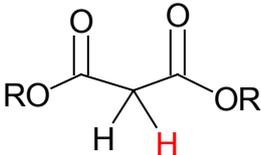
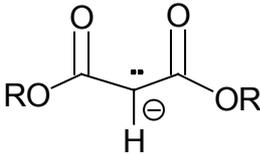


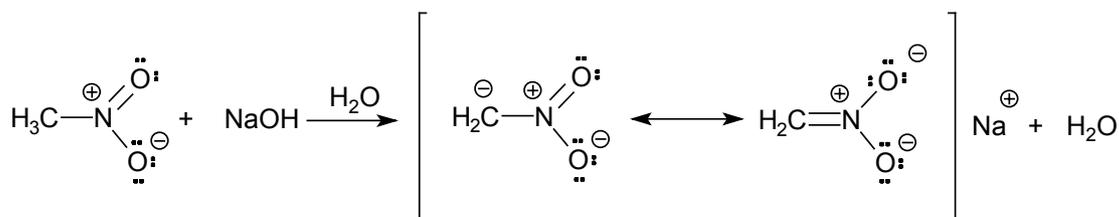
Tema 10. El empleo de nitrocompuestos en síntesis. Acidez. Alquilación de nitrocompuestos.

Los nitrocompuestos alifáticos se caracterizan por ser particularmente ácidos. Por ejemplo, el nitrometano, con un pK_a 10.3, es más ácido que el agua y que los alcoholes, como el metanol y etanol, e incluso es más ácido que el malonato de dietilo (ver tabla 2.1). Como el nitrometano es mucho más ácido que el agua, que el metanol y que el etanol, cuando reaccione con las bases conjugadas de estos compuestos (OH^- , MeO^- y EtO^- , respectivamente), se convertirá completamente en el anión nitrometano.

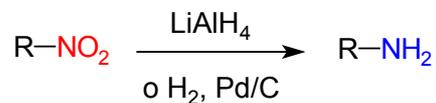
Tabla 10.1. Valores de pK_a de algunos ácidos

Ácido	Ácido	pK_a
$\text{O}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{H}$	$\text{O}_2\text{N}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{H}_2$	10.3
$\text{H}-\text{O}-\text{H}$	$\text{H}-\overset{\ominus}{\text{O}}:$	15.7
$\text{CH}_3-\text{O}-\text{H}$	$\text{CH}_3-\overset{\ominus}{\text{O}}:$	15.5
$\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{O}-\text{H}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2-\overset{\ominus}{\text{O}}:$	15.9
		13

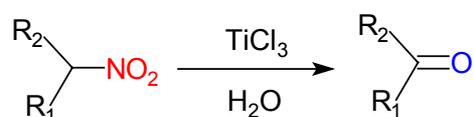
La elevada acidez del nitrometano se explica por la eficaz deslocalización de la carga negativa debida al efecto inductivo y resonante electrón-atrayente que ejerce el grupo nitro. El nitrometano se disuelve en una disolución acuosa de NaOH porque se transforma completamente en su base conjugada.



Los nitrocompuestos no tienen gran interés por sí mismos pero su utilidad en síntesis orgánica deriva del hecho de que son los precursores de otros compuestos como las aminas y las cetonas. Por ejemplo, los nitrocompuestos se pueden convertir en aminas mediante procesos reductivos:



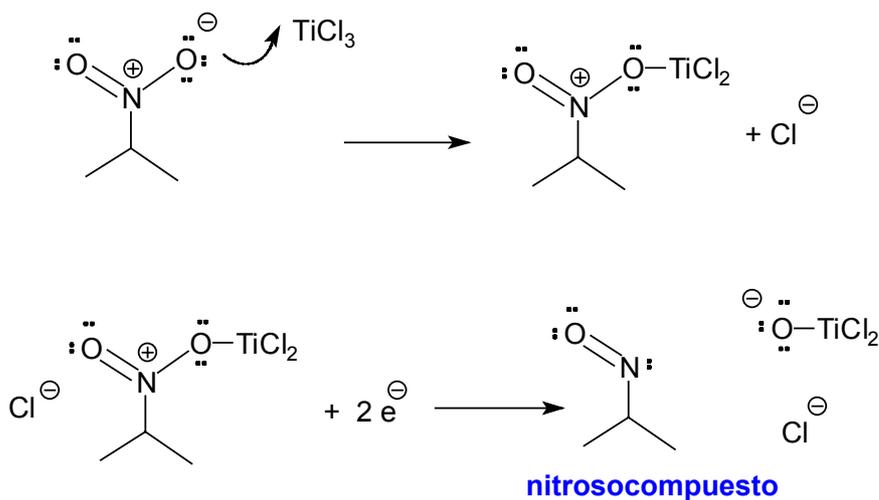
Mediante hidrólisis catalizada por compuestos de titanio de baja valencia, como el TiCl_3 , los nitrocompuestos se transforman en aldehídos o cetonas..



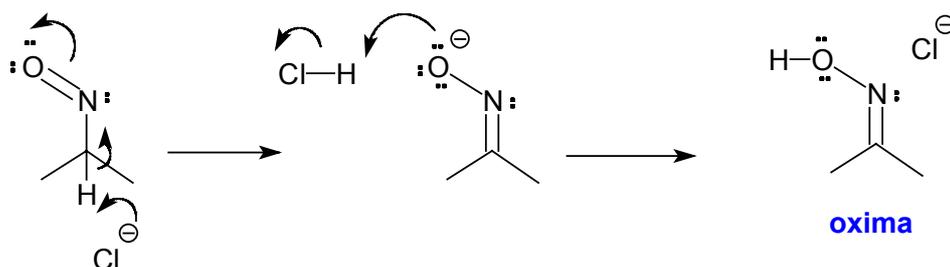
La hidrólisis de los nitrocompuestos en aldehídos o cetonas se conoce con el nombre de reacción de **Nef**. El mecanismo de esta reacción es el siguiente:

Mecanismo de la hidrólisis de nitrocompuestos

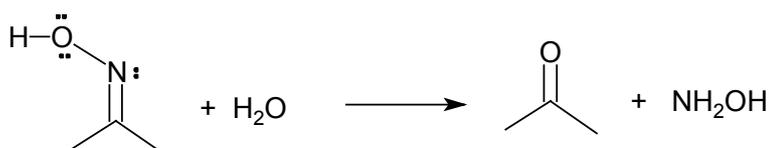
1º. reducción del nitrocompuesto a nitrosocompuesto



2º. conversión del nitrosocompuesto en oxima

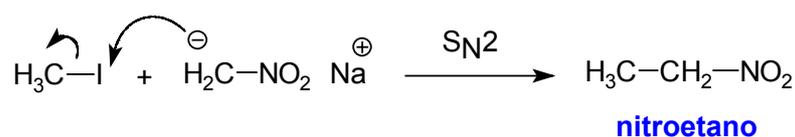
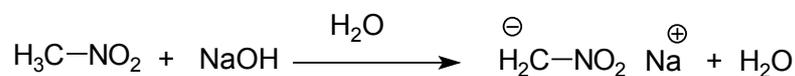


3º. hidrólisis de la oxima al aldehído o cetona

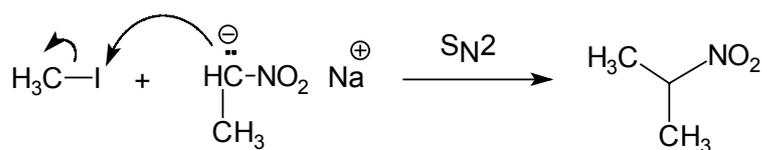
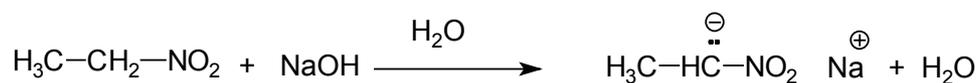


Reacciones de C-alkilación de aniones de nitrocompuestos.

Los aniones derivados de nitrocompuestos pueden ser empleados como nucleófilos en procesos S_N2 . Por ejemplo, a partir del nitrometano se puede obtener el nitroetano mediante la siguiente secuencia sintética:



Si se efectúa sobre el nitroetano una secuencia similar se obtiene un nitrocompuesto ramificado el 2-metilnitroetano.

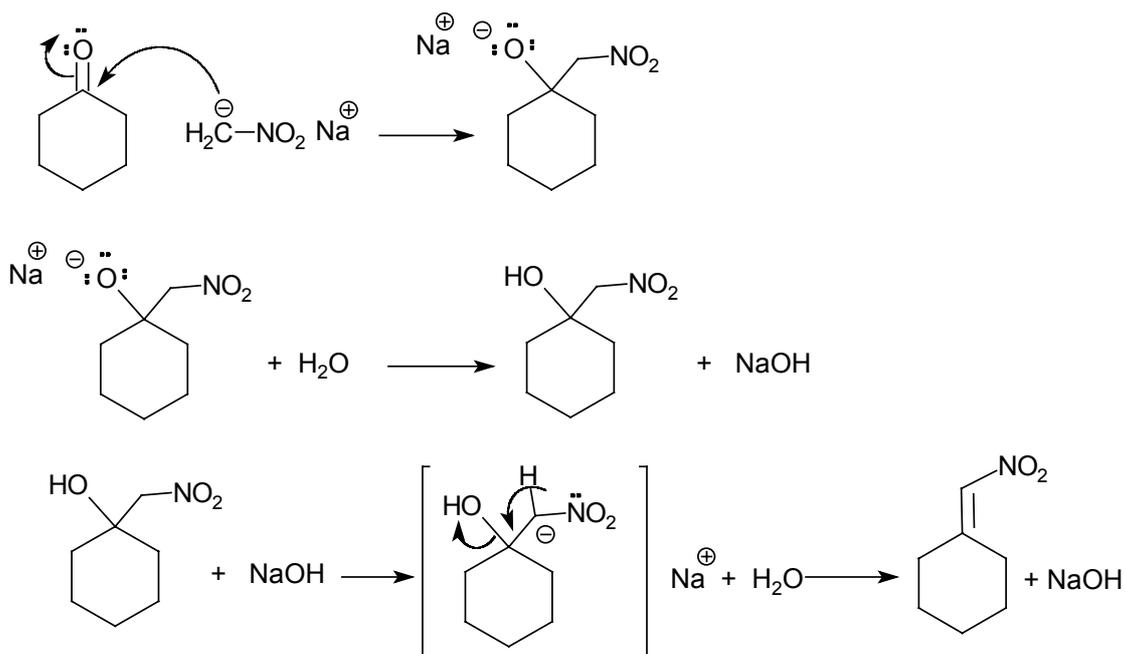


2-metilnitroetano

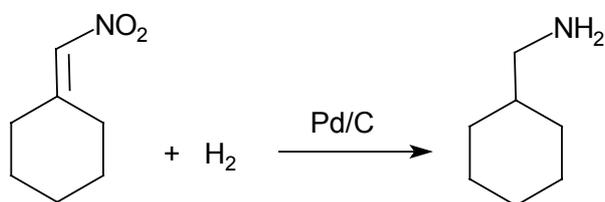
Reacciones de condensación con aldehídos y cetonas. La reacción nitroaldólica: síntesis de aminas

Los aniones de nitroalcanos se adicionan al grupo carbonilo de aldehídos y cetonas en un proceso similar, mecanísticamente, a la reacción de condensación aldólica. Por ejemplo, la ciclohexanona reacciona con el anión de nitrometano para dar un nitrocompuesto α,β -insaturado.

Mecanismo de la reacción nitroaldólica



La hidrogenación del nitrocompuesto α,β -insaturado anterior puede permitir la síntesis de la ciclohexilmetilamina:

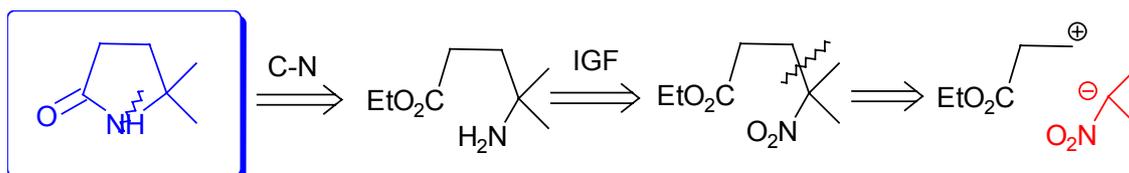


Reacciones de adición conjugada de los nitrocompuestos.

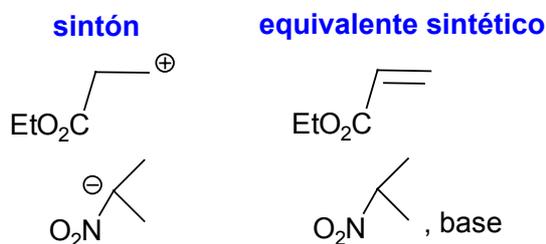
Los aniones derivados de nitrocompuestos son nucleófilos blandos y se adicionan a los sistemas carbonílicos α,β -insaturados de forma 1,4 (adición conjugada).

A continuación, se indica la retrosíntesis de una lactama empleando, entre otras, un desconexión basada en la adición conjugada de aniones de nitroalcano.

Retrosíntesis



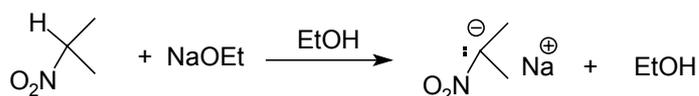
La retrosíntesis se inicia con la desconexión del enlace C-N de la función lactama. Esto lleva a una aminoéster acíclico que mediante una interconversión de grupo funcional proporciona un nitroéster. Este compuesto se puede desconectar a un sintón catiónico, cuyo equivalente sintético es el acrilato de etilo y a un sintón aniónico cuyo equivalente sintético se obtiene por reacción del propio nitrocompuesto con una base adecuada.



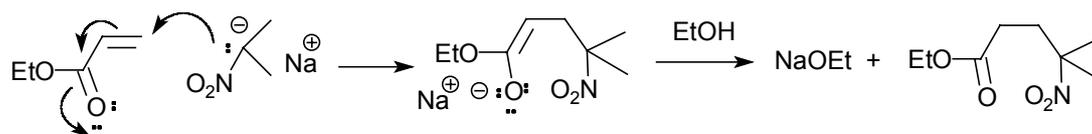
La síntesis se podría formular del siguiente modo:

Síntesis

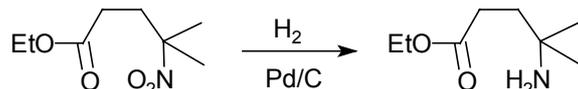
1º. ionización del nitrocompuesto



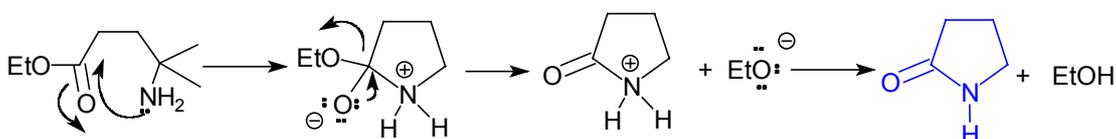
2º. adición conjugada del anión del nitrocompuesto



3º. reducción del grupo nitro a grupo amino



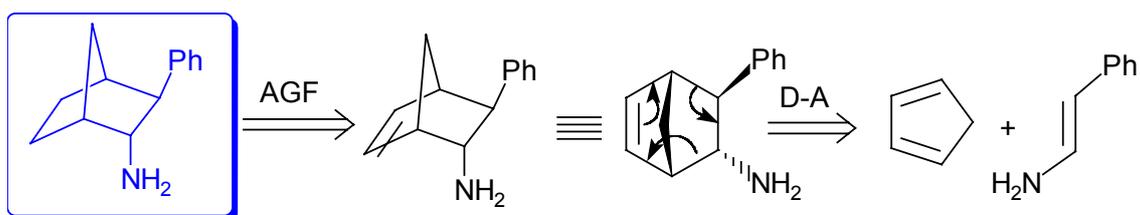
4º. formación del anillo de lactama



Reacciones de Diels-Alder de los nitrocompuestos α,β -insaturados.

Supongamos que se desee sintetizar el aminocompuesto bicíclico cuya retrosíntesis se indica a continuación:

Retrosíntesis



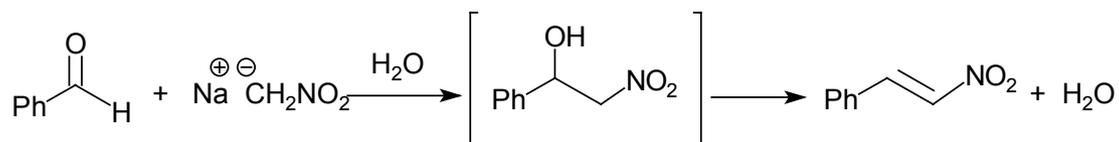
La retrosíntesis se puede iniciar mediante la adición de un grupo funcional, concretamente de un doble enlace, en el anillo ciclohexánico del sistema bicíclico. Esto lleva a un compuesto insaturado que se puede desconectar, mediante una reacción retro-Diels-Alder, al ciclopentadieno (el dieno) y a una amina insaturada (el dienófilo). El problema de esta retrosíntesis es que conduce a un mal dienófilo, que seguramente no funcionará en la reacción de Diles-Alder. Para que estas reacciones funcionen hay que utilizar dienófilos que contengan grupos electrón-atrayentes unidos al doble enlace. El grupo amino no es un grupo electrón-atrayente sino todo lo contrario, un grupo electrón-dador por efecto resonante. Este problema se resuelve sustituyendo el grupo amino por un grupo nitro. Como el grupo nitro es

fuertemente electrón-atrayente proporcionará un excelente dienófilo para la reacción de Diels-Alder. Además el nitrocompuesto α,β -insaturado se podrá obtener fácilmente mediante una reacción de tipo nitroaldólica.

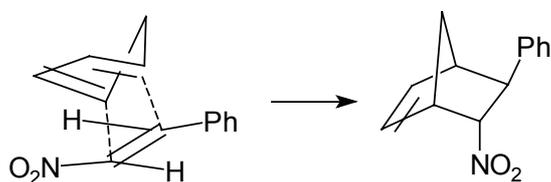
Teniendo en cuenta estas consideraciones, la síntesis del aminocompuesto bicíclico podría formularse del siguiente modo:

Síntesis

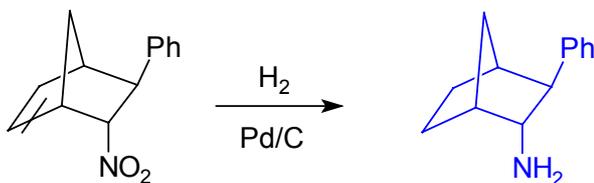
1º. reacción nitroaldólica



2º. reacción de Diels-Alder



3º. reducción del grupo nitro y del doble enlace



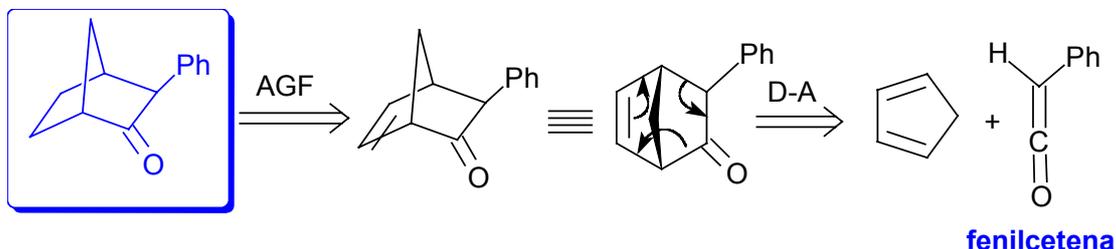
La reacción nitroaldólica entre el benzaldehído y el anión del nitrometano proporciona el nitrocompuesto insaturado de configuración E en el doble enlace (para una explicación detallada del mecanismo y de la estereoquímica de las reacciones de eliminación de aldoles ver páginas 11-13 del tema 8).

La reacción de Diels-Alder entre el (E)-nitrocompuesto insaturado y ciclopentadieno da un aducto bicíclico con el grupo fenilo y el grupo amino en posición relativa *trans*. La reacción de hidrogenación catalítica de este compuesto convierte el grupo nitro en amino y al mismo tiempo hidrogena el doble enlace para dar el producto deseado.

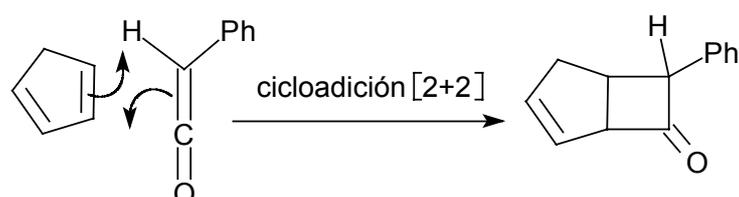
Síntesis de cetonas mediante la hidrólisis de nitrocompuestos.

Supongamos que se desea obtener la cetona bicíclica cuya retrosíntesis se indica a continuación:

Retrosíntesis

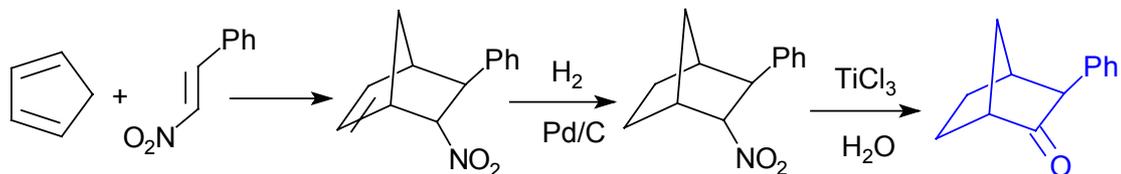


La retrosíntesis se inicia con una etapa de adición de grupo funcional, concretamente mediante la adición de un doble enlace al anillo ciclohexanónico. Esta operación permite la siguiente desconexión mediante un proceso retro-Diels-Alder, lo que proporciona el ciclopentadieno (el dieno) y un compuesto con enlaces múltiples acumulados, denominado fenilcetena, que debería ser el dienófilo de la reacción de Diels-Alder. El problema de esta desconexión es que las cetonas no dan reacciones de cicloadición [4+2] sino reacciones de cicloadición [2+2], originando con ello compuestos de tipo ciclobutanónico, como se muestra a continuación:



Como las cetonas no se pueden emplear en las reacciones de Diels-Alder se puede conseguir el anillo ciclohexanónico de manera indirecta mediante el empleo de nitrocompuestos α,β -insaturados. En el caso anterior, en lugar de utilizar la fenilcetena como dienófilo del proceso de cicloadición se debe emplear el nitrocompuesto insaturado tal y como se indica en la secuencia sintética que se formula a continuación:

Síntesis



El aducto de Diels-Alder por hidrogenación e hidrólisis del grupo nitro en presencia de TiCl_3 conduce a la ciclohexanona bicíclica deseada.