

УДК 547.466.36:54.057

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ВЫДЕЛЕНИЯ 6-АМИНОКАПРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ЕЕ СЕРНОКИСЛОЙ СОЛИ

М.М. Аринушкина, ХОмоз-191, 1 курс

Т.С. Котельникова, к.х.н., доцент

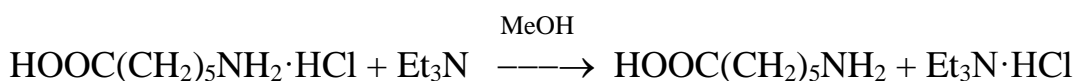
С.В. Герасимов, к.х.н., вед. инженер ЦЛ КАО «Азот»

Кузбасский государственный технический университет имени Т.Ф. Горбачева
г. Кемерово

6-Аминокапроновую кислоту (далее - 6-АКК), применяемую в медицинской практике в качестве антифибринолитика, обычно синтезируют путем гидролиза капролактама в присутствии сильных кислот, а образующиеся ониевые соли переводят в собственно аминокислоту под действием определенных реагентов.

Основная трудность выделения аминокaproновой кислоты заключается в том, что ее растворимость в воде и органических растворителях сопоставима с растворимостью неорганических солей, вследствие чего простая нейтрализация щелочами в водной среде непригодна для получения чистого продукта. Для этого обычно используют способы, предусматривающие образование нерастворимого неорганического осадка, который легко можно отделить от раствора аминокислоты. Например, действуя на сульфат 6-аминокапроновой кислоты (далее – АККС) растворами или суспензиями гидроксида кальция или гидроксида бария [1,2] с последующим отделением осадков нерастворимых сульфатов можно получить чистый водный раствор аминокислоты. В случае солянокислого гидролиза капролактама из полученного гидрохлорида 6-аминокапроновой кислоты выделяют конечный продукт под действием суспензии оксидов свинца и серебра для образования нерастворимых в воде хлоридов [3].

Вышеуказанные способы синтеза 6-АКК непригодны для получения фармацевтических субстанций по причине относительно высокого содержания примесей тяжелых металлов в целевом продукте даже после дополнительных операций перекристаллизации. Поэтому для получения аминокaproновой кислоты в медицинских целях используется способ, основанный на нейтрализации гидрохлоридной соли аминокислоты триэтиламиноом (далее – ТЭА) в среде метанола [4].



Ранее [5] нами было показано, что гидролиз капролактама удобно проводить в присутствии серной кислоты, поскольку промежуточный продукт – сульфат 6-аминокапроновой кислоты, – выделяется из реакционной массы

после ее охлаждения в виде крупнокристаллического осадка и не требует дополнительной энергозатратной операции азеотропной отгонки избытков воды и минеральной кислоты. Поэтому расширение сырьевой базы способа выделения 6-аминокапроновой кислоты из ее кислых солей с помощью высокоосновных аминов весьма актуально.

Цель настоящей работы заключалась в установлении возможности выделения 6-аминокапроновой кислоты триэтиламином из ее сернокислой соли в спиртовой среде. В ходе исследования также были поставлены задачи по подбору оптимального соотношения реагентов и растворителя и определению влияния чистоты субстрата на выход целевого продукта.

В связи с организационными ограничениями, регулируемыми оборот метанола, а также для обеспечения безопасности получаемой фармацевтической субстанции нами в качестве растворителя был выбран этиловый спирт. Однако промышленно применяемый этиловый спирт, в отличие от метанола, производится в виде азеотропной смеси с содержанием воды 4,4% [6]. Поэтому задачей настоящего исследования также являлась проверка эффективности выделения целевого продукта в связи с возможным изменением растворимости как аминокислоты, так и ее кислой соли в обводненном спирте.

Первоначальный порядок выделения 6-аминокапроновой кислоты из ее сернокислой соли проводили аналогично [4], изменяя во время эксперимента время реакции и удельный объем этанола (таблица 1).

Исходный сульфат аминокислоты нами был наработан в соответствии с ранее определенным способом [5].

Качество полученных образцов 6-АКК оценивалось визуально и по температуре плавления. Наличие примесей капролактама и посторонних аминокислот в конечном продукте определяли методом тонкослойной хроматографии согласно [7] на пластинах «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В в элюирующей системе бутанол-вода-уксусная кислота в соотношении 77:27:12; проявление – 0,25%-ным раствором нингидрина.

Подлинность полученных образцов 6-аминокапроновой кислоты подтверждалась ИК-спектрами, снятыми в матрице бромида калия на спектрометре “IR Prestige-21” фирмы «Shimadzu» в области длин волн 4000-400 см⁻¹ в сравнении с образцовым ИК-спектром 6-аминокапроновой кислоты фармацевтического качества [7].

Экспериментально нами было установлено, что для нейтрализации 1 моля серной кислоты требуется 2 моля триэтиламина – именно при таком соотношении обеспечивается нейтральная реакция среды с образованием осадка аминокислоты.

При смешении компонентов с образованием сернокислой соль ТЭА состава 1:1 [8] выделения осадка целевого продукта не происходит даже в более концентрированных растворах.

Таблица 1

Зависимость выхода и качества 6-аминокапроновой кислоты
 от расхода этанола.

№ опыта	1	2	3	4
Уд. расход этанола, мл/г АКК	5,2	4,5	3,0	2,0
Избыток ТЭА от теор., %	12	2	2	2
Время реакции, ч	3,0	29,5	4,5	4,0
Выход 6-АКК, %	55	79	69	62
Т _{пл.} 6-АКК, °С	194-196	197-198	196-198	195-197
Цвет кристаллов 6-АКК	белый	кремовый	белый	желтоватый
Примесь капролактама	отс.	отс.	отс.	отс.
Примеси посторонних аминокислот	следы	отс.	отс.	отс.

На основании данных табл.1 было выведено уравнение аппроксимации третьего порядка (рис.1), на основании которого определено, что максимум выхода целевого продукта при небольшом избытке триэтиламина требует удельного расхода этанола 4,0-4,2 мл на 1 г аминокислоты, содержащейся в АККС; при этом выход должен составлять 81,7%.

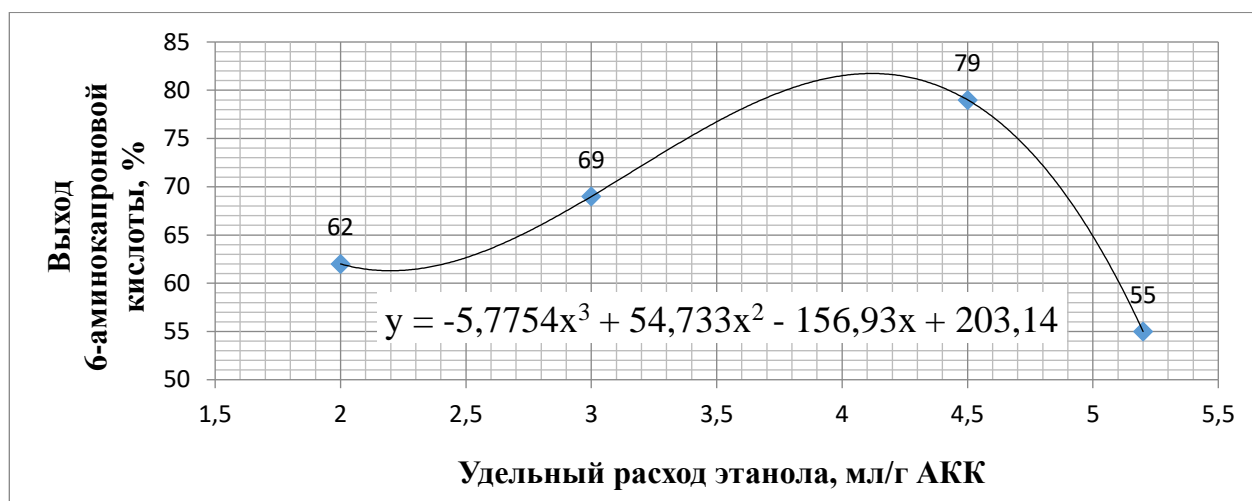


Рис.1 Зависимость выхода 6-АКК от удельного расхода этанола.

В результате проведенного контрольного эксперимента (оп.5, в табл.1 не указан) с расходом этанола 4,1 мл/г 6-АКК получена аминокислота с выходом 84% сопоставимой по качеству с аминокислотой, полученной в оп.3. При этом оказалось, реакция нейтрализации АККС практически полностью завершается в течение 3-4 часов. Установлено, что уменьшение расходной нормы растворителя (оп.4), равно как и длительная выдержка (оп.2), приводят к увеличению цветности продукта в результате образования побочных продуктов окисления.

Также к увеличению цветности целевого продукта приводит и превышение температуры реакции свыше 40°C, а поскольку реакция взаимодействия хлористого водорода с триэтиламиноном является экзотермической, то добавление реагента к субстрату проводили постепенно, в течение 30-45 минут, не допуская сильного перегрева реакционной массы. Нарушение данного условия приводило (оп.6, в табл.1 не указан) к получению продукта желтовато-кремового цвета с температурой плавления ниже 190°C.

Теоретически сульфат 6-аминокапроновой кислоты содержит 57,2% аминокислоты и 42,8% серной кислоты. Технический продукт, как правило, получался с большей долей серной кислоты и воды из-за неполного разделения фаз вследствие высокой вязкости маточного раствора. Так, для серии экспериментов, указанных в табл.1, мы использовали синтезированный ранее технический сульфат аминокислоты с содержанием 55,5% 6-АКК, 42,8% серной кислоты и 1,7% кристаллогидратной воды.

При менее эффективном разделении твердой и жидкой фаз остаточные количества серной кислоты и воды в субстрате возрастают. Следовательно, в процессе промышленного внедрения будут необходимы сведения о зависимости выхода целевого продукта от качества отделения осадка промежуточного сульфата аминоккапроновой кислоты, получаемого в результате гидролиза капролактама. С этой целью нами был получен обводненный образец технического АККС с содержанием 51,7% 6-АКК, 43,5% серной кислоты и 4,8% воды. После чего очистку половины образца отмывкой сульфата аминокислоты ацетоном согласно [1]. Затем очищенный субстрат, содержащий 55,9% 6-АКК, 41,7% серной кислоты и 2,4% кристаллогидратной воды, был использован для сравнительного исследования.

Одновременно определяли возможность применения отгона этанола от предыдущего синтеза, содержащего до 12 масс,% триэтиламина, что составляет примерно четверть объема органического основания, необходимого для протекания реакции. Результаты исследования сведены в табл.2.

Таблица 2

Влияние расхода этанола, чистоты субстрата и порядка смешения компонентов на выход 6-аминокапроновой кислоты

№ опыта		7	8	9	10
Состав АККС,%	6-АКК	51,7	51,7	55,9	55,9
	H ₂ SO ₄	43,5	43,5	41,7	41,7
	H ₂ O	4,8	4,8	2,4	2,4
Растворитель		EtOH	EtOH	EtOH	EtOH (отгон)
Уд. расход растворителя, мл/г 6-АКК		4,5	4,1	4,1	4,1
Выход АКК, %		44	61	83	81

В ходе экспериментов установлено, что избыток серной кислоты и воды в кристаллическом сульфате аминокaproновой кислоты существенно снижает выход целевого продукта, равно как и увеличенный расход растворителя, поскольку оба фактора способствуют увеличению растворимости целевого продукта в спирте.

При этом наличие примеси триэтиламина в этиловом спирте в исследуемых соотношениях компонентов практически не влияет на эффективность процесса выделения целевого продукта, что делает возможным использование этанола, регенерированного от предыдущей технологической операции методом простой перегонки и одновременно позволяет сократить расход триэтиламина.

Список литературы:

1. Patent № 3113966. Dec. 10, 1963. Process of Hydrolyzing caprolactams / Robert L. Formalni, Elvin K. Brakebill. Filed March 18, 1960.
2. Крылов В.Ю., Аринушкина М.М., Герасимов С.В., Котельникова Т.С. Выделение ϵ -аминокапроновой кислоты из ее солей. – [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: <http://science.kuzstu.ru/wp-content/Events/Conference/RM/2019/RM19/pages/sections.htm>
3. Organic Syntheses, Coll. Vol. 2. - 1943. - P. 28.
4. Patent №9776953. Aug. 6, 2015. Isolation and purification of ϵ -aminocaproic acid / M. Magnani, E. Brunoldi, etc. Filed Aug. 4, 2016.
5. Аринушкина М.М., Крылов В.Ю., Котельникова Т.С., Герасимов С.В. Получение соли ϵ -аминокапроновой кислоты гидролизом капролактама. – [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: <http://science.kuzstu.ru/wp-content/Events/Conference/RM/2019/RM19/pages/sections.htm>
6. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. – М.: Мир. – 1976. – С.33-39.
7. Аминокапроновая кислота ФС.2.1.0001.15./ Государственная Фармакопея РФ XIV., т.3 – М.: Минздрав РФ. – 2018.– С.3282-3286.
8. PubChem. Ethanamine, N,N-diethyl-, sulfate. - [Электронный ресурс]: Режим доступа: URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54272-29-6>