

SÍNTESE DE ÉSTERES MALÔNICOS: UM PROCEDIMENTO NOVO PARA UMA REAÇÃO CLÁSSICA

Ana Cláudia Vaz de Araújo, Fernanda Vasconcelos de Almeida e Lothar Wilhelm Bieber

Departamento de Química Fundamental - Universidade Federal de Pernambuco - Cidade Universitária - 50670-901 - Recife - PE

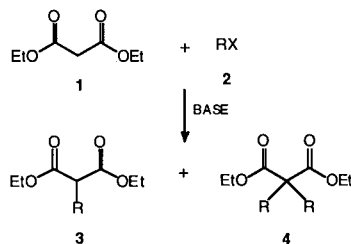
Recebido em 22/3/95; aceito em 5/10/95

THE SYNTHESIS OF MALONIC ESTERS: A NEW PROCEDURE FOR A CLASSICAL REACTION. The alkylation of diethylmalonate and ethylacetoacetate can be achieved at room temperature in commercial aprotic solvents, using potassium carbonate as base. With one equivalent of benzyl, allyl, primary or secondary halides high yields of monosubstituted esters are obtained. Excess of alkylating agent produces dialkylated esters. In the case of ethylacetoacetate, O-alkylation can be minimized by use of iodides. Tertiary halides give no substitution products by this method.

Keywords: malonester synthesis; aprotic solvents; potassium carbonate.

INTRODUÇÃO

A alquilação de malonato de dietila é uma das reações clássicas da química orgânica preparativa¹⁻³. Ela fornece inicialmente ésteres malônicos 2-substituídos que, em seguida, podem ser saponificados e decarboxilados dando origem a ácidos acéticos substituídos por uma variedade quase inesgotável de grupos alquílicos, alílicos e benzílicos (Esquema 1).



Esquema 1

O método padrão de preparação é, desde a primeira publicação de Conrad em 1879⁴, o uso de etóxido de sódio como base em etanol anidro sob refluxo. Ocasionalmente foram utilizados outros alcoólatos e hidreto de sódio³, sempre em solventes rigorosamente anidros para evitar hidrólise do malonato como reação secundária. Apesar deste processo quase sempre fornecer bons rendimentos, ele apresenta alguns inconvenientes:

- 1- A necessidade de manter condições anidras exige cuidados experimentais consideráveis, especialmente no nosso clima tropical de umidade elevada. Sobretudo em reações de escala reduzida (1 mmol) isto pode ser um problema muito sério.
- 2- A manipulação de sódio metálico nas nossas condições climáticas representa um alto risco, sobretudo para estudantes inexperientes. Com isso, a execução desta reação clássica de alto valor didático não pode ser aconselhada em cursos de química orgânica experimental.
- 3- Com reagentes alquilantes mais reativos, muitas vezes é difícil obter produtos monoalquilados em rendimento e pureza satisfatórios.
- 4- Com haletos alquílicos secundários, os rendimentos muitas vezes são baixos devido à concorrência da reação de eliminação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por estes motivos, nos parecia interessante desenvolver um método alternativo que permitisse o uso de solventes comuns sem secagem ou purificação prévia. A base ideal a ser utilizada deveria ser suficientemente forte para gerar o enolato estabilizado, mas ao mesmo tempo suave e seletiva para evitar dialquilação, saponificação e eliminação. Na literatura encontramos alguns exemplos com reagentes alílicos e benzílicos em solventes apróticos polares (DMF, DMSO e HMPA) usando como base bicarbonato de sódio⁵, fluoreto de sódio⁶, fluoreto e carbonato de potássio⁷ e até hidróxido de potássio⁸, porém os rendimentos em geral eram inferiores ao método clássico e, em nenhum caso, haletos menos reativos foram usados. Resolvemos, então, reexaminar os fatores base e solvente de uma maneira mais sistemática.

Inicialmente, escolhemos como base o carbonato de potássio anidro por ser insolúvel na maioria dos solventes orgânicos e por agir como dessecante para eliminar pequenas quantidades de água sempre presentes nos solventes comerciais. Esta base, em combinação com acetona como solvente, já foi utilizada no "método do carbonato de Claisen"⁹ para a alquilação de acetilacetona^{10,11} e acetoacetato de etila¹² e, mais recentemente, para β-cetoésteres cíclicos¹³, mas estudos sistemáticos sobre seu uso com ésteres malônicos não foram relatados até hoje.

Numa primeira tentativa, usamos acetona P.A. sem nenhuma purificação adicional, malonato de dietila, 1,1 equivalentes de bromoetano e três equivalentes de base. Esta mistura heterogênea foi agitada a temperatura ambiente durante dois dias. Após filtração e evaporação do solvente, a análise do produto bruto por RMN ¹H mostrou a presença de malonato de dietila (1) e do produto monoalquilado 3 em quantidades iguais (Tabela 1), já demonstrando uma reatividade considerável nestas condições suaves.

A repetição da reação nas mesmas condições, usando iodeto de etila, mostrou transformação quantitativa com um rendimento isolado de 85 % (Tabela 1), sem nenhum vestígio do produto dialquilado 4. Este último, por sua vez, foi obtido em rendimento igualmente excelente, trabalhando em dimetilformamida (sem secagem) a temperatura ambiente com excesso de alquilante. Estes primeiros resultados já revelam, além da simplicidade experimental, uma superioridade em rendimento e seletividade quando comparados com o método tradicional que dificilmente evita misturas de 3 e 4¹⁴.

Representantes típicos de haletos alquílicos primários e secundários, alílicos e benzílicos também reagem em condições

Tabela 1. Alquilação de malonato de dietila (1).

Alquilante RX (2)	Equiva- lentes RX	Solvente	Tempo de Reação (h)	Produto isolado	Rendimento isolado %	Rendimento literatura %	Ref.
C ₂ H ₅ Br	1,1	acetona	48	3	- ^a	85	14
C ₂ H ₅ I	1,1	acetona	48	3	85	83	2
C ₂ H ₅ I	3	DMF	120	4	80	75	14
n-C ₄ H ₉ I	1,1	acetona	72	3	85	75	2
sec-C ₄ H ₉ I	1,2	DMF	120	3	64 ^b	88	2
c-C ₆ H ₁₁ I	1,2	DMF	120	3	62 ^c	60 ^d	2
CH ₂ =CHCH ₂ Br	1,1	acetona	24	3	92	91	2
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	0,5	acetona	24	3	82	85	2
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	2,5	acetona	120	4	78	84 ^e	2

a) Transformação 50%; b) Transformação 84%; c) Transformação 75%; d) Lit. com c-C₆H₁₁Br; e) Lit. com C₆H₅CH₂Cl.

Tabela 2. Alquilação de acetoacetato de etila (5)

Alquilante RX (2)	Equiva- lente RX	Solvente	Tempo de Reação (h)	O-Alqui- lação %	Produto isolado	Rendimento isolado %	Rendimento literatura %	Ref.
C ₂ H ₅ Br	1,1	acetona	48	28	7	- ^a	75	14
C ₂ H ₅ I	1,1	acetona	48	<2	7	87	-	-
C ₂ H ₅ I	3	DMF	96	7	8	75	25	15
n-C ₄ H ₉ I	1,1	acetona	72	5	7	78	72 ^b	3
sec-C ₄ H ₉ I	1,2	DMF	120	22	7	67	50	16
c-C ₆ H ₁₁ I	1,2	DMF	120	25	7	60	6	17
CH ₂ =CHCH ₂ Br	1,1	acetona	24	-	7	84	85	14
C ₆ H ₅ CH ₂ Cl	0,5	acetona	24	-	7	82	80	14
C ₆ H ₅ CH ₂ Br	2,5	acetona	72	-	8	74	58	18

a) Transformação 62%; b) Lit. com C₄H₉Br

semelhantes e com rendimentos entre excelentes e satisfatórios (Tabela 1) levando às seguintes conclusões gerais:

- 1- Iodetos alquílicos primários, assim como cloretos e brometos alílicos e benzílicos reagem satisfatoriamente em acetona, o que facilita o isolamento. O tempo de reação varia entre um e três dias a temperatura ambiente.
- 2- Dimetilformamida é o solvente indicado para brometos primários e iodetos secundários, como também para dialquilações com iodetos primários. Neste caso, o isolamento exige hidrólise e extração.
- 3- Todas as reações podem ser aceleradas trabalhando sob refluxo em acetona ou a 80°C em DMF, mas os rendimentos são ligeiramente mais baixos devido à evaporação dos haletos ou à maior proporção de eliminação.

Aplicamos a mesma metodologia à alquilação de acetoacetato de etila (5, Esquema 2) com resultados igualmente satisfatórios (Tabela 2). Por causa da tendência pronunciada de O-alquilação em alguns casos, certas particularidades e limitações devem ser observadas:

- 1- Com haletos benzílicos e alílicos só ocorre alquilação no carbono.
- 2- No caso de reagentes alquílicos primários, a formação de

enoléteres 6 pode ser minimizada pelo uso de iodetos em acetona, o que já foi observado anteriormente¹.

- 3- Iodetos secundários exigem o uso de DMF como solvente, causando O-alquilação em proporções mais altas.

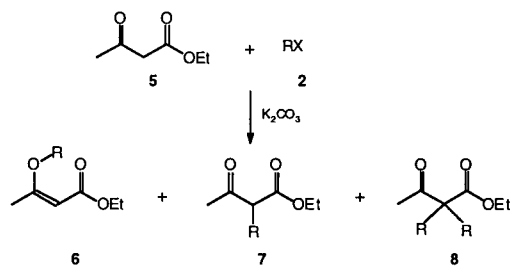
Resumindo as vantagens experimentais do método aqui descrito em comparação ao procedimento clássico, podemos salientar o uso de solventes não anidros, o isolamento simples e eficiente e a obtenção de produtos mais puros em alto rendimento. Ele é especialmente indicado para o trabalho em pequena escala e como experimento de grande valor didático e simples execução em cursos experimentais de graduação. Como limitações podemos citar a formação de quantidades consideráveis de enoléteres com acetoacetato de etila e alquilantes secundários. Além disso, reagentes terciários não produzem substituição com qualquer base, mas isto pode ser contornado, segundo a literatura¹⁹, em condições ácidas.

PARTE EXPERIMENTAL

Procedimento Geral: 10 mmol dos ésteres 1 ou 5, 10 ml de solvente, 30 mmol de carbonato de potássio anidro e o reagente alquilante são agitados a temperatura ambiente (proporções, duração, rendimento etc. veja tabelas 1 e 2). No caso de reações em acetona, a mistura reacional é diluída com 10 ml de ciclohexano. Após 15 min, é filtrada e o solvente evaporado. No caso de DMF, a mistura é diluída com 100 ml de água e extraída 3 x com 20ml de éter. Os extratos reunidos são lavados 2 x com água, secos sobre sulfato de sódio anidro e evaporados. Nos dois casos, os produtos brutos são purificados por destilação a vácuo (20 mm Hg).

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Sra. Margarete Fernandes de Silva pela valiosa colaboração e ao CNPq e à CAPES pela concessão de bolsas.

**Esquema 2**

REFERÊNCIAS

1. House, H. O.; *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., Benjamin-Cumming Publ., Menlo Park, 1972, p. 510.
2. Cope, A. C.; Holmes, H. L.; House, H. O.; *Org. React.* **1957**, 9, 107 e referências citadas neste trabalho.
3. Mathieu, J.; Weill-Raynall, J.; *Formation of C-C Bonds*, Vol. II, Georg Thieme Publ., Stuttgart, 1975 p. 9 e referências citadas neste trabalho.
4. Conrad, M.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, 12, 749.
5. Sato, S.; Sasaki, H.; Nakamura, M.; *Yuki Gosei Kagaku Kyokai Shi* **1966**, 24, 120; *C. A.* **1966**, 64, 11078 c.
6. Zaugg, H. E.; Dunnigan, D. A.; Michaels, R. J.; Swett, L. R.; Wang, T. S.; Sommers, A. H.; De Net, R. W.; *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 644.
7. Sen, A. K.; Sarma, S.; *J. Ind. Chem. Soc.* **1968**, 45, 17.
8. Normant, H.; Cuvigny, T.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1965**, 1881.
9. Von Auwers, K.; *Chem. Ber.* **1938**, 71, 2082.
10. Johnson, A. W.; Markham, E.; Price, R.; *Org. Synth. Coll.* Vol. V, 1973, 785.
11. Jackson, A. H.; Johnston, P.; Kenner, G. W.; *J. Chem. Soc.* **1964**, 2262.
12. Henecka, H. em: Houben-Weyl, *Methoden der Org. Chemie*, 4. ed., Georg Thieme Verl., Stuttgart 1952, Vol. 8, p. 603.
13. Barco, A.; Benedetti, S.; Pollini, G. P.; *Synthesis* **1973**, 316.
14. Coletivo de autores; *Organicum*, Fund. Calouste Gulbenkian, Lisboa, 1975, p. 621.
15. Wislicenius, J.; *Lieb. Ann. Chem.* **1877**, 186, 190.
16. Tafel, J.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 437.
17. Hell, K.; Schaal, O.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, 42, 2230.
18. Leuchs, H.; Heller, A.; Hoffmann, A.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1929**, 62, 871.
19. Boldt, P.; Militzer, H.; Thielecke, W.; Schulz, L.; *Lieb. Ann. Chem.* **1968**, 718, 101.