

Bol. inst. quím. univ. nal. autón. Méx., XVI, págs. 42-60 (1964).

## METILACION Y ETILACION CON HALOGENUROS DE ALQUILO DE COMPUESTOS CON HIDROGENOS ACTIVOS

*M. L. Aguilar M.\* y A. Manjarrez*

Contribución No. 179 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido, septiembre 29, 1964.

En el proceso de alquilación por medio de halogenuros de alquilo de compuestos que contienen en su molécula hidrógenos activos, se usan indistintamente bromuros y yoduros de alquilo (1-4); en la literatura se encuentran varios estudios acerca de la diferencia de comportamiento de estos haluros (5, 6). Sin embargo, cuando se emplean los halogenuros de metilo y etilo, se han encontrado serias dificultades al tratar de cuantear los derivados obtenidos, ya que en este tipo de alquilaciones siempre se obtienen mezclas de compuestos que tienen puntos de ebullición prácticamente iguales. Se pensó que por medio de la cromatografía en fase de vapor (cfv) sería posible efectuar el análisis de los distintos compuestos formados.

Usando las condiciones apropiadas se pueden analizar rápidamente los diferentes productos obtenidos al metilar o etilar los ésteres etílicos de los ácidos malónico, acetoacético y cianoacético.

Para efectuar la alquilación se han empleado dos métodos generales que difieren únicamente en el orden de adición del halogenuro de alquilo. El primero de ellos consiste en gotear el éster respectivo sobre una suspensión del agente condensante (hidruro de sodio) en benceno-dimetil formamida 3:1, a 0°; posteriormente, sobre el anión formado, se gotea el halogenuro de alquilo respectivo, disuelto en

---

\* Tomado en parte de una tesis que presentó M. L. Aguilar M. a la Escuela Nacional de Ciencias Químicas para obtener el título de Químico.

la misma mezcla de disolventes. En el segundo método, el anión se goteó lentamente sobre el halogenuro de alquilo disuelto en una mezcla de benceno-dimetil formamida 3:1 a 0°.

Se escogió al hidruro de sodio como agente condensante, porque no produce reacciones indeseables como son la reducción y la O-alkilación (7).

Las condiciones para separar las distintas mezclas de derivados mono y dialquilados y los resultados obtenidos están dados en las tablas I a VI. Los cromatogramas obtenidos se muestran en las figuras 1 a 6.

T A B L A I

*Análisis de la metilación de malonato de etilo.* (Fig. 1)

Condiciones: columna de aluminio de 9.5 mm × 6 m empacada con 30% de succinato de neopentilglicol en Chromosorb W 60/80. Temperatura de la columna 170°; flujo 200 ml/min. Volumen de la muestra 0.01 ml. El cromatógrafo se automatizó para repetir su ciclo cada 9 minutos.

Tiempo de retención relativo ( $t_{Rr}$ ):

Dimetil malonato de etilo	1
Monometil malonato de etilo	1.8
Malonato de etilo	2.48

Método	% de malonato recuperado	% de R-malonato	$\frac{R}{R}$ > % de malonato
1*	3.41	92.95	4.31
2*	1.32	82.85	15.79
1**	6.29	79.52	14.19
2***	2.71	80.89	16.39

\* 0.062 moles de malonato, 0.062 de R-Br y 0.062 de NaH.  
 \*\* 0.062 moles de malonato, 0.062 de R-I y 0.062 de NaH.  
 \*\*\* 0.062 moles de malonato, 0.068 de R-I y 0.068 de NaH.

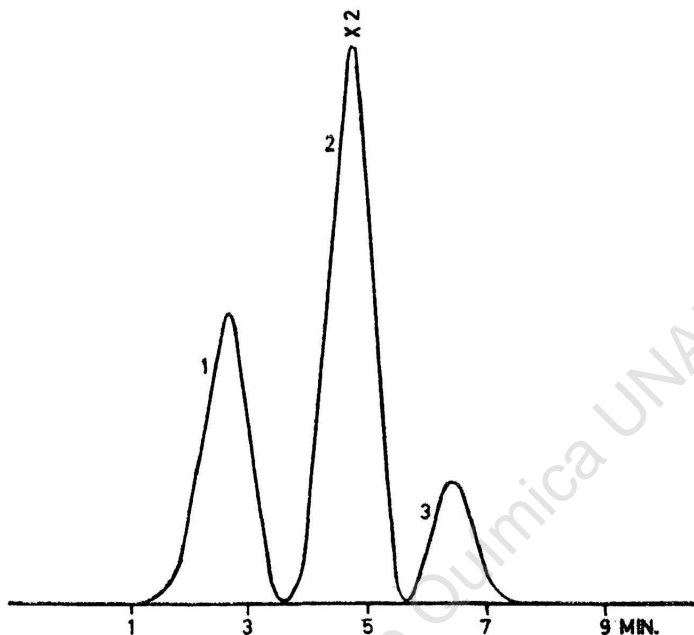


FIG. 1. - CROMATOGRAMA DE LOS PRODUCTOS DE LA METILACION DE MALONATO DE ETILO. - 1. DIMETIL MALONATO DE ETILO. - 2. MONO METIL MALONATO DE ETILO. - 3. MALONATO DE ETILO.

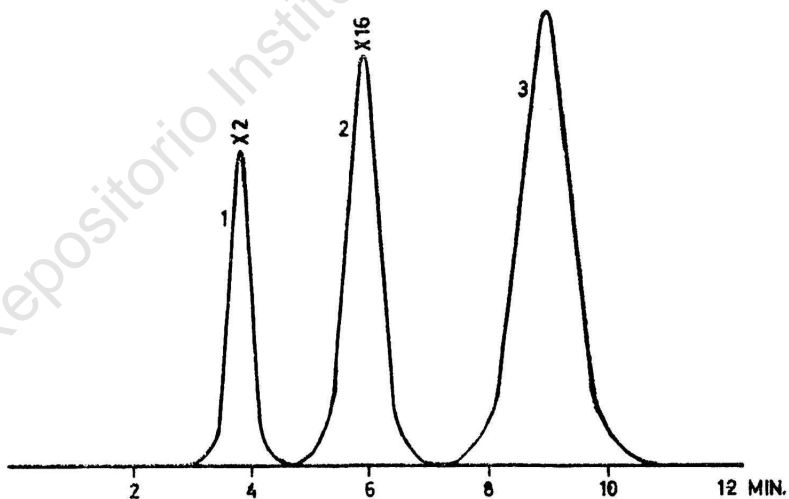


FIG. 2. - CROMATOGRAMA DE LOS PRODUCTOS DE LA ETILACION DE MALONATO DE ETILO. - 1. MALONATO DE ETILO. - 2. MONO ETIL MALONATO DE ETILO. - 3. DIETIL MALONATO DE ETILO.

T A B L A I I

*Análisis de la etilación de malonato de etilo. (Fig. 2).*

Condiciones: Columna de 9.5 mm  $\times$  2 m de cobre empacada con 30% de Silicón 170R (Dow Corning) en Chromosorb W 60/80. Temperatura de la columna 170°; flujo 200 ml/min. Volumen de la muestra 300  $\mu$ l. El cromatógrafo se automatizó para repetir su ciclo cada 9 min.

Tiempo de retención relativo ( $t_{R}$ ):

Malonato de etilo	1.00
Monoetil malonato de etilo	1.55
Dietil malonato de etilo	2.37

Método	% de malonato recuperado	% de R-malonato	$\frac{R}{R}$ > % de malonato
1*	6.39	87.92	5.68
2*	4.62	89.45	5.92
1**	10.00	88.18	1.8
2***	4.26	87.85	7.87

\* 0.062 moles de malonato de etilo, 0.062 de R-Br y 0.062 de NaH.

\*\* 0.062 moles de malonato de etilo, 0.062 de R-I y 0.062 de NaH.

\*\*\* 0.062 moles de malonato de etilo, 0.068 de R-I y 0.068 de NaH.

T A B L A I I I

*Análisis de la metilación de acetoacetato de etilo. (Fig. 3).*

Condiciones: Columna de 9.5 mm  $\times$  6 m de aluminio empacada con 30% de Silicón S-E-30 (Wilkins Inc.) en Chromosorb W 60/80. Temperatura de la columna 170°; flujo 200 ml/min. Volumen de la muestra 300  $\mu$ l.

Tiempo de retención relativo ( $t_{R}$ ):

Acetoacetato de etilo	1.00
Metil acetoacetato de etilo	1.11
Dimetil acetoacetato de etilo	1.28

Método	% de acetoacetato de etilo recuperado	% de R-acetoacetato	R	% de >acetoacetato R
1*	3.51	84.20		12.29
2*	3.33	83.57		13.10
1**	5.10	75.05		19.85
2***	4.97	74.56		15.47

\* 0.076 moles de acetoacetato de etilo, 0.076 de R-Br y 0.076 de NaH.

\*\* 0.076 moles de acetoacetato de etilo, 0.076 de R-I y 0.076 de NaH.

\*\*\* 0.076 moles de acetoacetato de etilo, 0.084 de R-I y 0.084 de NaH.

#### T A B L A I V

*Análisis de la etilación de acetoacetato de etilo.* (Fig. 4).

Condiciones: las mismas de la tabla III.

Tiempo de retención relativo ( $t_{R}$ ):

Acetoacetato de etilo	1.00
Etil acetoacetato de etilo	1.37
Dietil acetoacetato de etilo	1.99

Método	% de acetoacetato de etilo recuperado	% de R-acetoacetato	R	% de >acetoacetato R
1*	7.37	88.92		3.71
2*	25.76	72.93		1.31
1**	3.07	92.65		4.28
2***	3.43	87.32		9.25

\* 0.076 moles de acetoacetato de etilo, 0.076 de R-Br y 0.076 de NaH.

\*\* 0.076 moles de acetoacetato de etilo, 0.076 de R-I y 0.076 de NaH.

\*\*\* 0.076 moles de acetoacetato de etilo, 0.084 de R-I y 0.084 de NaH.

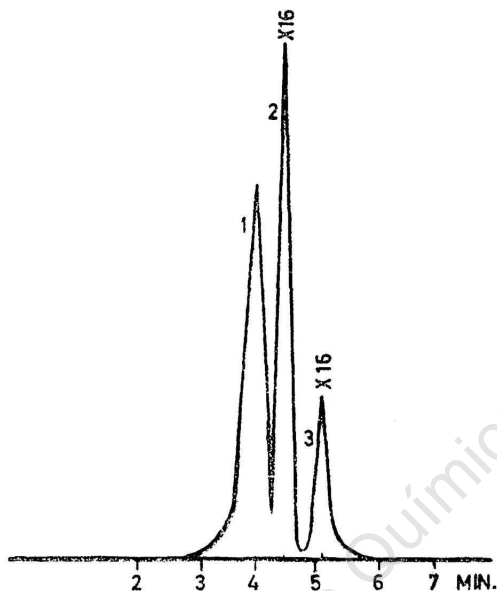


FIG. 3. - CROMATOGRAMA DE LOS PRODUCTOS DE LA METILACION DE ACETOACETATO DE ETILO. - 1. ACETO ACETATO DE ETILO. - 2. MONO METIL ACETOACETATO DE ETILO. - 3. DIMETIL ACETOACETATO DE ETILO.

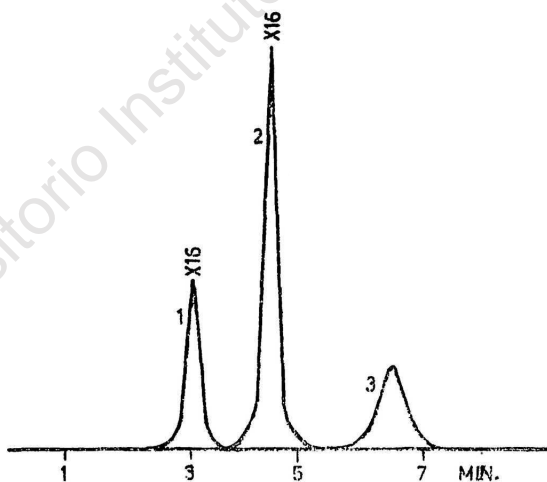


FIG. 4. - CROMATOGRAMA DE LOS PRODUCTOS DE LA ETILACION DE ACETOACETATO DE ETILO. - 1. ACETOACETATO DE ETILO. - 2. MONO ETIL ACETOACETATO DE ETILO. - 3. DIETIL ACETOACETATO DE ETILO.

## T A B L A V

*Análisis de la metilación de cianoacetato de etilo. (Fig. 5).*

Condiciones: Columna de 4 mm × 4 m de cobre empacada con 30% de Silicón QF-1 (Wilkins Instrument Inc.) en Chromosorb W 60/80. Temperatura programada de la columna, 50-150°; flujo 200 ml/min. Volumen de la muestra 50 µl.

Tiempo de retención relativo ( $t_{Rr}$ ):

Dimetil cianoacetato de etilo	1.00
Metil cianoacetato de etilo	1.30
Cianoacetato de etilo	1.60

Método	% de cianoacetato de etilo recuperado	% de R-cianoacetato	R > % de cianoacetato R
1*	16.94	46.13	36.93
2*	18.81	41.45	39.74
1**	24.85	30.48	44.67
2***	18.61	41.61	39.78

\* 0.088 moles de cianoacetato de etilo, 0.088 de R-Br y 0.088 de NaH.

\*\* 0.088 moles de cianoacetato de etilo, 0.088 de R-I y 0.088 de NaH.

\*\*\* 0.088 moles de cianoacetato de etilo, 0.097 de R-I y 0.097 de NaH.

## T A B L A V I

*Análisis de la etilación de cianoacetato de etilo. (Fig. 6).*

Condiciones: La misma columna reportada en la tabla III. Temperatura de la columna, 150°; flujo 200 ml/min. Volumen de la muestra, 100 µl.



Tiempo de retención relativo ( $t_{R}$ ):

Cianoacetato de etilo	1.00
Etil cianoacetato de etilo	1.56
Dietyl cianoacetato de etilo	2.63

Método	% de cianoacetato de etilo recuperado	% de R-cianoacetato	$\frac{R}{R}$ % de cianoacetato
1*	1.50	65.04	33.46
2*	2.84	69.37	27.79
1**	2.80	68.21	28.99
2***	1.01	62.59	36.40

\* 0.088 moles de cianoacetato de etilo, 0.088 de R-Br. y 0.088 de NaH.

\*\* 0.088 moles de cianoacetato de etilo, 0.088 de R-I y 0.088 de NaH.

\*\*\* 0.088 moles de cianoacetato de etilo, 0.097 de R-I y 0.097 de NaH.

La identificación de los diferentes compuestos aislados, por medio del espectro en el infrarrojo, presenta dificultades, ya que los espectros de los derivados mono y dialquilados son prácticamente iguales. En cambio, por medio de resonancia magnética nuclear fueron fácilmente identificados, ya que los protones activos del metileno en los diferentes ésteres tratados, sufren variaciones al ser metilados o etilados, mientras que los demás protones de la molécula permanecen en su misma frecuencia.

En efecto, se encontró que el malonato de etilo, muestra un triplete a 1.25 ppm, con una constante de acoplamiento J igual a 7 cps (protones de los 2 metilos de los grupos éster). En todos los casos menos uno (metil cianoacetato de etilo) se observó una constante de acoplamiento J de 7 cps debida a la interacción de los protones de los metilenos de los ésteres etílicos, un singulete a 3.35 ppm (protones del metileno activo) y un cuadruplete a 4.14 ppm (protones de 2 grupos metileno de los grupos éster) (Fig. 7).

El mono metil malonato de etilo mostró estas mismas absorciones con excepción del singulete a 3.35 ppm. En cambio, apareció un doblete a 1.3 ppm (metilo insertado en el metileno activo) y un cuadruplete a 3.28 ppm metileno monosustituido activo) (Fig. 8).



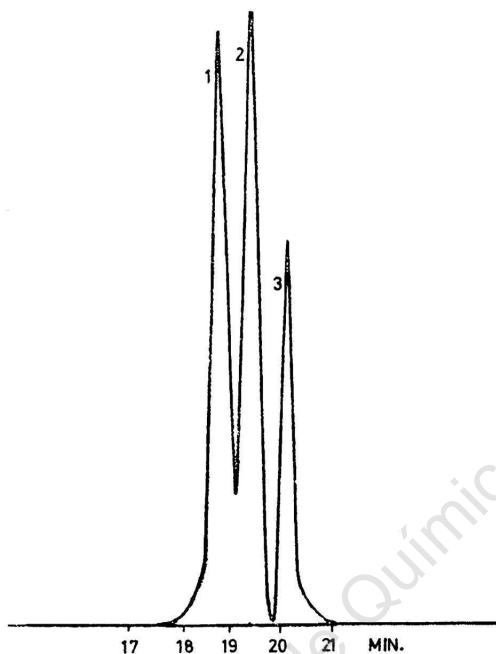


FIG. 5. - CROMATOGRAMA DE LOS PRODUCTOS DE LA METILACION DE CIANO ACETATO DE ETILO. - 1. DIMETIL CIANO ACETATO DE ETILO. - 2. MONO METIL CIANO ACETATO DE ETILO. - 3. CIANO ACETATO DE ETILO.

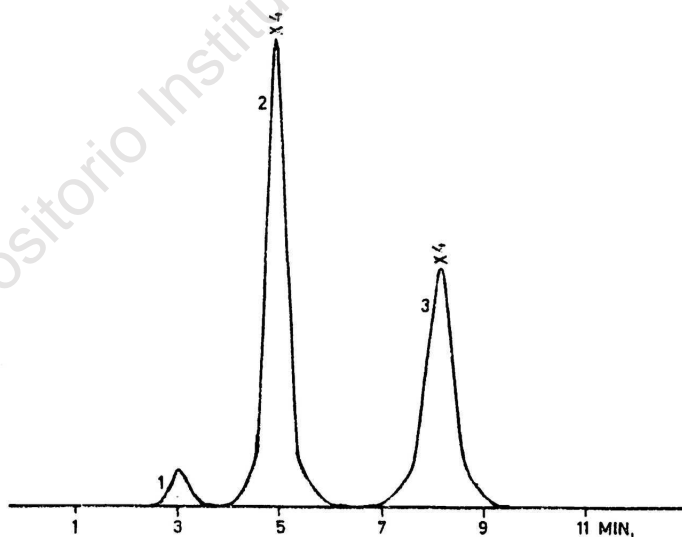


FIG. 6. - CROMATOGRAMA DE LOS PRODUCTOS DE LA ETILACION DE CIANO ACETATO DE ETILO. - 1. CIANO ACETATO DE ETILO. - 2. MONO ETIL CIANO ACETATO DE ETILO. - 3. DIETIL CIANO ACETATO DE ETILO.

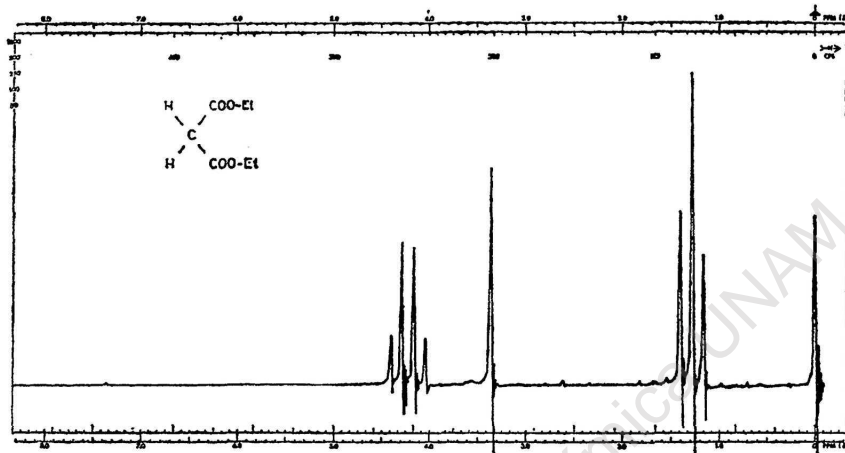


FIG. 7

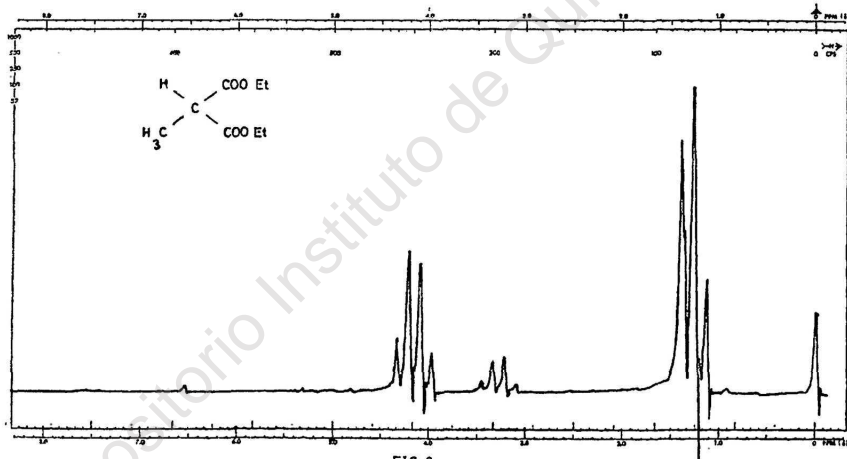


FIG. 8

El dimetil malonato de etilo mostró además del triplete a 1.25 ppm y del cuadruplete a 4.14 ppm un singulete a 1.36 ppm cuya área corresponde a los protones de los dos grupos metilo del éster (Fig. 9).

El mono etil malonato de etilo presentó un triplete a 0.93 ppm (protones del grupo metileno interaccionados por un metilo y un metileno monosustituído), un triplete a 3.13 ppm (protón del grupo metileno monosustituído activo) además del triplete a 1.25 ppm y del cuadruplete a 4.14 ppm (Fig. 10).

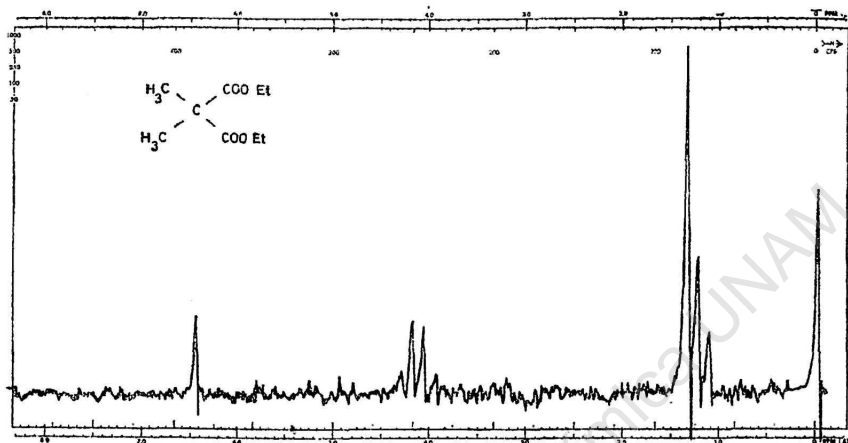


FIG. 9

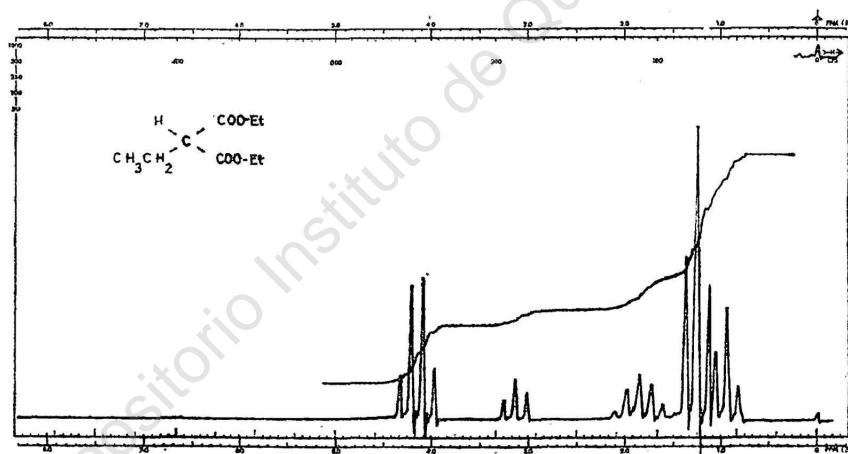
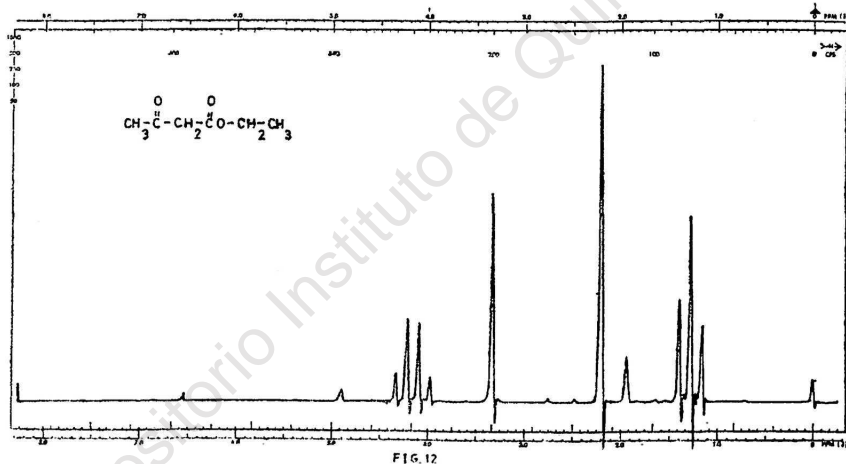
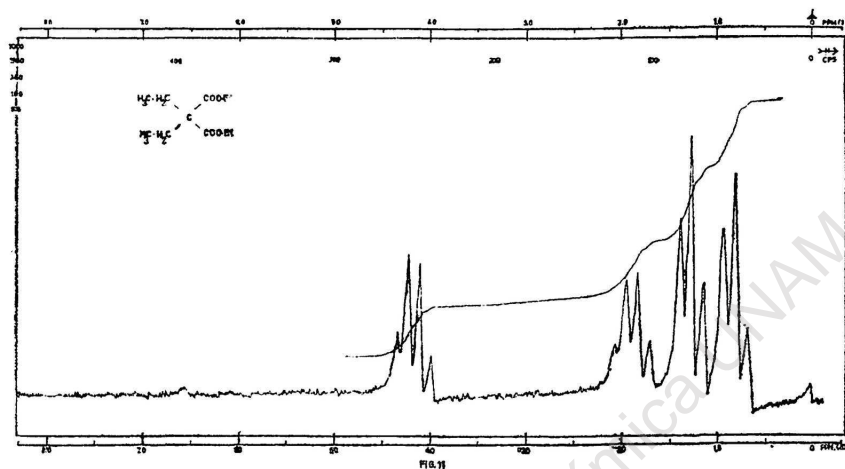


FIG. 10

El dietil malonato de etilo se identificó por mostrar un triplete a 0.78 ppm cuya área corresponde a los protones de los 2 grupos metilo, un cuadruplete a 1.89 ppm (dos grupos metileno), un triplete a 1.25 ppm y un cuadruplete a 4.14 ppm en los dos casos (Fig. 11).

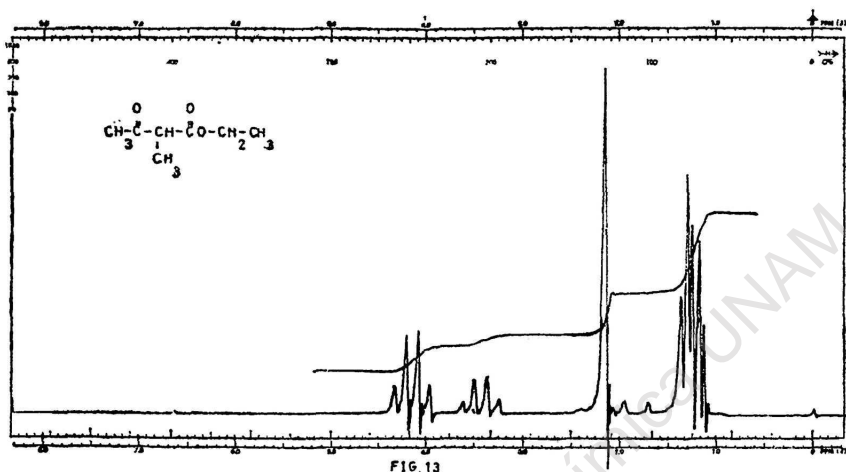
En el caso del acetoacetato de etilo se observó que presenta un singlete a 3.32 ppm (protones del metileno activo), además un triplete a 1.28 ppm (metilo del grupo éster), un singlete a 2.14 ppm



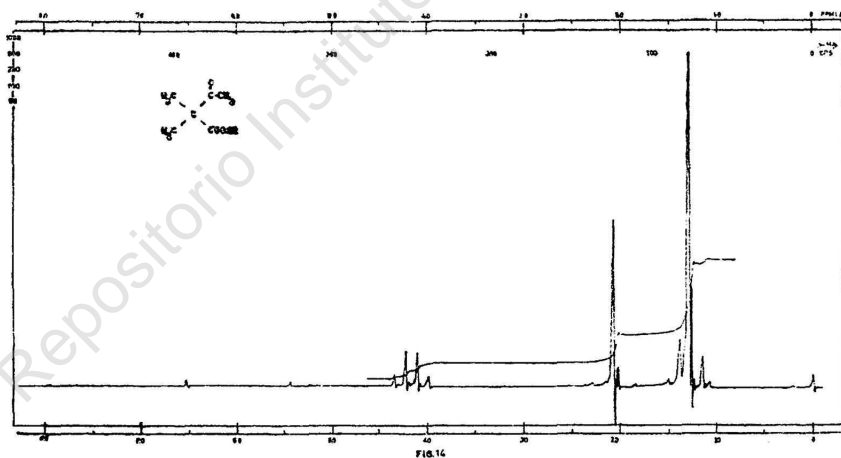
(metilo del grupo acetilo) y finalmente un cuadruplete a 4.15 ppm (metileno del grupo éster).

Estos últimos picos son comunes a todos los derivados alquilados de dicho éster (Fig. 12), por lo que no se repiten en los valores subsiguientes.

En el mono metil acetoacetato de etilo, en vez del singulete a 3.32 ppm apareció un doblete a 1.25 ppm (metilo unido a un metileno monosustituido activo) y un cuadruplete a 3.5 ppm (protón activo del metileno monosustituido) (Fig. 13).



El dimetil acetoacetato de etilo presenta un singulete a 13 ppm (el área corresponde a 6 protones atribuidos a los grupos metilo entrantes) (Fig. 14).



El monoetil acetoacetato de etilo muestra un triplete a 0.9 ppm (metilo), un quintuplete a 1.82 ppm (metileno) y un triplete a 3.22 ppm (metileno mono sustituido unido a un metilo) (Fig. 15).

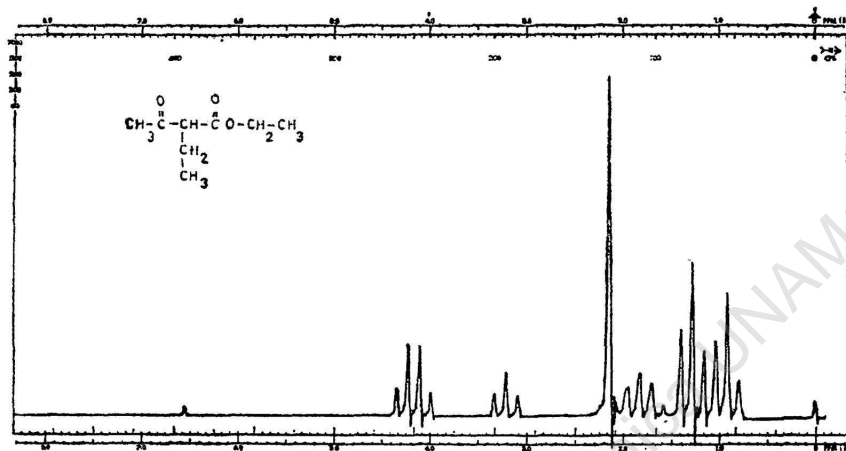


FIG. 15

El dietil acetoacetato de etilo presenta además un triplete a 0.75 ppm (que corresponde a 6 protones de los grupos metilo) y un cuadruplete a 1.8 ppm (4 protones metilénicos) (Fig. 16).

El cianoacetato de etilo se identificó por mostrar un singulete a 3.48 ppm (protones metilénicos activos), un triplete a 1.32 ppm (metilo del grupo éster) y un cuadruplete a 4.28 ppm (metileno del grupo éster). Estos dos últimos picos son comunes a todos los derivados alquilados de dicho éster (Fig. 17).

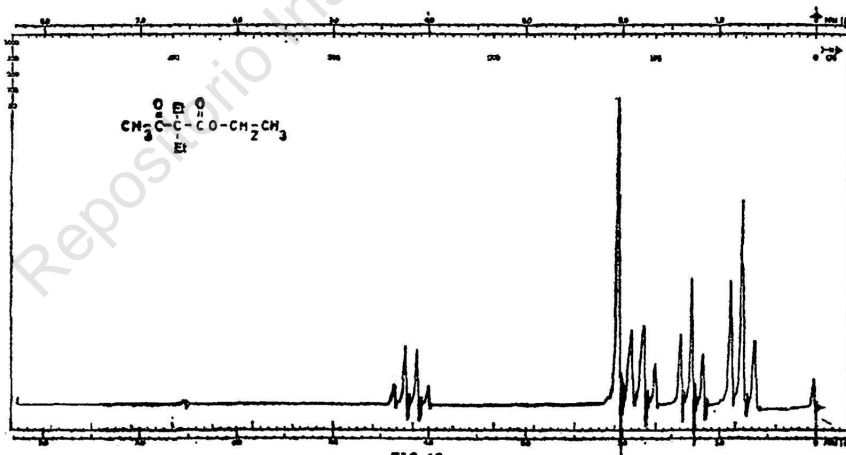
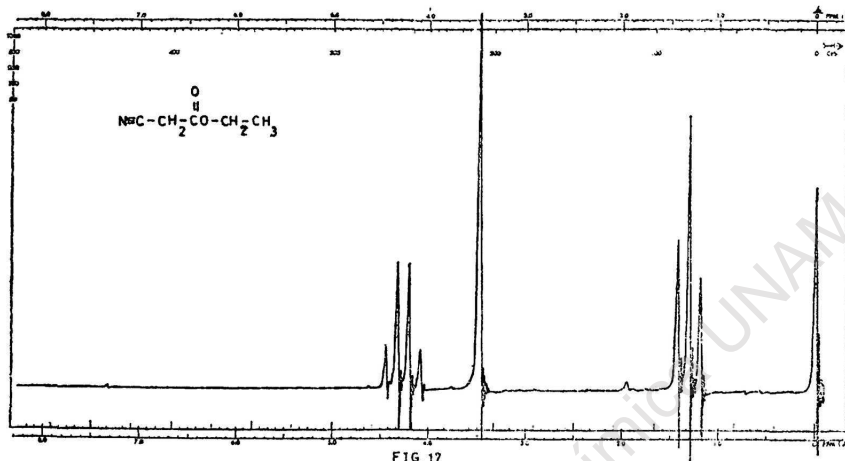
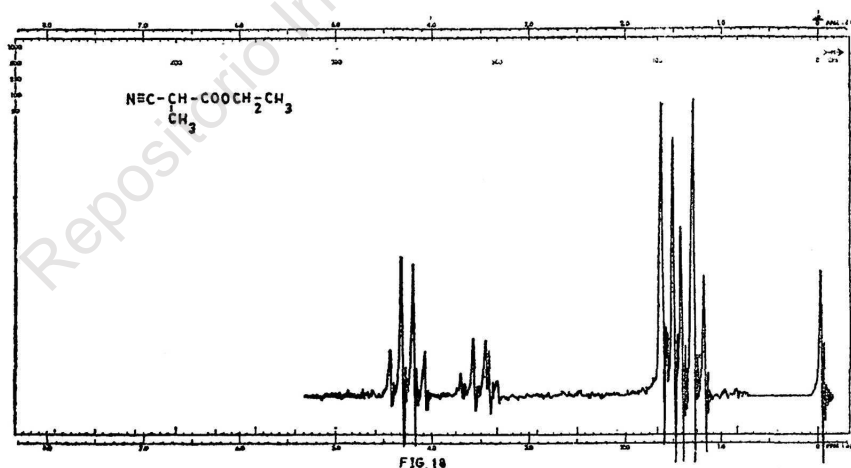


FIG. 16

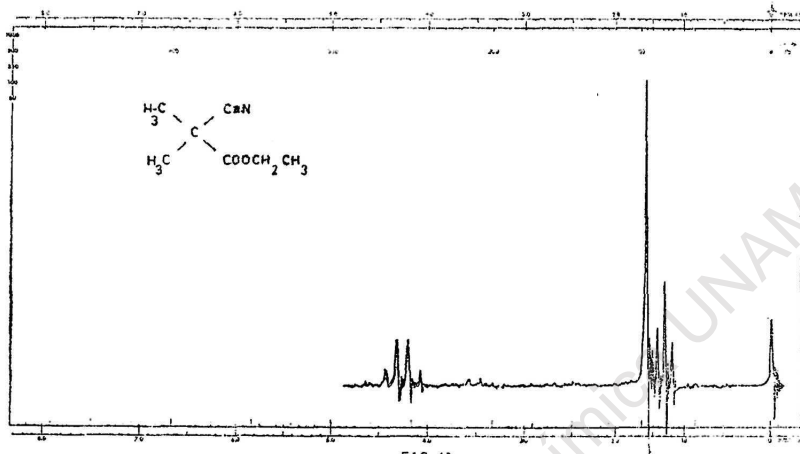


En el monometil cianoacetato de etilo en vez del singulete a 3.48 ppm muestra en su lugar un doblete a 1.6 ppm con una  $J$  de 7.5 cps (un metilo unido a un metileno monosustituido activo) y un cuadruplete a 3.54 ppm (metileno activo monosustituido) (Fig. 18).

El dimetil cianoacetato de etilo mostró un singulete a 1.63 ppm (el área calculada corresponde a los protones de dos grupos metilo) (Fig. 19).

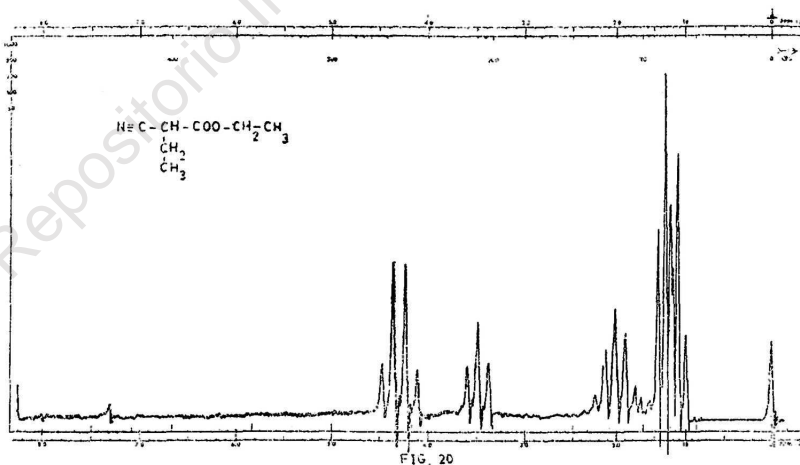


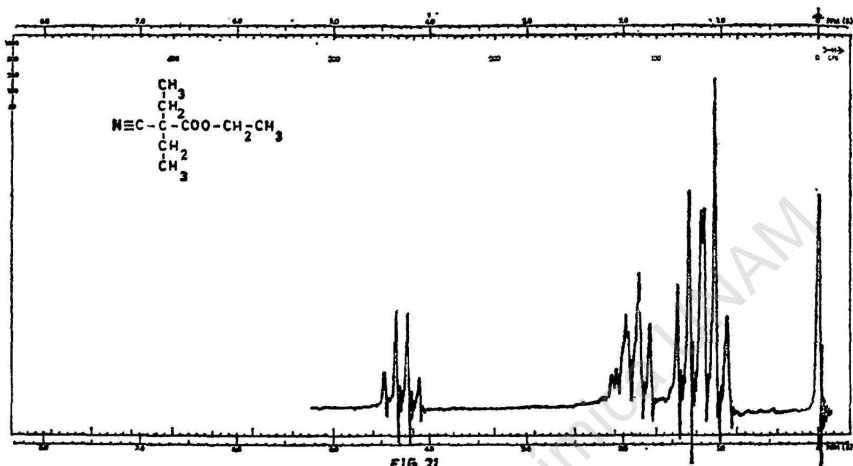




El mono-etil cianoacetato de etilo muestra un triplete a 1.04 ppm (metilo), un quintuplete a 2.03 ppm (metileno) y un triplete a 3.46 ppm (metileno activo monosustituido unido a otro metileno) (Fig. 20).

El dietil cianoacetato de etilo presenta un cuadruplete a 1.92 ppm (corresponde a 4 protones metilénicos) y un triplete a 1.05 ppm (dos grupos metilo) (Fig. 21).





## PARTE EXPERIMENTAL

### *Alquilaciones*

Método I.—En un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 500 ml, enfriado en un baño de hielo, provisto de refrigerante con cierre de mercurio, embudo de goteo y agitador mecánico, se puso la suspensión al 50% de hidruro de sodio en nujol en 280 ml de una mezcla de benceno-dimetil formamida 3:1 (Tablas I-VI). A esta suspensión se le agregaron lentamente y agitando 10 g del éster etílico correspondiente (0.062 moles de malonato de etilo, 0.076 moles de acetoacetato de etilo y 0.088 moles de cianoacetato de etilo). Se retiró entonces el baño de hielo y se agitó 30 minutos más. La solución se hirvió a reflujo durante la adición del halogenuro de alquilo usado en cada caso, manteniéndose el reflujo durante dos horas más. La mezcla se vertió en agua fría acidulada con ácido clorhídrico y después de extraer con éter, lavar con agua hasta neutralidad y secar con sulfato de sodio anhidro, los disolventes fueron eliminados obteniéndose un residuo ligeramente amarillo. Por centrifugación se separó y decantó el nujol. El producto se analizó por cfv.

Método 2.—El anión del correspondiente éster etílico formado en las mismas condiciones que en el método anterior, se goteó lentamente y agitando sobre una solución del halogenuro de alquilo correspondiente, disuelto en 100 ml de la mezcla benceno-dimetil formada 3:1. Cuando terminó la adición se retiró el baño de hielo, agitándose 30 minutos más. La solución se hirvió a reflujo durante dos horas, se vertió en agua acidulada y extrajo con éter, continuándose del mismo modo que el método anterior.

Después de separar la mezcla por *cfv*, se identificaron cada uno de los componentes por *rmn*.

#### *Aparatos y procedimientos*

Para la separación de los derivados mono y dialquilados de los ésteres etílicos de los ácidos malónico, acetoacético y cianoacético, se usó un cromatógrafo Aerograph Modelo A-700 (Wilkins Instrument and Research Inc.) con un registrador Leeds and Northrup, modelo H (escala 0-1 mv). La velocidad del papel fue 1.2 cm por minuto y el flujo del gas acarreador (helio), fue medido a la salida del aparato a presión atmosférica (580-582 mm) por el método de la burbuja de jabón, mientras que la presión a la entrada fue fijada en cada caso hasta obtener el flujo deseado.

Las muestras de los compuestos obtenidos se introdujeron automáticamente sin disolvente, repitiéndose el ciclo al finalizar cada cromatograma. Para el cuanteo de los diferentes compuestos obtenidos, las áreas bajo las curvas fueron determinadas por medio de un planímetro.

Ya que los diferentes compuestos analizados son muy semejantes, no es necesario efectuar curvas de calibración del aparato para el cuanteo por el método de integración de las áreas bajo las curvas, como lo ha demostrado Keulemans (8).

Para la identificación de los diferentes compuestos obtenidos se empleó un aparato de resonancia magnética nuclear (*rmn*) Varian A-60; se usó deuterio cloroformo como disolvente, utilizando tetrametil silano como referencia interna. Los valores están reportados en *ppm* ( $\delta$ ).

Por los datos obtenidos se ve que el tipo de halogenuro de alquilo empleado, así como el método de adición del mismo, no influyen de manera determinante en la metilación y etilación de compuestos con metileno activos como los tratados en este trabajo. Las diferencias que se encuentran en las tablas I a VI son pequeñas y se pueden tomar como errores experimentales.

### S U M M A R Y

When the methylation or ethylation of diethyl malonate, ethyl acetoacetate and ethyl cyanoacetate, a mixture of the unchanged compound, the mono methyl or ethyl and the dimethyl or diethyl was obtained, regardless of the reaction sequence of addition or the alkyl halide employed, as demonstrated by vpc.

### BIBLIOGRAFIA

1. W. J. Hickinbottom. Reactions of Organic Compounds, págs. 551-53 Longmans, Green and Co. London (1957).
2. W. B. Renfrow and A. Renfrow. *J. Am. Chem. Soc.* **68**, 1801 (1946).
3. E. E. Royals. Advanced Organic Chemistry, pág. 831. Prentice Hall Inc. New Jersey (1956).
4. Organic Synthesis, Coll. Vol. I, pág. 250. John Wiley and Sons, Inc. London (1941).
5. H. E. Zaugg, B. W. Horrom and S. Borwardt, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2895 (1960).
6. A. Brändström. *Arkiv för Kemi*, **7**, 81 (1955).
7. Metal Hydrides Incorporated. Technical Bulletin. 508-B.
8. A. I. M. Keulemans, Gas Chromatography, pág. 31. Reinhold Publishing Co. New York, 2a. Ed. (1957).