

# ESTUDIO CINETICO DE LA METANOLISIS CATALIZADA POR METOXIDO DEL ACETOACETATO DE ETILO. EVIDENCIA A FAVOR DEL MECANISMO ENOLICO PARA LAS TRANSESTERIFICACIONES DE $\beta$ -CETOESTERES ENOLIZABLES

Rodrigo Paredes<sup>1</sup> y Rogelio Ocampo<sup>2</sup>

*1 Departamento de Química, Universidad del Valle, Cali, Valle, Colombia.*

*2. Departamento de Química, Universidad de Caldas, Manizales, Caldas, Colombia.*

Keywords: Enol mechanism, Kinetics, methanolysis, transesterification.

## RESUMEN

El mecanismo enólico se propone para explicar la rápida metanólisis catalizada por metóxido del acetoacetato de etilo. El mecanismo primero envuelve la lenta abstracción por el metóxido de un hidrógeno  $\alpha$  del éster para generar el ión enolato. Este ión se equilibra rápidamente con los enoles  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CHCO}_2\text{Et}$  y  $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{C}(\text{OH})\text{OEt}$ . De estos enoles sólo el segundo es reactivo a la adición nucleofílica del metanol para formar el ión dipolar intermediario:



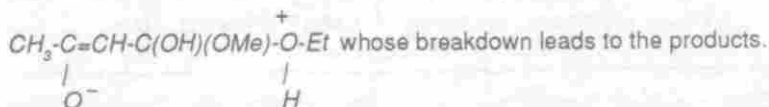
Se presenta evidencia a favor de este mecanismo el cual parece ser general para las transesterificaciones catalizadas por alcóxido de  $\beta$ -cetoesteres enolizables.

Este mecanismo también puede explicar las rápidas transesterificaciones no catalizadas de  $\beta$ -cetoesteres enolizables en contraste a las muy lentas transesterificaciones de ésteres no enolizables.

## ABSTRACT

The enol mechanism is proposed to account for the rapid methoxide catalyzed methanolysis of ethyl acetoacetate. The mechanism first involves the rate-determining abstraction of an  $\alpha$ -hydrogen of the ester by the methoxyde to generate the enolate ion. This ion rapidly equilibrates with  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CHCO}_2\text{Et}$  and  $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{C}(\text{OH})\text{OEt}$ . Of these enols, only the latter is reactive toward nucleophilic

ion. This ion rapidly equilibrates with  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CHCO}_2\text{Et}$  and  $\text{CH}_3\text{COCH}=\text{C}(\text{OH})\text{OEt}$ . Of these enols, only the latter is reactive toward nucleophilic addition of methanol to form the intermediate dipolar ion



Evidence is presented in favor of this mechanism which seems to be general for the alkoxyde catalyzed transesterification of enolizable  $\beta$ -ketoesters.

This mechanism can also explain the rapid uncatalyzed transesterification of enolizable  $\beta$ -ketoesters in opposition to the very slow transesterifications of non-enolizable esters.

## INTRODUCCION

Recientemente presentamos evidencia a favor de un nuevo mecanismo, llamado el mecanismo enólico, para la hidrólisis alcalina del acetoacetato de etilo (1). Este mecanismo explica la rápida hidrólisis alcalina observada para este éster y para otros  $\beta$ -cetoesteres enolizables tales como el malonato de dietilo.

La rápida metanólisis catalizada por metóxido de malonatos de dietilo enolizables, en oposición a la muy lenta reacción para el no-enolizable dietilmalonato de dietilo, fue observada por Johnston y colaboradores (2). Remers, Roth y Weiss observaron la fácil metanólisis, catalizada por *t*-butoxido, de otro  $\beta$ -cetoéster enolizable (3). Parece plausible que las anteriores rápidas transesterificaciones pudieran estar ocurriendo vía el mecanismo enólico. Por ello decidimos investigar la mecanística de las transesterificaciones catalizadas por alcóxido de  $\beta$ -cetoesteres enolizables.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Con el propósito de indagar la naturaleza mecanística de la reacción, decidimos estudiar la cinética de la metanólisis catalizada por metóxido del acetoacetato de etilo. Las cinéticas de la metanólisis a 60 °C de cuatro soluciones 0,759 M del éster en presencia de cantidades catalíticas de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  (tabla 1), se siguieron por cromatografía gas-líquida. Las gráficas de  $\ln[\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}]$  versus tiempo dieron líneas rectas con aproximadamente el mismo intercepto pero distintas con pendientes cuyos valores corresponden a los respectivos  $K_{\text{obs}}$  para las reacciones de pseudo-primer orden (tabla 1). El valor promedio del intercepto es 0,356 el cual corresponde a una concentración de partida del éster de 0,700 M. Esta concentración es 7,8% más baja que la concentración inicial de 0,759 M. Este porcentaje coincide con el porcentaje reportado de enol  $\text{CH}_3\text{C}(\text{OH})=\text{CHCO}_2\text{Et}$  **3** en el acetoacetato de etilo puro (4,5). Parece pues que el enol **3** presente en el éster disuelto en metanol, reaccionó muy rápidamente con el solvente para generar acetoacetato de metilo. Una vez que el enol ha reaccionado, el éster sigue reaccionando con metanol pero mucho más lentamente. En ausencia de  $\text{CH}_3\text{O}^-$ . La reacción es supremamente lenta y no se observa la desaparición inicial de 7,8% del éster.

TABLA 1

METANOLISIS DE 0,759 M CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et CATALIZADAS  
POR METOXIDO A 60°C

[CH <sub>3</sub> O <sup>-</sup> ] M	K obs (min <sup>-1</sup> )
0.0080	0.00432
0.0100	0.00513
0.0120	0.00636
0.0140	0.00708

Una gráfica de log k<sub>obs</sub> versus log [MeO] dio una línea recta con una pendiente igual a 0,91 indicando una cinética de primer orden en metóxido como se explica a continuación.

$$\text{Velocidad} = k [\text{MeO}]^a [\text{éster}]$$

Como para cada reacción la concentración de metóxido es constante se tiene que:

$$\text{Velocidad} = k_{\text{obs}} [\text{éster}]$$

$$k_{\text{obs}} = k [\text{MeO}]^a$$

$$k_{\text{obs}} = a \log [\text{MeO}]^a$$

$$\log k_{\text{obs}} = a \log [\text{MeO}] + \log k$$

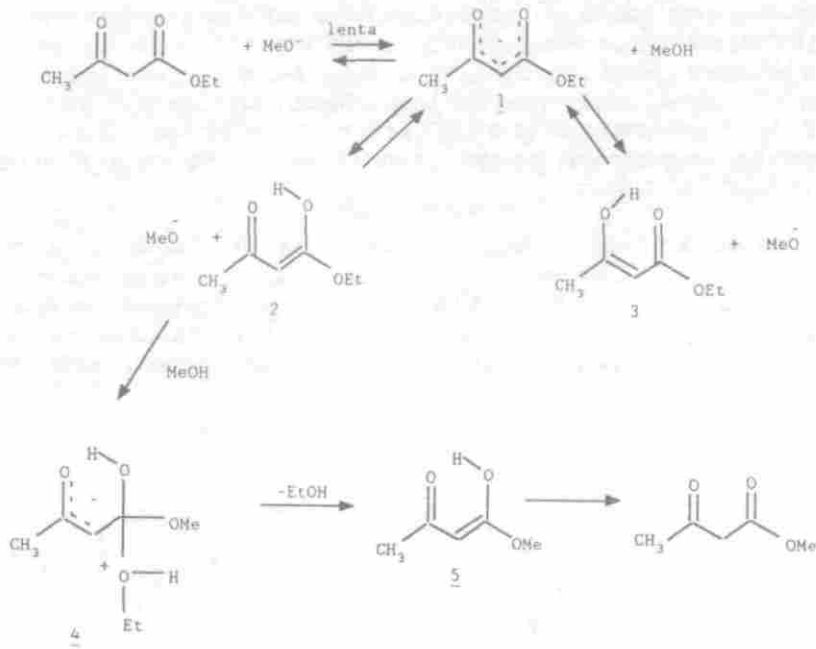
$$a = 1$$

El hecho de que en las cuatro metanólisis del acetoacetato de etilo (tabla 1) las gráficas de ln [éster] versus tiempo dieron líneas rectas, indica una cinética de primer orden en éster. Así análogamente al malonato de dietilo (2), la transesterificación del acetoacetato de etilo presenta una cinética de primer orden en metóxido y primer orden en éster.

Con el propósito de determinar los parámetros termodinámicos de activación para la reacción, se llevó a cabo la metanólisis de una solución 0.759 M de éster y 0.016 M de CH<sub>3</sub>ONa a diferentes temperaturas (6). A cada temperatura una gráfica de ln [éster] versus tiempo dio una línea recta cuya pendiente corresponde a la constante observada de velocidad de reacción de pseudo primer orden. Las constantes de velocidad de reacción de segundo orden se obtuvieron dividiendo las constantes de velocidad de reacción de pseudo primer orden por respectivas concentraciones de metóxido (tabla 2). Estos datos permitieron el cálculo de los parámetros termodinámicos de activación:

$$\Delta H^\ddagger = 13.9 \pm 0.9 \text{ Kcal/mol y } \Delta S^\ddagger = 18.5 \pm 2.8 \text{ cal/mol} \cdot ^\circ\text{K} \text{ (6).}$$

Se va ahora a explicar como todos los anteriores hechos son consistentes con el mecanismo enólico mostrado en el esquema 1. La cinética de segundo orden (primer orden en éster y primer orden en metóxido) se espera si la primera es la etapa determinante de la velocidad de reacción (esquema 1).



ESQUEMA 1

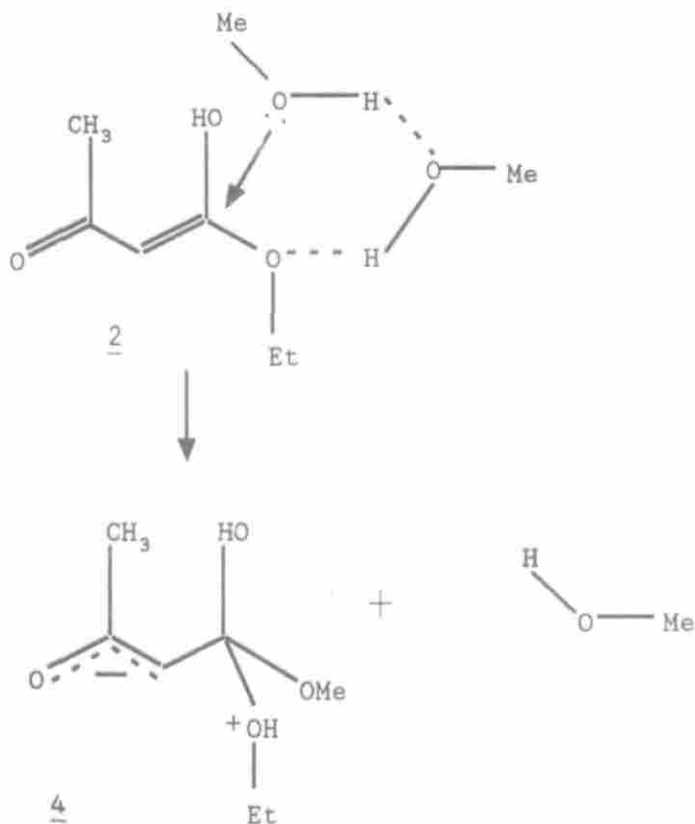
TABLA 2

METANOLISIS DE 0.759 M <chem>CH3COCH2CO2Et</chem> CATALIZADORES POR 0.016 M <chem>CH3ONa</chem> A DIFERENTES TEMPERATURAS	
Temperatura o C	K obs (L/mol-seg)
46.0	0.206
55.0	0.399
59.5	0.520
64.0	0.708

La rápida desaparición inicial de 7,8% del ester, se explica con base en la rápida tautomerización catalizada por base del enol 3 al enol 2. La siguiente conversión de 2 en 5 es una típica sustitución nucleofílica vinílica en etapas (7). La adición nucleofílica de MeOH a 2 para generar el ión dipolar intermediario 4 se visualiza ocurriendo vía un estado de transición cíclico como se detalla en el esquema 2 de una forma análoga a la adición de agua a 2 en la hidrólisis alcalina del acetoacetato de etilo (1). La desaparición inicial de 7,8% del ester, en presencia de metóxido, es tan rápida debido a que la etapa determinante de la velocidad de reacción es anterior

a las etapas involucradas en la conversión de **3** al producto (esquema 1). En ausencia de metóxido la reacción no ocurre porque la tautomerización catalizada por base de **3** a **2** no es posible. El pequeño valor de  $\Delta H^\ddagger$  es consistente con la fácil abstracción de un hidrógeno  $\alpha$  a ambos carbonilos para generar el enolato. El valor pequeño y negativo de  $\Delta S^\ddagger$  es consistente con el ordenamiento alcanzado en el estado de transición de la primera etapa en la cual los átomos de oxígeno se orientan lo más alejados entre sí cuando les sea posible para minimizar las repulsiones entre las cargas negativas parciales.

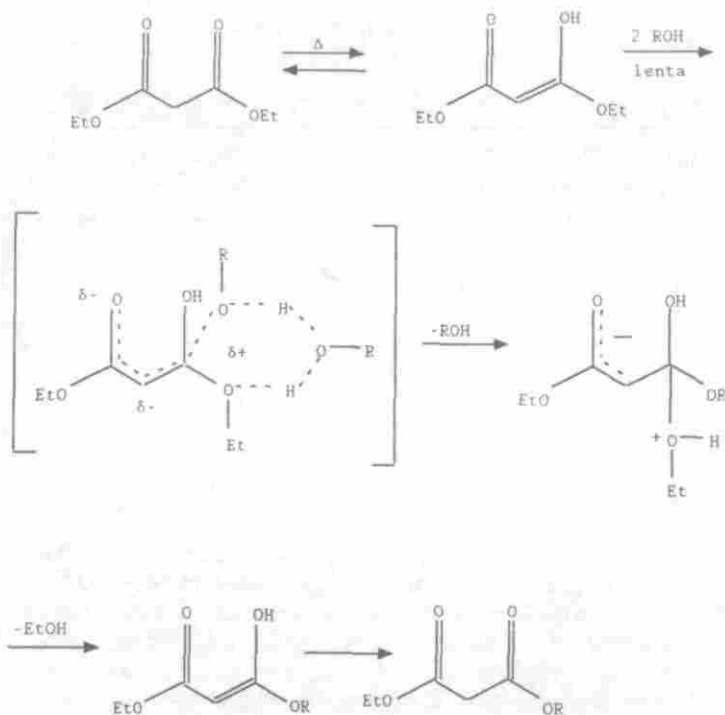
En la hidrólisis alcalina del acetoacetato de etilo la etapa determinante de velocidad de reacción es la tercera o sea la conversión del enol **2** en el ión dipolar (1). En la metanólisis catalizada por metóxido del mismo ester, la etapa determinante de velocidad de reacción es la primera (esquema 1). Esta diferencia se puede explicar con base en la mayor basicidad de  $\text{OH}^-$  sobre  $\text{CH}_3\text{O}^-$  (8) y en la mayor nucleofilicidad de solvente de  $\text{CH}_3\text{OH}$  sobre  $\text{H}_2\text{O}$  (9).



Rowland y colaboradores encontraron que la transesterificación no catalizada de malonatos de dietilo enolizables ocurre fácilmente a 150 °C mientras que los malonatos de dietilo no enolizables 6 y 7 no dan la reacción en absoluto (10).



Para las transesterificaciones no catalizadas rápidas de los malonatos de dietilo enolizables se midieron entropías de activación grandes y negativas y entalpías de activación pequeñas (10). Estas rápidas transesterificaciones se pueden explicar por el mecanismo enólico descrito en el esquema 3. De hecho un valor pequeño de  $\Delta H^\ddagger$  es característico de una reacción en la cual el rompimiento de enlaces ocurre concertadamente con la formación de enlaces y un valor grande y negativo de  $\Delta S^\ddagger$  típicamente corresponde a una reacción que ocurre vía un estado de transición cíclico (11) como aquella descrita en el esquema 3.



ESQUEMA 3

## SECCION EXPERIMENTAL

Se utilizó un cromatógrafo de gases FID/HWD PerkinElmer Sigma 300 acoplado con un registrador Perkin - Elmer Chromatographics Intelligent Terminal.

### Curva de calibración

A cada uno de siete matraces volumétricos de 10 mL se agregó las cantidades requeridas de acetoacetato de metilo (tabla 3). Luego se agregó metanol hasta la marca de 10 mL y la solución se agitó por inversión. En cada solución la concentración combinada de los ésteres fue 0.759 M.

Cada una de estas soluciones patrones se inyectó en el cromatógrafo (columna: Perkin-Elmer Carbowax 20 M, longitud 25 m, diámetro interno 0.25 mm, temperatura 130 °C). El cromatograma mostró que los alcoholes salieron primero seguidos por dos picos bien definidos correspondientes a los ésteres. El terminal se programó para medir el porcentaje de área del pico del acetoacetato de etilo en los dos picos de los ésteres. La tabla 3 muestra los resultados. Se construyó la curva de calibración graficando porcentaje de área del pico de acetoacetato de etilo versus la concentración molar del mismo éster.

TABLA 3  
CURVA DE CALIBRACION

Peso g CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Peso g CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Me	[CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et] M	% área del pico CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et
0.0586	0.8291	0.045	8.56
0.1367	0.7594	0.105	19.43
0.2395	0.6677	0.184	30.53
0.2824	0.6294	0.217	36.10
0.4854	0.4482	0.373	54.32
0.7236	0.2357	0.556	76.99
0.9201	0.0804	0.707	94.59

### Estudio cinético.

Se equipó un balón de tres bocas de 200 ml con un condensador de reflujo (con tubo de CaCl<sub>2</sub>), un termómetro y un tapón de caucho. Se introdujo 90.00 ml de una solución metanólica de CH<sub>3</sub>ONa de concentración apropiada y luego se adicionó 0.57 ml de metanol. En un tubo con tapa se introdujo 9.8776 g de CH<sub>3</sub>COCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (0.0759 mol, 9.43 ml) y se tapó el tubo. El balón y el tubo se sumergieron en un baño de temperatura constante a 60 °C durante tres horas. Para iniciar la reacción todo el éster se sacó en una jeringa y se inyectó en el balón. El balón se mantuvo en el baño y la mezcla reaccionante se homogenizó por agitación. Entonces la jeringa se lavó rápidamente con mezcla reaccionante y los lavados se inyectaron al balón. El

volumen total en el balón fue de 100 mL y por lo tanto la concentración inicial de  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  fue 0.759 M.

El procedimiento anterior se siguió para cuatro soluciones 0.759 M  $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  con concentraciones de  $\text{CH}_3\text{ONa}$  correspondientes a 0.0080, 0.0100, 0.0120 y 0.0140 M.

Para cada reacción se sacaron alícuotas cada 20 minutos durante 160 minutos. Cada alícuota se enfrió en hielo y se le agregó 0,1 M HCl gota a gota hasta neutralidad (papel tornasol). Entonces se inyectó 1.0  $\mu\text{L}$  en el cromatógrafo. Se tomó el cromatograma hasta que salieron los ésteres. Para cada cromatograma el terminal se programó para medir el porcentaje de área del pico del acetoacetato de etilo en los picos de los ésteres. Utilizando la curva de calibración estos valores se convirtieron en  $[\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}]$ .

Para cada reacción una gráfica de  $\ln[\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}]$  versus tiempo (minutos) dio una línea recta. La tabla 4 muestra los valores de intercepto y de pendiente para cada gráfica.

TABLA 4

GRAFICAS LINEALES DE $\ln [\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}]$ VERSUS TIEMPO PARA LAS METANOLISIS CATALIZADAS POR METOXIDO DE SOLUCIONES 0.759 M $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$		
$[\text{CH}_3\text{O}^-] \text{ M}$	intercepto	pendiente
0.0080	-0.349	-0.00432
0.0100	-0.365	-0.00513
0.0120	-0.354	-0.00636
0.0140	-0.355	-0.00708

El valor promedio del intercepto es -0.356

#### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo financiero de COLCIENCIAS a esta investigación.

#### REFERENCIAS

1. Paredes, R.; Rios, L.A.; Ocampo, R. *Bol. Soc. Chil. Quim.*, 1991, 36, 195.
2. Johnston, D.O.; Cottingham, A.B.; Roland, W.P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 244.
3. Remers, W.A.; Roth, R.H.; Weiss, M.J. *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 2910.
4. Gero, A. *J. Org. Chem.*, 1954, 19, 1960.
5. Kolsov, A.I.; Kheifets, G.M. *Russ. Chem. Rev.*, 1971, 40, 773.



6. Ocampo, R. Tesis de Magister, Universidad del Valle, Cali, Colombia, 1990.
7. Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 7.
8. Ballinger, R.; Long, F.A. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 795.
9. Schadt, F.L.; Bentley, T.W.; Schleyer, P.v.R. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 7667.
10. Rowland, S.P.; Percy, L.Z.; Mack, C.H.; Janssen, H.J. *J. Chem. Soc. (B)* 1968, 404.
11. Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry, Part A*; 3er ed.; Plenum press: New York, 1990; pp 195-196.