COMUNICACION CORTA

SINTESIS Y CARACTERIZACION DEL ACIDO TRANS-ß-CLOROGLUTACONICO

L. Xuárez-Marill, Z. Rodríguez-Riera , R. González-Hernández, M. Mesa-Hernández y R. Pellón-Comdom.

Dpto. de Síntesis Química, Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 20 de marzo de 1996.

El ácido trans-ß-cloroglutacónico se utiliza en síntesis orgánica para la obtención del ácido glutínico y los ésteres metílico y etílico, así como las sales de sodio y potasio del ácido glutárico, entre otros. Este compuesto se obtiene a partir del éster etílico del ácido acetondicarboxílico y el pentacloruro de fósforo.

En 1887, Burton y col.[1] obtuvieron el ácido ß-cloroglutacónico con un rendimiento del 50al 60% a partir de una relación molar 1:3 de ambos compuestos, calentamiento en baño de agua e hidrólisis posterior con HCl concentrado durante 2-3 h . En 1953, Lukes y col.[2] lo sintetizaron a partir de cantidades estequiométricas de aquellos mismos compuestos. El proceso seguido contempló: reposo de la mezcla de reacción durante 12 h, adición de agua fría y finalmente, extracción del producto con benceno.

Este compuesto resulta de interés por ser un producto intermedio en la síntesis de otros compuestos orgánicos con propiedades bioactivas. Con el objetivo de encontrar un método de obtención más simple y eficiente que los conocidos,[1,2] se llevó a cabo la optimización de su vía de síntesis.

En la síntesis del ácido trans-ß-cloroglutacónico, se utilizaron cantidades estequiométricas de los reactivos de partida[2] y se realizó el proceso de hidrólisis referido anteriormente.[1] No se encontró ninguna referencia acerca de su caracterización estructural, por lo que se decidió realizar el estudio completo de su procedimiento de síntesis y de sus propiedades químico-físicas.

Los reactivos utilizados fueron el éster etílico del ácido acetondicarboxílico, obtenido en el laboratorio,[3] pentacloruro de fósforo (Merck) y HCl concentrado (37 %, Merck).

La cromatografía de capa delgada (CCD) se realizó en placas de gel de sílice 60c on indicador de fluorescencia. Se empleó lámpara UV-visible (CAMAG) a 254 o 366 nm . El punto de fusión se determinó en un equipo GALLEN-KAMP. La determinación potenciométrica[4] se realizó en un equipo Metrohm 682, acoplado a una bureta automática Dosimat 665, con un electrodo combinado de vidrio.

El espectro UV de soluciones 10^{-4} mol/L de la muestra, se registró en un espectrofotómetro UV-visible (Pharmacia LKB- BioChrom 4060), el IR en un espectrofotómetro PHILIPS PU 9512 en placas de KBr y los de RMN-^{1}H y RMN-^{13}Ce nu n equipo FX 90 Q, en agua deuterada. El análisis elemental se realizó en un analizador Eager 200. El difractograma de rayos-X, se obtuvo de una muestra policristalina del producto en un difractómetro de polvo HZG-4 con generador TURM-62 (Freiberger).

Variables estudiadas del proceso de obtención del ácido trans-ß-cloroglutacónico

Tiempo de reacción. Se determinó mediante la CCD. En una placa de gel de sílice 60 (5X10) cm, se puntearon el producto de partida y la mezcla reaccionante (extraidas de la reacciónyd isueltas en acetona) cada 10m in durante5h.S e empleó como fase móvil una mezcla de tolueno:dioxano:ácido acético (4:2:0,1).

Cantidad de reactivo utilizada en la hidrólisis .L a cantidad de reactivo empleada se determinó a partir de dos relaciones molares éster:agua, una de 1:7 y otra de 1:3 con 25[1] y 6 mL respectivamente de HCl concentrado.

Tiempo de la hidrólisis. Se utilizó la relación molar éster-agua 1:3 con 6 mL de HCl concentrado durante 120, 90, 45 y 30min de reflujo respectivamente.

Procedimiento de síntesis

A 12 mL (0,06 mol) de éster etílico del ácido acetondicarboxílico, se le añadieron 12,5 g (0,06 mol) de pentacloruro de fósforo durante 15 min y se agitó la mezcla de reacción durante 2h.P osteriormente, se hidrolizóc on 42 mL de agua fría y 6 mL de HCl concentrado y se mantuvo en condiciones de reflujo durante 30 min . La disolución obtenida se concentró hasta un volumen de 15 mL y se dejó reposar hasta alcanzar la temperatura ambiente. El precipitado obtenido se filtró al vacío y se secó en la estufa durante una hora a 100 °C (Fig. 1).

Procedimiento de purificación

El producto se disolvió en 30 mL de agua, se agitó con 0,3 g de carbón activado durante 10 min , se filtró a gravedad, se concentró hasta 15 mL y se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Determinación cuantitativa del producto

Una muestra del producto se disolvió previamente en agua y se realizó su valoración potenciométrica con una disolución de hidróxido de sodio 0,1 mol/L, cuya concentración exacta fue determinada con una patrón de ácido oxálico dihidratado.

Por desaparición de las manchas del éster etílico del ácido acetondicarboxílicodurante la realización de la CCD, se comprobó que la reacción concluye a las2h.

Se comprobó que al utilizar una relación molar 1:3 de éster:agua con 6 mL de HCl concentrado se obtiene el producto con un buen rendimiento (96,0%), mientras que la relación molar 1:7 con 25 mL de HCl, 1 da lugar a un rendimiento del 94,3 % .

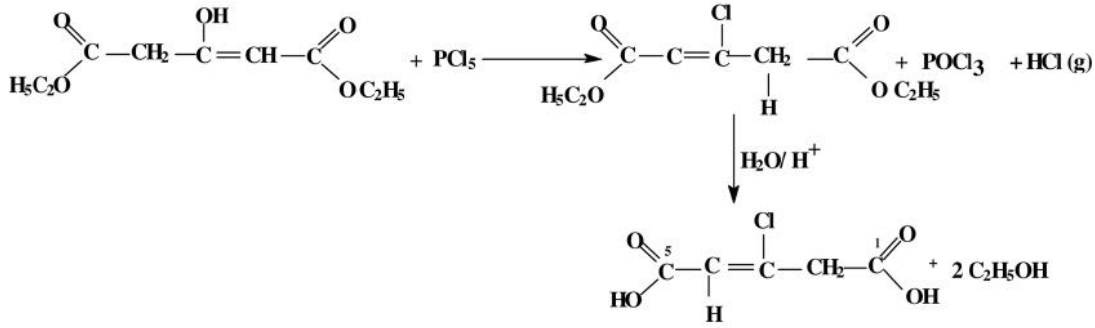

Fig. 1. Esquema de síntesis del ácido trans-ß-cloroglutacónico.

Se observó que para la relación molar 1:3 con 6 mL HCl, el tiempo que toma la hidrólisis no influye en el rendimiento, ya que en todos las condiciones estudiadas resultó de un 95 % . Por esta razón, se escogió el tiempo menor (30min) para llevar a cabo el proceso.

El ácido trans-ß-cloroglutacónico se encuentra en equilibrio ceto-enólico. La forma enólica es la que reacciona con el pentacloruro de fósforo a través de un mecanismo de sustitución nucleofílica bimolecular (SN_2)[5] del grupo hidroxilo por el átomo de cloro. Posteriormente, ocurre la hidrólisis con formación del producto en cuestión.

Caracterización químico-estructural

El ácido es un sólido de color blanco que tiene una **Tf** : 125-126 ^{o}C . Es soluble en agua, etanol, metanol, acetona, dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo e insoluble en diclorometano, éter de petróleo, tetracloruro de carbono, tolueno y ciclohexano. Posee una pureza del 98 % según la determinación potenciométrica.

El análisis por **CCD** mostró la presencia de una sola mancha en tres sistemas de disolventes: acetato de etilo:etanol:agua (4:2:0,1) (R_f = 0,66); ácido nítrico:acetona:etanol:agua (6:2:1:1) (R_f = 0,64) y tolueno:dioxano:ácido acético (4:2:0,1) (R_f = 0,23).

Los resultados del análisis químico-estructural fueron:

UV $\lambda_{máx.}$ 224 nm ;

IR (cm^{-1}): 3 550-2 500 (ν_{OH}), 3 020 (ν_{CH}), 2 925 ($^{as}\nu_{CH2}$), 28 50($^{s}\nu_{CH2}$),17 20($\nu_{C=O}$ α-β insaturado), 1 690 ($\nu_{C=O}$), 920(γ_{CH}), 700 (ν_{C-Cl})y7 25 (γ_{CH2});

^{1}H-RMN (D_2O), δ (ppm): 5,0 (s, OH intercambia con el D_2O); 4,1 (s, -CH_2-); 6,4 (s, =CH-);

^{13}C-RMN (D_2O), δ (ppm): 160(C_1), 180(C_5); 44,32 (-CH_2-); 150,11 (-Cl-C=) y 124,94 (=CH-).

El análisis elemental calculado fue: C: 36,4742 %; H: 3,0395%ye le ncontrado C:3 6,4503%yH :2 ,8369% .

Los valores prácticos de corrimiento químico ^{1}Hy ^{13}C obtenidos, coincidieron con los calculados teóricamente, a partir de la contribución de los grupos funcionales, según las tablas de datos espectroscópicos.[6]

El difractograma de rayos X de la muestra policristalina permitió determinar los valores angulares en 2θ de los máximos de difracción y sus correspondientes distancias interplanares con las intensidades relativas en cada caso (Tabla I).

Se optimizó el método de síntesis química del ácido trans-ß-cloroglutacónico, el cual permite alcanzar un buen rendimiento y una alta pureza, mediante la determinación del tiempo de reacción, la cantidad de reactivos y tiempo de la hidrólisis. Se realizó la caracterización estructural completa del compuesto que incluye los resultados del patrón de difracción de rayos-X de la muestra policristalina.

TABLA I
Valores angulares (2θ) de los máximos de difracción con sus correspondientes distancias interplanares ($d_{obs.}$) e intensidades relativas ($I_{rel.}$)

2θ	$d_{obs.}$ (nm)	$I_{rel.}$ (%)
14,406,15		87
20,90	4,25	15
21,604,11		100
23,903,72		29
24,403,64		14
24,903,57		56
25,503,49		44
26,703,34		39
26,903,31		44
27,903,19		17
30,30	2,95	31
35,902,50		10
36,202,48		13
38,102,36		15
39,202,30		10

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Hermán Vélez por su ayuda en la obtención de los espectros RMN y al Lic. Armando Paneque por la obtención de los datos cristalográficos de la muestra. Al Dr. Raúl Mocelo por su colaboración en la revisión de este trabajo.

BIBLIOGRAFIA

1. Burton B.S. und Pechman H. Berichte Chemische. 145-146, Ed. Verlag Chemie, Gernany, 1887.
2. Lukes R. and Syhura K. Chem Listy, 46, 731, 1953.
3. Xuárez L., Rodríguez Z., González R., Mesa M. y Pellón R. **Rev. CENIC, Ciencias Químicas, 26**, No 1-2-3, 13, 1995.
4. Kreshkov A. y Yaroslávtsev A. Curso de Química Analítica Cuantitativa, Ed. Mir, Moscú, 1985.
5. Carey F.A. Advanced Organic Chemestry. Part A. Structure and Mechanism, Ed. Plenum Press, New York, 261-264, 1990.
6. Pretsch E., Seibl J. and Simon W. Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. Second ed., Berlin, New York, 120, 1989.