación del ácido  
nicotínico con (HO)<sub>2</sub>Ca y C activado (8)
- Extracción con etanol y precipitación del ácido  
nicotínico con acetato de calcio (9)
- Por resinas de intercambio (10)
- Precipitación de la nicotinamida como enalato (11)



9

Tabla de Constantes de algunas sustancias  
mencionadas en la Parte Experimental de este trabajo

- NICOTINAMIDA** PM 122.12, polvo blanco cristalino  
PF 120-310°C; solub.: 100 gr/100 ml. H<sub>2</sub>O,  
63 gr/100 ml etanol, poco sol. en éter y  
benceno.
- ACIDO NICOTINICO** PM 123.11, polvo blanco cristalino  
PF 234-370°C.; solub.: soluble en agua  
caliente, poco en agua fría; poco sol.  
en éter; insol. en alcohol.
- ACIDO CRALICO** PM 126.07 cristalizado con 2H<sub>2</sub>O  
PM 90.07 amb.; solub.: en H<sub>2</sub>O 0,5 gr/100 ml  
a 15°C y 120 gr/100 ml a 80°C; en alcohol  
23,7 gr/100 ml a temp. amb.
- BUTANO-2.ES.** 117.71°C poco sol. en H<sub>2</sub>O. Sol en alcohol  
y éter.
- PIRACOL** P.ES. 64.6°C
- BIURET** PF 190-193°C
- CRALICO de MONIO** cristalizado con 2.H<sub>2</sub>O PM 142.12  
Se descompone sin fundir. Solub.: 2,5 gr/100 ml  
H<sub>2</sub>O a 0°; 4 gr a 15°; 12 gr a 80°.
- CRALICO de CALCIO** PM 122.10; solub.: insol. en H<sub>2</sub>O; soluble  
en alcohol.

11.-

1 1 1 1

REACCION DE OBTENCION DE LA NICOTINAMIDA

En un balón de tres bocas provisto de agitador mecánico con varilla de vidrio, termómetro sumergido en la masa de reacción y condensador a aire y encontrándose el balón sumergido en un baño de  $\text{NaCl}$  (10 partes)  $\text{KNO}_3$  (8,5 partes), se cargaron las siguientes sustancias:

1 mol ácido nicotínico	123,11 gr.
2 moles urea	121,20 gr.
$\text{C}_2\text{S}_2$ en peso, basado en el ácido, nicotínico, de Melindato de $\text{NH}_4$	0,308 gr

Se mezclaron bien los reactivos y el catalizador y cargaron en 20 minutos, con buena agitación en el balón de reacción sumergido en el baño, cuya temperatura era de  $210^\circ\text{C}$ . Se evita así un calentamiento lento de la urea, que favorecería su descomposición térmica. La mezcla fundida se mantiene durante toda hora en  $190^\circ\text{C}$ . Se deja enfriar y al llegar a la temperatura adecuada según el solvente que se usa para la extracción, se agrega el mismo.

Durante todo el transcurso de la reacción se observa evolución de gases ( $\text{CO}_2$  y  $\text{NH}_3$ ) y la presencia de un sublimado escaso que se deposita en el condensador. La masa de reacción se mantiene líquida durante el transcurso de la operación.

ALICIANACION DE LA NICOTINAMIDA CON BUTANOL Y  
DE LA REACCION CON HIDRÓXIDO DE CALCIO

En este experimento se realiza la reacción descrita bajo "Reacción". Cuando la mezcla reaccionante se ha enfriado hasta 120°C (estando aún líquida), se agregan 300 cc de n-butanol a través de la boca de un refrigerante y con fuerte agitación se mantiene la temperatura en los 80-90° durante 1/2 hora.

La solución butanólica se filtra en caliente, obteniéndose:

a) Un residuo de color grisáceo. Se volvió a suspender este en 500 cc de butanol caliente, agitó bien y filtró. Peso seco: 18 gr. P: 225°C.

b) Los dos filtrados reunidos. Se concentran a presión atmosférica a 350 cc, observándose que destila agua y un azeótropo butanol-agua.

Se filtró y obtuvo un residuo cuyo peso es de 7 gr.

A la solución butanólica obtenida se le agregaron:

25 cc H<sub>2</sub>O + 10 gr (HO)<sub>2</sub>Ca + 10 gr Carbón activado, con el fin de precipitar el ácido nicotínico no reaccionado, como nicotinato de Ca.

La mezcla se mantuvo con agitación a la temperatura de 80° durante 2 horas, filtrándose luego en caliente.

Se obtuvo así:

a) Una torta compuesta de nicotinato de calcio, hidróxido de calcio sin reaccionar y carbón. Peso seco: 23 gr.

b) Un filtrado que es la solución de nicotinamida y

cuyo volumen era de 405 cc. Se dejó descansar el mismo a temperatura ambiente.

Cristaliza: Una 1ª cosecha; Peso seco 53 gr.  $MP$  120°C

El líquido decantado se concentró al vacío obteniéndose

Una 2ª cosecha; peso seco 24,4 gr  $MP$  127°C

El resto se evapora a sequedad, al vacío, obteniéndose

Una 3ª cosecha; peso seco 24,6 gr  $MP$  118°C.

ALMACEN DE LA NICOTINAMIDA COMO  
OXALATO DE NICOTINAMIDA

En esta serie de experimentos, la masa de reacción, obtenida según se indica bajo "Reacción", se extrajo con agua en lugar de butanol.

Se agregaron 250 cc  $H_2O$  al llegar la masa de reacción a los  $130^\circ$ . Se obtuvo una solubilización completa, manteniéndose la solución a  $80^\circ$ , durante 1/2 hora, con agitación. La solución acuosa resultante, cuyo volumen es de 350 cc, tiene un pH 6.

Para separar el ácido nicotínico en reacción de esta solución, se llevó la misma al punto isoelectrico del ácido nicotínico (pH 3,5), mediante agregado de HCl. Se obtiene:

a) Un precipitado, cuyo peso seco es de 16 gr y a  $190^\circ C$  (mezcla de ácido nicotínico y productos de descomposición de la urea).

b) Un filtrado. Del mismo se precipitó nicotinamida como oxalato, mediante el agregado de ácido oxálico.

Obtención del oxalato de nicotinamida. Se preparó una solución de ácido oxálico (100 gr en 100 cc de agua), llevándose esta solución a ebullición.

Se añadió la misma a la solución de nicotinamida, con fuerte agitación, manteniéndose la mezcla constantemente cerca de su punto de ebullición. Se deja enfriar, la formación de los primeros cristales se observa alrededor de los  $53^\circ C$ . A los  $40^\circ$  empieza a formarse un precipitado abundante. Se filtra luego al vacío, obteniéndose:

a) Un filtrado.

b) Un precipitado de oxalato de nicotinamida de color blanco. Se observa que el mismo adquiere un leve tinte rosado en contacto con el aire. Peso seco: 126 gr.

## 1) DESCOMPOSICION DEL OXALATO DE NICOTINAMIDA

### DESDE METANOL ANHIDRO

En un experimento, se efectuó la reacción tal como se describe bajo "Reacción".

El producto resultante se extrajo con agua e hizo reaccionar con ácido oxálico, tal como se indica en el párrafo correspondiente.

Se suspenden 185 gr. de oxalato de nicotinamida en 600 cc de alcohol anhidro (pH de la suspensión 4).

Esta suspensión se coloca en un balón de triple cuello muido de agitador mecánico y refrigerante a reflujo.

En dicho balón se hace burbujear  $H_2$  (g), habiéndose hecho pasar previamente este gas a través de una columna de secado rellena con  $CaCl_2$  y luego por una trampa.

A los pocos instantes de iniciado el burbujeo, el pH de la suspensión pasa a 9.

La reacción es netamente exotérmica, siendo necesario mantener el balón en el cual la misma transcurre en un baño frío durante la primera mitad de la reacción, para evitar la ebullición del metanol.

El burbujeo se mantuvo durante 30 minutos, interrumpiéndose al no observar más desprendimiento de calor.

Se filtró luego el producto resultante, obteniéndose:

al una torta de oxalato de amonio. Peso seco 180 grs.

al un filtrado cuyo volumen es de 470 cc de solución de nicotinamida. Se evaporó el mismo a sequedad sobre baño maría, obteniéndose una cosecha de 79,4 grs. de nicotinamida, cuya  $T_f$  era 121°C.

**10) DESCOMPOSICION DEL OXALATO DE NICOTINAMIDA  
MEDIANTE HIDROXIDO DE CALCIO**

a) En un experimento se efectuó la reacción tal como se describe bajo "Reacción". El producto resultante se extrajo con agua y se preparó el oxalato tal como se indica en el párrafo correspondiente.

El oxalato de nicotinamida resultante a partir de las cantidades iniciales de reactivos indicados bajo "Reacción", se disuelve en 200 cc de agua a ebullición. A esta solución y con fuerte agitación, se agregó una lechada de cal muy concentrada, manteniendo la misma reaccionante cerca de su punto de ebullición.

El pH de la solución de nicotinamida, francamente ácido, precede a virar a alcalino a medida que se agrega el  $(HO)_2Ca$ . Si el  $(HO)_2Ca$  se ha agregado en exceso, el pH sube a 12 repentinamente.

El punto final de la reacción, que es cuando se considera que todo el oxalato de nicotinamida se ha transformado en oxalato de calcio y nicotinamida libre, puede determinarse sea por el pH del líquido sobrenadante, sea con  $Cl_2Ca$  el cual debe dar reacción negativa de ión oxalato para dicho líquido.

Se deja enfriar luego y se filtra, obteniéndose:

Una torta de oxalato de calcio. Peso seco: 100 gr.

Un filtrado cuyo pH es 7. Se llevó a sequedad, parcialmente a flama directa y luego sobre Baño María.

Peso de la nicotinamida seca: 88 gr. PF 105°C.



b) Saturación previa de substancias por enfriamiento

En este experimento se efectuó la reacción tal como se describe bajo "Reacción". El producto resultante se extrajo luego con agua (usándose en este caso a tales fines sólo 150 cc, para evitar pérdidas por solubilización), tal como se indica en el párrafo correspondiente.

Una variante en este experimento es, que al dejar reposar la solución correspondiente, se encontró un precipitado que se filtró. Se obtuvo así:

Un sólido. Peso seco: 23 gr. P<sub>T</sub> mayor de 240°C.

Este sólido podría estar constituido principalmente por ácido cianúrico.

Un filtrado cuyo pH es 8. Se intentó una purificación previa de este filtrado por enfriamiento.

A tal efecto se colocó el mismo en un baño de agua y hielo, observándose ya a los pocos minutos la formación de un precipitado. A los 40 minutos, con la temperatura interna del filtrado en 17° C, se había formado ya una cantidad considerable de precipitado, habiendo adquirido la solución en cuestión la consistencia de una pasta.

Se observó que al dejar bajar la temperatura hasta alrededor de 8°C, el precipitado es tan voluminoso que engloba prácticamente toda solución, dando al contenido del recipiente el aspecto de un sólido.

No se dejó llegar sin embargo a este extremo, procediéndose a retirar el recipiente del baño frío al

haberse alcanzado la temperatura de 17°.

Se filtró inmediatamente, obteniéndose:

Un residuo. Peso seco 22,7 gr. PF: 128°C.

Este residuo se extrajo mediante calentamiento por reflujo con dos veces 50 cc de acetato de etilo. Se decantó el líquido sobrenadante y recristalizó a partir del mismo un sólido, cuyo peso seco era de 2 gr. y PF de 129°C.

Se decantó el acetato de etilo sobrenadante, que se levó a sequedad. Peso seco del residuo: 5,5 gr. PF 119°.

Por último, se secó el residuo de la extracción anteriormente mencionada. Peso seco: 14,5 gr. PF 128°.

Un filtrado que se llevó a pH 3,5 según se indicó en el párrafo correspondiente, para precipitar el ácido nicotínico no reaccionado. Se filtró, obteniéndose un residuo de ácido nicotínico cuyo peso seco es de 1 gr y PF 237°C.

La solución de nicotinamida se hace reaccionar luego con una solución de ácido oxálico, en las condiciones ya descritas.

El precipitado de oxalato de nicotinamida en solución (que en este caso se efectuó más concentrada con el fin de evitar las pérdidas por solubilización), se hizo reaccionar con una suspensión de  $(\text{HC})_2\text{Ca}$  en las condiciones mencionadas en el párrafo correspondiente.

Se filtró, obteniéndose:

a) Una torta de oxalato de calcio.

b) Un filtrado que, llevado a sequedad, dió una cosecha de nicotinanida impura de 82 gr. y  $\text{PF } 110^{\circ}\text{C}$ .

### Purificación

a) Con butanol. Se hierve la nicotinanida así obtenida en un erlenmeyer a reflujo. Se deja enfriar luego, cristalizando a  $5^{\circ}$  una cosecha de nicotinanida. Se  $\text{PF}$  no ha mejorado sin embargo.

b) Con acetato de etilo. 15 gr. de la nicotinanida obtenida se hierven a reflujo en un erlenmeyer con 150 cc acetato de etilo. Se deja enfriar, obteniéndose:

1) Un precipitado de nicotinanida pura. Peso seco 2,5 gr.  $\text{PF } 120^{\circ}\text{C}$ .

2) Un residuo no extraído de 6 gr.  $\text{PF } 110^{\circ}$

3) El acetato de etilo decantado llevado a sequedad deja un residuo de 5,8 gr.  $\text{PF } 110^{\circ}$

**EXTRACCION DE LA NICOTINANIDA CON AGUA.**  
**PURIFICACION POR ENFRIAMIENTO Y PURIFICACION**  
**CON ACETATO DE ETILO**

En este experimento, efectuamos la reacción en la forma y con las cantidades de reactivos indicadas bajo "Reacción", se procedió tal como se indica en el párrafo anterior ("Descomposición del oxalato de nicotinanida mediante hidróxido de Ca, previa purificación por enfriamiento").

Se enfrió en baño de agua helada, separó el precipitado así formado, operándose luego con el filtrado resultante.

El filtrado, que contiene nicotinanida disuelta, se introdujo en un balón, muido de agitador mecánico. Dicho balón se encuentra colocado en un baño de solución saturada de  $CaCl_2$ , cuya temperatura se mantiene a  $10^{\circ}C$ . Se concentra en esta forma la solución de nicotinanida, con agitación muy enérgica, lo cual facilita la evaporación del agua. Una vez que la sustancia que se encuentra en el interior del balón ha adquirido una consistencia pastosa, se enfría y al llegar a  $5^{\circ}C$  se le agregan, siempre con agitación enérgica, 240 cc de acetato de etilo.

La mezcla se remueve bien a esta temperatura, agregándose luego otros 240 cc de acetato de etilo. Se deja enfriar hasta temperatura ambiente.

En esta forma, el acetato de etilo ha extraído la mayor parte del agua que puede haber quedado de la evaporación antes mencionada, observándose que la nicotinanida se separa como una torta dura y quebradiza. Se procede a fi trar al vacío, obteniéndose:

1) Un filtrado de acetato de etilo con agua.

2) Una torta de nicotinanida impura. Peso seco 28 gr.

FF 1200C.

RECRIITALIZACION DE LA NICOTINAMIDA  
CRUDA A PARTIR DE SOLVENTES

a) Con éter de petróleo. La nicotinaida es muy poco soluble en este solvente.

b) Con butanol y éter de petróleo. Se disolvió nicotinaida en butanol, agregándose al mismo un volumen igual de éter de petróleo. Se partió de una nicotinaida impura cuyo  $T_F$  era de  $106^{\circ}\text{C}$ ; el producto que precipitó a partir del butanol por agregado del éter de petróleo, mantuvo el mismo punto de fusión, no habiéndose logrado por consiguiente una purificación por este método.

c) Con acetato de etilo. La nicotinaida es poco soluble en este solvente. Se obtiene sin embargo un producto de muy buenas características. De los solventes probados, se ha pedido comprobar que éste es selectivo para la nicotinaida.

Experimento: Se tomaron 8,8 gr de nicotinaida cruda, de  $T_F$   $106^{\circ}\text{C}$ . Se hirvieron a refluje sobre baño maría, con 60 cc de acetato de etilo. Se decantó luego el solvente, agitó en caliente con  $\text{Cl}_2\text{Ca}$  para quitarle el agua que pudiese tener y dejó cristalizar por enfriamiento. Se obtuvo una cosecha de 1,3 gr nicotinaida de  $T_F$   $106^{\circ}\text{C}$ .

ENSAYO DE RECUPERACION DE LA NICOTINAMIDA  
HECHA POR PRECIPITACION COMO OXALATO Y LIBERACION  
A PARTIR DEL MISMO CON (HCl)<sub>2</sub>Ca

Se partió de una nicotinamida USP.

20 gr de nicotinamida en solución acuosa, se precipitaron como oxalato en las condiciones acostumbradas. Se obtuvieron 25 gr de oxalato de nicotinamida, liberándose luego la nicotinamida con (HCl)<sub>2</sub>Ca en la forma descrita anteriormente. Se obtuvo:

- a) Un precipitado de oxalato de 25 gr peso seco.
- b) Un filtrado que se llevó a sequedad, obteniéndose 13,5 gr Nicotinamida cuyo PF es 130°C

### SUMARIO

Se realizaron los siguientes experimentos:

1) La reacción de obtención de la nicotinaida.

A partir de urea y ácido nicotínico. Este experimento se realizó varias veces en idénticas condiciones, suministrando en esta forma el producto a partir del cual se obtiene la nicotinaida purificada mediante alguno de los métodos siguientes:

a) Dialación con nitrato de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se ha hecho un experimento de purificación según este método, obteniéndose un rendimiento del 91,6% y tres cosechas de nicotinaida cuyo punto de fusión era de 115, 127 y 129°C.

b) Dialación con oxalato. Se realizó este experimento varias veces, introduciéndose las siguientes variantes que se habrán de comentar en párrafo aparte:

a) Se extrajo el producto de reacción con distintas cantidades de agua.

b) Se utilizaron soluciones de ácido oxálico de diferentes concentraciones.

c) La cristalización del oxalato de nicotinaida se efectuó en forma lenta (dejando reposar la solución que contiene el producto de reacción), o en forma rápida, con agitación y enfriamiento forzoso.

d) Se purificó la solución acuosa del producto de reacción, mediante frío.

#### 4) Liberación de la nicotina a partir del oxalato.

Se hicieron varios experimentos, introduciéndose las siguientes variables:

a) Liberación con  $\text{NH}_3$ . En el oxalato, suspendido en metanol anhidro, se hace burbujear amoníaco (g).

b) Liberación con  $(\text{HO})_2\text{Ca}$ . El oxalato, disuelto en agua, se hizo reaccionar con lechada de cal. En este experimento se han variado los siguientes factores, habiéndose consignado las observaciones en el capítulo titulado "Discusión":

I) Concentración de la solución de oxalato de nicotina.

II) Concentración de la suspensión de  $(\text{HO})_2\text{Ca}$ .

#### 5) Separación y purificación con acetato de etilo.

El producto de reacción de la urea y del ácido nicotínico, disuelto en agua, se purificó previamente por enfriamiento y suspendió luego directamente en acetato de etilo. La nicotina obtenida se purificó por recristalización, también a partir del acetato de etilo.



## D I S C U S I O N

Reacción. Paul W. Garbo, el autor que mejor estudió esta reacción (16) utiliza como catalizador el ácido bórico. No se estudió sin embargo esta variable dado que el rendimiento obtenido con molibdato de amonio era muy satisfactorio.

Aislación con oxalato. En todas las etapas de la purificación en las cuales se trabajó con soluciones acuosas, se trató de que las mismas fuesen lo más concentradas posible, para evitar pérdidas por solubilización.

Debe trabajarse con una solución caliente y saturada de ácido oxálico, para que por esta vía se introduzcan la menor cantidad posible de agua al efectuar la precipitación como oxalato.

Se ha comprobado que la solubilidad del oxalato de nicotinanida en agua, es de 2,6 gr/100 ml a 22°C.

Asimismo, el producto de la reacción del ácido nicotínico con urea, se extrajo en los primeros experimentos con 250 cc de H<sub>2</sub>O, reduciéndose en los ensayos subsiguientes este volumen a 100 cc. El agua se agrega caliente para evitar la formación de zonas frías las cuales provocarían la precipitación de los productos de reacción.

Al agregarse la solución caliente concentrada de ácido oxálico a la solución acuosa, también caliente del producto de reacción, existen dos posibilidades:

a) Dejar que el precipitado se forme lentamente, por enfriamiento espontáneo. El proceso dura unas 8 horas para completarse totalmente. El precipitado de oxalato de nicotinanida formado es duro y se halla fuertemente

adherido al fondo del recipiente. Se filtra mal y el rendimiento es más bajo.

b) Agitar y enfriar rápidamente durante la reacción de formación del oxalato. El precipitado se deposita rápidamente, en estado de división fina. Es fácil de lavar y filtrar al vacío, siendo también el rendimiento mejor.

Por último, en un experimento, se procedió a purificar la solución del producto de reacción manteniéndola en un baño frío, antes de proceder a la precipitación como oxalato.

Los autores que publicaron este método (24) pretenden que lo que se separa en esta forma se biuret; como hemos visto, ese producto de la descomposición térmica de la urea es una de las principales impurezas de la nicotinanida obtenida por el método que se estudia. Sin embargo, ello no parece ser así, ya que el PF del precipitado formado por efectos del enfriamiento es de 125°. (PF Biuret 130°).

Además, tal como se describe en la parte experimental de este trabajo, este precipitado se separó en tres fracciones: 1) 10% de nicotinanida pura (PF 125°). 2) 30% de PF 127° 3) 60% PF 125°.

Se puede afirmar por consiguiente que parte de este precipitado, por lo menos, es nicotinanida.

La separación del ácido nicotínico que no ha reaccionado por el procedimiento de acidificar la solución del producto de reacción, también antes de la precipitación como oxalato, parece ser un método de purificación no desprovisto de interés.

Liberación de la nicotina a partir del oxalato de nicotina.

a) Con  $\text{NH}_3$ . La literatura correspondiente (10), indica que debe efectuarse un burbujeo de amoníaco a través de una suspensión del oxalato en metanol anhidro, hasta alcanzar el pH 8-9 solamente. Se ha pedido comprobar, sin embargo que al interrumpir la reacción en este punto, gran parte del oxalato de nicotina queda sin reaccionar con el  $\text{NH}_3$ . El burbujeo tiene que mantenerse hasta que no se produzca más desprendimiento de calor, quedando el pH en 11 aproximadamente. El gran exceso de amoníaco desaparece luego rápidamente al procederse a la concentración del filtrado que contiene la nicotina en solución.

b) Con  $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$ . La lechada de cal debe ser sumamente concentrada para evitar volúmenes demasiado grandes de líquido, que podrían solubilizar impurezas. Aún así, el volumen de agua que se llega a añadir, es considerable.

El punto final del agregado de  $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4$  es muy sensible y bastante difícil de determinar con precisión.

El pH de la solución de oxalato, muy ácido en un principio, vira a 12 ni bien se haya agregado lo que podría parecer un exceso de leonada de cal. Dado sin embargo que la reacción se efectúa con leonitud, conviene esperar que este aparente exceso de Ca reaccione a su vez con porciones aún no atacadas de oxalato.

El punto final se reconoce por el pH 7 y por no dar el líquido sobrenadante del precipitado de oxalato de calcio, reacción positiva de oxalato con  $Cl_2Ca$ .

Separación y purificación directa con acetato de etilo.

Este método, muy directo, ya que no requiere la obtención del oxalato y su descomposición posterior, da un rendimiento alto de nicotinamida cruda.

Requiere una purificación previa por enfriamiento, tal como se indica en el párrafo correspondiente, la cual es muy difícil de controlar pues se separa nicotinamida -junto con las impurezas.

Perdidas de nicotinamida durante los procesos anteriormente descritos.

a) Como se a visto, en la reacción fundamental de la obtención de la nicotinamida, queda sin reaccionar una cierta cantidad de ácido nicotínico. A pesar de no configurar este factor una pérdida propiamente dicha de nicotinamida, influye naturalmente en el rendimiento práctico del producto.

b) En el método del oxalato, puede quedar nicotina-  
mida sin reaccionar con el ácido oxálico, la cual  
se desecha con las correspondientes aguas madres.

c) El oxalato de nicotinamida, cuya solubilidad en  
agua fría, como hemos visto, es de 2,6 gr/100 ml, y  
mayor en caliente, es un factor importante de pérdida  
por solubilización.

Al llegarse a la precipitación del oxalato, el volú-  
men de agua presente en ese momento es de 300-400 cc  
(para las cantidades utilizadas en los experimentos de  
este trabajo). Tenemos así una pérdida inevitable de  
unos 10 gr de oxalato de nicotinamida, que correspon-  
den a algo más de 3 gr de nicotinamida.

d) En la torta de oxalato de amonio (para el caso en  
que la recuperación se haga a partir del oxalato de  
nicotinamida con  $\text{NH}_3$  en metanol, ó en la de oxalato  
de Ca (para el caso en el que se use esa técnica),  
puede haber quedado nicotinamida no extraída con me-  
tanol o agua, respectivamente.

**Reconocimiento de los derivados nicotínicos. (1) (18)**

Los derivados de núcleo piridínico tratados con reac-  
tivo de cloruro de oro, por una reacción conveniente, dan  
una coloración amarilla específica, que sirve a la vez  
para su identificación y dosaje (König).

Los reactivos utilizados son:

- Agua de bromo saturada recientemente (3,2 gr/ml)
- Solución de  $\text{CrCl}_3$  de 10 gr/100 ml (p.p.a.)
- Reactivo anilino, como por ejemplo p-amino acetofenona  
ó anilina, en HCl diluido al 1/5 (5 gr en 14 cc)
- Agua destilada esp 50 ml.

En el caso de ácido nicotínico, por ejemplo, se supone  
primero la formación de un compuesto de fórmula,

$[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}(\text{CH}_2\text{COOH})]^+ \text{Br}^-$ , el cual, por agregado de anilina,  
da un derivado coloreado de fórmula general:



Otro método, según la USP, se basa en la fusión del  
derivado nicotínico con 2,4-dinitroclorobenceno y  
su ulterior disolución en solución alcohólica de HCl;  
da un color borraquina que sin embargo no es específico.  
Hirviendo la nicotinamida con  $\text{HNO}_3$ , da un olor  
amoniacal.

Por reacción de coloración en crisol de Pt, da el  
característico color de la piridina.

Por último, se conoce también un método microbiológico,  
que es muy sensible; se usa el ácido láctico producido  
por el "Lactobacillus Arabinosus", el cual requiere  
ácido nicotínico o nicotinamida para su crecimiento.

En nuestro caso, para investigar las posibilidades expuestas en un párrafo anterior, de que cantidades de nicotina se hayan perdido por quedar incluidas en algunos tortas o por desecharse con aguas madres, se han sometido las tortas e líquidos en cuestión al ensayo con agua de bromo, CMK y anilina.

Se obtuvieron en todos los casos diversos grados de coloración amarillo oro, no habiéndose hecho un estudio cuantitativo, por no contar con los elementos adecuados. Naturalmente que, por no tratarse de una reacción específica para la nicotina, puede afirmarse únicamente que los precipitados y líquidos examinados contienen derivados de núcleos pirídico en mayor o menor cantidad.

### CONCLUSIONES

Se partió en todos los casos de nicotina cruda, obtenida a partir de urea y de ácido nicotínico.

Los rendimientos de nicotina para los diferentes métodos de extracción y purificación, en base a la cantidad de ácido nicotínico utilizado, han sido los siguientes:

Extracción con butanol y purificación con  $(\text{HO})_2\text{Co}$ .

Primera cosecha:	42,43	de rendimiento	FF 1280C
Segunda	"	19,94 "	"
Tercera	"	22,31 "	"
TOTAL	84,68	"	"

Alcalinización de la nicotina como oxalato y descomposición del mismo por  $\text{H}_2\text{O}$  en metanol anhidro.

Rendimiento: 63,24 FF 1210C

Descomposición del oxalato de nicotina y liberación de la nicotina con  $(\text{HO})_2\text{Co}$ .

Rendimiento: 45,84 FF 1080C

Es interesante notar que, partiendo de nicotina pura (far acopa), la cual se recupera nuevamente como tal por precipitación como oxalato y liberación con  $(\text{HO})_2\text{Co}$ , el rendimiento, tomado como base la cantidad de nicotina inicial, es del 67,51.



Descomposición del oxalato de nicotinanida y liberación de la nicotinanida con  $(\text{HO})_2\text{Ca}$ , previa separación de las subproductos por enfriamiento

Tres cosechas por enfriamiento:

Rendimiento: 18%

PF 119-120°C

Una cosecha según el método normal:

Rendimiento: 26,2%

PF 110°C

Extracción de la nicotinanida con  $\text{H}_2\text{O}$ , purificación por enfriamiento y purificación con acetato de etilo.

Rendimiento: 72%

PF 130°C

Se observa por consiguiente para el método de obtención de nicotinanida establecido en el presente trabajo, que la extracción con butanol y purificación con  $(\text{HO})_2\text{Ca}$  y carbón activado, da el mejor rendimiento de producto de punto de fusión adecuado. La segunda y tercera cosecha obtenidas por este método, son también relativamente buenas.

-Le sigue en importancia el método de purificación por aislación como oxalato de nicotinanida y descomposición del mismo mediante  $\text{NH}_3$ .

En cuanto a la sencillez del método, la extracción de la nicotinanida con agua, su purificación por enfriamiento y purificación ulterior con acetato de etilo, es quizás la forma más ventajosa de separar nicotinanida de buen rendimiento y calidad mediana.

los métodos que utilizan el  $(\text{HO})_2\text{Ca}$  para liberar la nicotina del oxalato, son los menos adecuados, tanto por su rendimiento como también en lo que a la calidad del producto se refiere.

La purificación de las cosechas de baja calidad, puede hacerse por extracción con acetato de etilo y cristalización a partir del mismo.

El método de obtención de la nicotinanida a partir de urea y ácido nicotínico, fué estudiado por algunos autores. Asimismo hay autores que han estudiado ciertos métodos de purificación de la nicotinanida impura, obtenida mediante diversos procedimientos.

La colaboración que pretendo haber aportado este trabajo al estudio de la preparación de la nicotinanida, se puede resumir como sigue:

- a) Interrelación del método de obtención de la nicotinanida a partir de la urea y del ácido nicotínico, y los métodos de purificación conocidos.
- b) Posibilidad de obtener una nicotinanida pura por ese método.
- c) Rendimiento de nicotinanida pura por ese método.
- d) Estudio de la posibilidad de obtener nicotinanida pura mediante precipitación consecutiva y ulterior liberación con  $(\text{HO})_2\text{Ca}$ . La utilización del hidróxido de calcio se estudió como alternativa al empleo del  $\text{NH}_3$ ; el empleo de este último ha sido estudiado muy recientemente por un autor.
- e) Separación del ácido nicotínico no reaccionado mediante su precipitación en su punto isoelectrónico.
- f) Al estudiarse un método de purificación de la nicotinanida por enfriamiento, se comprobó que no es necesariamente adecuado, no obteniéndose los resultados que los autores del mismo pretenden haber hallado.

BIBLIOGRAPHIA

- 1- Chabuliez y Landolt, Helv.Chem.Acta 21, 1316 (1948)
- 2- E.A. Werner, The Chemistry of Urea, London 1923
- 3- Das Gupta, "Studies on the decomposition and reaction of Urea, Part 2: Reaction of Urea with acids, anhydrides, etc." J. Indian Chem. Soc., 10, 117 (1933).
- 4- J.Am. Chem. Soc., 74, 3097 (1952)  
 Bull. Chem. Soc. Japan 25, 392 (1952)  
       "      "      "      "      25, 49 (1953)
- 5- U.S.Pat. 2,511,244, Carlson (June 13, 1950)
- 6- U.S.Pat. 2,544,137, Heinselman (Mar 6, 1951)
- 7- U.S.Pat. 2,520,040 Seibert-Szabó
- 8- U.S.Pat. 2,451,945 (Oct. 19, 1948)
- 9- J.Chem. Soc.Japan, Ind.Chem.Sect., 27, 495-S (1952)
- 10- U.S.Pat. 2,700,391, Geoffrey Wilbert (June 12, 1955)
- 11- Farmacopea Argentina, 4<sup>a</sup> Ed.
- 12- Fouts y otros, Proc.Soc. Exptl.Biol.Med. 27, 405 (1937)
- 13- U.S.Pat. 2,412,749, Pike & Shane
- 14- Dixon & Mann, Combined Intelligence Objective, Subcommittee Report.
- 15- U.S.Pat. 2,510,922 Bert & King
- 16- U.S.Pat. 2,453,706, Paul W.Carbo (Nov.16, 1948)
- 17- U.S.Pat. 2,419,831, Paul W.Carbo (Apr.23, 1947)
- 18- Kirk & Othmer, Encyclopedia of Chemical Technology, Vol.9
- 19- U.S.Pat. 2,314,843, Nultquist (1941)

- 20- Association of Vitamin Chemists, Methods of Vitamin Assay, 2nd, ed., 1931.
- 21- Brownson, C.F. & Couch, J.F., J. Am. Chem. Soc. **65**, 2838-37 (1943)
- 22- Rosenberg, H.R. Chemistry and Physiology of the Vitamins, Interscience, N.Y. 1945
- 23- USP XIV, pág. 737-39.
- 24- Antonio Luis y Manuel Palomo Cell, Amidas e hidracidas; Nuevo procedimiento a partir de Ureidas. *Afinidad*, 113-14 Barcelona (1952)

*M. V. Margherita*

*[Signature]*