

ARTICULO CIENTÍFICO

Estudio teórico de la síntesis de hemiacetales catalizada por ácidos de Lewis

Theoretical study of hemiacetal synthesis catalyzed by Lewis acids

Silvana Claudia Caglieri¹; Héctor Rubén Macaño²

1. Ingeniera Química. Profesora Titular Química Orgánica. Integrante CIQA-Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química Ambiental. Facultad Regional Córdoba. Universidad Tecnológica Nacional. Córdoba. República Argentina. scaglieri@frc.utn.edu.ar

2. Ingeniero Químico. Profesor Titular Fisicoquímica. Director CIQA-Centro de Investigación y Transferencia en Ingeniería Química Ambiental. Facultad Regional Córdoba. Universidad Tecnológica Nacional. Córdoba. República Argentina. hmacano@frc.utn.edu.ar

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio teórico de la síntesis de acetaldehído metilhemiacetal, benzaldehído metilhemiacetal, 4-metil benzaldehído metilhemiacetal y 4-nitro benzaldehído metilhemiacetal, comparando la reactividad de los aldehídos frente a la reacción con metanol, catalizada por iones metálicos: Zn^{2+} ; Co^{2+} , Mn^{2+} ; Cu^{2+} y Ni^{2+} , a través del análisis de los intermediarios de reacción correspondientes e indicando la influencia del anillo aromático y de los iones metálicos en la velocidad de dicha reacción. Las energías de activación y las de los intermediarios de reacción se calcularon con el método Universal Force Field (UFF). Los valores obtenidos se compararon con datos de la literatura. La obtención de hemiacetales, además de su utilidad dentro de la industria química, es una reacción usada frecuentemente en síntesis orgánica, al proporcionar un medio eficiente y económico para proteger el grupo carbonilo en un proceso sintético. El acetaldehído presentó la mayor reactividad frente a la reacción de síntesis de hemiacetales en todos los casos, el anillo aromático disminuyó la velocidad de reacción y el Zn^{2+} resultó ser el ion metálico más reactivo, reportando los valores más bajos de energía.

Palabras clave: Aldehído. Ácido de Lewis. Hemiacetal. UFF.

ABSTRACT

A theoretical study of the synthesis of methylhemiacetal acetaldehyde, methylhemiacetal benzaldehyde, 4-methyl benzaldehyde methylhemiacetal and 4-nitro methylhemiacetal benzaldehyde was carried out, comparing the aldehydes reactivity from the reaction with methanol, catalyzed with metallic ions: Zn^{2+} ; Co^{2+} , Mn^{2+} ; Cu^{2+} and Ni^{2+} , through the analysis of the corresponding reaction intermediates and indicating the influence of the aromatic ring and metal ions on the reaction rate. The activation energies and the reaction intermediates energies were calculated through the Universal Force Field (UFF) method. The calculated values agreed with the literature. The hemiacetal synthesis, in addition to its usefulness within the chemical industry, is a reaction frequently used in organic synthesis, as an efficient and economical way to protect the carbonyl groups in a synthetic process. The acetaldehyde showed the higher reactivity in the reaction of hemiacetal synthesis, the aromatic ring decreased the reaction rate and the Zn^{2+} turned out to be the most reactive metallic ion, with the lower energy values.

Keywords: Aldehyde. Hemiacetal. Lewis Acid. UFF.

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de la reacción de aldehídos con alcoholes, cuyos productos son los hemiacetales y acetales, es de gran utilidad dentro de la industria química en la manufactura de fragancias (Bauer et al., 2001) y resinas de poliacetal (Aizawa et al., 1994). Además, constituye un medio eficiente para la protección de grupos carbonilos en un proceso sintético (Greene y Wuts, 2007), (Wuts y Michigan, 2014), (Hanson, 1999); como el procedimiento alternativo, ambientalmente más favorable, de la conversión de glicerol en acetales, para ser utilizados como aditivos de combustible (Trifoi et al., 2016), (Faria et al., 2013), (Smirnov et al., 2018) que reemplaza los procedimientos convencionales existentes.

La síntesis de hemiacetales catalizada por ácidos es una reacción de adición nucleofílica sobre carbono insaturado del aldehído. En la Figura 1 se indica el esquema general y el mecanismo de reacción de la síntesis de hemiacetales de los aldehídos: acetaldehído ($R=CH_3$ -); benzaldehído ($R=C_6H_5$ -); 4-metil benzaldehído ($R=C_7H_7$ -); y 4-nitro benzaldehído ($R=NO_2C_6H_4$ -) con metanol, cuyos productos de reacción son: acetaldehído metilhemiacetal, benzaldehído

metilhemiacetal, 4-metil benzaldehído metilhemiacetal y 4-nitro benzaldehído metilhemiacetal, respectivamente.

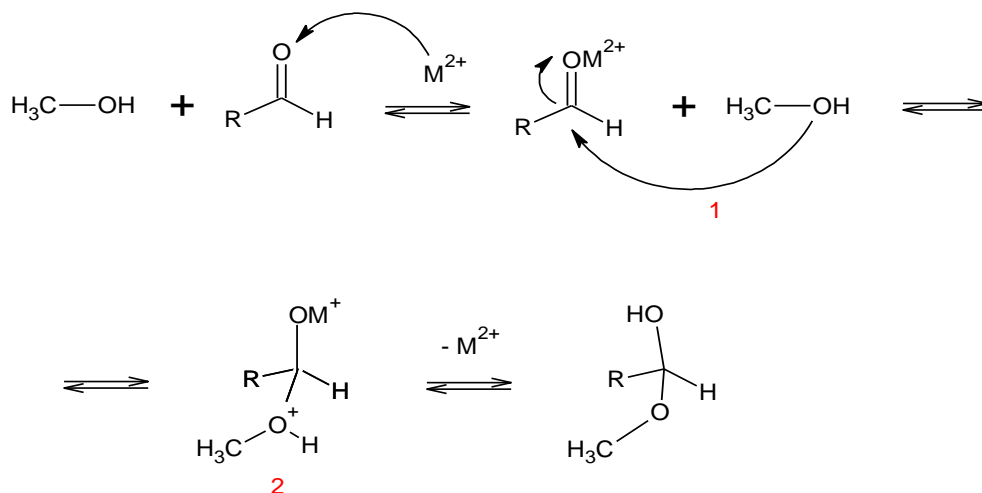


Figura 1. Mecanismo de síntesis de hemiacetales

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Los iones metálicos actúan como ácidos de Lewis catalizando la síntesis de hemiacetales, debido a que forman un complejo con el oxígeno del carbonilo, facilitando la polarización de este y favoreciendo el ataque del agente nucleofílico (alcohol) al carbono del carbonilo, formando un intermediario tetraédrico, etapa determinante de la velocidad de reacción de la adición nucleofílica. Se han realizado estudios experimentales sobre síntesis de acetales empleando ácidos de Lewis (Ferreira et al., 2019, p.6) quienes coinciden en que dicha reacción transcurre de esta manera.

Además, se han llevado a cabo estudios experimentales (Trifoi et al., 2016), (Ferreira et al., 2019); trabajos teóricos (Azofra et al., 2012) sobre síntesis de hemiacetales y estudios donde dicha reacción puede ser catalizada por medio de una base (Funderburk et al., 1978), (Grabowski et al., 2018) de un ácido de Brönsted (Dong et al., 2018), (Yang et al., 2005), de un ácido de Lewis (Kumar et al., 2005), (Zhang et al., 2015), (Velusamy y Punniyamurthy, 2004) y empleando iones metálicos como ácidos de Lewis $-Fe^{3+}$ (Ferreira et al., 2019); utilizando $CoCl_2$ (Zong et al., 2018), $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ (Leonard et al., 2002) y $ZnCl_2$ (Roy et al., 2009), que coinciden que la síntesis de hemiacetales responde a una adición nucleofílica.

El objetivo de este trabajo consiste en efectuar un estudio teórico sobre la síntesis de hemiacetales como reacción para la protección de grupos carbonilos, comparando la reactividad de diferentes aldehídos: acetaldehído, benzaldehído, 4-nitro benzaldehído y 4-metil benzaldehído frente a la reacción con metanol, catalizada por diferentes iones metálicos, a través del cálculo y análisis de las energías de los intermediarios de reacción correspondientes, indicando la influencia del anillo aromático y de los iones metálicos en la velocidad de dicha reacción.

2. METODOLOGÍA

Se empleó el método Mechanics - UFF - Universal Force Field (Rappé et al., 1992) para comparar la reactividad de los aldehídos: acetaldehído, benzaldehído, 4-nitrobenzaldehído y 4-metilbenzaldehído frente al metanol, en la síntesis de hemiacetales catalizada por diferentes iones metálicos, a saber M^{2+} (metal): Mn^{2+} , Ni^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} y Cu^{2+} , provenientes de los correspondientes cloruros. Se utilizó el programa Gaussian'09 para la realización de todos los cálculos (Frisch et al., 2013).

Mediante el uso de este método de mecánica molecular basado en la mecánica clásica, diseñado para obtener las estructuras y calcular las energías de los compuestos, se selecciona una geometría para la molécula mediante coordenadas atómicas iniciales, expresadas en forma de coordenadas internas (distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros) que constituyen los datos de entrada del programa, y se calcula un valor inicial de la energía estérica. El paso siguiente consiste en la optimización completa de la geometría a través de un proceso de minimización de la energía.

Las energías de activación fueron calculadas a partir de la fórmula: $E_a = E_i - E$, siendo E_i la energía del intermediario tetraédrico, y E la suma de las energías del metanol (E_m) y del aldehído (E_r) correspondiente. Mediante el cálculo teórico se obtiene un valor de energía expresado en Hartree que equivale a 627,51 kcal.mol⁻¹.

La energía de activación (E_a) de la reacción se obtiene de la diferencia de energías entre el estado 1 (reactivos) y el estado 2 (intermediario tetraédrico), pasaje indicado en la Figura 1 considerado como la etapa lenta o determinante de la velocidad de la reacción de adición nucleofílica.

3. RESULTADOS

En la Tabla 1 se reportan los valores de energías, en Hartree, del metanol (E_m) y de los aldehídos reactivos (E_r) y en la Tabla N°2, los valores de energías de los intermediarios tetraédricos (E_i) de cada una de las síntesis de hemiacetales del estudio, presentando las estructuras de los mismos en la Figura 2.

Catalizador	Metanol	Acetaldehído	Benzaldehído	4-metil benzaldehído	4-nitro benzaldehído
Zn ²⁺	0,0062	0,0315	0,0628	0,0876	0,1035
Cu ²⁺	0,0062	0,0317	0,0645	0,0895	0,1039
Ni ²⁺	0,0062	0,0409	0,0661	0,0910	0,1055
Co ²⁺	0,0062	0,0410	0,0663	0,0912	0,1056
Mn ²⁺	0,0062	0,0412	0,0694	0,0944	0,1294

Tabla 1. Energías de los aldehídos reactivos y metanol, expresadas en Hartree

Fuente: Elaboración propia, 2021.

Catalizador	Intermediario acetaldehído	Intermediario benzaldehído	Intermediario 4-metil benzaldehído	Intermediario 4-nitro benzaldehído
Zn ²⁺	0,0550	0,0908	0,1166	0,1301
Cu ²⁺	0,0572	0,0930	0,1194	0,1311
Ni ²⁺	0,0684	0,0955	0,1211	0,1344
Co ²⁺	0,0694	0,0966	0,1222	0,1352
Mn ²⁺	0,0701	0,1002	0,1259	0,1597

Tabla 2. Energías de los intermediarios de reacción tetraédricos, expresadas en Hartree

Fuente: Elaboración propia, 2021.

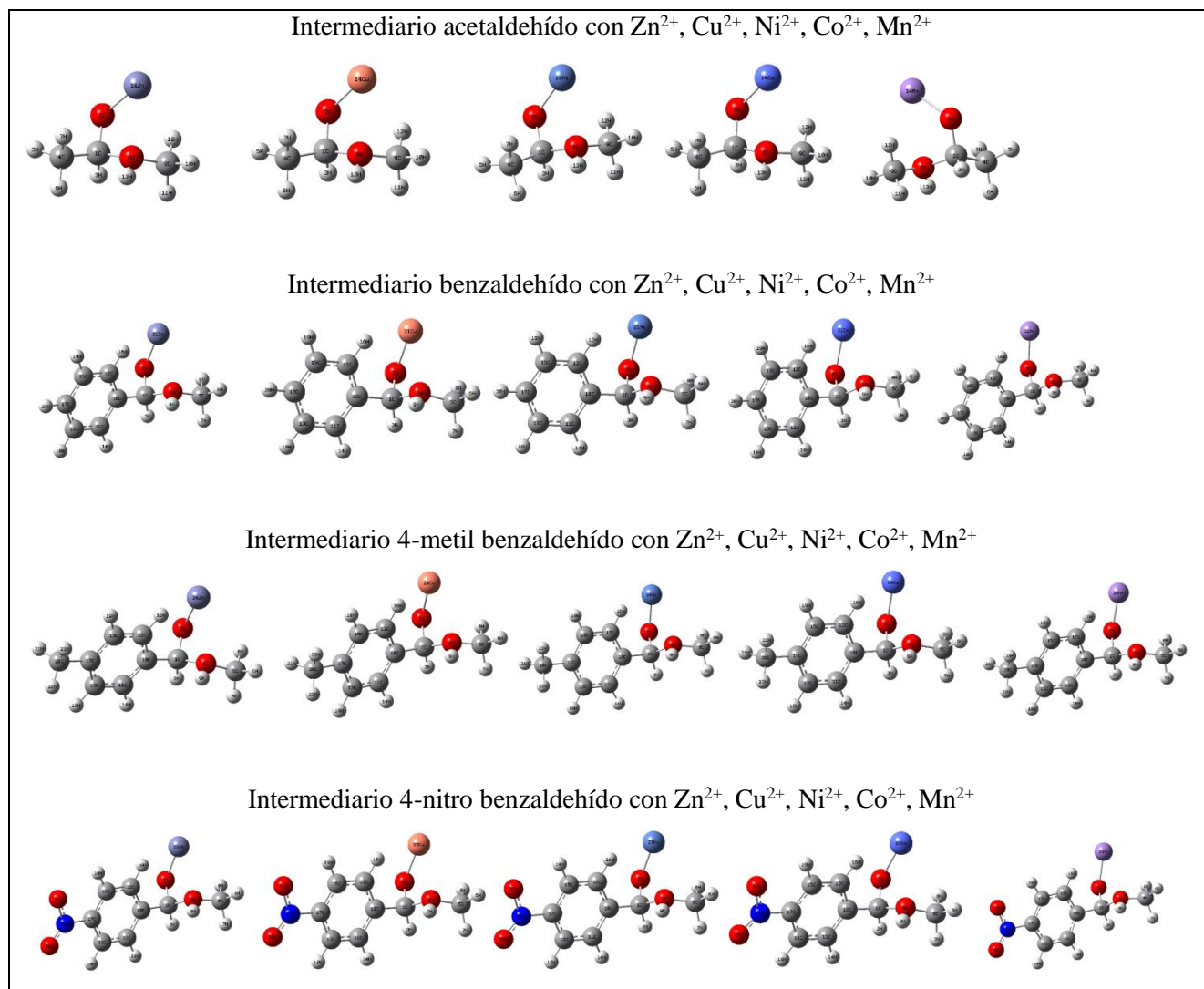


Figura 2. Estructura de los intermediarios tetraédricos de cada reacción

Fuente: Elaboración propia, 2021.

En la Tabla 3 se indican las energías de activación de las diferentes síntesis de hemiacetales (E_a) en kcal.mol^{-1} . M^{2+} representa al metal y r ($M-O$) la distancia en Å, entre el metal y el oxígeno del carbonilo.

Catalizador M ²⁺	r (M –O) Å	Acetaldehído	Benzaldehído	4-metil benzaldehído	4-nitro benzaldehído
Zn ²⁺	1.84	0,0550 -0,0377=0,0173 10,85 kcal.mol⁻¹	0,0908 -0,0690=0,0218 13,68 kcal.mol⁻¹	0,1166 -0,0938=0,0228 14,31 kcal.mol⁻¹	0,1301-0,1097=0,0204 12,80 kcal.mol⁻¹
Cu ²⁺	1.85	0,0572 -0,0379=0,0193 12,11 kcal.mol⁻¹	0,0930 – 0,0707= 0,0223 13,99 kcal.mol⁻¹	0,1194 – 0,0957=0,0237 14,87 kcal.mol⁻¹	0,1311 -0,1101=0,0210 13,18 kcal.mol⁻¹
Ni ²⁺	1.87	0,0684 -0,0471=0,0213 13,36 kcal.mol⁻¹	0,0955 -0,0723 = 0,0232 14,56 kcal.mol⁻¹	0,1211 -0,0972=0,0239 15,00 kcal.mol⁻¹	0,1344 -0,1117=0,0227 14,24 kcal.mol⁻¹
Co ²⁺	1.92	0,0694 -0,0472=0,0222 13,93 kcal.mol⁻¹	0,0966-0,0725=0,0241 15,12 kcal.mol⁻¹	0,1222 -0,0974= 0,0248 15,56 kcal.mol⁻¹	0,1352-0,1118=0,0234 14,68 kcal.mol⁻¹
Mn ²⁺	1.93	0,0701 -0,0474=0,0227 14,24 kcal.mol⁻¹	0,1002 – 0,0756 =0,0246 15,44 kcal.mol⁻¹	0,1259 -0,1006= 0,0253 15,88 kcal.mol⁻¹	0,1597 -0,1356 =0,0241 15,12 kcal.mol⁻¹

Tabla 3. Energías de activación de las síntesis de hemiacetales en kcal.mol⁻¹

Fuente: Elaboración propia, 2021.

4. DISCUSIÓN

En la Tabla 3 se observa, para todos los iones metálicos, menores energías de activación cuando reacciona el acetaldehído que cuando lo hace el benzaldehído, presentando este último una menor reactividad. Esto puede asociarse a la deslocalización en el anillo aromático de la carga positiva sobre el carbono del carbonilo, dificultando el ataque del agente nucleofílico (metanol), mientras que en el caso del acetaldehído, dicha carga positiva puede neutralizarse por efecto inductivo por diferencia de hibridación Csp³ (metilo) -> Csp² (carbonilo). La presencia del fenilo o anillo aromático disminuye la velocidad de la reacción.

También se observa en la Tabla 3 mayores energías de activación cuando reacciona el benzaldehído que cuando lo hace el 4-nitro benzaldehído, presentando este último una mayor reactividad frente a la adición nucleofílica. Esto puede asociarse con el efecto inductivo por diferencia de electronegatividad que ejerce el nitrógeno del grupo nitro sobre el anillo, generando una densidad de carga positiva en el mismo, que dificulta la deslocalización de la carga positiva

del carbono del carbonilo y favorece de esta manera el ataque del nucleófilo a dicho centro reactivo. La presencia del fenilo o anillo aromático sustituido con un grupo atractor de electrones aumenta la velocidad de la reacción.

La Tabla 3 muestra menores energías de activación cuando reacciona el benzaldehído que cuando lo hace el 4-metil benzaldehído, siendo este último menos reactivo, debido a que el grupo metilo adicional ejerce un efecto inductivo debido a la diferencia de hibridación $Csp^3 \rightarrow Csp^2$ que neutraliza la carga positiva deslocalizada en el anillo, favoreciendo la estabilización de esta, dificultando el ataque del nucleófilo. La presencia del fenilo o anillo aromático sustituido con un grupo dador de electrones disminuye la velocidad de la reacción.

Los resultados obtenidos indican un orden de reactividad de los aldehídos frente a esta reacción: acetaldehído > 4-nitro benzaldehído > benzaldehído > 4-metil benzaldehído y al comparar con datos de literatura, coinciden con estudios experimentales que indican un mayor rendimiento para el benzaldehído (92 %) en comparación con el 4-metil benzaldehído (80%) en la síntesis de los acetales correspondientes empleando $Bi(OTf)_3 \cdot 4H_2O$ como catalizador (Leonard et al., 2002). También coinciden con estudios experimentales que indican un mayor rendimiento para el benzaldehído (95 %) en comparación con el 4-metil benzaldehído (93%) en la síntesis de los acetales correspondientes empleando $CeCl_3$ como catalizador (Silveira et al., 2010).

Los iones metálicos, ácidos de Lewis, empleados como catalizadores en la síntesis de hemiacetales reportaron el siguiente orden creciente de reactividad: $Zn^{2+} > Cu^{2+} > Ni^{2+} > Co^{2+} > Mn^{2+}$. La disminución de la distancia entre el metal y el oxígeno del carbonilo en relación con el tamaño del átomo, se puede asociar a un menor impedimento estérico, que se traduce en una mayor estabilidad del intermediario de reacción, disminuyendo la energía del mismo y por consiguiente disminuyendo la energía de activación de la síntesis de hemiacetales. Coincidiendo con trabajos sobre síntesis de cetales a partir de la reacción de glicerol con acetona que indican un orden de reactividad $Ni > Co$ y $Cu > Co$ (Zhang et al., 2015).

5. CONCLUSIONES

El acetaldehído resultó ser más reactivo que los aldehídos aromáticos estudiados frente a la reacción de adición nucleofílica con metanol, catalizada por diferentes iones metálicos, disminuyendo la velocidad de esta la presencia de fenilo o fenilo sustituido.

El Zn^{2+} fue el ion metálico más reactivo, ya que reportó los valores más bajos de energía.

La existencia de una marcada concordancia entre los resultados teóricos y los datos reportados en la literatura posibilita el empleo del método Mechanics-UFF como herramienta para el estudio de sistemas que involucran enlaces entre compuesto orgánico y metal.

Este trabajo aporta nuevos datos a la síntesis de hemiacetales y como punto de partida para estudios futuros, implementando la Química Orgánica Teórica como herramienta para analizar las estructuras, propiedades y para predecir comportamientos de reacciones químicas de compuestos orgánicos de interés industrial.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional Córdoba por el financiamiento del Proyecto homologado PAECACO0008059TC.

REFERENCIAS

- Aizawa, T., Nakamura, H., Wakabayashi, K., Kudo, T., & Hasegawa, T. (1994). Process for producing acetaldehyde dimethylacetal. *U.S. Patent*, 5, 326, 918.
- Azofra, L.M., Alkorta, I., Elguero, J., & Toro-labbé, A. J. (2012). Mechanisms of formation of hemiacetals: Intrinsic reactivity analysis. *The Journal of Physical Chemistry A.*, 116 (31), 8250-8259. doi: <https://accedacris.ulpgc.es/bitstream/10553/74807/2/Mechanismsofformation.pdf>
- Bauer, K., Garbe, D., Surburg, H., (4th ed.) (2001). *Common Fragrances and Flavors Materials*. New York, Wiley.
- Dong, J-L., Yu, L-S-H., & Xie, J-W. (2018). A Simple and Versatile Method for the Formation of Acetals/Ketals Using Trace Conventional Acids. *American Chemical Society Omega*. 3, 4974-4985. doi: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.8b00159>

- Faria, R.P.V., Pereira, C.S.M., & Silva, V.M.T.M., Loureiro, J.M. (2013). Glycerol Valorization as Biofuel: Thermodynamic and Kinetic Study of the Acetalization of Glycerol with Acetaldehyde. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 52 (4), 1538–1547.
- Ferreira, G.K.B., Carvalho, C., & Nakagaki, S. (2019). Studies of the Catalytic Activity of Iron (III) Porphyrins for the Protection of Carbonyl Groups in Homogeneous Media. *Catalysts*, 9, 334-347. doi: <https://www.mdpi.com/2073-4344/9/4/334>
- Frisch, M.J., Trucks, G.W., y otros 71 autores. (2th Edition) (2013). Gaussian 09, Revision D.1. USA: Gaussian, Inc.
- Funderburk, L.H., Aldwin, L., & Jencks, W.P. (1978). Mechanisms of General Acid and Base Catalysis of the reactions of water and alcohols with formaldehyde. *Journal of the American Chemical Society*, 100, 5444- 5459.
- Grabowski, J., Granda, J.M., & Jurczak, J. (2018). Preparation of acetals from aldehydes and alcohols under basic conditions. *Organic Biomolecular Chemistry*, 16, 3114- 3120.
- Greene, T.W., Wuts, P.G.M., (4th ed.) (2007). *Greene's Protective Groups in Organic Chemistry*, New York, John Wiley and Sons.
- Hanson, J. R., (1999). *Protecting groups in organic synthesis*, Sheffield, England; Malden, MA, Sheffield Academic Press; Blackwell Science.
- Kumar, R., & Chakraborti, A.K. (2005). Copper(II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for acetal formation. *Tetrahedron Letters*, 46 (48), 8319-8323. doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0040403905021660?via%3Dihub>
- Leonard, N.M., Oswald, M.C., Freiberg, D.A., Nattier, B.A., Smith, R.C., & Mohan, R.S. (2002). A simple and versatile method for the synthesis of acetals from aldehydes and ketones using bismuth triflate. *Journal of Organic Chemistry*, 67 (15), 5202- 5207. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo0258249>
- Rappé, A. K., Casewit, C.J., Colwell, K.S., Goddard, W.A., & Skiff W.M. (1992). UFF, a Full Periodic Table Force Field for Molecular Mechanics and Molecular Dynamics Simulations, *Journal of the American Chemical Society*, 114 (25), 10024-10035. DOI: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00051a040>
- Roy, A., Rahman, M., Das, S., Kundu, D., Kundu, S. K., Majee, A., & Hajra, A. (2009). Zinc Chloride as an Efficient Catalyst for Chemoselective Dimethyl Acetalization. *Synthetic Communications*, 39, 590 -595.
- Silveira, C.C., Mendes, S.R., Ziembowicz, F.I., Lenardão, E.J., & Perin, G. (2010). The use of anhydrous CeCl₃ as a recyclable and selective catalyst for the acetalization of aldehydes and ketones. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(2), 371-374. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532010000200026>

- Smirnov, A.A., Selishcheva, S.A., & Yakovlev, V.A. (2018). Acetalization Catalysts for Synthesis of valuable Oxygenated Fuel Additives from Glycerol. *Catalysts*, 8 (12), 595-620. DOI: <https://doi.org/10.3390/catal8120595>
- Trifoi, A.R., Agachi, P.S., & Pap, T. (2016). Glycerol acetals and ketals as possible diesel additives. A review of their synthesis protocols. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 62, 804-814.
- Velusamy, S., & Punniyamurthy, T. (2004). Cobalt (II)- catalyzed chemoselective synthesis of acetals from aldehydes. *Tetrahedron Letters*, 45 (25), 4917- 4920. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004040390400930X>
- Wuts, P.G.M., Michigan, K., (5th ed.) (2014). *Protection for the Carbonyl Group. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. New York, Academic Press.
- Yang, S-j, Du, X-x, He, L., & Sun J-t. (2005). Synthesis of acetals and ketals catalyzed by tungstosilicic acid supported on active carbon. *Journal of Zhejiang University Science B*, 6(5), 373-377. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1389753/>
- Zhang, S., Zhao, Z., & Ao, Y. (2015). Design of highly efficient Zn-, Cu-, Ni- and Co-promoted M-AlPO₄ solid acids: The acetalization of glycerol with acetone. *Applied Catalysis A: General*, 496, 32-39. DOI: <https://ur.booksc.eu/book/38203667/2f8121>
- Zong, Y., Yang, L., Tang, S., Li, L., Wang, W., Yuan, B., & Yang, G. (2018). Highly efficient Acetalization and Ketalization Catalyzed by Cobaloxime under Solvent-Free Condition. *Catalysts*, 8, 48-57. DOI: <https://www.mdpi.com/2073-4344/8/2/48>

Fuentes de financiamiento: Esta investigación fue financiada con fondos del autor.

Declaración de conflicto de intereses: El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés.

Copyright (c) 2021 Silvana Claudia Caglieri; Héctor Rubén Macaño



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de:

Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciente o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumen de licencia](#) - [Texto completo de la licencia](#)