

NUEVAS CONDICIONES DE SINTESIS DEL ESTER ETILICO DEL ACIDO ACETONDICARBOXILICO

L. Xuárez, Z. Rodríguez, R. González, M. Mesa y R. Pellón.

Centro de Química Farmacéutica, Departamento de Síntesis Química, Calle 200 y 21, Atabey, Playa, C.P. 16042, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 10 de julio de 1995.

RESUMEN. Se realizó un estudio del método de obtención del éster etílico del ácido acetondicarboxílico, un importante intermediario y reactivo de partida en la síntesis química orgánica. Para ello, se analizó la posible influencia del tiempo de adición del ácido clorosulfónico (agente oxidante), de la cantidad de agente oxidante y de etanol utilizada en la esterificación. Se demostró que sólo la cantidad de agente oxidante utilizada influye sobre el rendimiento de la reacción. Los resultados permitieron definir nuevas condiciones para la síntesis del compuesto mencionado con buena pureza (93,0 %) y un elevado rendimiento (72,0 %).

ABSTRACT. A study about the method for the synthesis of diethyl ester of acetondicarboxylic acid, an important intermediary and reagent for organic chemical synthesis, was carried out. The possible influence on the synthesis of the addition time of the chlorosulphonic acid (oxidative agent), and the quantity of the oxidative agent and ethanol employed in the esterification step was analyzed. It was found that the quantity of the oxidative agent only influences on the yield of the reaction. The results allowed to define the new conditions for the synthesis of the mentioned compound with high purity (93,0 %) and yield (72,0 %).

INTRODUCCION

El éster etílico del ácido acetondicarboxílico (también conocido como éster dietílico del ácido β -oxoglutarico, β -cetoglutárico, 3-oxoglutarato, acetondicarboxilato) es un líquido incoloro de fórmula global $C_9H_{14}O_5$ y con masa molecular de 202,21 g/mol. En Síntesis Orgánica se utiliza como punto de partida para la obtención de diversos compuestos,¹ tales como el β -hidroxiglutarato, los ácidos glutárico, glutínico, glutacónico, α -alquilglutárico, β -aminoglutárico, α -alquilglutárico, 4-pentenoico y sus derivados.

Se obtiene por la esterificación del ácido acetondicarboxílico con alcohol etílico²⁻⁵. En estas técnicas el ácido acetondicarboxílico se prepara a partir del ácido cítrico por la acción del ácido sulfúrico fumante, aunque en las primeras reacciones se utilizó ácido sulfúrico concentrado.⁶

En 1964 Böehringer⁷ logró sintetizar el ácido acetondicarboxílico y su éster dietílico con una elevada pureza en un menor tiempo de reacción mediante un nuevo método haciendo reaccionar el ácido clorosulfónico (agente oxidante) con el ácido cítrico. Sin embargo, no especificó el tiempo de adición de ninguno de los reactivos y la cantidad de alcohol que utilizó en el proceso de esterificación fue grande.

Teniendo en cuenta el método propuesto por Böehringer,⁷ en el presente trabajo se estudió la influencia de tres factores sobre el rendimiento de la reacción: la cantidad del agente oxidante, el tiempo de adición de este último y el volumen de etanol empleado en la esterificación con el objetivo de ajustar su procedimiento químico de obtención.

MATERIALES Y METODOS

En la reacción se utilizó ácido cítrico anhidro (calidad técnica), ácido clorosulfónico (para síntesis, Merck), ácido sulfúrico concentrado (Merck), etanol absoluto, diclorometano (calidad técnica) y sulfato de sodio anhidro (Merck).

El índice de refracción se determinó en un refráctometro Abbe. El espectro UV de soluciones 10^{-4} mol/L del amuestra se registró en un espectrofotómetro UV-Visible Pharmacia LKB-BioChrom 4060. Para obtener el espectro IR se utilizó un

espectrofotómetro Philips PU 9512 y placas de KBr. El espectro de RMN-¹H se registró en un equipo Bruker A C 250Fa 62,5 MHz en $CDCl_3$ a temperatura ambiente con tetrametilsilano como referencia. La cromatografía de capa delgada (CCD) se realizó en placas de gel de sílice 60 con indicador de fluorescencia. Se empleó lámpara UV-Visible CAMAG a 254 ó 366 nm y como fase móvil la mezcla n-hexano-acetato de etilo (1:1).

Procedimiento de síntesis

En un balón de tres bocas con agitador, embudo goteador y salida de gases, acoplado a un sistema de enfriamiento, se vertieron 11 mL de ácido sulfúrico concentrado a 20 °C y 19,2 g (0,1 mol) de ácido cítrico anhidro. Seguidamente, se disminuyó la temperatura a 10 °C y se goteó el ácido clorosulfónico de acuerdo con las condiciones de estudio. La mezcla se agitó durante 2 h a 5 °C para expulsar los gases de la reacción. A continuación, se adicionó el etanol absoluto y se agitó durante 2 h.

Al concluir este tiempo, a la mezcla reaccionante se adicionaron 150 g de hielo y 15 mL de diclorometano y se realizaron dos extracciones sucesivas de 10 mL cada una. La fase orgánica se lavó tres veces con 10 mL de agua destilada fría y se secó el producto con 5 g de sulfato de sodio anhidro durante 1 h. Finalmente, se evaporó el diclorometano.

El cloroformo recomendado en la técnica original para aislar la fase orgánica de la mezcla de reacción se sustituyó por diclorometano.

En el estudio del tiempo de adición del agente oxidante se realizaron dos experiencias de 30 min y 90 min respectivamente con tres réplicas cada una. Se tuvo en cuenta no añadir aquel en un tiempo menor que 30 min para evitar cualquier posible reacción violenta durante esta operación.

El resto de las condiciones de reacción fue semejante a la empleada en la técnica original.⁷

La posible influencia de la cantidad de agente oxidante y de etanol sobre el rendimiento de la reacción se determinó con tres réplicas de cuatro experimentos, utilizando 2,5 y 3,0 mol del agente oxidante y 41 y 70 mL de etanol respectivamente.

vamente, relacionados en un diseño experimental 2^2 . La adición del agente oxidante se realizó en un tiempo no mayor de 30 min.

En todos los casos la pureza del producto sintetizado fue determinada por espectrofotometría UV y comparada con la del producto comercial.

El procesamiento estadístico de los resultados experimentales se realizó mediante el paquete estadístico Statgraphic Plus.⁸

RESULTADOS Y DISCUSION

En cada experimento realizado mediante el procedimiento de síntesis se obtuvo un líquido incoloro con olor dulzón característico de los ésteres.

Los resultados correspondientes al análisis químico estructural fueron: densidad, $d_{p20} = 1,09 (1,11)$ ⁸; índice de refracción, $n_{p20} = 1,4370 (1,4385)$ ⁸; UV $\lambda_{m\acute{a}x}$, 242,5 nm ($A = 0,965$); IR (cm^{-1}): 2 984,9 (ν_{CH_3}); 1 739,6 ($\nu_{C=O}$ cetónico); 1 658,7 ($\nu_{C=O}$ enólico); 1 409,6 (δ_{CH_2} enólico); 1 187,6 ($\nu_{COOR_{as}}$) y 1 031,1 ($\nu_{O-CH_2-CH_3}$) que coinciden con los reportados;^{10,11} H-RMN ($CDCl_3$) δ (ppm): 1,3 (t, O-CH₂-CH₃); 3,5 [s, -(CH₂)₂-CO] y 4,2 (c, O-CH₂-CH₃) que coinciden con los reportados;¹¹ CCD (R_f) 0,70 (c eto) y 0,79 (enol).

En todos los casos la pureza del producto sintetizado fue de un 93,0%.

Se encontró que para un tiempo de adición igual a 30m in el rendimiento fuei guala6 7%yp ara9 0m in, 6 8%.

Los valores medios de rendimiento comparados mediante una prueba de t (t de Student) no presentaron diferencias significativas para un nivel de confiabilidad del 95 % por lo que se escogió 30min como tiempo de adición del ácido clorosulfónico.

La tabla I muestra los resultados correspondientes al estudio de la influencia de la cantidad de etanol y del agente oxidante sobre el rendimiento.

TABLA I
Rendimientos obtenidos en la reacción al variar la cantidad de etanol y del agente oxidante

Etanol (mL)	Agente oxidante (mol)	\bar{Y} (%)
41	2,5	72 ± 3
70	2,5	75 ± 3
41	3,062	± 3
70	3,065	± 3

La tabla II muestra los resultados correspondientes al procesamiento estadístico de los datos experimentales mediante un análisis de regresión múltiple por el método de los mínimos cuadrados.

TABLA II
Resultados del procesamiento estadístico de los datos experimentales correspondientes al estudio de la influencia de las cantidades de etanol y del agente oxidante sobre el rendimiento de la reacción

Coefficiente	Valor estimado	$t_{\text{experimental}}$
b_0	12,575	217,805
b_1	0,125	2,165
b_2	- 0,825	14,289
b_{12}	- 0,075	1,299

$t_{\text{tabulada}} (0,05; 8) = 2,306$

Teniendo en cuenta el nivel de significación de los coeficientes sobre el rendimiento, influyen solamente los coeficientes b_0 y b_2 , es decir, el término independiente y la cantidad del agente oxidante. Por lo tanto, la ecuación del modelo estudiado tiene la forma siguiente:

$$Y = 12,575 - 0,825X_2$$

Así, se puede afirmar que sobre el rendimiento de la reacción sólo influye la cantidad de agente oxidante, de modo que, un aumento de esta variable provoca una disminución del rendimiento. Se recomienda, por lo tanto, utilizar la cantidad mínima empleada en el estudio.

CONCLUSIONES

Se determinaron nuevas condiciones de síntesis del éster etílico del ácido acetondicarboxílico las cuales están basadas en el empleo de una cantidad de agente oxidante y de etanol que resulta menor que la utilizada hasta el presente en ese proceso.

Se demostró que el tiempo de adición del ácido clorosulfónico y el volumen de etanol utilizado en la esterificación no ejercen ninguna influencia sobre el rendimiento de la reacción, mientras que la cantidad de agente oxidante influye negativamente sobre este parámetro.

BIBLIOGRAFIA

- Beilstein. Handbuch der Organischen Chemie OP III. 791-793, Verlag-Von Julius Springer, Berlin, Alemania, 1937.
- Pechman H. *Ann.*, **261**, 155, 1891.
- Willstätter R. *Ann.*, **422**, 5, 1921.
- Ingold C.K., Nickolls J. *J. Chem. Soc.*, **121**, 1642, 1922.
- Adams R. Chiles H.M. Organic Synthesis, Gustavo Gili S.A., Barcelona, España, Vol. 1, 229-230, 1932.
- Pechmann H. *Chemische Berichte*, **17**, 2543, 1884.
- Boehringer C.H. *Ger.* **1**, 160, 841, CL CO7C, Jan. 9, 1964, No. 1160841.
- Statgraphic Plus. Version 1 for Windows, Statistical Graphic Co., 1994.
- Merck. Reagents Diagnostics Chemicals, Merck Darmstadt, Alemania, 442, 1990-91.
- Pouchert C.J. The Aldrich Library of FT-IR spectra, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, EE.UU., Vol. I, 691C, 1985.
- Pouchert C.J. The Aldrich Library of NMR spectra, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, EE.UU., Vol. I, 582D, 1983.