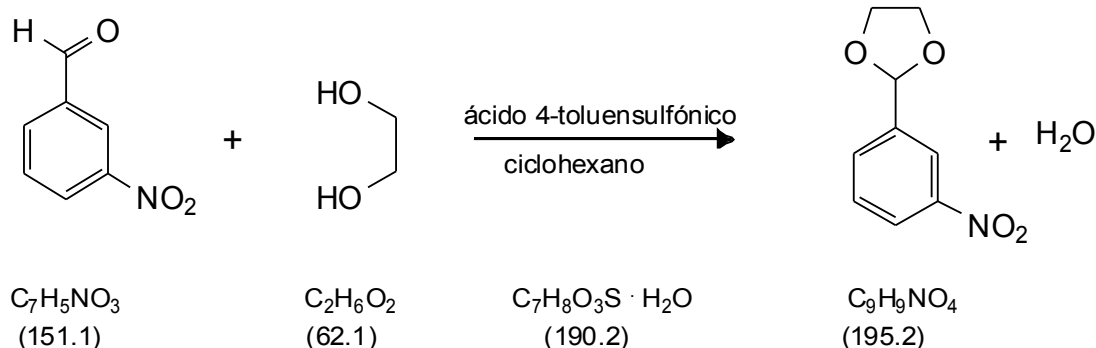


2003 Formación de acetal catalizada por ácidos de 3-nitrobenzaldehído con etanodiol al correspondiente 1,3-dioxolano



Clasificación

Tipos de reacción y clases de productos

reacción del grupo carbonilo en aldehídos, formación de acetales
 aldehído, acetal, alcohol, grupo protector, catalizador ácido

Métodos o técnicas de trabajo

eliminación de agua por destilación azeotrópica, calefacción a reflujo con extractor Soxhlet (para la escala de 10 mmol), agitación con barra de agitación magnética, evaporación con rotavapor, agitación, extracción, recristalización, filtración, calefacción con baño de aceite

Instrucciones (escala 100 mmol)

Equipo

matraz de fondo redondo de 500 mL, separador de agua, refrigerante de reflujo, agitador magnético con calefacción y barra de agitación magnética, embudo de separación, rotavapor, matraz Kitasato, embudo Büchner, desecador, baño de aceite

Productos

3-nitrobenzaldehído (pf 58 °C; producto obtenido en NOP-Nr. 1003)	15,1 g (100 mmol)
etanodiol (p eb 198 °C)	6,83 g (6,20 mL, 110 mmol)
ácido 4-toluensulfónico monohidrato (pf 103-105 °C)	190 mg (1,00 mmol)
ciclohexano (p eb 81 °C)	200 mL
<i>tert</i> -butil metil eter (p eb 55 °C)	200 mL
bisulfito sódico	unos 13 g (para 20 mL de disolución acuosa saturada de NaHSO ₃)
sulfato sódico para secar	unos 5 g

ciclohexano (p eb 81 °C) para recristalización	unos 30 mL
<i>tert</i> -butil metil eter (p eb 55 °C) para recristalización	unos 30 mL

Reacción

En un matraz seco de fondo redondo de 500 mL, equipado con barra de agitación magnética, separador de agua y refrigerante de reflujo, se disuelven 15,1 g (100 mmol) de 3-nitrobenzaldehído, 6,83 g (6,20 mL, 110 mmol) de etanodiol y 1,00 g (5,30 mmol) de ácido 4-toluensulfónico monohidrato en 200 mL de ciclohexano. La mezcla de reacción se refluje hasta que no se recoja más agua en el separador (aprox. 2-3 h).

Elaboración

La mezcla de reacción caliente se decanta a otro matraz de fondo redondo de 500 mL para separarla del sedimento aceitoso que se deposita en el fondo del matraz (unos 200 mg). El sedimento está formado predominantemente por producto, material de partida y ácido 4-toluensulfónico (espectro ¹H-NMR). El disolvente de la disolución decantada se elimina directamente en el rotavapor. Se obtiene un sólido cristalino amarillo como bruto de reacción. Rendimiento bruto: 19,7 g; pf 50-52 °C; pureza según GC 95% de acetal además de 4% de aldehído.

Para eliminar el aldehído sin reaccionar en forma de combinación bisulfítica se disuelve el producto bruto en 200 mL de *tert*-butil metil eter y se extrae una vez con 20 mL de disolución acuosa saturada de hidrogenosulfito sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, que se elimina por filtración y el disolvente se evapora en el rotavapor para dar un residuo cristalino prácticamente incoloro.

Rendimiento: 17,9 g; (91,7 mmol, 92%); pf 57 – 58 °C; pureza según GC mayor de 99%.

El producto es lo suficientemente puro para la mayoría de los usos. Si se desea una mayor pureza, puede recristalizarse de una mezcla ciclohexano/*tert*-butil metil eter en proporción 1:1 (aproximadamente 45 mL). La disolución debe dejarse estar tapada a temperatura ambiente hasta que aparezcan los cristales (puede tardar 1 a 2 días). Si se enfría rápidamente la disolución en un baño de hielo, generalmente se forma únicamente un aceite. Tras enfriar un breve periodo de tiempo en baño de hielo, se filtran los cristales y se secan hasta peso constante en un desecador a vacío.

Rendimiento: 15,9 g (81,5 mmol; 82%); pf 57 – 58 °C; cristales incoloros; pureza según GC mayor de 99% (ver analíticas).

El producto también puede recristalizarse de una cantidad muy pequeña de etanol (13 mL), sin embargo el rendimiento es mucho peor.

Comentarios

La mezcla de reacción decantada así como la disolución del extracto en *tert*-butil metil eter no deben dejarse estar durante mucho tiempo después de la evaporación del disolvente, debido a que las trazas de ácido y agua presentes pueden ocasionar la apertura del acetal. Tampoco debe calentarse la disolución durante más tiempo del necesario durante la recristalización.

El volumen de agua recogido en el separador puede ser mayor que la cantidad teórica, debido al posible contenido en agua del ácido 4-toluensulfónico y de otros productos.

Manejo de residuos**Reciclado**

El ciclohexano de la mezcla de reacción y el *tert*-butil metil eter se recogen y redestilan.

Eliminación de residuos

Resíduo	Eliminación
fase acuosa del separador	mezcla de disoluciones acuosas, libre de halógenos
fase acuosa del lavado con agitación	mezcla de disoluciones acuosas, libre de halógenos
resíduo del matraz de reacción	disolver en una pequeña cantidad de acetona, luego: disolventes orgánicos, libres de halógenos
aguas madres de la recristalización	disolventes orgánicos, libres de halógenos
sulfato sódico	resíduos sólidos, libres de mercurio

Tiempo

Aproximadamente 5 horas incluyendo la elaboración

Pausa

Después de la evaporación del ciclohexano de la disolución de la reacción

Grado de dificultad

Fácil

Instrucciones (escala 10 mmol)**Equipo**

matraz de fondo redondo de 500 mL, extractor Soxhlet de 30 mL con cartucho de extracción, refrigerante de reflujo, agitador magnético con calefacción y barra de agitación magnética, embudo de separación, rotavapor, matraz Kitasato, embudo Büchner, desecador, baño de aceite

Productos

3-nitrobenzaldehido (pf 58 °C; producto obtenido en NOP-Nr. 1003)	1,51 g (10 mmol)
etanodiol (p eb 198 °C)	683 mg (0,620 mL, 11,0 mmol)
ácido 4-toluensulfónico monohidrato (pf 103-105 °C)	19 mg (0,10 mmol)
ciclohexano (p eb 81 °C)	50 mL
<i>tert</i> -butil metil eter (p eb 55 °C)	20 mL
bisulfito sódico	unos 3 g (para 5 mL de

	disolución acuosa saturada de NaHSO ₃)
sulfato sódico para secar	aprox 1 g
ciclohexano (p eb 81 °C) para recristalización	unos 3 mL
<i>tert</i> -butil metil eter (p eb 55 °C) para recristalización	unos 3 mL

Reaction

El montaje de la reacción consiste en un matraz de fondo redondo seco de 100 mL con una barra de agitación magnética y un extractor Soxhlet de 30 mL con refrigerante de reflujo. El cartucho de extracción del Soxhlet se llena con 10 g de tamiz molecular 4 Å, a fin de eliminar el agua que se forma en la reacción. En el matraz de reacción se introducen 1,51 g (10,0 mmol) de 3-Nitrobenzaldehido y 50 mL de ciclohexano, a los que se añaden 683 mg (0,620 mL, 11,0 mmol) de etanodiol y 19 mg (0,10 mmol) de ácido 4-toluensulfónico monohidrato. La mezcla de reacción se mantiene a reflujo con agitación durante 2 horas.

Elaboración

La mezcla de reacción caliente se decanta a otro matraz de fondo redondo de 100 mL para separarla de la mínima cantidad de sedimento aceitoso. El sedimento está formado predominantemente por producto, material de partida y ácido 4-toluensulfónico (espectro ¹H-NMR). El disolvente de la disolución decantada se evapora directamente. Se obtiene un sólido cristalino amarillo como bruto de reacción.

Rendimiento bruto: 1,96 g; pf 50-52 °C; pureza según GC 95% de acetal además de 4% de aldehido.

Para eliminar el aldehido sin reaccionar en forma de combinación bisulfítica se disuelve el producto bruto en 20 mL de *tert*-butil metil eter y se extrae una vez con 5 mL de disolución acuosa saturada de hidrogenosulfito sódico. La fase orgánica se seca sobre sulfato sódico, que se elimina por filtración y el disolvente se evapora en el rotavapor para dar un residuo cristalino prácticamente incoloro. Este producto cristaliza como agujas prácticamente incoloras

Rendimiento: 1,82 g; (9,32 mmol, 93%); pf 57 – 58 °C; pureza según GC mayor de 99%.

El producto es lo suficientemente puro para la mayoría de los usos. Si se desea una mayor pureza, puede recristalizarse de una mezcla ciclohexano/*tert*-butil metil eter en proporción 1:1 (aproximadamente 4,5 mL). La disolución debe dejarse estar tapada a temperatura ambiente hasta que aparezcan los cristales (puede tardar 1 a 2 días). Si se enfría rápidamente la disolución en un baño de hielo, generalmente se forma únicamente un aceite. Tras enfriar un breve periodo de tiempo en baño de hielo, se filtran los cristales y se secan hasta peso constante en un desecador a vacío.

Rendimiento: 1,60 g (8,20 mmol; 82%); pf 57 – 58 °C; cristales escamosos brillantes; pureza según GC mayor de 99% (ver analíticas).

El producto también puede recristalizarse de una cantidad muy pequeña de etanol (cantidad 1,5 mL), sin embargo el rendimiento es mucho peor.

Comentarios

La mezcla de reacción decantada así como la disolución del extracto en *tert*-butil metil eter no deben dejarse estar durante mucho tiempo después de la evaporación del disolvente, debido a que las trazas de ácido y agua presentes pueden ocasionar la apertura del acetal. Tampoco debe calentarse la disolución durante más tiempo del necesario durante la recristalización.

Manejo de residuos**Reciclado**

El ciclohexano de la mezcla de reacción y el *tert*-butil metil eter se recogen y redestilan. El tamiz molecular puede regenerarse.

Eliminación de residuos

Resíduo	Eliminación
fase acuosa del lavado con agitación	mezcla de disoluciones acuosas, libre de halógenos
resíduo del matraz de reacción	disolver en una pequeña cantidad de acetona, luego: disolventes orgánicos, libres de halógenos
aguas madres de la recristalización	disolventes orgánicos, libres de halógenos
sulfato sódico	resíduos sólidos, libres de mercurio

Tiempo

Aproximadamente 5 horas incluyendo la elaboración

Pausa

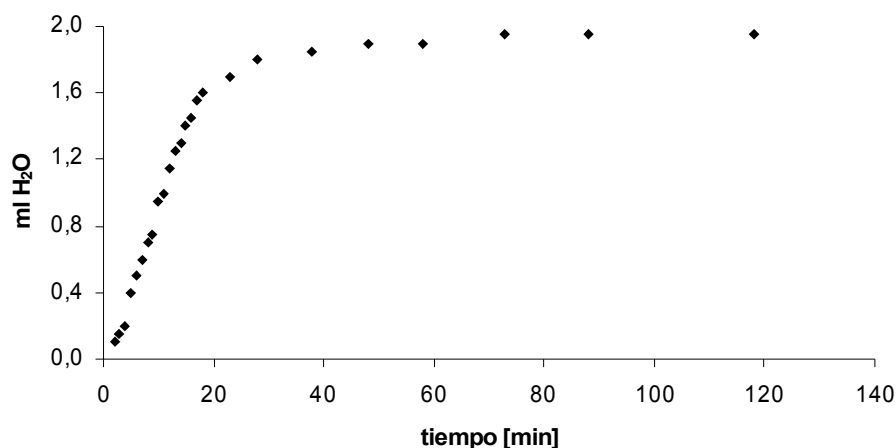
Después de la evaporación del ciclohexano de la disolución de la reacción

Grado de dificultad

Fácil

Analíticas

Monitorización de la reacción usando la cantidad recogida de agua en la reacción



Escalae: 100 mmol

Al comienzo de la reacción la fracción de agua recogida se señala como el punto 0 de la coordenada de reacción. El tiempo necesario para esta reacción varía con la velocidad de calefacción hasta la temperatura de reacción y el tiempo necesario para la destilación. prolongar el tiempo de reacción hasta 18 horas no mejora la conversión T.

Monitorización de la reacción por TLC

La monitorización por TLC no es adecuada para esta reacción, debido a la presencia de pequeñas cantidades de aldehído presentes incluso al final de la reacción. Una separación satisfactoria del aldehído y el dioxolano no se puede conseguir con los disolventes orgánicos habituales.

Monitorización de la reacción por GC

Preparación de la muestra para la reacción a escala 100 mmol:

Para monitorizar la reacción emplear un matraz de tres bocas en lugar de una sólo boca para extraer con comodidad las muestras empleando las bocas adicionales. Para generar suficientes medidas, incluso con bajas conversiones antes de que la mezcla de reacción alcance el reflujo, debe llevarse la reacción hasta el reflujo muy lentamente (en 40-50 minutos aproximadamente). La primera muestra puede tomarse tan pronto como el 3-nitrobenzaldehído se haya disuelto totalmente bajo calefacción suave.

Antes de comenzar la reacción, se introducen 2 mL de *tert*-butil metil eter en los viales de preparación proporcionados.

Para la obtención de cada una de las muestras debe hacerse lo siguiente: Hacer descender el baño de aceite. Tan pronto como cese el reflujo de la reacción, parar la agitación, esperar aproximadamente 1 minuto para que sedimenten los componentes de la mezcla de reacción no totalmente solubles. Usando una pipeta, tomar una muestra de 2 mL de la disolución a través de una de las bocas del matraz y pasarlos a uno de los viales. La disolución contenida en el vial se vuelve a coger cuidadosamente con una pipeta para redisolver cualquier compuesto recientemente precipitado, antes de volver a transferirlo al vial de muestra. Inmediatamente se enfría la muestra en un baño de hielo y se guarda en el frigorífico hasta que se lleve a cabo la medida de GC.

El matraz de reacción se calienta con agitación hasta que se tome la siguiente muestra.

Si la medida de GC no puede realizarse dentro de un intervalo de 24 horas, debe transferirse la muestra aun matraz pequeño de fondo redondo, evaporar el disolvente en un rotavapor, y luego disolver el precipitado en 4 mL de *tert*-butil metil eter justo antes de hacer la medida.

Condiciones de GC:

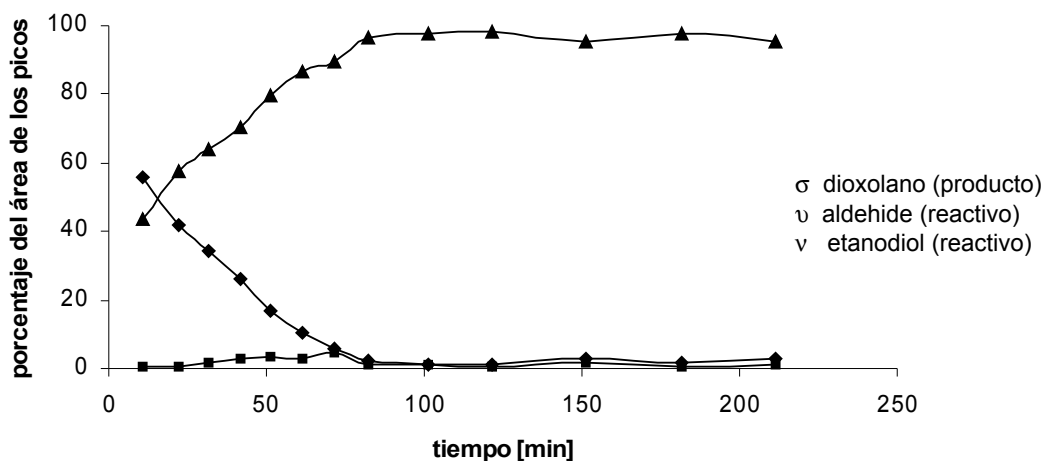
columna: Stabilwax-DA, L=30 m, d=0,32 mm, capa=0,25 µm (Restek)
inyección: inyector 250 °C, inyección partida, volumen inyectado 0,1 µL

gas portador: H₂, presión precolumna 150 kPa
 horno: 100 °C (7,5 min), 4 °C/min 150 °C (0 min), 2 °C/min 170 °C (0 min), 1 °C/min 180 °C
 detector: FID, 250 °C, H₂ 25,1 mL/min; sint. aire 392 mL/min (275 kPa); gas compensador N₂
 integración: Integrador 4290 (Separación Térmica de Productos)

El porcentaje de concentración se calculó en base al área de los picos

Tiempo de retención (min)	Producto
3,87	etanodiol (reactivo)
23,5	3-nitrobenzaldehido (reactivo)
34,0	1,3-dioxolano (producto)

Porcentaje de áreas de los picos de los compuestos en función del tiempo

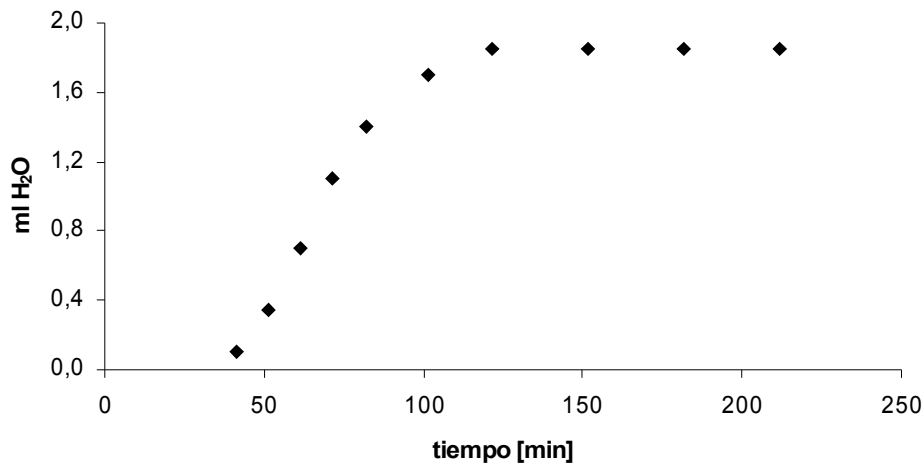


Escala: 100 mmol

La combinación de los componentes de la reacción se define como el punto 0 de la esca de tiempos.

Las curvas de concentración de los reactivos indican que el etanodiol es solamente parcialmente soluble en el disolvente ciclohexano. Solamente al aumentar la temperatura después de 40 minutos resulta evidente el aumento de la concentración en la disolución.

Representación de la separación de agua con el tiempo para la misma escala de reacción



Después de 40 minutos la disolución de la reacción se ha calentado hasta reflujó y comienza la separación de agua.

GC de los productos

Preparación de la muestra:

80 mg de producto se disuelven en 0,5 mL *tert*-butil metil eter

Condiciones de GC:

columna: Zebtron ZB-1, L=15 m, d=0,25 mm, capa=0,25 μ m (Phenomenex)

inyector inyector 250 °C, inyección partida, volumen inyectado 0,15 μ L

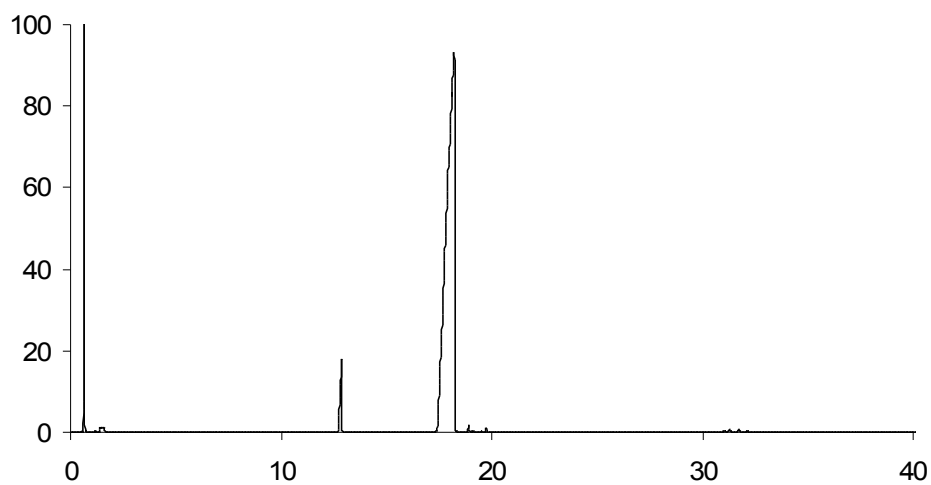
gas portador: He, presión precolumna 101 kPa

horno: 85 °C (0 min), 8 °C/min 250 °C (10 min)

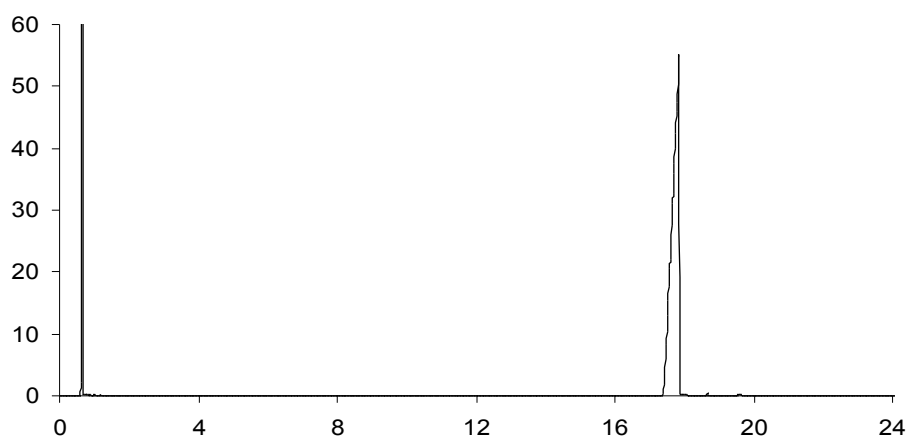
detector: FID, 250 °C, H₂ 33.9 mL/min; sinh aire 322 mL/min; gas compensador N₂, 15.0 mL/min (59 kPa)

integración: integrador 4290 (Separación Térmica de Productos)

El porcentaje de concentración se calculó en base al área de los picos

GC del producto bruto

Tiempo de retención (min)	Producto	Area del pico%
12,9	reactivo (3-nitrobenzaldehido)	4,0
18,2	producto (1,3-dioxolano)	94,7
otros	no identificado	1,3

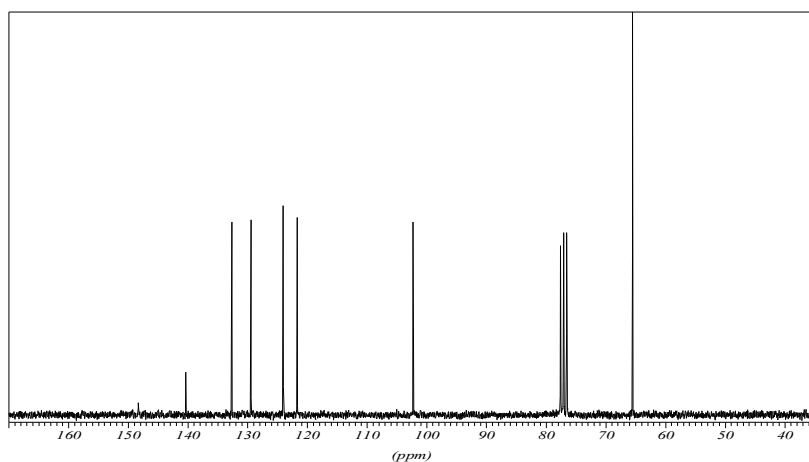
GC del producto (no recristalizado)

Tiempo de retención	Producto	Area del pico%
---------------------	----------	----------------

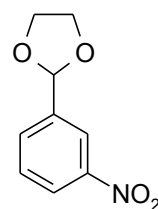
(min)		
12,9	reactivo (3-nitrobenzaldehido)	0,01
18,2	producto (1,3-dioxolano)	99,6
otros	no identificado	0,3

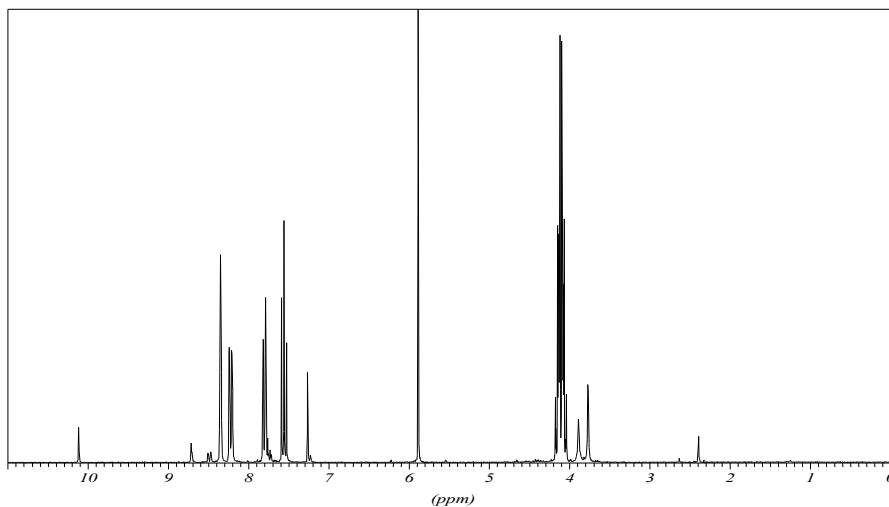
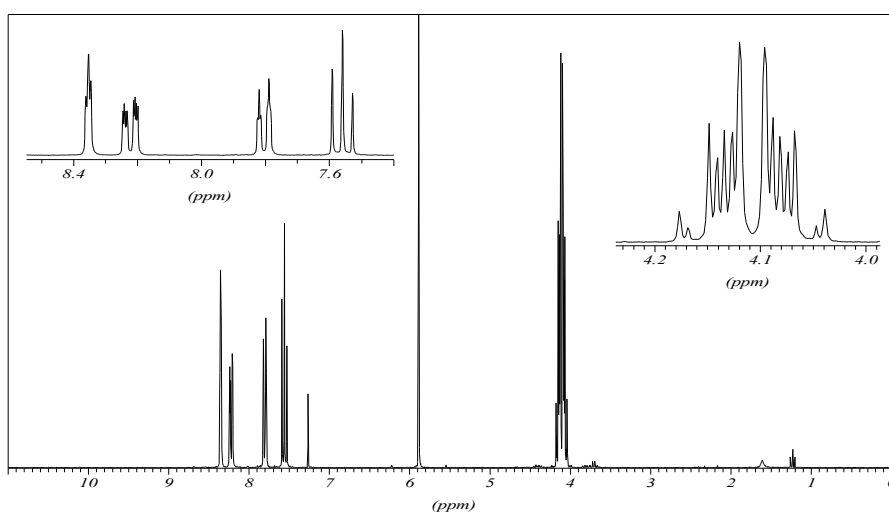
La GC del compuesto recristalizado presenta trazas solamente (< 0.1%) decontaminación.

Espectro ^{13}C NMR del producto puro (250 MHz, CDCl_3)

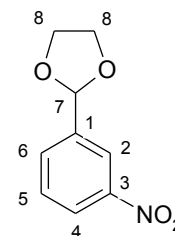


δ (ppm)	Asignación
65,5	- O - CH ₂ - CH ₂ - O -
102,3	- O - CH - O -
121,7	CH areno
124,0	CH areno
129,4	CH areno
132,7	CH areno
140,4	C - CH(dioxolano) areno
148,3	C - NO ₂ areno
76,5-77,5	disolvente



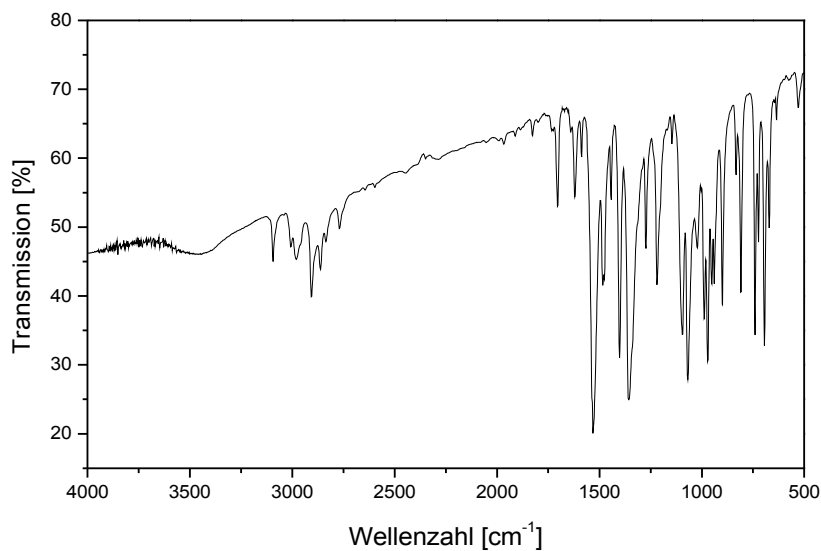
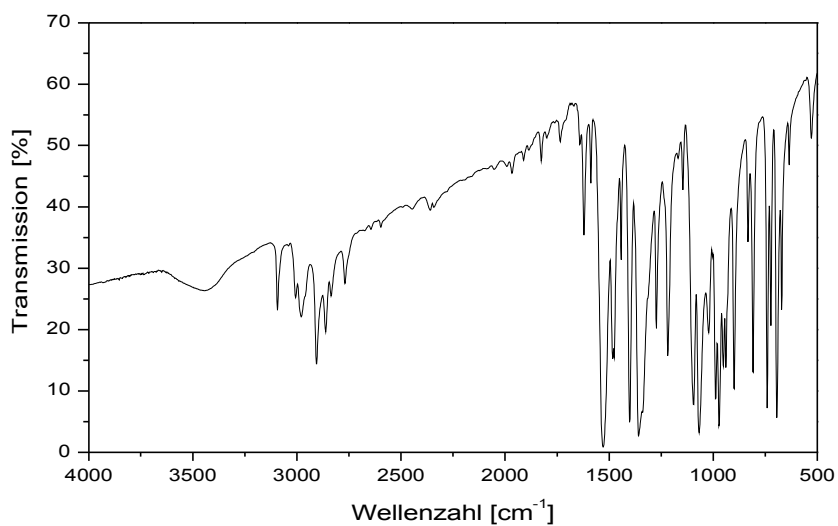
Espectro ^1H NMR del producto bruto (250 MHz, CDCl_3)**Espectro ^1H NMR del producto puro (250 MHz, CDCl_3)**

δ (ppm)	Multiplicidad	Número de H	Asignación
8,37 – 8,35	m	1	2-H
8,25 – 8,20	m	1	4-H
7,83 – 7,79	m	1	6-H
7,60 – 7,54	m	1	5-H
5,90	s	1	7-H
4,18 – 4,05	m	4	8-H
7,26			disolvente



Las señales débiles a 1,23, 1,61 y 3,7 ppm provienen del etanol de la recristalización.

En el espectro ^1H NMR del producto bruto puede verse la resonancia del protón del aldehído de partida a 10,15 ppm.

Espectro IR del producto bruto (KBr)**Espectro IR del producto puro (KBr)**

(cm ⁻¹)	Asignación
3093	tensión C – H, areno
2978, 2905, 2862	tensión C – H, alcano
2769	tensión C – H, O – CH – O
1690 (sólo en el producto bruto)	tensión C = O, aldehido
1621, 1588	tensión C = C, areno
1532, 1359	tensión N = O, asim. y sim.

En el espectro IR del producto bruto puede verse la banda de C=O a 1690 cm^{-1} del 3-nitrobenzaldehido todavía presente.

Análisis elemental de los productos antes y después de la recristalización

	% C	% H	% N
calculado	55,39	4,65	7,18
encontrado (antes de la recristalización)	55,54	4,38	7,16
	55,47	4,37	7,07
encontrado después de la recristalización)	55,45	4,38	7,09
	55,61	4,40	7,17