SINTESIS DEL ACIDO ESTEARICO 1 ¹⁴CC. Baret, A.E.A. ~~M. Pichat~~ y L. PichatSECTION DES MOLECULES MARQUEES
C.E.N. SACLAY, FRANCIA.

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 señalado, el rendimiento del ácido estearico que se obtiene luego de la carbonatación y elaboración 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 en el caso 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 fraccionada resultó prácticamente imposible.

El procedimiento dió sin dificultad un bromuro de n-heptadecilo de 98,5% de pureza establecida por cromatografía gaseosa analítica; pero el 1,5% 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 aumentaba 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 98,5% de pureza) se pudo aislar después de la carbonatación con ¹⁴CO₂, ácido estearico-1-¹⁴C con un rendimiento de 85%. Este ácido estearico-1-¹⁴C acusa también la presencia de un 1,5% de impurezas, presumiblemente de naturaleza ácida, que se está tratando

de eliminar recurriendo a la cromatografía de partición con una columna de polietileno. Las experiencias hasta ahora efectuadas no han conducido hasta el momento al resultado esperado.

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 fué efectuada con un aparato Fractovp Modelo B de Carlos Erba con una columna de 2 metros de largo y 2,5cm. de diámetro con un relleno de celita impregnada con 30% de aceite de siliconas y calentada a 210°C. Se usó como gas portador al helio con un flujo de 200 litros por hora a un kg. de presión.

El bromuro de n-heptadecilo que es sólido a temperatura ambiente fué licuado 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. recogiendo el producto en un colector enfriado con un baño de nieve carbónica y acetona. El producto cromatografiado fué 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 colocan 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 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° para evitar una posible cristalización en la pipeta) en 10 ml. de ácido sulfúrico 0,2 N y titulando el exceso de ácido por retorno con solución de hidróxido de sodio 0,1 N en presencia de fenolftaleína, permite establecer un rendimiento de la reacción del orden de 95%.

Carbonatación del Magnesiano.

Se la efectúa en una línea como la representada en la figura 2 Se coloca en A 1,16 mM. de carbonato de bario (actividad específica

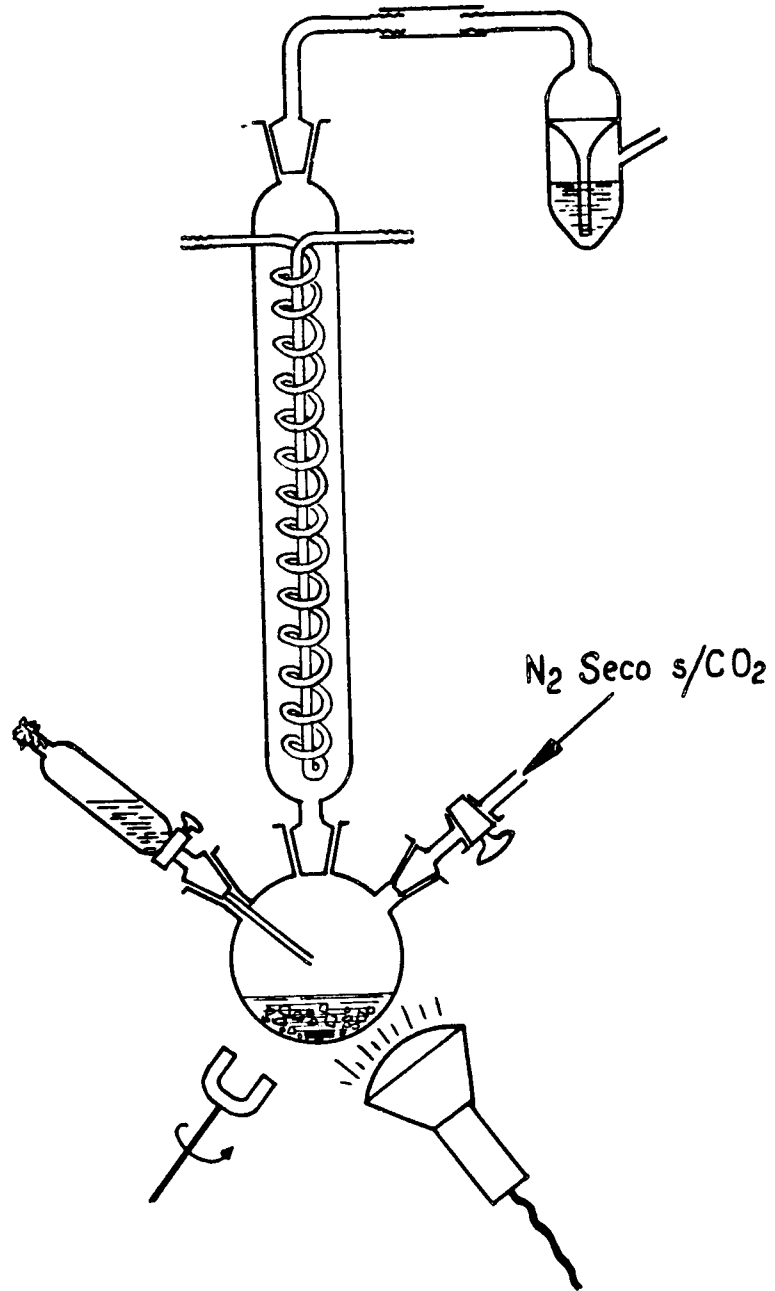


Fig. 1

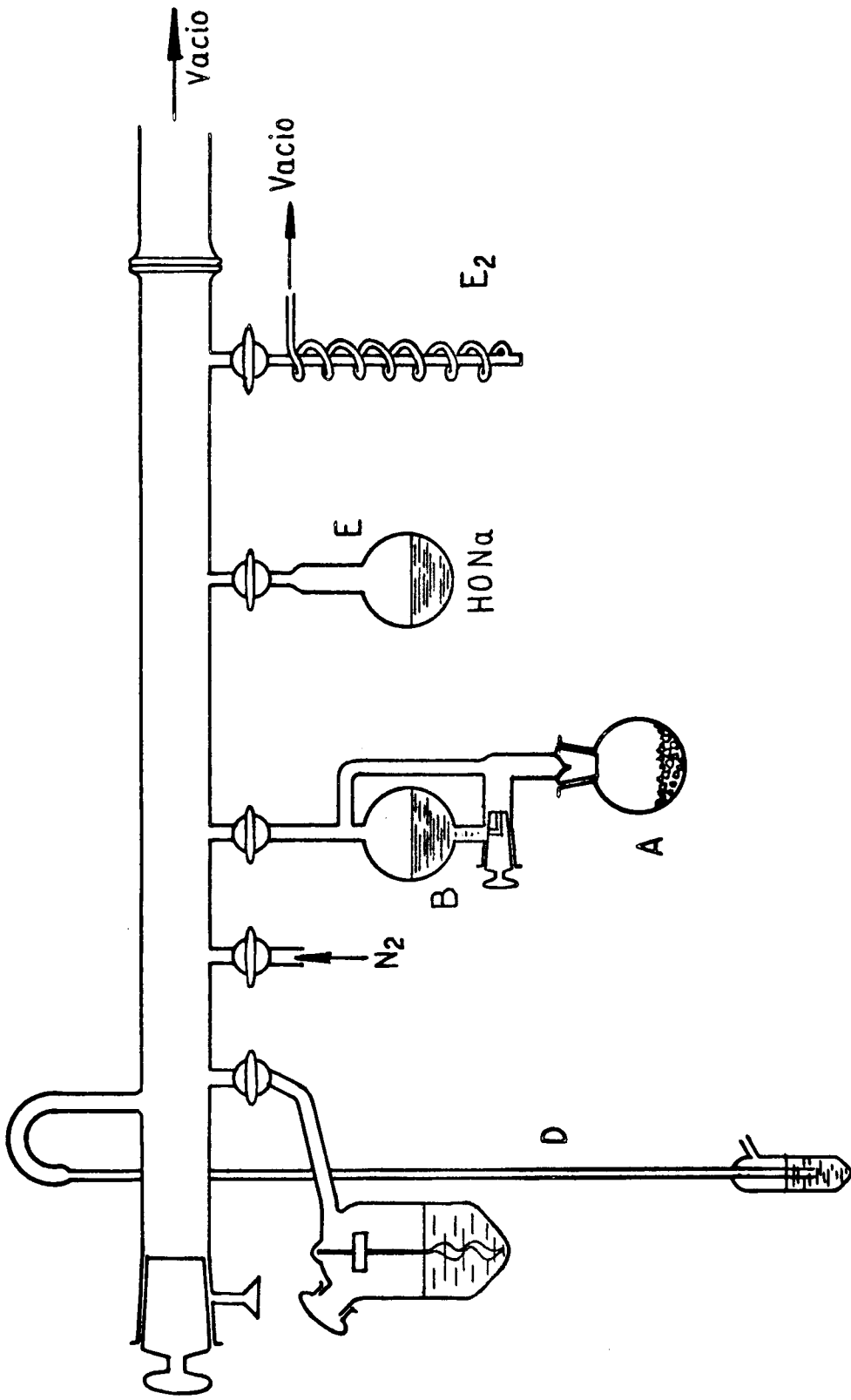


Fig. 2

43 mc/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 $^{14}\text{CO}_2$ poniendo en contacto el ácido sulfúrico con el carbonato de bario y se lo condensa en C sobre el magnesiano. Se deja elevar la temperatura hasta -20°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 anhídrico carbónico. En el caso de que no hubiera sido total puede volver a entramparse el carbónico en el balón de reacción y repetir el período de agitación y luego condensar y absorber el $^{14}\text{CO}_2$ no absorbido en solución de hidróxido de sodio E.

El producto de la reacción se hidroliza después a 0°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- l - ^{14}C .

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 horas, 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 ester metílico preparado con diazometano) por radio cromatografía gaseosa mediante detección catarométrica y contador Geiger en serie.

Se obtuvo ácido esteárico- l - ^{14}C con un rendimiento de 85%, acusando la presencia de 1,5% de una impureza radiactiva que también parece ser un ácido.

Purificación con columna de polietileno.

Una columna como la representada en la figura 3, termostatzada a 30°C . se carga con 500 g. de polietileno para cromatografía (marca Hoechst) y se cubre con una pequeña capa de 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 dife

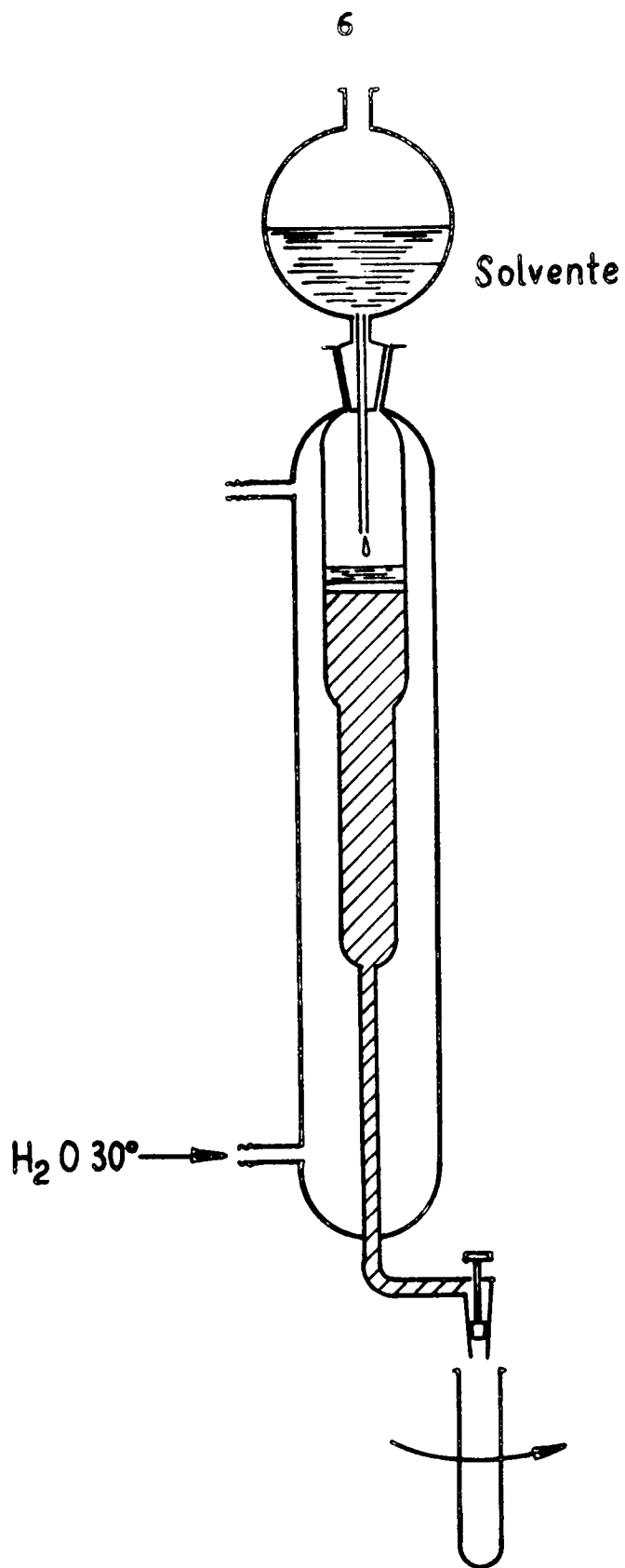


Fig. 3

rentes fracciones en el cromatógrafo gaseoso, previa preparación del ester metílico del ácido, indicó que a partir del tubo N° 31 se recogía ácido esteárico-1-¹⁴C puro. Estos ensayos para la purificación del ácido con columna de polietileno se prosiguen para establecer las mejores condiciones de operación.

RESUMEN

Se ha preparado ácido esteárico-1-¹⁴C de alta actividad específica (43 mc/mM) por carbonatación con ¹⁴CO₂ en línea de vacío del bromuro de n-heptadecil magnesio. El bromuro de n-heptadecilo comercial debió ser purificado por cromatografía gaseosa preparativa. El rendimiento fué de 85% con respecto al ¹⁴CO₃Ba. En el análisis del ácido en forma de su ester metílico por cromatografía gaseosa fué puesta en evidencia un 1,5% de una impureza activa. Se estudió la purificación del ácido esteárico-1-¹⁴C por cromatografía de partición sobre columna de polietileno, cuyos ensayos se prosiguen.

REFERENCIAS

1. PICHAT, L. y BARET, C. Bull. Cos. Chim. France, 580 (1951).
2. GEEN, T., HOWETT, F.O. y PRESTON, R. Chem. and Ind. 591 (1955).
3. HAGDAHL, L. Science tools, I N° 3, 21 (1954).