

REESTUDIO DE LA REACCION DEL ACIDO GALICO CON ACIDO CLOROACETICO

G. CORDANO¹, J. FERREIRA², S. MUÑOZ¹, E. RIVERA¹, M. PAVANI² Y
H. PAVEZ¹

¹Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Departamento de Química Orgánica y Físicoquímica, Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago 1.

²Facultad de Medicina, Campus Norte, Departamento de Bioquímica y Química, Universidad de Chile, Casilla 70111, Santiago 7.

(Recibido: Abril 17, 1997 - Aceptado: Septiembre 16, 1997)

RESUMEN

El presente trabajo informa de la reacción del ácido gálico con ácido cloroacético y tres equivalentes de hidróxido de sodio. En esta reacción se produce el ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético (A) en lugar del ácido 2,3-dihidroxi-5-carboxifenoxiacético (B) informado previamente¹). La estructura de (A) se determinó mediante ¹³C-RMN y se confirmó, además, a través de las técnicas bidimensionales XH CORR y COLOC realizadas en el diéster isobutilo.

SUMMARY

We report the reaction of gallic acid with chloroacetic acid and three equivalents of sodium hydroxide. In this reaction, 2,6-dihydroxy-4-carboxyphenoxyacetic acid (A) is produced instead of 2,3-dihydroxy-5-carboxyphenoxyacetic acid (B), previously informed¹). The structure of (A) was established by ¹³C-NMR and also confirmed through XH CORR and COLOC bidimensional techniques, performed on the diisobutylester.

INTRODUCCION

Los ésteres del ácido gálico son usados en forma amplia, principalmente en las industrias alimentarias y cosméticas por sus propiedades antioxidantes. Por ello, se ha investigado su toxicidad, tanto *in vivo* como *in vitro* para evaluar diferentes efectos (agudos, subagudos o crónicos) como carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad, etc. En general, se ha visto que estos derivados presentan una baja toxicidad y, además, ejercen una gran variedad de otros efectos, como por ejemplo: reprimen el crecimiento de microorganismos al inhibir la respiración celular y la síntesis de ácidos nucleicos, protegen contra la inducción de tumores y de efectos teratogénicos inducidos por algunos compuestos.

Como complemento al estudio de los ésteres del ácido gálico y su efecto citotóxico sobre las células tumorales^{2,3,4}), se han estudiado otros compuestos derivados de él. Entre ellos, se intentó sintetizar el ácido 2,3-dihidroxi-5-carboxifenoxiacético (B) descrito por Christiansen¹), por reacción del ácido gálico con ácido monocloroacético y tres equivalentes de hidróxido de sodio. En el producto purificado, se estudiaron los espectros de ¹H y ¹³C-RMN para comprobar su estructura.

PARTE EXPERIMENTAL

Equipos

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron realizados en un espectrómetro Bruker DRX-300, los análisis elementales cuantitativos en un Microanalizador Elemental modelo 1108 Fisons y los puntos de fusión (no corregidos) en un aparato modelo Bock-Monoscop <M> en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile.

Síntesis

I. Ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético

Se hace burbujear nitrógeno durante 15 minutos en una mezcla de 90 g de ácido gálico (0,53 moles), 49,8 g ácido monocloroacético (0,53 moles), 600 ml de agua y 171 ml de NaOH 9,3 N. La solución resultante se calienta a reflujo por 3 horas manteniendo la atmósfera de nitrógeno. Se enfría, se acidifica con HCl conc. y se mantiene en refrigeración durante 48 horas. El producto impuro (70 g), se recristaliza en agua obteniéndose 41 g (33,9 %) de cristales blancos. P.F. = 270°C.

Análisis elemental cuantitativo

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_7$	=	C : 47,38%	H : 3,53%
Experimental	=	C : 47,80%	H : 3,58%

II. 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacetato de bis 2-metilpropilo

Una suspensión de 22,82 g (0,1 mol) de ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético en exceso de isobutanol se enfría y satura con HCl gaseoso y seco. Se deja durante 24 horas a temperatura ambiente y luego se calienta a reflujo 4 horas más. Se agrega benceno y se destila el azeótropo benceno-agua en un aparato de Dean-Stark. Se evapora el solvente, se disuelve el sólido en éter etílico y se lava 3 veces con agua. La solución etérea se trata con BaCO_3 , se filtra, se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra nuevamente, se evapora el éter y se recristaliza el producto en n-hexano, obteniéndose 18,7 g (54,9%) de cristales blancos. P.F. = 81°C.

Análisis elemental cuantitativo:

Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_7$	=	C : 59,98%	H : 7,11%
Experimental	=	C : 60,03%	H : 7,31%

RESULTADOS Y DISCUSION

El punto de fusión del producto sintetizado por nosotros es idéntico al informado por Christiansen, por lo que se trataría del mismo compuesto. Para la asignación de la estructura del compuesto obtenido, Christiansen consideró dos estructuras posibles: la del ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético (**A**) y la del ácido 2,3-dihidroxi-5-carboxifenoxiacético (**B**), concluyendo que la correcta era la (**B**).

El espectro de ^1H -RMN (Fig. 1A) no establece diferencias entre ambas posibilidades, sin embargo, el espectro ^{13}C -RMN (Fig. 1B) indica que el producto de reacción posee 7 átomos de carbono diferenciados, lo que no corresponde con las características del producto esperado, el que debe exhibir 9 átomos de carbono diferenciados. Esta propiedad espectral sugiere que el producto aislado corresponde al ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético (**A**), en lugar del isómero (**B**) descrito por Christiansen.

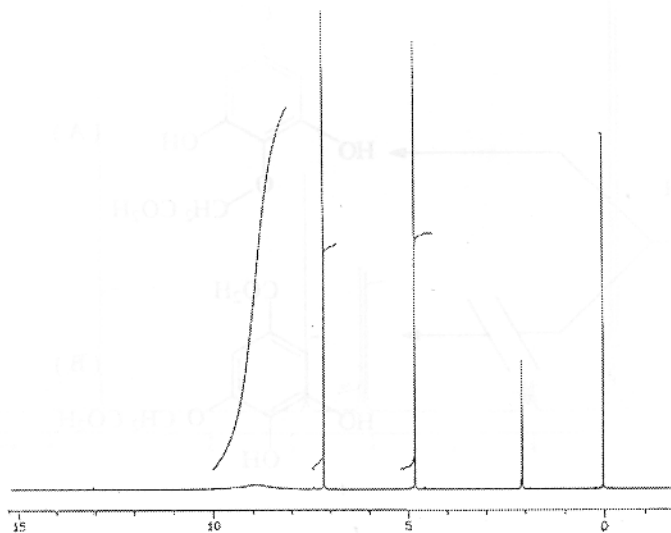


FIG. 1A. Espectro de ^1H -RMN del ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxife noxiacético (TMS, 300 MHz, CD_3COCD_3 , 27°C).

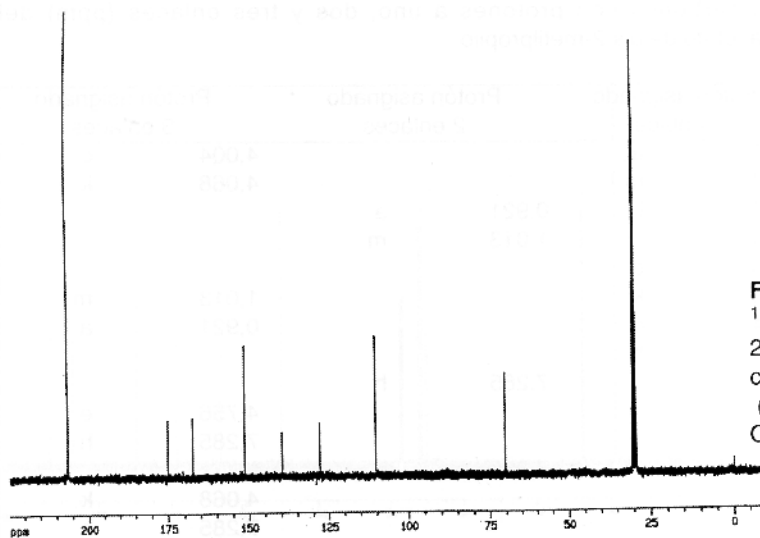
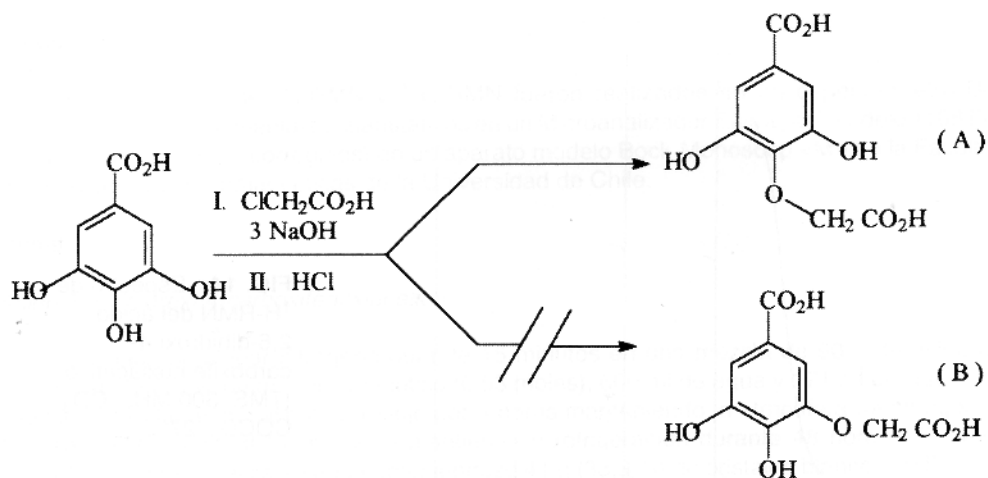


FIG. 1B. Espectro de ^{13}C -RMN del ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético (TMS, 75 MHz, CD_3COCD_3 , 27°C).

Para confirmar la estructura del compuesto obtenido, se estudiaron las propiedades espectrales del diéster isobutílico el cual se preparó por reacción de **(A)** con exceso de isobutanol (2-metil-1-propanol).

El espectro de ^1H -RMN de este producto (Fig. 2A), no da la información suficiente como para diferenciar entre las dos estructuras posibles; sin embargo, en el espectro correspondiente de ^{13}C -RMN (Fig. 2B), se observa la presencia de 13 átomos de carbono diferenciados, lo que concuerda con la estructura **(A)**; en cambio, para la estructura **(B)** se habrían observado 15 átomos de C diferenciados.



Por otra parte, el diéster obtenido se sometió, además, al análisis de correlación de carbonos con protones (Tabla I) y de protones con carbonos (Tabla II) a la distancia de uno, dos y tres enlaces, donde se aprecia que la interrelación entre ellos concuerda con la estructura de la molécula (A).

TABLA I. Correlación de carbonos con protones a uno, dos y tres enlaces (ppm) del 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacetato de bis 2-metilpropilo.

Carbono asignado		Protón asignado 1 enlace		Protón asignado 2 enlaces		Protón asignado 3 enlaces	
18,908	a	0,921	a			4,004	c
19,123	m	1,013	m			4,068	k
27,620	b	1,954	b	0,921	a		
27,854	l	2,046	l	1,013	m		
70,134	e	4,756	e				
71,500	k	4,068	k			1,013	m
72,354	c	4,004	c			0,921	a
110,231	h	7,285	h				
126,965	i			7,285	h		
						4,756	e
138,827	f					7,285	h
149,610	g			7,285	h		
						4,068	k
166,971	j					7,285	h
172,987	d			4,756	e	4,004	c

Estos datos confirman que la estructura del producto de la reacción entre ácido gálico y ácido monocloroacético en medio básico, es el ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético (A) y no el isómero (B) propuesto por Christiansen.

El efecto eléctrico del anión carboxilado presente en el anillo, sobre diferentes sustituyentes ubicados en las posiciones 3 y 4, ha sido objeto de muchos estudios^{5,6,7}, pero los datos informados no permiten sacar conclusiones definitivas acerca de este grupo, especialmente en lo relativo a su influencia sobre la acidez de los OH fenólicos de los carbonos 3 y 4 del sistema aromático, ya que en ácidos carboxílicos simples como los ácidos 3 y 4 hidroxibenzoicos sus valores de pK_{a2} indican que el OH más ácido es el OH-4^{8,9,10,11}, sin embargo, en el ácido gálico,

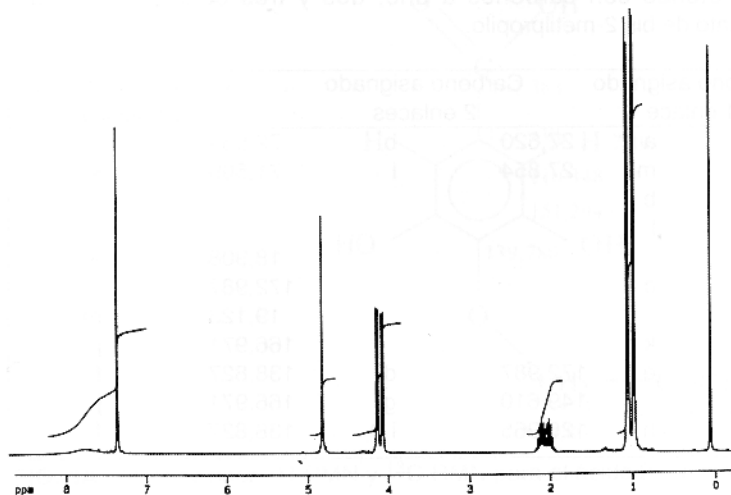


FIG. 2A. Espectro de ^1H -RMN del 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacetato de bis-2-metilpropilo (TMS, 300 MHz, CDCl_3 , 27°C).

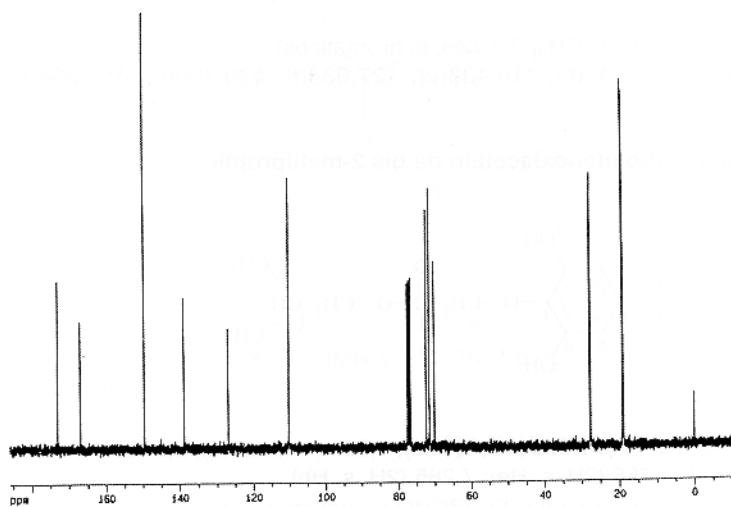


FIG. 2B. Espectro de ^{13}C -RMN del 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacetato de bis-2-metilpropilo (TMS, 75 MHz, CDCl_3 , 27°C).

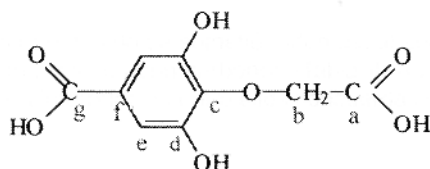
las predicciones de pKa, indican que el OH más ácido es el OH-3¹²). Ahora bien, el producto obtenido corresponde a la reacción del anión fenóxido formado en la posición 4 del anillo sobre el carbono 2 del cloroacetato sódico por lo cual se puede concluir que el anión formado en esa posición es más nucleófilo que el que se podría formar en la posición 3.

En apoyo al tipo de sustitución aquí planteado, se ha informado que en sistemas biológicos, un sustrato como el galato de n-propilo se metaboliza rápidamente en una suspensión de hepatocitos aislados de rata, formándose ácido gálico y ácido 4-O-metilgálico¹³).

TABLA II. Correlación de protones con carbonos a uno, dos y tres enlaces (ppm) del 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacetato de bis 2-metilpropilo.

Protón asignado		Carbono asignado 1 enlace		Carbono asignado 2 enlaces		Carbono asignado 3 enlaces	
0,921	a	18,908	a	27,620	b	72,534	c
1,013	m	19,123	m	27,854	l	71,500	k
1,954	b	27,620	b				
2,046	l	27,854	l				
						18,908	a
4,004	c	72,354	c			172,987	d
						19,123	m
4,068	k	71,500	k			166,971	j
4,756	e	70,134	e	172,987	d	138,827	f
				149,610	g	166,971	j
7,285	h	110,231	h	126,965	i	138,827	f

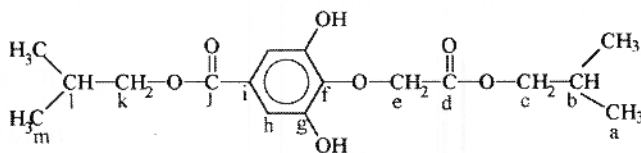
Acido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético



¹H-RMN (acetona d-6): d (ppm): 4,95 (2H, s, CH₂); 7,1 (2H, s, aromáticos)

¹³C-RMN (acetona d-6): d (ppm): 70,331(b), 110,438(e), 127,938(f), 139,780(c), 151,294(d), 167,383(g), 174,994(a).

2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacetato de bis 2-metilpropilo



¹H-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 0,921 (6H, d, Ha); 1,013 (6H, d, Hm); 1,954 (1H, m, Hb); 2,046 (1H, m, Hl); 4,004 (2H, d, Hc); 4,068 (2H, d, Hk); 4,756 (2H, s, He); 7,285 (2H, s, Hh).

¹³C-RMN (CDCl₃) δ (ppm): 18,908 (a); 19,123 (m); 27,620 (b); 27,854 (l); 70,134 (e); 71,500 (k); 72,354 (c); 110,231 (h); 126,965 (i); 138,827 (f); 149,610 (g); 166,97 (j); 172,987 (d).

De acuerdo con las correlaciones presentadas en las Tablas I y II, se confirma que las estructuras del diéster isobutilico del ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético y, por lo tanto, del respectivo ácido, son las presentadas en la Fig. 3. Se incluyen las asignaciones correspondientes.

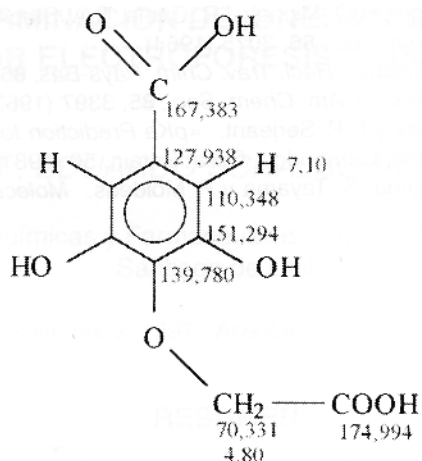


FIG. 3A. Asignaciones ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para el ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético.

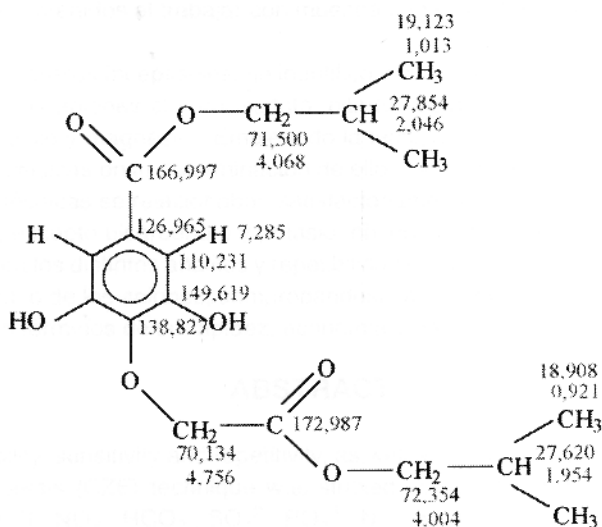


FIG. 3B. Asignaciones ^1H -RMN y ^{13}C -RMN para el diéster isobutílico del ácido 2,6-dihidroxi-4-carboxifenoxiacético.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a FONDECYT a través del proyecto 1931107 el apoyo dado para la realización de este trabajo.

REFERENCIAS

1. W. Christiansen. *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 1358 (1926).
2. K.M. Abdo, J.E. Huff, J.K. Haseman, M.P. Dieter, G.A. Boorman, P. Hildebrandt, J.D. Prejean y D.R. Farnell. *J. Am. Coll. Toxicol.*, **2**, 425 (1983).
3. K.M. Abdo, J.E. Huff, J.K. Haseman y C.J. Alden. *Food Chem. Toxicol.*, **24**, 1091 (1985).
4. Ch. Frey. Memoria de Título para optar al Título de Químico Farmacéutico de la Universidad de Chile (1995).
5. H.H. Jaffé. *Chem. Revs.*, **53**, 191 (1953).
6. J. Hine. *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 4877 (1960).
7. D.H. McDaniel y H.C. Brown. *J. Org. Chem.*, **23**, 420 (1958).
8. L.A. Cohen y W.M. Jones. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3402 (1963).

9. J. Epstein, R.E. Plapinger, H.O. Michel, J.R. Cable, R.A. Stephani, R.J. Hester, C. Billington y G.R. List. *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3075 (1964).
10. C. van Hooidek y L. Ginjaar. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **86**, 449 (1967).
11. L.A. Cohen y W.M. Jones. *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3397 (1963).
12. D.D. Perrin, B. Dempsey y E.P. Serjeant. «*pKa Prediction for Organic Acids and Bases*». University Printing House, Cambridge, Great Britain, 50 (1981).
13. Y. Nakagawa, K. Nakajima, S. Tayama y P. Moldéus. *Molecular Pharmacology*, **47**, 1021 (1995).

