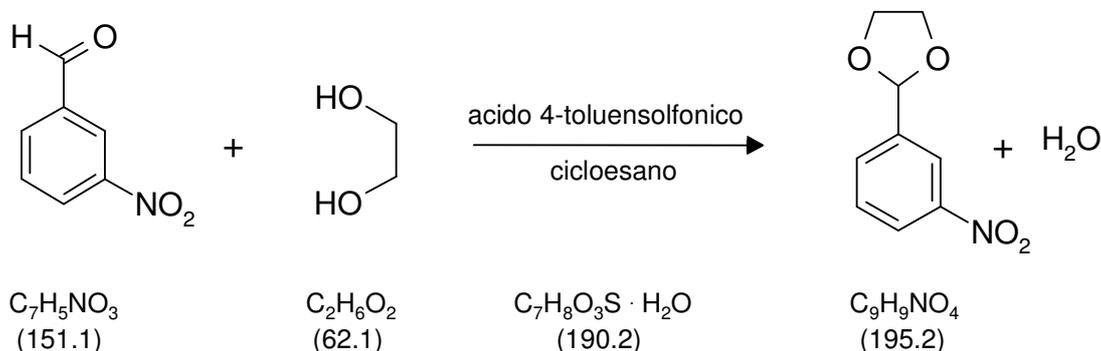


2003 Acetalizzazione della 3-nitrobenzaldeide al corrispondente 1,3-diossolano con etandiolo (glicol etilenico) via catalisi acida



• Classificazione

Tipo di reazione e classi di sostanze

Reazione del gruppo carbonile delle aldeidi, acetalizzazione;
Aldeide, acetale, alcol, gruppo protettivo, catalizzatore acido;

Tecniche usate

Disidratazione mediante distillazione azeotropica, riscaldamento sotto riflusso mediante estrattore Soxhlet (solo per scala da 10 mmol), agitazione con ancoretta magnetica, concentrazione con evaporatore rotante, estrazione con imbuto separatore, ricristallizzazione, filtrazione, bagno riscaldante ad olio;

• Istruzioni (scala dell'esperimento: 100 mmol)

Attrezzatura

Pallone da 500 mL, separatore d'acqua (trappola di Dean-Stark), condensatore a riflusso, agitatore magnetico riscaldante con ancoretta magnetica, imbuto separatore, evaporatore rotante, beuta da vuoto, imbuto da vuoto Büchner, essiccatore con essiccante, bagno ad olio;

Sostanze

3-nitrobenzaldeide (pf 58 °C; prodotto esperimento NOP-Nr. 1003)	15,1 g (100 mmol)
etandiolo (glicol etilenico, pe 198 °C)	6,83 g (6,20 mL, 110 mmol)
acido 4-toluensolfonico monoidrato (pf 103-105 °C)	190 mg (1,00 mmol)
cicloesano (pe 81 °C)	200 mL
<i>tert</i> -butil metil etere (pe 55 °C)	200 mL
bisolfito di sodio (per preparare 20 mL di soluzione di NaHSO ₃ satura)	circa 13 g
solfato di sodio per seccare	circa 5 g
cicloesano (pe 81 °C) per ricristallizzare	circa 30 mL
<i>tert</i> -butil metil etere (pe 55 °C) per ricristallizzare	circa 30 mL

Reazione

Predisporre un pallone asciutto da 500 mL e dotarlo di ancoretta magnetica, trappola di Dean-Stark e condensatore a riflusso; mettere nel recipiente di reazione 15,1 g (100 mmol) di 3-nitrobenzaldeide, 6,83 g (6,20 mL, 110 mmol) di etandiolo, 1,00 g (5,30 mmol) di acido 4-toluensolfonico monoidrato e 200 mL di cicloesano. Mantenendo il tutto sotto costante agitazione, scaldare quindi a riflusso la miscela di reazione fino a quando non cessa il passaggio d'acqua nella trappola di Dean-Stark: dovrebbero essere necessarie 2-3 ore circa.

Work up

Decantare la miscela di reazione ancora calda in un secondo pallone da 500 mL, in maniera tale da separarla dal sedimento oleoso (200 mg) presente sul fondo del recipiente di reazione: il residuo consiste principalmente di prodotto, di reagente di partenza e di acido 4-toluensolfonico (cfr. sezione sulla Caratterizzazione - spettro $^1\text{H-NMR}$). Rimuovere (nel più breve tempo possibile) tramite evaporatore rotante il solvente dalla soluzione decantata: il prodotto grezzo si presenta come solido cristallino di colore giallo.

Resa di prodotto grezzo: 19,7 g; punto di fusione: 50-52 °C; purezza secondo analisi GC: 95% acetale + 4% aldeide;

Sciogliere il prodotto grezzo in 200 mL di *tert*-butil metil etere ed estrarre la soluzione risultante con 20 mL di una soluzione satura di solfito acido di sodio (in questo modo si elimina l'aldeide non reagita come addotto con l'idrogenosolfito). Seccare la fase organica su solfato di sodio e, dopo aver eliminato l'agente essiccante tramite filtrazione, allontanare il solvente mediante evaporatore rotante fino ad ottenere un residuo cristallino incolore.

Resa: 17,9 g (91,7 mmol, 92%); punto di fusione: 57-58 °C; purezza secondo analisi GC: > 99%;

Per la maggior parte degli impieghi il prodotto risulta sufficientemente puro; se fosse, tuttavia, necessaria un'ulteriore purificazione, procedere con una ricristallizzazione da una miscela cicloesano : *tert*-butil metil etere = 1 : 1 (45 mL circa). Per ottenere un buon risultato, lasciar riposare la soluzione risultante a temperatura ambiente fino alla formazione dei cristalli del prodotto (potrebbero essere necessari anche 1 o 2 giorni): se la soluzione fosse raffreddata rapidamente, infatti, si otterrebbe solamente un olio. Dopo un breve raffreddamento in un bagno di ghiaccio, filtrare i cristalli ottenuti e seccarli in un essiccatore a pressione ridotta, fino a raggiungere un peso costante.

Resa: 15,9 g (81,5 mmol, 82%); punto di fusione: 57-58 °C; aspetto: cristalli incolori; purezza secondo analisi GC: > 99%;

Il prodotto può anche essere ricristallizzato ricorrendo ad una piccola quantità di etanolo caldo (13 mL), tuttavia la resa risulta decisamente inferiore.

Commenti

La miscela di reazione decantata, così come la soluzione di *tert*-butil metil etere risultante dall'estrazione, dovrebbe essere portata a secchezza nel minor tempo possibile, in quanto

eventuali tracce di acido o acqua potrebbero causare la rottura della funzione acetaleica. La soluzione, inoltre, non dovrebbe essere scaldata più a lungo del necessario durante la ricristallizzazione.

La massa d'acqua presente nella trappola di Dean-Stark al termine della reazione potrebbe essere superiore rispetto al valore determinabile teoricamente: questa eventualità è da attribuire alla possibile presenza di una certa quantità d'acqua (aggiuntiva) nell'acido 4-toluensolfonico monoidrato o negli altri reattivi.

Gestione dei rifiuti

Riciclo

Il cicloesano proveniente dalla miscela di reazione e il *tert*-butil metil etere evaporato vengono raccolti e distillati.

Suggerimenti per lo smaltimento dei rifiuti

Rifiuto/i	Smaltimento
Fase acquosa proveniente dal separatore d'acqua (trappola di Dean-Stark)	Miscela acquose di solventi, non contenenti alogeni
Fase acquosa di lavaggio	Miscela acquose di solventi, non contenenti alogeni
Residuo di reazione (sciolto in poco acetone)	Solventi organici, non contenenti alogeni
Acque madri di ricristallizzazione	Solventi organici, non contenenti alogeni
Solfato di sodio	Rifiuti solidi, non contenenti mercurio

Durata dell'esperimento

Approssimativamente 5 ore, work up incluso.

Quando posso interrompere l'esperimento?

Dopo aver eliminato il cicloesano dalla miscela di reazione.

Grado di difficoltà

Facile

- **Istruzioni (scala dell'esperimento: 10 mmol)**

Attrezzatura

Pallone da 100 mL, estrattore Soxhlet da 30 mL, filtro per estrazioni, condensatore a riflusso, agitatore magnetico riscaldante con ancoretta magnetica, imbuto separatore, evaporatore rotante, beuta da vuoto, imbuto da vuoto Hirsch, essiccatore con essiccante, bagno ad olio;

Sostanze

3-nitrobenzaldeide	1,51 g (10,0 mmol)
(pf 58 °C; prodotto esperimento NOP-Nr. 1003)	
etandiolo (pe 198 °C)	683 mg (0,62 mL, 11,0 mmol)
acido 4-toluensolfonico monoidrato (pf 103-105 °C)	19 mg (0,10 mmol)
cicloesano (pe 81 °C)	50 mL
setacci molecolari 4 Å	10 g
<i>tert</i> -butil metil etere (pe 55 °C)	20 mL
bisolfito di sodio	circa 3 g
(per preparare 5 mL di soluzione di NaHSO ₃ satura)	
solfo di sodio per seccare	circa 1 g
cicloesano (pe 81 °C) per ricristallizzare	circa 3 mL
<i>tert</i> -butil metil etere (pe 55 °C) per ricristallizzare	circa 3 mL

Reazione

Predisporre un pallone asciutto da 100 mL e dotarlo di ancorotta magnetica, estrattore Soxhlet (da 30 mL) e condensatore a riflusso. Riempire il filtro per estrazioni con 10 g di setacci molecolari (così da intrappolare l'acqua prodotta durante il processo), quindi mettere nel recipiente di reazione 1,51 g (10,0 mmol) di 3-nitrobenzaldeide, 683 mg (0,620 mL, 11,0 mmol) di etandiolo, 19 mg (0,10 mmol) di acido 4-toluensolfonico monoidrato e 50 mL di cicloesano. Mantenendo il tutto sotto costante agitazione, scaldare a riflusso la miscela di reazione per 2 ore.

Work up

Decantare la miscela di reazione ancora calda in un secondo pallone da 100 mL, in maniera tale da separarla dal sedimento oleoso presente sul fondo del recipiente: il residuo consiste principalmente di prodotto, di reagente di partenza e di acido 4-toluensolfonico (cfr. sezione sulla Caratterizzazione - spettro ¹H-NMR). Rimuovere (nel più breve tempo possibile) tramite evaporatore rotante il solvente dalla soluzione decantata: il prodotto grezzo si presenta come solido cristallino di colore giallo.

Resa di prodotto grezzo: 1,96 g; punto di fusione: 50-52 °C; purezza secondo analisi GC: 95% acetale + 4% aldeide;

Sciogliere il prodotto grezzo in 20 mL di *tert*-butil metil etere ed estrarre la soluzione risultante con 5 mL di una soluzione satura di solfito acido di sodio (in questo modo si elimina l'aldeide non reagita come addotto con l'idrogenosolfito). Seccare la fase organica su solfato di sodio e, dopo aver eliminato l'agente essiccante tramite filtrazione, allontanare il solvente mediante evaporatore rotante fino ad ottenere un residuo cristallino incolore (aghiforme).

Resa: 1,82 g (9,32 mmol, 93%); punto di fusione: 57-58 °C; purezza secondo analisi GC: > 99%;

Per la maggior parte degli impieghi il prodotto risulta sufficientemente puro; se fosse, tuttavia, necessaria un'ulteriore purificazione, procedere con una ricristallizzazione da una miscela cicloesano : *tert*-butil metil etere = 1 : 1 (4,5 mL circa). Per ottenere un buon risultato, coprire la soluzione risultante e lasciarla riposare a temperatura ambiente fino alla formazione dei cristalli del prodotto (potrebbero essere necessari anche 1 o 2 giorni): se la soluzione fosse raffreddata rapidamente, infatti, si otterrebbe solamente un olio. Dopo un breve raffreddamento in un bagno di ghiaccio, filtrare i cristalli ottenuti e seccarli in un essiccatore a pressione ridotta, fino a raggiungere un peso costante.

Resa: 1,60 g (8,20 mmol, 82%); punto di fusione: 57-58 °C; aspetto: cristalli lucenti e incolori; purezza secondo analisi GC: > 99%;

Il prodotto può anche essere ricristallizzato ricorrendo ad una piccola quantità di etanolo caldo (circa 1,5 mL), tuttavia la resa risulta decisamente inferiore.

Commenti

La miscela di reazione decantata, così come la soluzione di *tert*-butil metil etere risultante dall'estrazione, dovrebbe essere portata a secchezza nel minor tempo possibile, in quanto eventuali tracce di acido o acqua potrebbero causare la rottura della funzione acetaleica. La soluzione, inoltre, non dovrebbe essere scaldata più a lungo del necessario durante la ricristallizzazione.

Gestione dei rifiuti

Riciclo

Il cicloesano proveniente dalla miscela di reazione e il *tert*-butil metil etere evaporato vengono raccolti e distillati. I setacci molecolari possono essere rigenerati.

Suggerimenti per lo smaltimento dei rifiuti

Rifiuto/i	Smaltimento
Fase acquosa di lavaggio	Miscele acquose di solventi, non contenenti alogeni
Residuo di reazione (sciolto in poco acetone)	Solventi organici, non contenenti alogeni
Acque madri di ricristallizzazione	Solventi organici, non contenenti alogeni
Solfato di sodio	Rifiuti solidi, non contenenti mercurio

Durata dell'esperimento

Approssimativamente 5 ore, work up incluso.

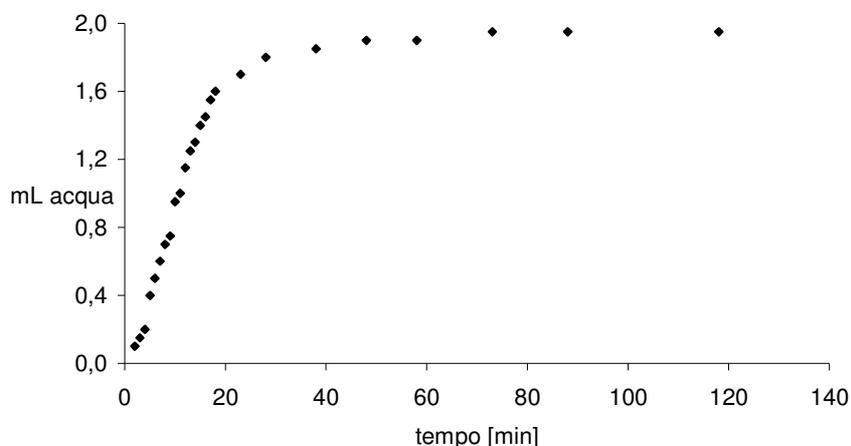
Quando posso interrompere l'esperimento?

Dopo aver eliminato il cicloesano dalla miscela di reazione.

Grado di difficoltà

Facile

- **Caratterizzazione**

Avanzamento della reazione in funzione della quantità d'acqua raccolta

Scala dell'esperimento: 100 mmol

Il punto di inizio raccolta dell'acqua viene fissato come valore 0 sull'asse delle ascisse.

Il tempo necessario per questa reazione varia in funzione della velocità di riscaldamento fino alla temperatura fissata; bisogna, inoltre, considerare il tempo necessario per la distillazione. Il prolungamento del tempo di reazione fino a 18 ore non migliora la resa.

Monitoraggio della reazione tramite TLC

La TLC non è una procedura adatta per monitorare questa reazione, in quanto anche alla fine del processo rimangono nella miscela grezza delle tracce di aldeide non reagita. Non è, inoltre, possibile separare con successo l'aldeide e il diossolano ricorrendo ai tipici solventi organici normalmente utilizzati per la TLC.

Monitoraggio della reazione tramite GC

Preparazione del campione (scala dell'esperimento: 100 mmol):

Per monitorare la reazione, è conveniente usare un pallone a 3 colli come recipiente di reazione: in questo modo è possibile prelevare i campioni da analizzare con maggiore facilità (tramite le aperture laterali). Allo scopo di registrare un numero sufficiente di misurazioni (anche all'inizio della reazione, prima che venga portata a riflusso), sarebbe necessario procedere molto lentamente nel riscaldamento (40-50 minuti circa per portare a riflusso). Il primo campione può essere prelevato durante le prime fasi del riscaldamento, quando la 3-nitrobenzaldeide si è completamente sciolta.

Prima di iniziare la reazione, è necessario versare in ciascuna delle boccette di preparazione dei campioni 2 mL di *tert*-butil metil etere.

Per prelevare i diversi campioni, utilizzare gli accorgimenti illustrati di seguito: eliminare il bagno ad olio. Una volta che la miscela non è più a riflusso, fermare l'agitatore magnetico e attendere un minuto circa, affinché i componenti non completamente solubili della miscela sedimentino. Prelevare 2 mL di soluzione con una pipetta Pasteur (attraverso una delle aperture laterali) e versare il tutto in una boccetta. Per sciogliere gli eventuali sedimenti che si potrebbero formare a questo punto, prelevare nuovamente la soluzione con la pipetta (prestando molta attenzione) e poi versare il tutto ancora nella boccetta. Raffreddare immediatamente il campione in un bagno di ghiaccio e metterlo nel freezer fino al momento della misura.

Mantenendo la miscela di reazione sotto costante agitazione, riprendere il riscaldamento del recipiente di reazione fino al prelievo del campione successivo.

Nel caso in cui non fosse possibile realizzare la misura GC entro 24 ore dal prelievo, sarebbe opportuno trasferire il campione in un piccolo pallone ed eliminare il solvente tramite evaporatore rotante. Una volta pronti a condurre l'analisi, sciogliere nuovamente il precipitato in 4 mL di *tert*-butil metil etere.

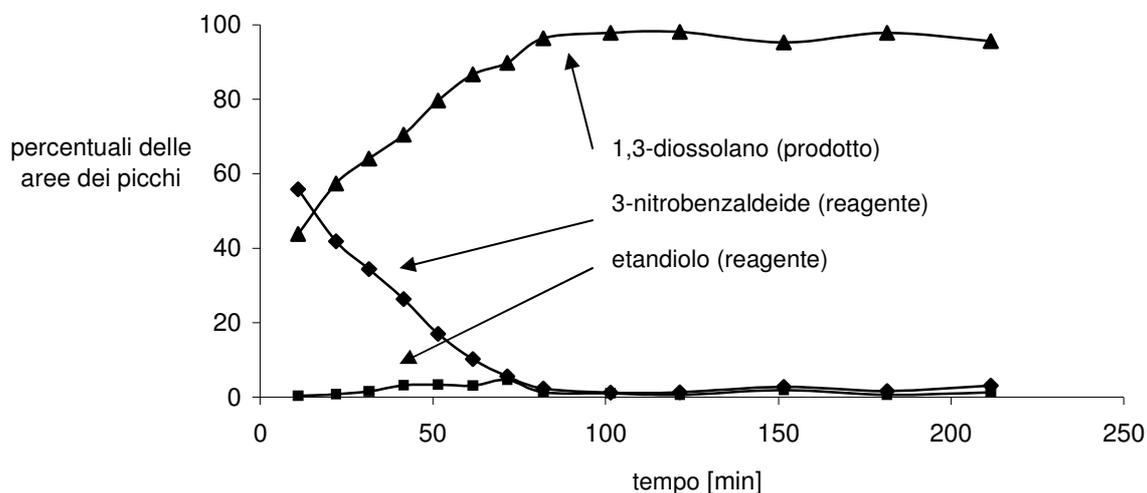
Condizioni GC:

Colonna: Stabilwax-DA (Restek); lunghezza: 30 m, diametro interno: 0,32 mm; film: 0,25 μm ;
 Iniezione: Temperatura dell'iniettore: 250 $^{\circ}\text{C}$; sistema split di iniezione; volume iniettato: 0,1 μL ;
 Gas carrier: H_2 ; pressione pre-colonna: 150 kPa;
 Forno: Temperatura iniziale: 100 $^{\circ}\text{C}$ (7,5 min);
 4 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ fino a 150 $^{\circ}\text{C}$ (0 min);
 2 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ fino a 170 $^{\circ}\text{C}$ (0 min);
 1 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$ fino a 180 $^{\circ}\text{C}$;
 Rivelatore: FID, 250 $^{\circ}\text{C}$; H_2 25,1 mL/min; aria 392 mL/min (275 kPa); gas di supporto: N_2 ;
 Integrazione: Integrator 4290 (Thermo Separation Products);

La concentrazione percentuale è stata calcolata tramite i valori delle aree dei picchi.

Tempo di ritenzione [min]	Sostanza
3.87	etandiolo (reagente)
23.5	3-nitrobenzaldeide (reagente)
34.0	1,3-diossolano (prodotto)

Percentuali delle aree dei picchi in funzione del tempo (sono riportati sia i reagenti, sia i prodotti)

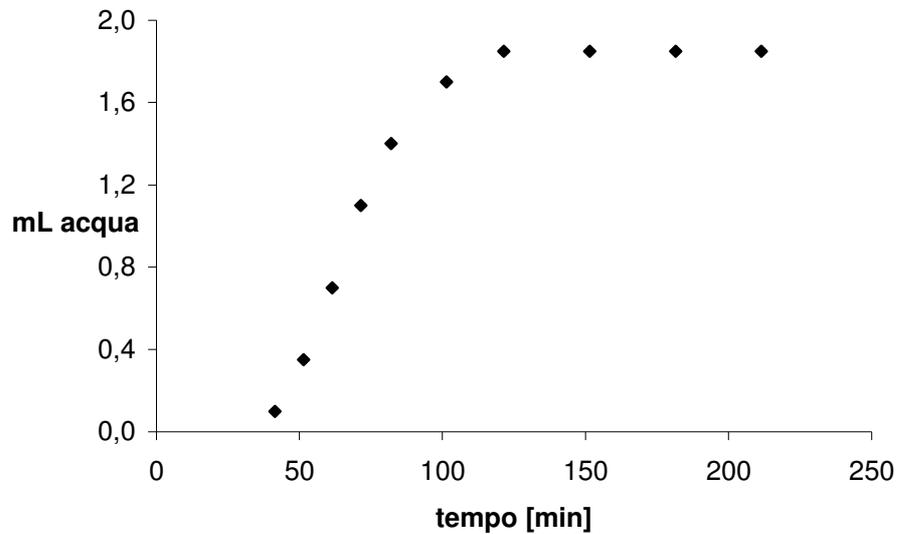


Scala dell'esperimento: 100 mmol

La miscelazione dei reagenti della reazione viene definita come punto 0 sulla scala dei tempi.

Le curve di concentrazione dei partner della reazione dimostrano che l'etandiolo è poco solubile nel solvente cicloesano. Solo con l'aumento della temperatura (dopo 40 minuti circa) si ha una modifica significativa delle concentrazioni presenti nella soluzione.

Monitoraggio della separazione dell'acqua sulla stessa scala dei tempi



Solo dopo 40 minuti di riscaldamento la miscela di reazione è portata a riflusso e inizia la separazione dell'acqua.

Analisi GC

Preparazione del campione:

Sciogliere 80 mg di sostanza in 0,5 mL di *tert*-butil metil etere;

Condizioni GC:

Colonna: Zebron ZB-1 (Phenomenex); lunghezza: 15 m; diametro interno: 0,25 mm; film: 0,25 μ m;

Iniezione: Temperatura dell'iniettore: 250 °C; sistema split di iniezione; volume iniettato: 0,15 μ L;

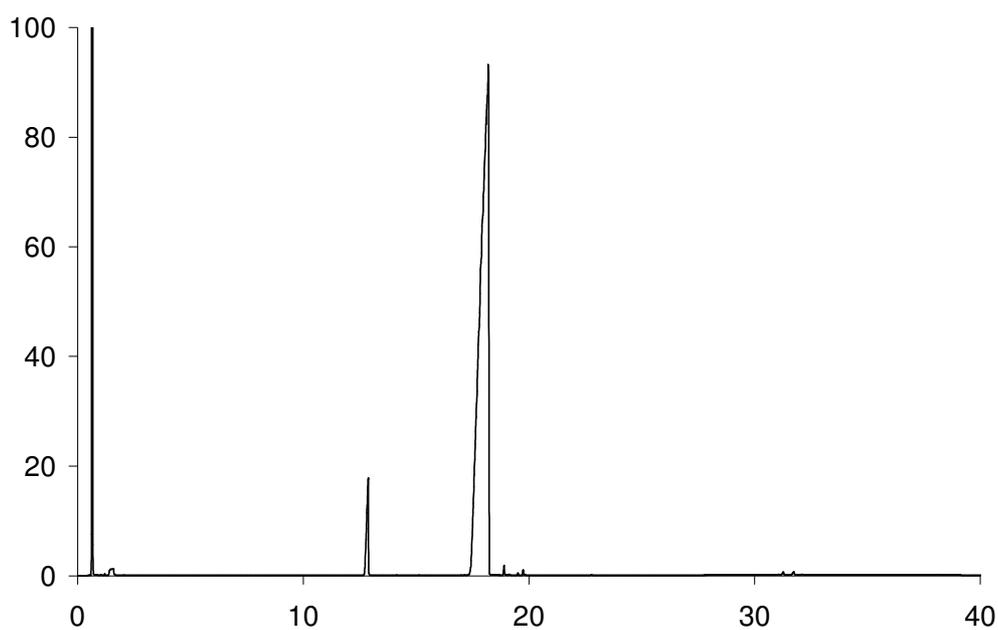
Gas carrier: He; pressione pre-colonna: 101 kPa;

Forno: Temperatura iniziale: 85 °C (0 min);
8 °C/min fino a 250 °C (10 min);

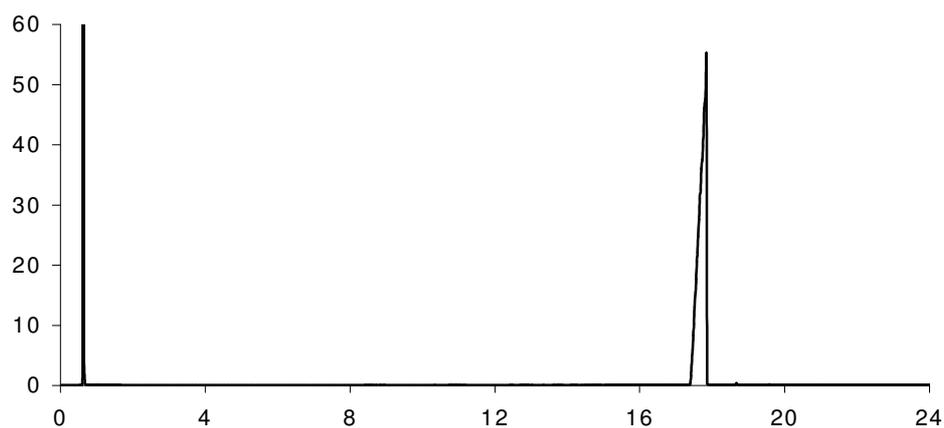
Rivelatore: FID, 250 °C; H₂ 33,9 mL/min; aria 322 mL/min; gas di supporto: N₂, 15,0 mL/min (59 kPa);

Integrazione: Integrator 4290 (Thermo Separation Products);

La concentrazione percentuale è stata calcolata tramite i valori delle aree dei picchi.

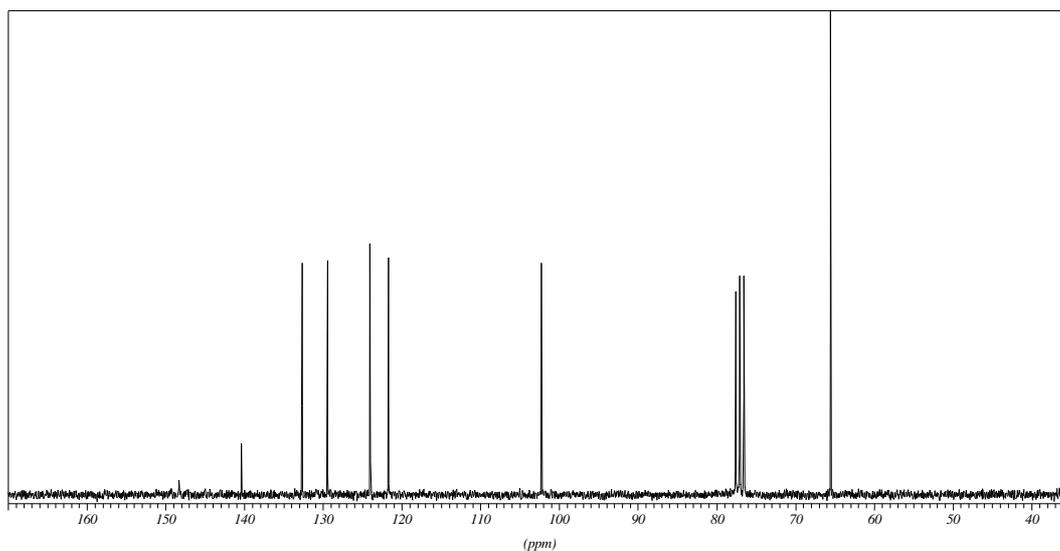
GC del prodotto grezzo

Tempo di ritenzione [min]	Sostanza	Area [%] del picco
12.9	reagente (3-nitrobenzaldeide)	4,0
18.2	prodotto (1,3-diossolano)	94,7
altri	non identificata	1,3

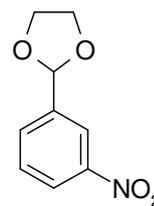
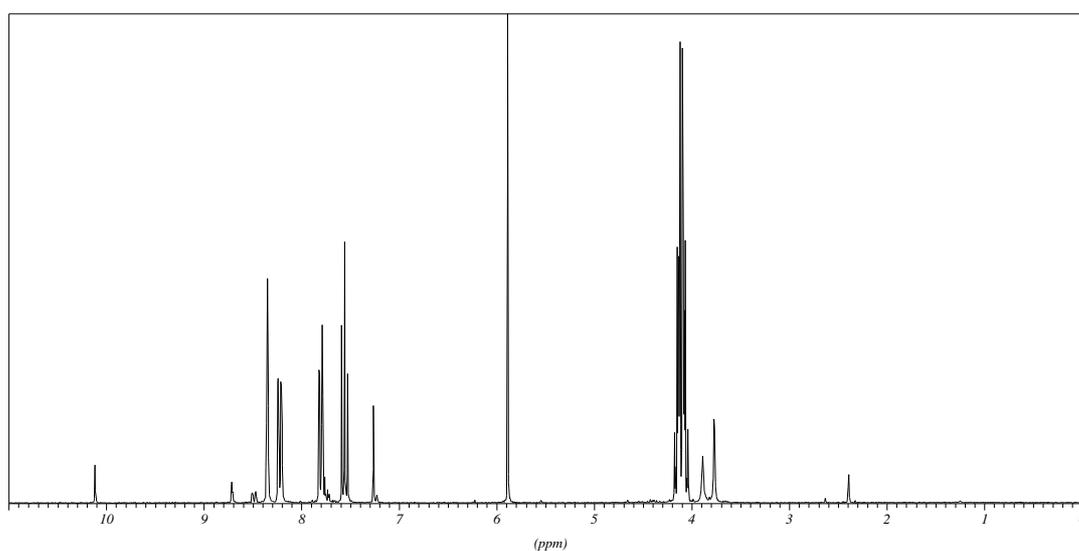
GC del prodotto (non ricristallizzato)

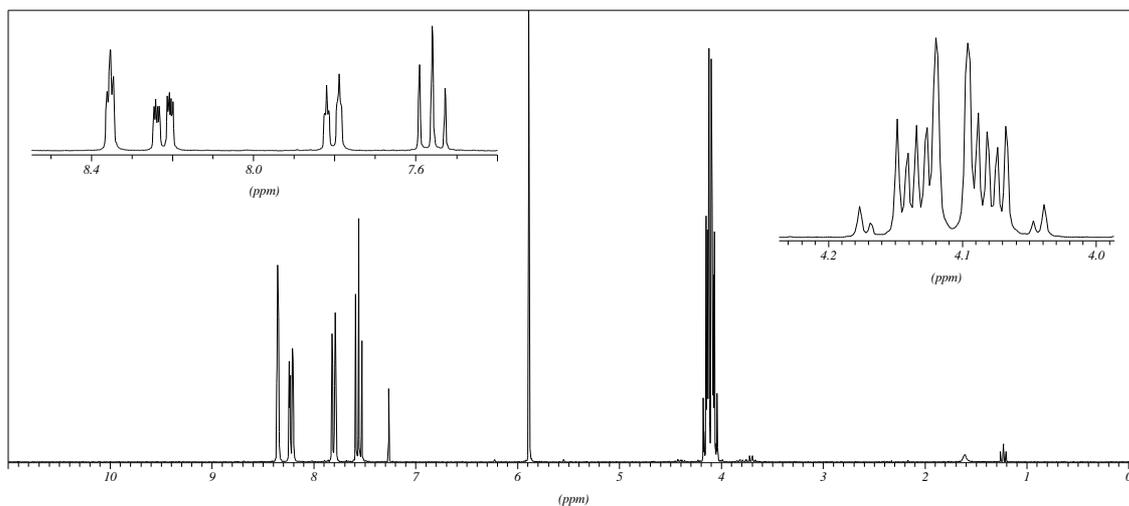
Tempo di ritenzione [min]	Sostanza	Area [%] del picco
12.9	reagente (3-nitrobenzaldeide)	0,01
18.2	prodotto (1,3-diossolano)	99,6
altri	non identificata	0,3

L'analisi GC del prodotto ricristallizzato mostra solo tracce di contaminazione (< 0,1%).

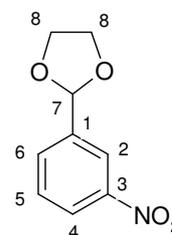
Spettro ^{13}C NMR del prodotto puro (75,5 MHz, CDCl_3)

δ [ppm]	Assegnazione
65.5	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$
102.3	$-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
121.7	CH aromatico
124.0	CH aromatico
129.4	CH aromatico
132.7	CH aromatico
140.4	C-CH(diossolano) aromatico
148.3	C- NO_2 aromatico
76.5-77.5	solvente

**Spettro ^1H NMR del prodotto grezzo (250 MHz, CDCl_3)**

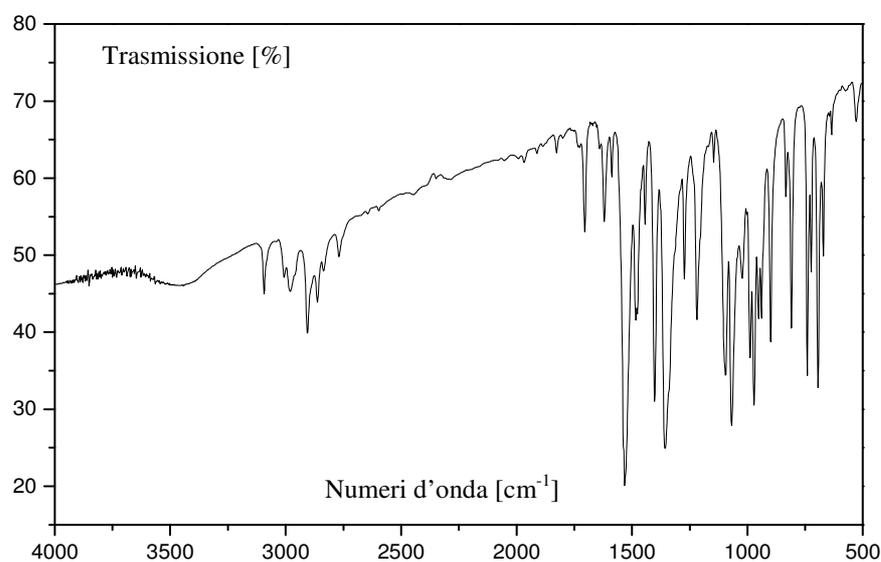
Spettro ^1H NMR del prodotto puro (250 MHz, CDCl_3)

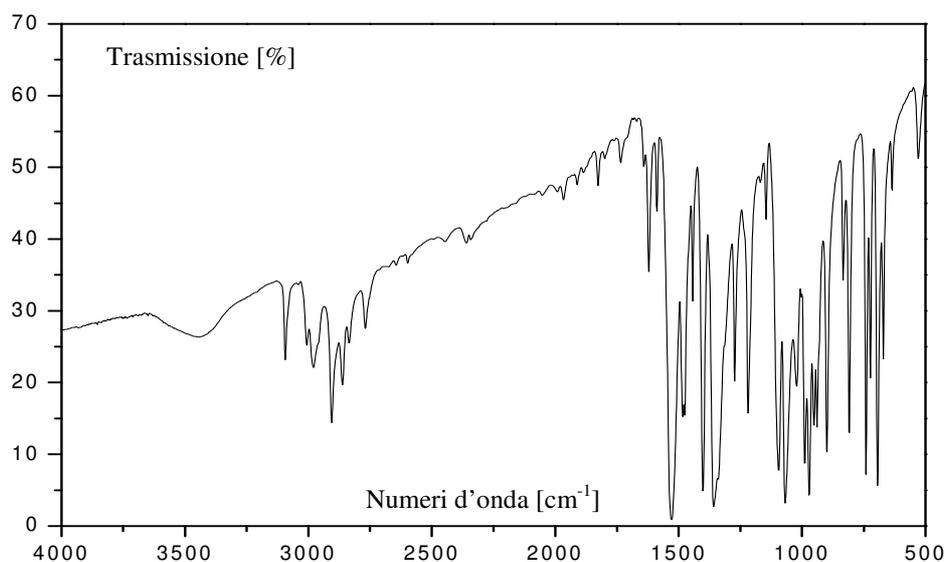
δ [ppm]	Molteplicità	Numero di H	Assegnazione
8.37 - 8.35	m	1	2-H
8.25 - 8.20	m	1	4-H
7.83 - 7.79	m	1	6-H
7.60 - 7.54	m	1	5-H
5.90	s	1	7-H
4.18 - 4.05	m	4	8-H
7.26			solvente



I segnali (deboli) a 1,23, 1,61 e 3,7 ppm sono dovuti all'etanolo utilizzato per la ricristallizzazione.

Nello spettro ^1H NMR del prodotto grezzo è possibile vedere la risonanza del protone aldeidico del materiale di partenza a 10,15 ppm.

Spettro IR del prodotto grezzo (KBr)

Spettro IR del prodotto puro (KBr)

[cm ⁻¹]	Assegnazione
3093	C-H stretching, aromatico
2978, 2905, 2862	C-H stretching, alcano
2769	C-H stretching, O-CH-O
1690 (solo nel prodotto grezzo)	C=O stretching, aldeide
1621, 1588	C=C stretching, aromatico
1532, 1359	N=O stretching simmetrico e antisimmetrico

Nello spettro IR del prodotto grezzo, è possibile vedere la banda del C=O a 1690 cm⁻¹: essa è dovuta ad una certa quantità di materiale non reagito (3-nitrobenzaldeide) ancora presente.

Analisi elementare del prodotto prima e dopo la ricristallizzazione

	% C	% H	% N
Calcolato	55.39	4.65	7.18
Sperimentale	55.54	4.38	7.16
(prima della ricristallizzazione)	55.47	4.37	7.07
Sperimentale	55.45	4.38	7.09
(dopo la ricristallizzazione)	55.61	4.40	7.17