

IDENTIFICACION DE DOS FORMAS POLIMORFICAS DEL ACIDO 2,4-DICLORO-5-NITROBENZOICO

H. Novoa de Armas, L. Xuárez Marill y A. Paneque Quevedo.

Centro de Química Farmacéutica, Calle 200 y Avenida 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 12 de junio de 1997.

RESUMEN. Se describe la obtención y caracterización físico-química de dos formas polimórficas presentes en el ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico (Polimorfo I, $T_f = 120,9^\circ\text{C}$; Polimorfo II, $T_f = 165,2^\circ\text{C}$). Ambos polimorfos fueron identificados mediante la técnica de difracción de rayos X policristalino y la calorimetría diferencial de barrido. Se presentan los resultados de los estudios espectroscópicos mediante espectroscopia infrarroja, espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear protónica, de las dos formas polimórficas. Como era de esperar, no se detectaron diferencias en los resultados espectroscópicos de las dos formas polimórficas.

ABSTRACT. The obtainment and physico-chemical characterization of two polymorphic forms of the 2,4 dichloro-5-nitrobenzoic is described (Polymorph I, m.p. $= 120,9^\circ\text{C}$; Polymorph II, m.p. $= 165,2^\circ\text{C}$). Both polymorphs have been characterized by X-ray powder diffractometry and differential scanning calorimetry. No differences were detected in the spectroscopic results of both forms using infrared spectroscopy, mass spectrometry and protonic nuclear magnetic resonance.

INTRODUCCION

El fenómeno del poliformismo describe la existencia de dos o más estructuras cristalinas de un determinado compuesto. El estudio de este aspecto, inherente a la química del estado sólido, es de vital importancia particularmente, en la industria farmacéutica.¹ Numerosos fármacos presentan sistemas polimórficos por lo general de naturaleza binaria, sin embargo, en muchas ocasiones pueden existir más de dos formas polimórficas en un mismo compuesto, tal es el caso del fenobarbital, fármaco que puede existir hasta en 11 formas polimórficas diferentes.²

El ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico ($\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_4\text{Cl}_2$), MM = 335,0g/mol, se utiliza como intermediario en la síntesis de numerosos compuestos tales como los correspondientes ésteres metílicos y etílicos y las amidas, entre otros. Aunque su síntesis ha sido descrita,³ sin embargo, no existen reportes de su caracterización físico-química, mediante técnicas espectroscópicas, hasta junio de 1997, ni reporte alguno de la posible existencia de poliformos. Tampoco existen reportes de estudios estructurales por difracción de rayos X (DRX), en la base de datos de estructuras orgánicas, *Cambridge Structural Database*.⁴ La utilización de uno u otro polimorfo, como intermediario, puede influir en los resultados de la síntesis cuando se trabaja con reacciones en fase sólida.

Este trabajo tuvo como objetivo la caracterización físico-química del ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico y además corroborar su posible existencia en formas polimórficas.

PARTE EXPERIMENTAL

Preparación de las formas polimórficas

Polimorfo I. En un balón de tres bocas se adicionó 0,1 mol de ácido 2,4-diclorobenzoico suspendido en 10 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C . A esta suspensión se le añadió lentamente una mezcla (1:2 v/v) de ácido nítrico ($d = 1,42\text{ g/cm}^3$) y ácido sulfúrico concentrado y se controló que la temperatura no sobrepasara los 5°C . Se agitó durante 2 h esta temperatura y el sólido resultante se filtró y disolvió en una disolución

de carbonato de sodio al 5 %. La disolución se concentró hasta un tercio del volumen inicial y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado obtenido se disolvió en agua y se le añadió HCl al 1% hasta $\text{pH} = 1$. El precipitado obtenido se lavó con 10 mL de cloroformo, se secó en estufa a 100°C durante 1 h. El ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico se obtuvo en forma de microcristales de color amarillo claro ($T_f = 120,9^\circ\text{C}$). Análisis elemental (%): **calculado:** C (35,61); H (1,28); N (5,93); **encontrado:** C 35,61; H (1,31); N (5,92). La pureza evaluada por CDB fue del 99,85 %.

Polimorfo II. En un balón de tres bocas se adicionó 0,1 mol de ácido 2,4-diclorobenzoico suspendido en 10 mL de ácido sulfúrico concentrado a 0°C . A esta suspensión se le añadió lentamente una mezcla (1:2 v/v) de ácido nítrico ($d = 1,42\text{ g/cm}^3$) y ácido sulfúrico concentrado y se controló que la temperatura no sobrepasara los 5°C . Se calentó hasta 30°C en baño de agua y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El precipitado resultante se disolvió en agua y se le añadió ácido clorhídrico diluido hasta $\text{pH} = 1$. El precipitado obtenido se lavó con 10 mL de cloroformo, se secó en estufa a 100°C durante 1 h. El ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico se obtuvo en forma de microcristales de color amarillo claro ($T_f = 165,2^\circ\text{C}$). Análisis elemental (%): **calculado:** C (35,61); H (1,28); N (5,93); **encontrado:** C (35,66); H (1,24); N (5,92). La pureza evaluada por CDB fue del 98,15 %.

El espectro de masas se obtuvo mediante impacto electrónico, con una energía de ionización de 70 eV. La muestra fue introducida directamente en la cámara de ionización de un equipo Quadrapolo TRIO 1000 Fisons Instruments. Los datos obtenidos se procesaron con el programa LAB-BASE.⁵

Los espectros RMN se obtuvieron de una disolución del ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico en dimetilsulfóxido d_6 (DMSO- d_6), con tetrametilsilano como referencia. El ancho espectral fue de 250 MHz a 300K y se empleó la técnica

de desacoplamiento a banda ancha. El equipo utilizado fue un espectrómetro de RMN Bruker AC 250 F.

El espectro IR se registró en un equipo dispersivo PHILIPS PU 9512, con la técnica de disco de KBr de calidad espectroscópica.

Para el registro de los patrones de DRX, ambas muestras policristalinas fueron trituradas suavemente en un mortero de ágata hasta obtener un polvo fino con tamaño de partícula adecuado para el experimento de difracción. Los datos fueron colectados en un difractómetro de polvos Siemens D5000 en la geometría de Bragg-Brentano. La radiación utilizada fue la $K\alpha$ del Cu ($1,54016 \text{ \AA}$), monocromatizada con un cristal de grafito, el voltaje y la corriente en el tubo de rayos X fueron de 35 kV y 25 mA, respectivamente. La alineación del equipo se chequeó con el empleo de materiales de referencia [(SRM) 640b, Silicon Powder. NIST, EE.UU.].⁶ El error del cero medido fue $< 0,01^\circ (2\theta)$. El patrón de difracción fue registrado en intervalos angulares de $0,02^\circ (2\theta)$, con el método de barrido punto a punto, en el intervalo angular de $4^\circ < 2\theta < 50^\circ$, con tiempo de exposición de 5 s en cada posición. La determinación precisa de las posiciones de los máximos de difracción y los correspondientes valores de intensidad relativa, se obtuvieron con el programa DIFFRAC-AT.⁶

Los termogramas fueron registrados en un calorímetro diferencial de barrido DSC METTLER TA 4000, previamente calibrado con una muestra pura de In como estándar. La velocidad de calentamiento de la muestra fue de $2^\circ\text{C}/\text{min}$ en un intervalo entre 50 y 200°C .

La composición elemental de ambas muestras se verificó con el empleo de un equipo de análisis elemental CARLO ERBA y con ayuda del programa EAGER 200.

RESULTADOS Y DISCUSION

Se encontró que los productos obtenidos sólo se diferenciaban en sus puntos de fusión, ya que ambos presentaban una identidad en los corrimientos químicos en el espectro de RMN protónico, en los picos correspondientes a las fragmentaciones en los espectros de masas y en las frecuencias de los grupos funcionales en los espectros IR. Además, los resultados del análisis elemental para ambos productos resultaron similares.

A continuación se presentan los resultados de estos estudios estructurales:

En los espectros IR se asignaron las bandas siguientes: (disco de KBr; cm^{-1}): $3102,6 (\nu_{\text{OH}})$; $1716,2 (\nu_{\text{C=O}})$; $1533,1 (\nu^{\text{as}}_{\text{NO}_2})$; $1403,9 (\nu^{\text{s}}_{\text{CO}_2})$; $1335,7 (\nu^{\text{s}}_{\text{NO}_2})$; $748,7 (\nu_{\text{C-Cl}})$. Todas ellas caracterizan al compuesto.

En los espectros RMN protónico se encontraron los corrimientos químicos siguientes: (DMSO- d_6 ; 90MHz; ppm): 8,5 (s, 1H); 8,1 (s, 1H). Ambos corrimientos concordaron con los valores teóricos obtenidos a partir de las tablas espectroscópicas.⁷

En los espectros de masas se detectaron los picos siguientes: $[m/z(\%)]$: 235 (MM,80); 218 (OH,10); 190 (CO,90); 144 (NO_2 ,20); 109 (Cl^+ ,88); 74 (Cl^+ ,98); 205 (NO ,70); 189 (O^+ ,10); 173 (OH,100); 145 (CO,60).

A partir de estos resultados se determinó realizar un estudio cristalográfico de los productos obtenidos. Para ello, se obtuvieron los patrones de DRX y se realizaron los estudios de CDB. Las diferencias en las características del patrón de DRX de ambos productos permitió establecer la existencia inequívoca de dos formas polimórficas del $\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_4\text{Cl}_2$ (Tablas I y II). En ambos casos existen diferencias en las intensidades relativas de las líneas análogas presentes en uno y otro patrón. Además de la presencia o ausencia de ciertas líneas, al comparar ambos patrones, se evidencian diferencias en sus respectivas estructuras cristalinas, a pesar de que en disolución son químicamente equivalentes, como lo demostraron los resultados de los estudios espectroscópicos.

Lo anterior fue corroborado, con el empleo de la CDB, por las diferencias de aproximadamente 45°C en los puntos de fusión de ambos polimorfos. Los termogramas para ambos compuestos indican que las formas cristalinas de ambos polimorfos son diferentes. El polimorfo I funde a una temperatura de $120,9^\circ\text{C}$ con un ΔH endotérmico de 108 mJ , mientras que el polimorfo II funde a una temperatura de $165,2^\circ\text{C}$ con un ΔH endotérmico de 699 mJ .

Bajo las condiciones de análisis empleadas, no se observaron transiciones de un polimorfo a otro, lo que sugiere la existencia de alguna fase metaestable entre los dos polimorfos.

CONCLUSIONES

Se estableció mediante las técnicas de difracción de rayos X y la calorimetría diferencial de barrido la existencia de al menos dos formas polimórficas del ácido 2,4-dicloro-5-nitrobenzoico, ($\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}_4\text{Cl}_2$).

BIBLIOGRAFIA

1. Haleblan J. and McCrone W. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, **58**, 911, 1989.
2. Christopher W., Warlashkin P. and Chia-yu Li. **Powder Diffraction**, **8**, 180, 1993.
3. Goldstein, H. **Helvetica Chimica Acta**, **40**, 1187, 1957.
4. Allen F.H., Bellard S., Brice M.D., Cartwright B.A., Coubladay A., Higgs H., Hummelink T., Hummelink-Peters B.G., Kennard O., Motherwells W.D.S., Rodgers J.R. and Watson D.G. The Cambridge Crystallographic Data Centre: Computer-based search, retrieval, analysis and display of information. **Acta Cryst. Sect. B; Struct. Sci.**, **B35**, 2331, 1979.
5. Lab-Base R. 2.13, TRIO 1, Copyright Fisons plc 1988-1992, Hampden Data Services Ltd. Eclipse Computer Solutions, Suiza, 1989.
6. DIFFRAC-AT, Version 3.0. Siemens X-ray Analytical Instruments Karlsruhe, Alemania, 1992.
7. Pérez C. Problemas combinados de espectroscopia. Tablas espectroscópicas, ENPES, La Habana, 1985.

TABLA I
Datos del patrón de DRX del polimorfo I

2 θ	d _{obs.} (Å)	I/I _o (%)
12,369	7,15042	
13,055	6,776	17
15,993	5,537	9
16,234	5,455	4
16,768	5,283	38
19,005	4,666	5
21,751	4,082	16
22,072	4,024	100
22,300	3,983	12
23,145	3,8405	
23,603	3,766	19
24,133	3,685	7
24,492	3,632	11
24,853	3,58015	
25,591	3,478	65
25,793	3,451	78
26,531	3,357	19
26,900	3,312	11
27,081	3,290	10
27,613	3,228	10
28,324	3,148	7
28,936	3,083	91
29,174	3,059	6
29,986	2,977	7
30,662	2,913	12
31,592	2,83012	
31,742	2,817	20
32,515	2,751	41
33,285	2,6905	
34,020	2,633	8
34,529	2,595	13
34,759	2,579	7
35,344	2,537	5
35,751	2,509	6
38,432	2,3404	
38,856	2,316	7
39,471	2,281	9
39,9202,	257	14
40,707	2,215	3
41,046	2,197	9
42,1402,	143	7
42,877	2,107	38
43,225	2,091	8
43,417	2,083	8
43,641	2,072	6
44,7702,	023	6
45,250	2,002	6
45,399	1,996	4
46,4901,	952	7
47,282	1,921	3
47,627	1,908	4
47,904	1,897	3

TABLA II
Datos del patrón de DRX del polimorfo II

2 θ	d _{obs.} (Å)	I/I _o (%)
12,356	7,157	24
13,097	6,754	41
13,971	6,333	7
14,617	6,055	5
16,004	5,533	14
16,221	5,4605	
16,781	5,279	53
19,020	4,662	9
19,411	4,569	7
21,768	4,079	21
22,025	4,032	40
22,3503,974		17
22,911	3,878	9
23,556	3,774	23
23,649	3,759	32
24,079	3,693	11
24,381	3,648	30
24,824	3,584	13
25,606	3,476	77
25,801	3,450	96
26,506	3,360	17
26,982	3,302	18
27,104	3,287	20
27,267	3,26017	
27,646	3,224	16
28,396	3,141	14
28,951	3,082	100
30,723	2,908	21
31,708	2,820	31
32,5902,745		50
33,286	2,689	7
33,912	2,641	11
34,442	2,602	8
35,309	2,540	7
35,785	2,507	8
36,600	2,453	7
38,902	2,313	10
39,149	2,299	8
39,511	2,279	15
39,886	2,258	15
41,1202,193		17
42,099	2,145	10
42,806	2,111	12
42,994	2,102	13
43,820	2,064	12
45,319	1,999	13
46,479	1,952	9
48,181	1,887	11
48,664	1,869	7