

# Otimização de Método Para Hidrólise Seletiva de Diésteres Simétricos Com Alta Lipofilicidade.

\*Daniel Alencar Rodrigues<sup>1,2</sup> (PG), Carlos Alberto Manssour Fraga<sup>1,2</sup> (PQ)

<sup>1</sup>Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) & <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Química (PGQu), Universidade Federal do Rio de Janeiro.

\*dar.go.qfm@gmail.com

Palavras Chave: Diéster, hidrólise, monoéster.

## Introdução

A hidrólise de ésteres é uma das reações mais fundamentais em química orgânica. Entretanto, a mono-hidrólise de diésteres simétricos sem a utilização de enzimas é bastante desafiadora. Os monoésteres que são os produtos obtidos a partir da mono-hidrólise seletiva são importantes intermediários em síntese orgânica<sup>1</sup>. Dentre os métodos utilizados, cabe destacar o uso de mistura de co-solventes, tais como tetraidrofurano (THF) e acetonitrila (ACN) e água, seguida da adição de solução alcalina de hidróxido de sódio (NaOH) ou hidróxido de potássio (KOH) a 0°C<sup>2</sup>.

No entanto, quando se utiliza substratos que possuem maior lipossolubilidade, a reação é muito lenta ou até mesmo não ocorre. Neste contexto, este trabalho descreve a otimização das condições de hidrólise seletiva para o composto éster dimetilíco de 1,3-bis(carboximetil)adamantano (**1**) para obtenção do monoéster (**2**) visando a utilização como importante intermediário na síntese de compostos bioativos.

## Resultados e Discussão

A reação foi realizada conforme mostrado na Figura 1, sendo que o diéster foi solubilizado no co-solvente, seguida pela adição do solvente e em seguida colocou-se 1,2 eq. de solução básica de hidróxido de potássio a 0,25 M. Os parâmetros avaliados nesta fase de padronização das condições da reação seguem na Tabela 1.

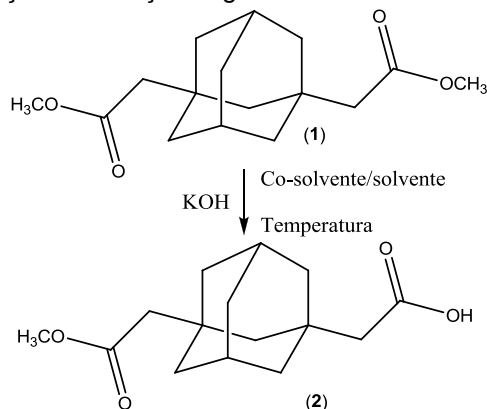


Figura 1. Reação de mono-hidrólise do diéster (**1**).

Tabela 1. Parâmetros avaliados na reação de mono-hidrólise de **1**.

Co-solvente	Solvente	T °C	t (h)	R%
THF	H <sub>2</sub> O	0	1,0	NR
THF	H <sub>2</sub> O	0	5,0	NR
THF	H <sub>2</sub> O	0	10,0	NR
THF	H <sub>2</sub> O/EtOH	0	5,0	NR
THF	EtOH	0	5,0	15
THF	H <sub>2</sub> O	25	5,0	NR
THF	H <sub>2</sub> O/EtOH	25	5,0	NR
<b>THF</b>	<b>EtOH</b>	<b>25</b>	<b>5,0</b>	<b>66</b>

Legenda: NR. = Não Reagiu.

Conforme podemos observar o uso de água não foi adequado para este tipo de sistema, que exhibe alta lipofilicidade (cLog P=3,98), uma vez que ocorre separação de fase no meio reacional, sendo, provavelmente, a causa da não observação do produto de hidrólise, assim como alternativa, tentou-se alterar o solvente, utilizando um solvente mais lipofílico quando comparado com a água. Assim, optou-se por utilizar etanol como solvente, no qual não houve separação de fase e, conseqüentemente, permitiu-se a obtenção do produto monoéster desejado.

Para avaliar se este método era eficiente, realizou-se a reação com outros substratos, tais como malonato de etila e etoximetilomalonato de dietila, observando-se rendimentos de 30% e 51%, respectivamente. No método descrito por Niwayama<sup>1,2</sup>, estes reagentes foram hidrolisados parcialmente com rendimentos superiores a 50%.

## Conclusões

Portanto, a utilização de etanol e temperatura ambiente mostrou-se eficaz para a reação de mono-hidrólise de diésteres mais lipofílicos, produzindo monoésteres que podem ser utilizados como intermediários na síntese de compostos bioativos.

## Agradecimentos

CNPQ, CAPES, FAPERJ, INCT-INOVAR

<sup>1</sup>Niwayama, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 5834.

<sup>2</sup>Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Letters*, 2008, 48, 4434.