

REPUBLICA ARGENTINA  
COMISION NACIONAL DE ENERGIA ATOMICA

---

PREPARACION DE BROMOACETATO DE ETILO 1 <sup>14</sup>C,  
 $\alpha$  - BROMOPROPIONATO DE ETILO 1 <sup>14</sup>C y  
 $\alpha$  - BROMOISOBUTIRATO DE ETILO 1 <sup>14</sup>C.

por

Ricardo J. Correia, Carlos Arciprete y Aldo E. A. Mitta

---

BUENOS AIRES

1971

INIS CLASSIFICATION AND KEYWORDS

D14

ORGANIC BROMINE COMPOUNDS

ETHYL RADICALS

CARBON 14

ACETIC ACID

PROPIONIC ACID

LABELLED COMPOUNDS

GAS CHROMATOGRAPHY

ESTERIFICATION

BROMINATION

CHEMICAL REACTIONS

ESTERS

**PREPARACION DE BROMOACETATO DE ETILO 1 <sup>14</sup>C,  
α-BROMOPROPIONATO DE ETILO 1 <sup>14</sup>C y  
α-BROMOISOBUTIRATO DE ETILO 1 <sup>14</sup>C.**

Ricardo J. Correia\*, Carlos Arciprete\* y Aldo E. A. Mitta\*

RESUMEN

Se prepararon los ésteres etílicos alfa-bromados de los ácidos acético, propiónico e isobutírico 1 <sup>14</sup>C a partir de sus respectivas sales de sodio.

La vía de síntesis seguida comprendió las siguientes etapas: a) preparación de anhídridos, mediante reacción de las sales de sodio con cloruro de p-toluén-sulfonilo; b) bromación; c) esterificación con etanol anhidro. La purificación final se realizó por cromatografía gaseosa preparativa.

SUMMARY

The α-brominated ethyl esters of acetic, propionic and isobutyric acids 1 <sup>14</sup>C were prepared from their sodium salts.

The method includes the following steps: a) preparation of the anhydrides by means of the reactions of the sodium salts with p-toluenesulphonyl chloride; b) bromination; c) esterification with absolute ethanol. The final purification was performed by means of preparative gas-chromatography.

---

\* Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina

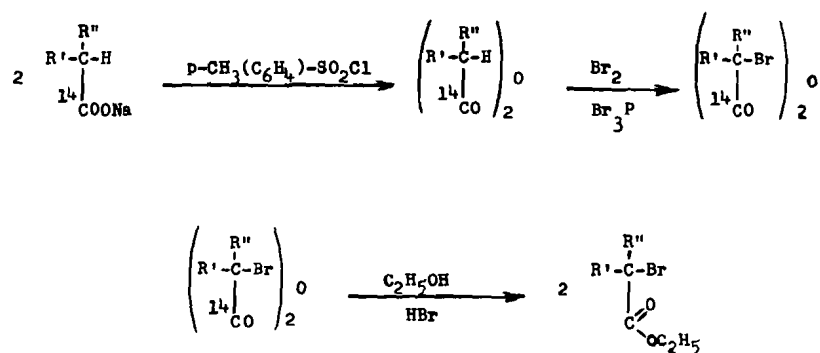
## INTRODUCCION

En la literatura se encuentran descriptos diversos métodos de obtención de ésteres etílicos de ácidos monobromocarboxílicos (1,2,3,4) que no presentan mayores dificultades cuando se los emplea en preparaciones del orden de los 1000 mM o más. No ocurre lo mismo si se aplican a la síntesis de ésteres marcados con  $^{14}\text{C}$  en microescala.

En otro trabajo realizado en este laboratorio (5) no publicado, fueron encarados los problemas originados por estas preparaciones, pero los bajos rendimientos obtenidos nos indujeron a tratar de mejorarlos cambiando la vía de síntesis.

En el presente trabajo se describe un método que permite la preparación de dichos ésteres en escala de 20 mM y que, además, requiere un reducido número de manipulaciones del material radiactivo.

Como se indica en el esquema de la figura 1, partimos de las sales de sodio de los respectivos ácidos carboxílicos  $1^{14}\text{C}$ , sintetizados en nuestro laboratorio (6), que fueron transformados en anhídridos mediante reacción con cloruro de p-toluénsulfonilo; posteriormente, estos anhídridos se bromaron en presencia de tribromuro de fósforo (7) y esterificaron con alcohol etílico absoluto, catalizando con ácido bromhídrico. La purificación final fue realizada por extracción del éster con éter etílico, destilación a presión reducida y cromatografía gaseosa preparativa. Para las mediciones de todos los compuestos utilizamos la espectrometría de centelleo líquido.



Bromoacetato de etilo  $1^{14}\text{C}$ :  $\text{R}' = \text{R}'' = \text{H}$

$\alpha$ -bromopropionato de etilo  $1^{14}\text{C}$ :  $\text{R}' = \text{H}$ ,  $\text{R}'' = \text{CH}_3$

$\alpha$ -bromoisobutirato de etilo  $1^{14}\text{C}$ :  $\text{R}' = \text{R}'' = \text{CH}_3$

FIGURA 1

PARTE EXPERIMENTAL

*Preparación de bromoacetato de etilo  $1^{14}\text{C}$*

Se tomaron 1,640 g (20 mM) de acetato de sodio  $1^{14}\text{C}$  de 1 mCi/mM, se calentaron hasta fusión; se vertieron en un mortero con 3,8 g de cloruro de p-toluénsulfonilo y se pulverizaron. La mezcla se colocó luego en un tubo provisto de boca esmerilada, al que se adaptó un refrigerante de reflujo y una trampa con  $\text{CaCl}_2$  para evitar la entrada de humedad exterior, calentándose durante 2 horas a  $130^\circ\text{C}$  en baño de aceite y a presión atmosférica. Después se unió el tubo a una línea de vacío, como se indica en el esquema de la figura 2, y se destiló el anhídrido acético  $1^{14}\text{C}$  formado a una presión de 0,100 mm Hg, recogiéndoselo directamente en el balón de bromación enfriado con nitrógeno líquido. El producto se retiró de la línea de vacío, se trató con 2 ml de bromo seco y se mantuvo a reflujo a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 hora haciendo circular agua a  $4^\circ\text{C}$  por el refrigerante. Se eliminó el bromo haciendo burbujear nitrógeno seco, y se trató con 4 ml de alcohol etílico absoluto con 5% de HBr. Se mantuvo a reflujo durante una hora, se agregaron 10 a 15 ml de agua y el éster bromado se extrajo con dos porciones de 15 ml de éter etílico. La solución etérea se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 5% y con agua, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se destiló a presión reducida. Primero se recogió el éter etílico y luego el bromoacetato de etilo  $1^{14}\text{C}$ , que destiló a  $55^\circ\text{C}$  a 15 mm Hg. Luego de su purificación por cromatografía gaseosa preparativa, se obtuvieron 2,035 g (12,2 mM), que corresponde a un rendimiento de 61%. La actividad específica fue de 1 mCi/mM.

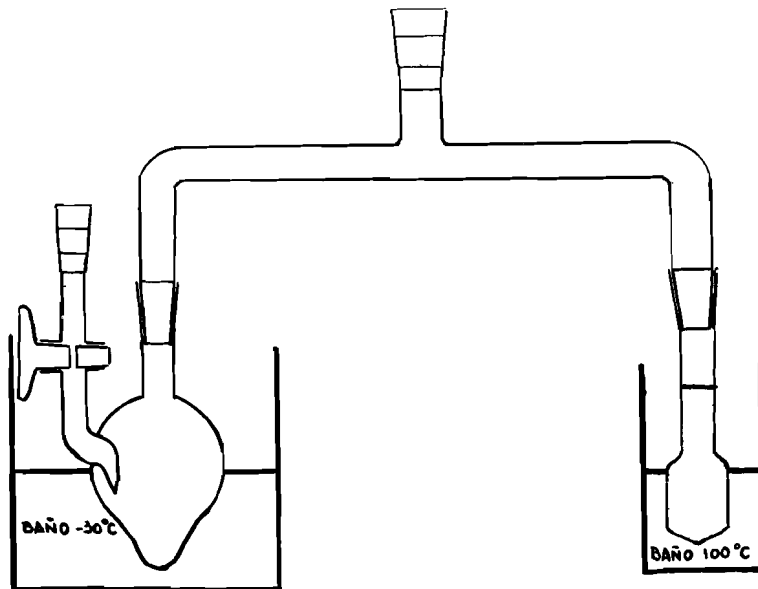


Figura 2

La preparación de  $\alpha$ -bromopropionato de etilo  $1^{14}\text{C}$  y de  $\alpha$ -bromoisobutirato de etilo  $1^{14}\text{C}$  se realizó con la misma técnica. Los resultados se exponen en el cuadro de la figura 3. En todos los casos, la actividad específica de las sales de sodio de partida fué 1 mCi/mM.

Compuesto	Sal sódica inicial	Ester obtenido	Rendimiento
Bromoacetato de etilo $1^{14}\text{C}$	1,640 g (20 mM)	2,035 g (12,2 mM)	61%
$\alpha$ -bromopropionato de etilo $1^{14}\text{C}$	1,920 g (20 mM)	1,629 g (9,0 mM)	45%
$\alpha$ -bromoisobutirato de etilo $1^{14}\text{C}$	2,200 g (20 mM)	2,023 g (10,4 mM)	52%

Figura 3

#### *Cromatografía en fase gaseosa*

Los ésteres fueron controlados y purificados por medio de cromatografía en fase gaseosa. Se utilizó un cromatógrafo preparativo Varian-Aerograph, modelo A-700, con detector de conductividad térmica. La columna usada era de 6 metros de largo y 0,9 cm de diámetro interior, con relleno de Silicona SE 30 sobre soporte de Chromosorb W de 60/80 mallas. Las condiciones de trabajo fueron las siguientes:

Temperatura columna	150° C
Corriente de celda	150 mA
Gas portador	Nitrógeno
Flujo	200 ml/min

En cada operación se inyectaron aproximadamente 0,2 ml. Las fracciones fueron recibidas en tubos colectores enfriados exteriormente con metanol-nieve carbónica.

#### *Mediciones de actividad*

La actividad de los ésteres y de los productos de partida fué medida en un espectrómetro de centelleo líquido automático Packard modelo 3365. Para los ésteres bromados se utilizó un líquido centelleador de composición:

PPO (2,5-Difeniloxazol)	5,0 g
POPOP (2,2' -p- Fenilenbis(5-feniloxazol))	0,3 g
Toluéno	1.000 ml

Las sales de sodio de los ácidos de partida, fueron medidas utilizando el centelleador de Kinard, de composición:

PPO	5 g
POPOP	0,050 g
Tolueno	385 ml
Etanol	230 ml
Dioxano	385 ml
Naftaleno	80 g

#### *Conclusiones*

De los rendimientos obtenidos luego de la purificación por cromatografía gaseosa preparativa, se desprende que el método empleado en ésta síntesis es adecuado para obtener ésteres de ácidos monobromocarboxílicos marcados con  $^{14}\text{C}$  en microescala.

BIBLIOGRAFIA

1. H. RENHECKEL, Chem. Ber. 93, 2222 (1960).
2. P. OSTWALD, P. T. ADAMS y B. M. TOLBERT. J. Am. Chem. Soc. 74, 2425 (1952).
3. K. AUWERS, y R. BERNHARDI. Ber. 24, 2209 (1891).
4. F. KOGL, P. EMMELOT y D. H. W. DEN BOER. Ann. 589, 1 (1954).
5. C. P. MERTIG, C. P. ARCIPRETE y A. E. A. MITTA. Trabajo presentado a las XII Sesiones Químicas Argentinas, Córdoba, (1967).
6. M. F. BUHLER, J. P. A. CASTRILLON, A. E. A. MITTA y M. A. DANKERT. Anales Asoc. Quim. Arg. 48, 48 (1960).
7. E. E. SMISMAN. J. Am. Chem. Soc. 76, 5805-7 (1954).