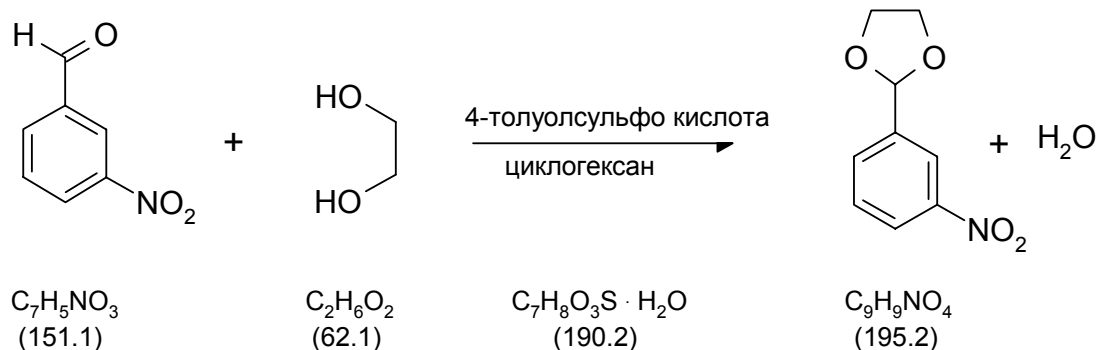


2003 Катализируемое кислотами ацетилирование 3-нитробензальдегида с этандиолом в соответствующий 1,3-диоксолан



Классификация

Типы реакций и классы веществ

Реакция карбонильной группы в альдегидах, ацетилирование

Альдегид, ацеталь, спирт, защитная группа, кислотный катализатор

Методы работы

Удаление воды азеотропной перегонкой, нагревание с кипячением с обратным холодильником с экстрактором Сокслета (для загрузки в 10 ммоль), перемешивание на магнитной мешалке, выпаривание на роторном испарителе, встряхивание, экстракция, перекристаллизация, фильтрование, нагревание на масляной бане

Методика эксперимента (размер загрузки 100 ммоль)

Оборудование

Круглодонная колба на 500 мл, водный сепаратор, обратный холодильник, магнитная мешалка с подогревом, делительная воронка, роторный испаритель, воронка Бюхнера и колба Бунзена для отсасывания, эксикатор, масляная баня.

Реактивы

3-нитробензальдегид (т.кип. 58 °С;

продукт, полученный в синтезе НОП -№ 1003)

15,1 г (100 ммоль)

этанediол (т.кип. 198 °С)

6,83 г (6,20 mL, 110 ммоль)

моногидрат 4-толуолсульфокислоты (т.пл. 103-105 °С)

190 мг (1,00 ммоль)

циклогексан (т.кип. 81 °С)

200 мл

метил-трет-бутиловый эфир (т.кип. 55 °С)

200 мл

дисульфит натрия	примерно 13 г (для приготовления 20 мл насыщенного водного раствора NaHSO_3)
Сульфат натрия (осушитель)	примерно 5 г
циклогексан (т.кип. 81 °C) для перекристаллизации	примерно 30 мл
метил-трет-бутиловый эфир (т.кип. 55 °C) для перекристаллизации	примерно 30 мл

Реакция

15.1 г (100 ммоль) 3-нитробензальдегида, 6,83 г (6.20 мл, 110 ммоль) этандиола и 1,00 г (5,30 ммоль) моногидрата 4-толуолсульфокислоты растворяют в 200 мл циклогексана в сухой круглодонной колбе на 500 мл, оснащенной магнитной мешалкой, водным сепаратором и обратным холодильником. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником до тех пор, пока вода не прекратит собираться в водном сепараторе (примерно 2-3 ч).

Выделение продуктов

Горячую реакционную смесь декантируют в другую круглодонную колбу на 500 мл, чтобы отделить ее от маслянистого осадка, который образуется на дне реакционной колбы (примерно 200 мг). Остаток состоит преимущественно из продукта, исходных материалов и 4-толуолсульфокислоты (согласно спектру ^1H -ЯМР). Растворитель из декантированного раствора удаляют на роторном испарителе. Сырой продукт остается в виде желтого кристаллического твердого вещества.

Выход сырого продукта: 19,7 г, т.пл. 50-52 °C; на основании ГЖХ анализа смесь содержит 95% ацетала и 4% альдегида.

Чтобы удалить непрореагировавший альдегид в виде аддукта с гидросульфитом, сырой продукт растворяют в 200 мл метил-трет-бутилового эфира и экстрагируют однократно при помощи 20 мл насыщенного водного раствора гидросульфита натрия. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, удаляют сульфат натрия путем фильтрации и растворитель выпаривают на роторном испарителе, получают практически бесцветный кристаллический остаток.

Выход: 17,9 г (91,7 ммоль, 92%), т.пл. 57 – 58 °C; на основании ГЖХ чистота 99%.

Продукт достаточно чистый для большинства возможных применений. Если требуется дополнительная очистка, можно провести перекристаллизацию из смеси растворителей циклогексан/метил-трет-бутиловый эфир (1:1), примерно 45 мл. Раствору нужно дать постоять накрытым при комнатной температуре до образования кристаллов (если потребуется, 1-2 дня). Если раствор быстро охладить в ледяной бане, обычно образуется только масло. После охлаждения в течение короткого времени на ледяной бане кристаллы отфильтровывают и сушат до постоянной массы в эксикаторе при пониженном давлении.

Выход: 15,9 г (81,5 ммоль, 82%); т.пл. 57 – 58 °С; бесцветные кристаллы; чистота на основании ГЖХ анализа составляет более 99% (см. раздел Анализ).

Продукт можно также перекристаллизовать из очень маленького количества этанола (13 мл), однако с гораздо худшим выходом.

Примечания

Декантированной реакционной смеси, а также экстрагированному раствору в метил-трет-бутиловом эфире не следует давать стоять слишком долго перед выпариванием растворителя, поскольку следы кислоты и воды, присутствующие в смеси, могут вызвать разрушение ацеталя. Кроме того, при перекристаллизации не следует нагревать раствор дольше, чем это необходимо.

Собранный в сепараторе объем воды может превышать теоретическое количество, поскольку 4-толуолсульфокислота и другие вещества содержат некоторое количество воды.

Организация сбора и удаления отходов

Повторное использование

Циклогексан из реакционной смеси и метил-трет-бутиловый эфир собирают и перегоняют повторно.

Утилизация отходов

Отход	Тип емкости для слива
Водная фаза из сепаратора	Смеси растворителя с водой, не содержащие галогенов
Водная фаза после перемешивания	Смеси растворителя с водой, не содержащие галогенов
Остаток из реактора	Растворить в небольшом количестве ацетона, затем утилизировать как органические растворители, не содержащие галогенов
Маточная жидкость при перекристаллизации	органические растворители, не содержащие галогенов
Сульфат натрия	Твердый отход, не содержащий ртути

Время

Примерно 5 ч, включая выделение продукта

Перерыв

После выпаривания циклогексана из реакционной смеси

Степень сложности

Легкая

Методика (размер загрузки 10 ммоль)**Оборудование**

Круглодонная колба на 100 мл, экстрактор Сокслета на 30 мл с экстракционным рукавом, обратный холодильник, магнитная мешалка с подогревом, делительная воронка, роторный испаритель, колба Бунзена, воронка Бюхнера, эксикатор, масляная баня.

Реактивы

3-нитробензальдегид (т.кип. 58 °С; продукт, полученный в синтезе	НОП -№ 1003	1,51 г (10,0 ммоль)
этандиол (т.кип. 198 °С)		683 мг (0,620 mL, 11,0 ммоль)
моногидрат 4-толуолсульфокислоты (т.пл. 103-105 °С)		19 мг (0,10 ммоль)
циклогексан (т.кип. 81 °С)		50 мл
Молекулярное сито 4 Å		10 г
метил-трет-бутиловый эфир (т.кип. 55 °С)		20 мл
дисульфит натрия		примерно 3 г (для приготовления 5 мл насыщенного водного раствора NaHSO ₃)
Сульфат натрия (осушитель)		примерно 1 г
циклогексан (т.кип. 81 °С) для перекристаллизации		примерно 3 мл
метил-трет-бутиловый эфир (т.кип. 55 °С) для перекристаллизации		примерно 3 мл

Реакция

Прибор состоит из сухой круглодонной колбы на 100 мл, оснащенной магнитной мешалкой и прибором для экстракции на 30 мл с обратным холодильником. Экстракционный рукав в экстракторе Сокслета наполнен 10 г молекулярного сита 4 Å с целью улавливания образующейся по реакции воды. 1,51 г (10,0 ммоль) 3-нитробензальдегида и 50 мл циклогексана помещают в реакционную колбу, к смеси прибавляют 683 мг (0,620 мл, 11,0 ммоль) этандиола и 19 мг (0,10 ммоль) моногидрата 4-толуолсульфокислоты. Реакционную смесь перемешивают с обратным холодильником в течение 2 ч.

Выделение продукта

Горячую реакционную смесь декантируют с минимального количества маслянистого осадка в круглодонную колбу на 100 мл. Остаток состоит преимущественно из продукта, исходного материала и 4-толуолсульфокислоты (на основании спектра ¹H-

ЯМР). Растворитель испаряют из декантированного раствора. Остается желтое кристаллическое вещество, представляющее собой сырой продукт.

Выход сырого продукта: 1,96 г; т.пл 50-52 °С; состав на основании ГЖХ анализа: 95% ацеталя, 4% альдегида.

Чтобы удалить непрореагировавший альдегид в виде аддукта с гиросульфитом, сырой продукт растворяют в 20 мл метил-трет-бутилового эфира и экстрагируют однократно при помощи 5 мл насыщенного водного раствора гидросульфита натрия. Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия, удаляют сульфат натрия путем фильтрования и растворитель выпаривают на роторном испарителе, получают практически бесцветный кристаллический остаток. Продукт кристаллизуется в виде практически бесцветных кристаллов.

Выход: 1,82 г (9,32 ммоль, 93%), т.пл. 57 – 58 °С; на основании ГЖХ чистота 99%.

Продукт достаточно чистый для большинства возможных применений. Если требуется дополнительная очистка, можно провести перекристаллизацию из смеси растворителей циклогексан/метил-трет-бутиловый эфир (1:1), примерно 4,5 мл. Раствору нужно дать постоять накрытым при комнатной температуре до образования кристаллов (если потребуется, 1-2 дня). Если раствор быстро охладить в ледяной бане, обычно образуется только масло. После охлаждения в течение короткого времени на ледяной бане кристаллы отфильтровывают и сушат до постоянной массы в эксикаторе при пониженном давлении.

Выход: 1,60 г (8,20 ммоль, 82%); т.пл. 57 – 58 °С; бесцветные, блестящие кристаллические частички; чистота на основании ГЖХ анализа составляет более 99% (см. раздел Анализ).

Продукт можно также перекристаллизовать из очень маленького количества этанола (1,5 мл), однако с гораздо худшим выходом.

Примечания

Декантированной реакционной смеси, а также экстрагированному раствору в метил-трет-бутиловом эфире не следует давать стоять слишком долго перед выпариванием растворителя, поскольку следы кислоты и воды, присутствующие в смеси, могут вызвать разрушение ацеталя. Кроме того, при перекристаллизации не следует нагревать раствор дольше, чем это необходимо.

Организация сбора и удаления отходов**Повторное использование**

Циклогексан из реакционной смеси и метил-трет-бутиловый эфир собирают и перегоняют повторно. Молекулярное сито можно регенерировать.

Утилизация отходов

Отход	Тип емкости для слива
Водная фаза из сепаратора	Смеси растворителя с водой, не содержащие галогенов
Водная фаза после перемешивания	Смеси растворителя с водой, не содержащие галогенов
Остаток из реактора	Растворить в небольшом количестве ацетона, затем утилизировать как органические растворители, не содержащие галогенов
Маточная жидкость при перекристаллизации	органические растворители, не содержащие галогенов
Сульфат натрия	Твердый отход, не содержащий ртути

Время

Примерно 5 ч, включая выделение продукта

Перерыв

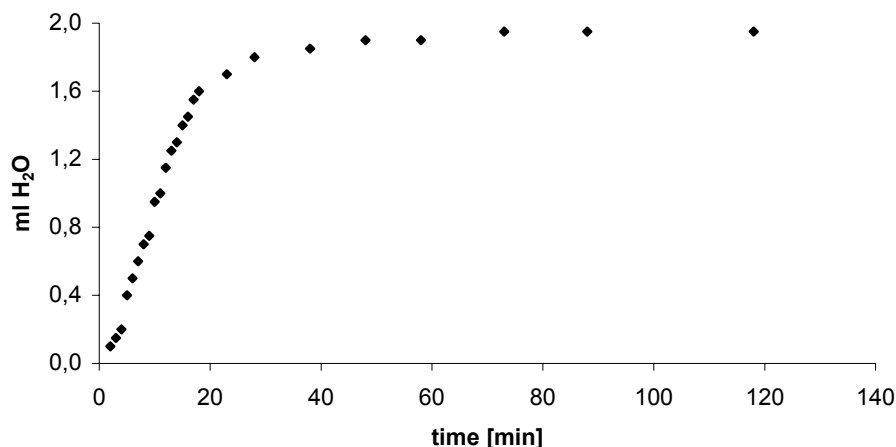
После выпаривания циклогексана из реакционной смеси

Степень сложности

Легкая

Анализ продуктов

Мониторинг реакции на основании количества собранной воды, выделяющейся при реакции



Размер загрузки: 100 ммоль

Начало сбора выделяющейся воды установлено как точка 0 координат реакции

Время, необходимое для этой реакции, меняется в зависимости от скорости нагрева реакции до температуры реакции, и времени, необходимого для перегонки. Увеличение времени реакции до 18 ч не приводит к повышению выхода.

Мониторинг реакции на основании тонкослойной хроматографии

Данный вид мониторинга не пригоден для этой реакции, поскольку даже в конце реакции в реакционной смеси остаются небольшие количества альдегида. Удовлетворительного разделения альдегида и диоксолана не удается достичь с использованием обычных органических растворителей.

Мониторинг реакции на основании ГЖХ

Приготовление образца для масштаба реакции 100 ммоль:

Для мониторинга реакции используют в качестве реакционного сосуда трехгорлую колбу вместо одnogорлой, чтобы было удобно отбирать пробы через дополнительные отверстия в колбе. Чтобы иметь возможность провести точные измерения даже при невысоком превращении, смесь доводят до кипения очень медленно (примерно за 40-50 мин). Первую пробу можно отбирать тогда, когда 3-нитробензальдегид полностью растворится при медленном нагревании.

Перед запуском реакции, 2 мл метил-трет-бутилового эфира наливают в подготовительные сосуды.

Отбор проб производят следующим образом: масляную баню сдвигают вниз. Как только раствор перестает кипеть, мешалку останавливают, и ждут примерно 1 мин до тех пор, пока не полностью растворимые компоненты реакционной смеси осядут. С помощью пипетки отбирают 2 мл пробы раствора через одно из отверстий колбы, и помещают в сосуд для пробы. Раствор, содержащийся в сосуде для пробы, снова аккуратно набирают пипеткой, чтобы растворить любой образовавшийся в процессе отбора пробы осадок, а затем снова выливают в сосуд для пробы. Образец немедленно охлаждают на ледяной бане и помещают в холодильник до проведения ГЖХ анализа.

Реакционную колбу снова нагревают при перемешивании до отбора следующего образца.

Если условия не позволяют провести ГЖХ анализ в течение 24 часов, нужно перенести образец в маленькую круглодонную колбу, испарить растворитель на роторном испарителе, а перед анализом растворить осадок в 4 мл метил-трет-бутилового эфира.

Условия ГЖХ:

колонка: Stabilwax-DA, L=30 м, d=0.32 мм, толщина пленки=0.25 мкм (Restek)

ввод: инжектор 250 °C, ввод с делением потока, вводимый объем 0.1 мкл

Газ-носитель: H₂, давление перед колонкой 150 кПа

печь: 100 °C (7.5 мин), 4 °C/мин 150 °C (0 мин), 2 °C/ мин 170 °C (0 мин), 1 °C/ мин 180 °C

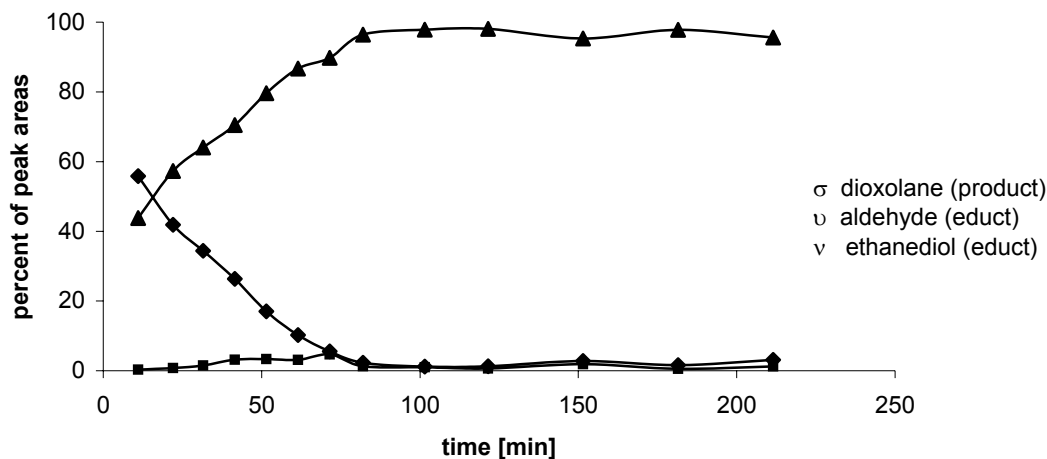
детектор: ДИП, 250 °C, H₂ 25.1 мл/ мин; воздух из баллона 392 мл/ мин (275 кПа); составляющий газ N₂

интегрирование: Интегратор 4290 (Thermo Separation Products)

Процентные концентрации рассчитывали по площадям пиков

Время удерживания (мин)	Вещество
3.87	Этандиол (выдел.)
23.5	3-нитробензальдегид (выдел.)
34.0	1,3-диоксолан (продукт)

Зависимость площадей пиков реагентов от времени

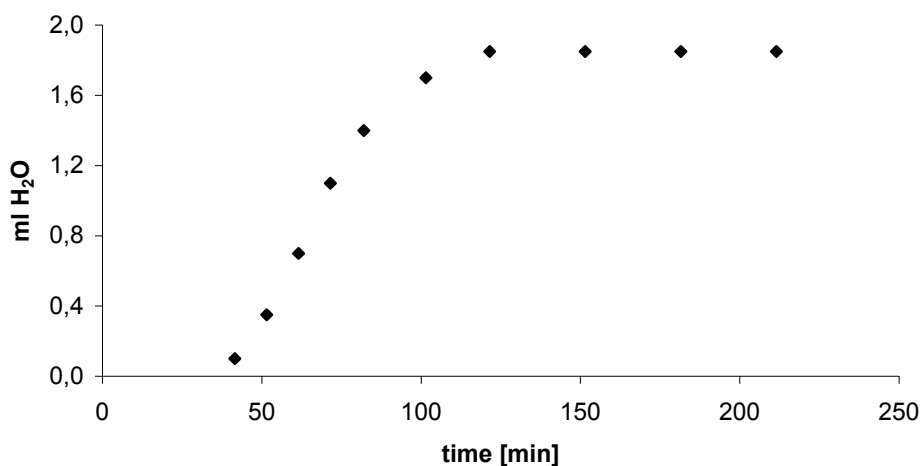


Размер загрузки 100 ммоль

Соединение реагентов определено как нулевая точка на шкале времени.

Кривые концентрации реагентов показывают, что этандиол малорастворим в циклогексане. Только повышение температуры после 40 мин приводит к заметному увеличению его концентрации в растворе.

Выделение воды в зависимости от времени реакции



После 40 минут реакционная смесь нагревается до кипения и начинается отделение воды.

ГЖХ продуктов

Подготовка пробы:

80 мг вещества растворяют в 0,5 мл метил-трет-бутилового эфира.

Условия ГЖХ:

колонка: Zebron ZB-1, L=15 м, d=0.25 мм, толщина пленки=0.25 мкм (Phenomenex)

ввод: инжектор 250 °C, ввод с разделением потока, вводимый объем 0.15 мкл

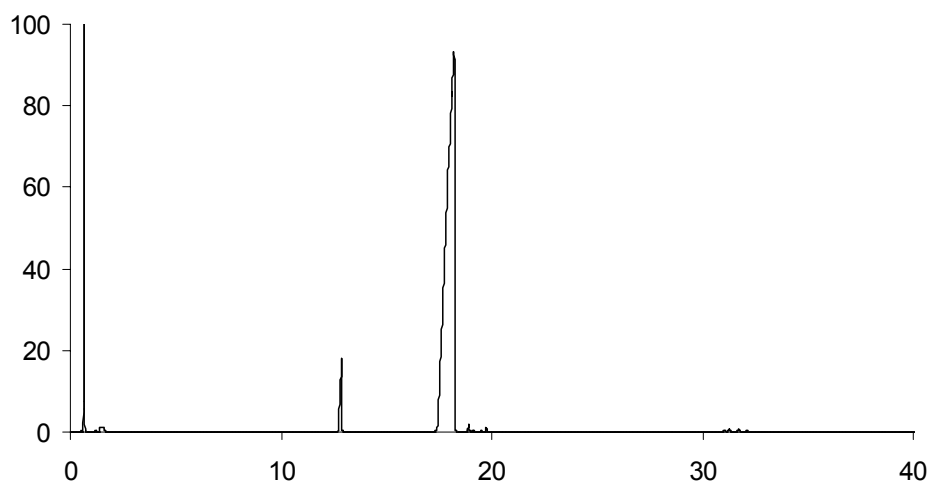
Газ-носитель: He, давление перед колонкой 101 кПа

печь: 85 °C (0 мин), 8 °C/ мин 250 °C (10 мин)

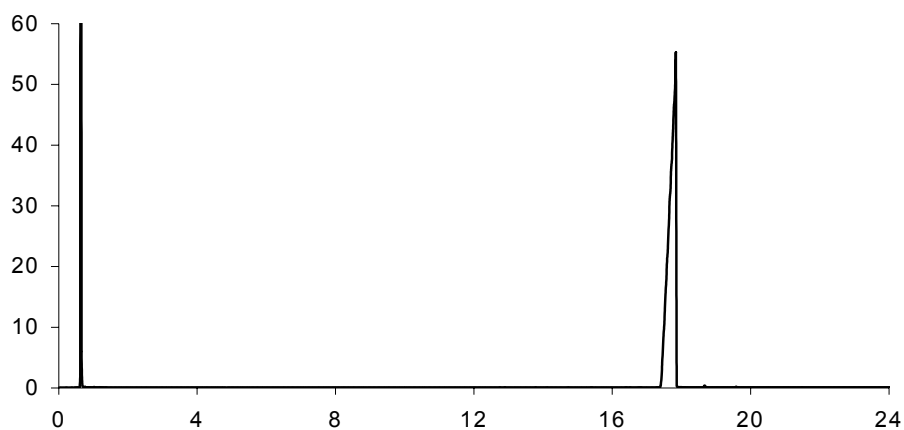
детектор: ДИП, 250 °C, H₂ 33.9 мл/ мин; воздух из баллона 322 мл/ мин; разбавитель N₂, 15.0 мл/ мин (59 кПа)

интегрирование: Интегратор 4290 (Thermo Separation Products)

Процентную концентрацию рассчитывали по площадям пиков.

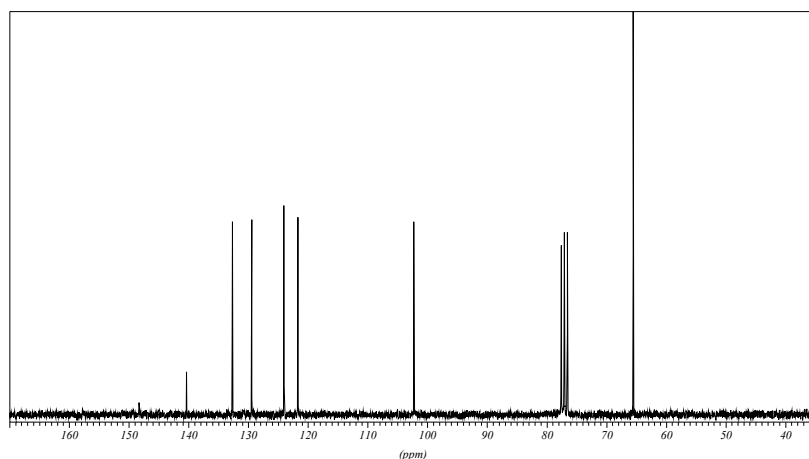
ГЖХ сырого продукта

Время удерживания (мин)	Вещество	Площадь пика %
12,9	3-нитробензальдегид	4,0
18,2	продукт (1,3-диоксолан)	94,7
другие	Не идентифицированы	1,3

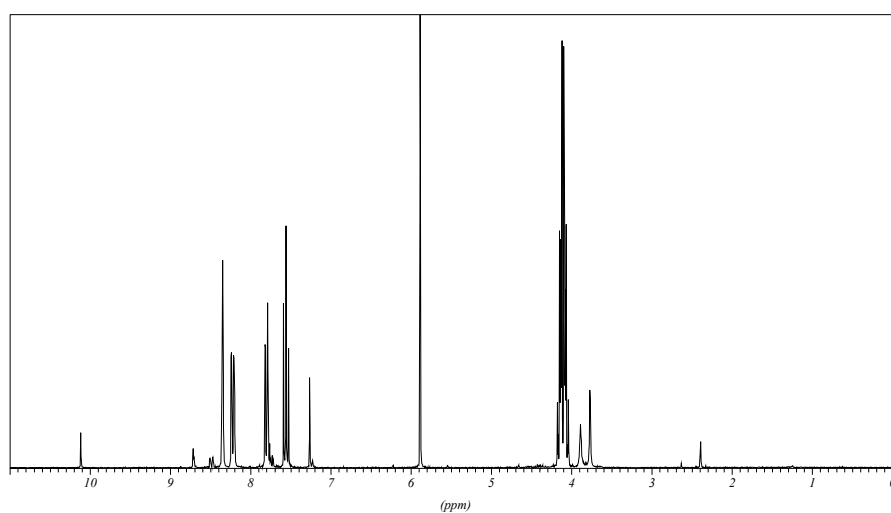
ГЖХ продукта (до перекристаллизации)

Время удерживания (мин)	Вещество	Площадь пика %
12,9	3-нитробензальдегид	0,01
18,2	продукт (1,3-диоксолан)	99,6
другие	Не идентифицированы	0,3

В хроматограмме перекристаллизованного продукта присутствуют только следовые количества загрязнений ($< 0.1\%$).

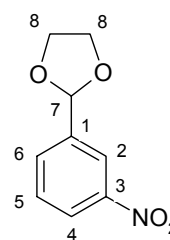
^{13}C ЯМР спектр очищенного продукта (250 МГц, CDCl_3)

δ (ppm)	Отнесение
65,5	$-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$
102,3	$-\text{O}-\text{CH}-\text{O}-$
121,7	CH арен
124,0	CH арен
129,4	CH арен
132,7	CH арен
140,4	C – CH(диоксолан) арен
148,3	C – NO_2 арен
76,5-77,5	растворитель

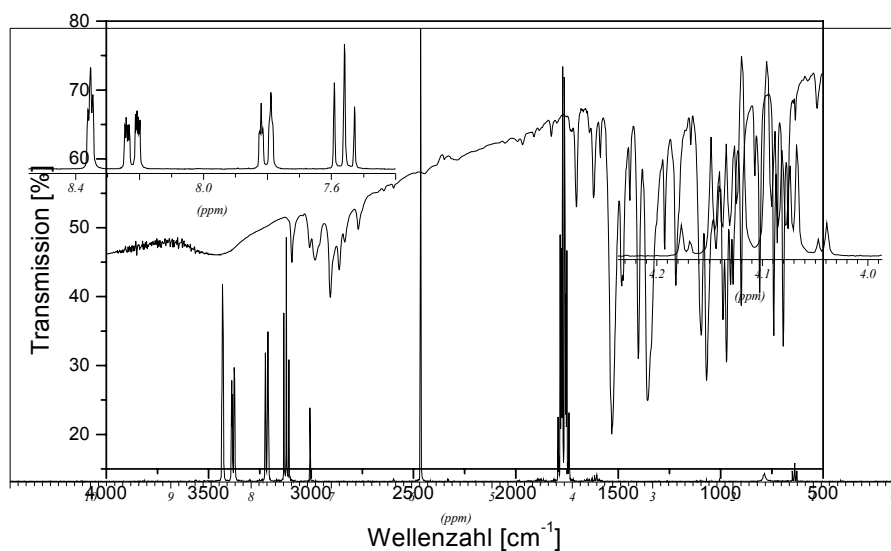
 ^1H ЯМР спектр сырого продукта (250 МГц, CDCl_3)

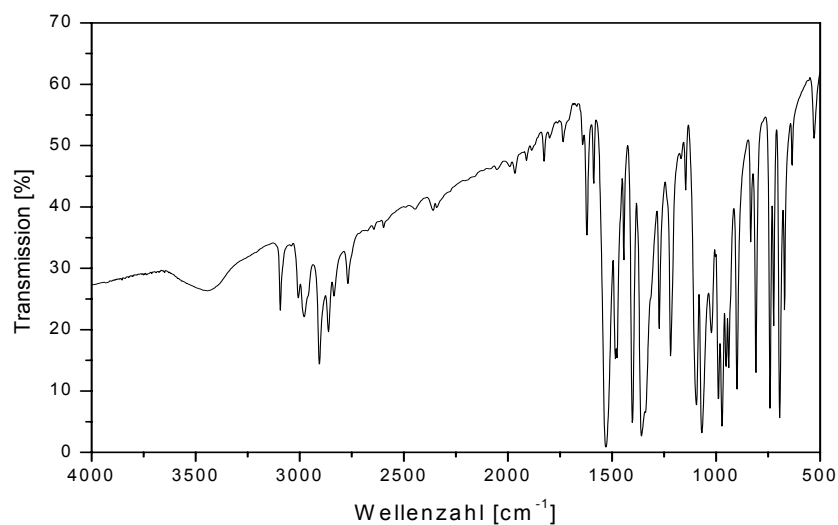
^1H ЯМР спектр очищенного продукта (250 МГц, CDCl_3)

δ (ppm)	Мультиплетность	Число атомов H	отнесение
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			растворитель



Слабые сигналы при 1,23, 1,61 и 3,7 ppm соответствуют этанолу, примененному при перекристаллизации. В спектре ^1H ЯМР сырого продукта можно наблюдать резонанс альдегидного протона исходного вещества при 10,15 ppm.

ИК спектр сырого продукта (KBr)

ИК спектр очищенного продукта (KBr)

(cm^{-1})	Отнесение
3093	C – H – связь, арен
2978, 2905, 2862	C – H – связь, алкан
2769	C – H – связь, O – CH – O
1690 (только в сыром продукте)	C = O – связь, альдегид
1621, 1588	C = C – связь, арен
1532, 1359	N = O – связь, ассим. и симм.

В ИК спектре сырого продукта можно видеть колебания связи C=O при 1690 см^{-1} , отвечающие все еще присутствующему исходному 3-нитробензальдегиду.

Элементный анализ продуктов до и после перекристаллизации

	% C	% H	% N
расчитано	55,39	4,65	7,18
найдено (до перекристаллизации)	55,54	4,38	7,16
	55,47	4,37	7,07
найдено (после перекристаллизации)	55,45	4,38	7,09
	55,61	4,40	7,17