

C. N. E. A. Biblioteca	
ARCHIVO PUBLICACIONES	
NO 3	AÑO 1965

SINTESIS DEL ACIDO ESTEARICO 1-C¹⁴ *C. BARET, A. E. A. MITTA¹ Y L. PICHAT

RESUMEN

Se ha preparado ácido esteárico 1-C¹⁴ de alta actividad específica (43 mCi/mM por carbonatación con CO₂¹⁴ en línea de vacío del bromuro de n-heptadecil magnesio. El bromuro de n-heptadecil comercial debió ser purificado por cromatografía gaseosa preparativa. El rendimiento fue de 85 % con respecto al CO₂¹⁴Ba. En el análisis del ácido en forma de su ester metílico por cromatografía gaseosa fue puesta en evidencia aproximadamente 2 % de una impureza activa. Se estudió la purificación del ácido esteárico-1-C¹⁴ por cromatografía de de partición sobre columna de polietileno, con mal resultado por lo que se debió recurrir a la cromatografía gaseosa preparativa para obtener el ácido esteárico 1-C¹⁴ : 99.6 de pureza.

SUMMARY

Stearic acid-1-C¹⁴ with a specific activity of 43 mc/mM and a 85 % yield calculated on the C¹⁴O₂Ba is prepared in a vacuum line by carbonating with C¹⁴O₂ an ether solution of magnesium n-heptadecyl bromide.

The commercial n-heptacyl bromide was purified by preparative gas chromatography.

The gas chromatographic analysis of the methyl ester of the labelled stearic acid indicated the presence of about 2 % of an actives impurity which was unsuccessfully tried to get rid of by partition chromatography on a polyethylene column.

Preparative gas chromatography finally permitted to obtain stearic acid-1-C¹⁴ of 99.6 % purity.

La síntesis de los ácidos grasos superiores por medio de la reacción de Grignard tropieza con el inconveniente que significa disponer de los correspondientes halogenuros de alquilo.

Experiencias previas realizadas en este laboratorio con un bromuro de heptadecilo comercial que contiene un 50 % del halogenuro mencionado, dieron por resultado que aunque es posible obtener un reactivo de Grignard que acusa por titulación una concentración de magnesiano acorde con el grado de pureza señalada, el rendimiento del ácido esteárico que se obtiene luego de la

* Parte de este trabajo fue presentado al Congreso Interamericano de Radioquímica, Montevideo, 1963.

¹ Becado por la Comisión Nacional de Energía Atómica, República Argentina.

carbonatación y extracción del producto de la reacción en la forma habitual, es ínfimo.

Partiendo de la idea de que los resultados habrían de ser mucho más favorables de hacerse la reacción con un bromuro de n-heptadecilo puro se ensayó de purificar el producto comercial recurriendo a la técnica de la cromatografía en fase gaseosa, por cuanto la purificación por destilación resultó prácticamente imposible.

El rendimiento dio sin dificultad un bromuro de n-heptadecilo de 98 % de pureza establecida por cromatografía gaseosa analítica; pero el 2 % de impurezas restantes no fué posible eliminarlo en los ensayos hasta ahora realizados.

La circunstancia de que el repetido paso del producto por el cromatógrafo gaseoso en lugar de disminuir el contenido de impurezas, por el contrario, las aumenta, nos hace pensar en la posibilidad de una descomposición por pirólisis a la temperatura de trabajo, 212°C.

Efectuada la reacción de Grignard con el bromuro de n-heptadecilo así obtenido (de 98 % de pureza) se pudo aislar después de la carbonatación con $C^{14}O_2$, ácido esteárico-1- C^{14} con un rendimiento de 85 %.

Este ácido esteárico-1- C^{14} acusa también la presencia de un 2 % de impurezas, presumiblemente de naturaleza ácida, que se trató de eliminar recurriendo a la cromatografía de partición con una columna de polietileno. Luego de diversos ensayos sobre columnas que no dieron el resultado deseado, se transformó el ácido en su ester metílico y se pasó por un cromatógrafo preparativo, con lo cual se lo pudo separar prácticamente puro. El ester se hidrolizó y se obtuvo así ácido esteárico 1- C^{14} :99.6 % de pureza.

PARTE EXPERIMENTAL

Purificación del bromuro de n-heptadecilo

El bromuro de n-heptadecilo comercial contiene 50 % de impurezas no separables por destilación. Su purificación por vía de la cromatografía gaseosa preparativa fue efectuada con un aparato Fractovap, modelo B, de Carlo Erba, con una columna de 2 metros de largo y 2,5 cm de diámetro, con un relleno de celite impregnada con 30 % de aceite de silicona y calentada a 210° C. Se usó como gas portador: helio, con un flujo de 200 litros por hora a una atmósfera de presión.

El bromuro de n-heptadecilo, que es sólido a temperatura ambiente, fue disuelto por el agregado de 10 % de xileno, lo que permite su inyección por medio de una jeringa. Las inyecciones se hicieron por fracciones de 2 ml, recogiéndose el producto en un colector enfriado con un baño de nieve carbónica y acetona. El producto cromatografiado fue secado en un desecador de vacío y luego analizado por cromatografía gaseosa.

Preparación del magnesiano

En la ampolla de decantación del aparato de la figura 1 se coloca 1.3 gramos del bromuro de n-heptadecilo purificado, disuelto en 25 ml de éter anhidro. En el balón se ponen 0,110 g de magnesio y tres gotas de bromuro de etileno para facilitar el comienzo de la reacción. Se vierte entonces 5 ml de la solución etérea sobre el magnesio y se calienta suavemente para iniciar la reacción. Luego se añade el resto del bromuro en el término de

20 minutos y se completa la reacción con una hora de ebullición a reflujo. La valorización del reactivo de Grignard, que se realiza introduciendo 2 ml del mismo (medidos a 30°

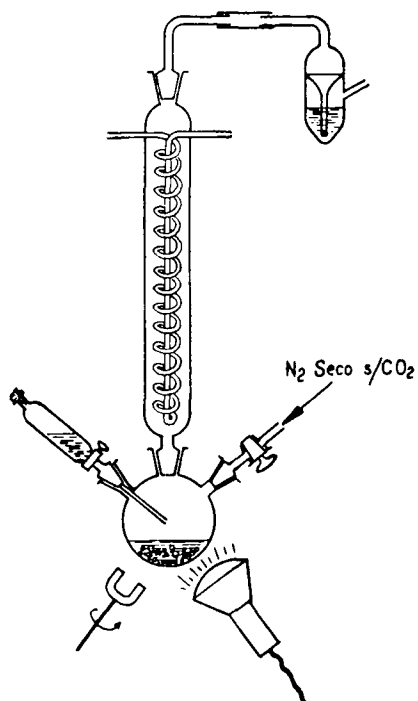


Figura 1

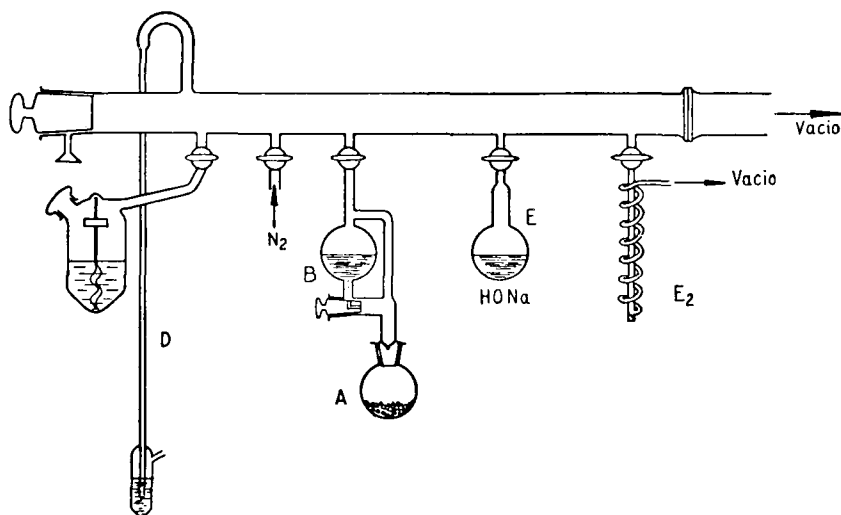


Figura 2

para evitar una posible cristalización en la pipeta) en 10 ml de ácido sulfúrico 0,2N y titulando el exceso de ácido por retorno con solución de hidróxido de sodio 0,1N en presencia de fenoltaleína, permite establecer un rendimiento de la reacción del orden de 95 %.

Carbonatación del magnesiano

Se efectúa en una línea, como la representada en la figura 2. Se coloca en A 1,16 mM de carbonato de bario (actividad específica 43 mCi/mM) y en B 20 ml de ácido sulfúrico concentrado. Se evacúa la línea hasta 10^{-4} micrones. Luego se restituye la presión atmosférica introduciendo nitrógeno seco y descarbonatado y bajo corriente de nitrógeno se coloca en C 23 ml de la solución del magnesiano, que luego de desgasificada es enfriada con nitrógeno líquido. Se genera entonces $C^{14}O_2$, poniendo en contacto el ácido sulfúrico con el carbonato de bario- C^{14} y se lo condensa en C sobre el magnesiano. Se deja elevar la temperatura hasta $-20^\circ C$ y poniendo en marcha el agitador se realiza la carbonatación en un lapso de unos veinte minutos. Al cabo de este tiempo se establece por medición de la presión en el manómetro D el grado en que tuvo lugar la absorción del anhídrido carbónico. En el caso de que no hubiera sido total, puede volver a entraparse el carbónico en el balón de reacción y repetir el período de agitación y luego condensar y absorber el $C^{14}O_2$ no absorbido en solución de hidróxido de sodio E.

El producto de la reacción se hidroliza después a $0^\circ C$ con 10 ml de agua luego se acidifica con 3 ml de ácido sulfúrico 6N.

Al cabo de aproximadamente una hora de agitación se logra la clarificación de ambas fases; se elimina el éter por calentamiento.

Aislamiento del ácido esteárico- $1-C^{14}$.

Se disuelve el residuo con una solución de 1,5 gramos de hidróxido de potasio en 50 ml de alcohol al 40 % y se lo extrae en un aparato para la extracción continua líquido-líquido durante 15 hs. con pentano. Luego se acidifica con 10 ml de ácido sulfúrico 6N y se sigue extrayendo durante 15 horas más. Se elimina por destilación el disolvente y el ácido se purifica por sublimación al vacío. Se lo analiza (en forma de éster metílico preparado con diazometano) por radiocromatografía gaseosa mediante detección catarmétrica y contador Geiger en serie.

Se obtuvo ácido esteárico- $1-C^{14}$ con un rendimiento de 85 %, acusando la presencia de aproximadamente 2 % de una impureza radiactiva que también parece ser un ácido (posteriormente se la identificó principalmente como ácido heptadecílico).

Purificación con columna de polietileno

Una columna como la representada en la figura 3, termostata a $30^\circ C$ se carga con 500 g de polietileno para cromatografía (marca Hoechst) y se cubre con una pequeña capa del polvo de vidrio y se introduce 150 mg de ácido en solución al 1 % en acetona 75 %, con una velocidad de 1 ml por minuto. Una vez fijado el ácido se usa la misma solución al 75 % de acetona para su elución tomando fracciones en un colector automático a razón de 25 ml por tubo. El análisis de las diferentes fracciones en cromatografía gaseosa, previa preparación del éster metílico del ácido, indicó que a partir del tubo n° 31 se recogía esteárico- $1-C^{14}$ puro. Estos ensayos para la purificación del ácido no dieron buen resultado, por no obtener resolución cuantitativa.

Purificación por cromatografía gaseosa

El ácido esteárico $1-C^{14}$ impuro que contiene 2 % de ácido heptadecílico entre otras impurezas se esterifica, burbujeando trifloruro de boro en una solución metanólica al 5 % del ácido graso. El exceso de trifloruro de boro se hidroliza en 2 ml de agua. Después de neutralizar con CO_2HNa , se extrae con éter; la solución etérea se inyecta entonces en un cromatógrafo preparativo en fase vapor: una columna de 4 m de acero inoxidable de 10 mm de diámetro interior, rellena con "chromosorb" impregnado con 10 % de elastómero de silicona "SE30"; temperatura de la columna $225^\circ C$. Los productos se eluyen usando como

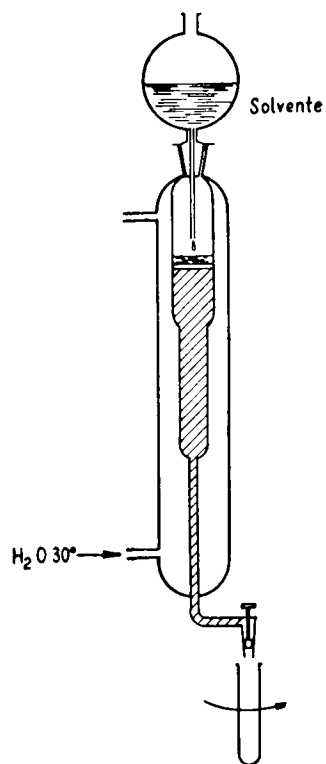


Figura 3

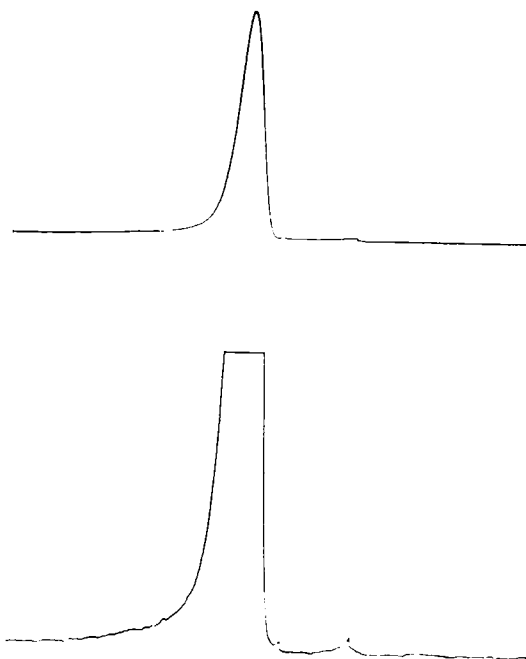


Fig. 4. — Radiocromatograma del éster del ácido esteárico C^{14} . Cámara de ionización a la salida del cromatógrafo (Producto \rightarrow $CO_2 \rightarrow$ Cámara de ionización).

gas "carrier" helio y son detectados por un catarómetro y un contador Geiger Muller a ventana fina puesto en serie y recuperados en colectores colocados en un termo con nitrógeno líquido (exterior -190°C , interior 200°C).

El estearato de metilo se examina a continuación en un cromatógrafo gaseoso analítico provisto de detector de ionización de llama sobre columna de silicona.

Después de la saponificación, el ácido contiene 99,6 % de pureza y 0,4 % de impurezas constituidas principalmente por ácido heptadecílico.

La figura (4) muestra los registros simultáneos cromatográfico y radiométrico, del estearato de metilo purificado.

BIBLIOGRAFIA

1. Pichat, L. y Baret, C. *Bull. Soc. Chim. France*, 580 (1957).
2. Geen, T., Howerr, F. O. y Preston, R. *Chem. and Ind.* 591 (1955).
3. Hagdahl, L. *Science Tools*, I n^o 21 (1954).

Nota: Se agradece a M. Descalle el haber efectuado la purificación por cromatografía preparativa gaseosa del ácido esteárico 1-C^{14} impuro.

SERVICIO DE MOLÉCULAS MARCADAS
CENTRO ESTUDIOS NUCLEARES SAGLAY, FRANCIA