



REACTIVIDAD DE NITROACETATO DE ETILO: FORMACIÓN DE SALES DE AMONIO VS SÍNTESIS DE IMIDATOS

Alfonso Reyes Luna^a, Clarisa Villegas Gómez^a, David Cruz Cruz^{a*}

^aDepartamento de Química, División de Ciencias Naturales y Exactas Campus Guanajuato,

Universidad de Guanajuato. Noria Alta S/N; C.P. 36050; Guanajuato, Gto.

a.reyes.luna@ugto.mx, clarisa.villegas@ugto.mx, david.cruz@ugto.mx

Resumen

El ácido acético y sus derivados resultan ser bloques de construcción bastante simples pero de gran versatilidad que permiten obtener una gran variedad de compuestos. Si bien la reactividad de muchos de estos derivados ya ha sido estudiada ampliamente, el nitroacetato de etilo ha mostrado una reactividad inusual, pues según la literatura, la reacción de éste con aminas conduce a la formación de sales de amonio, no obstante, el presente trabajo muestra evidencia espectroscópica y espectrométrica de la posible formación de imidatos y no de las sales de amonio esperadas.

Palabras clave: Nitroacetato de etilo; Sales de amonio; Imidatos.

ETHYL NITROACETATE REACTIVITY: AMMONIUM SALTS FORMATION VS IMIDATES SYNTHESIS

Abstract

Acetic acid and its derivatives are simple scaffolds but they hold great versatility for the construction of a wide variety of compounds. Although the reactivity of many of acetic acid derivatives has already been studied, ethyl nitroacetate has shown an unusual reactivity. According to literature, its reaction with amines leads to the formation of ammonium salts. Nonetheless, spectroscopic and spectrometric evidence of the possible formation of imidates instead of ammonium salts is presented herein.

Keywords: Ethyl nitroacetate; Ammonium Salts; Imidates



1. Introducción

Aunque las estructuras del ácido acético y sus derivados son bastante simples, pueden llegar a servir como bloques de construcción versátiles en la síntesis de compuestos con mayor complejidad, pues según las condiciones de reacción empleadas, estos pueden actuar como una especie nucleofílica o electrofílica, abriendo aún más el alcance sintético que este grupo de compuestos puede obtener (Fig. 1).

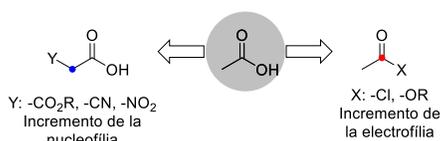


Figura 1. Versatilidad de los derivados del ácido acético.

Gracias a sus valiosas propiedades, en nuestro grupo de investigación trabajamos con derivados del ácido acético para la generación de diversos dienófilos y heterodienófilos empleados en reacciones de cicloadición. Ejemplo de ello es la síntesis de cianoacrilatos y cianoacrilamidas a partir de cianoacetato de etilo y cianoacetamida, respectivamente (Janardan Pawar y col. 2020) así como de

ditioésteres y ditioamidas a partir de cloruro de cloroacetilo (Balasaheb Mitkari y col. 2020), y aunque estos han mostrado un excelente resultado, aun seguimos en la búsqueda de nuevos dienófilos con mayor reactividad, que permitan diversificar las estructuras obtenidas. En este sentido, creemos que la presencia de un grupo nitro en derivados de acrilato y acrilamida incrementará la reactividad de dichos sustratos y a su vez que estos sustratos podrían provenir de derivados de nitroacetato y nitroacetamidas (Fig. 2).

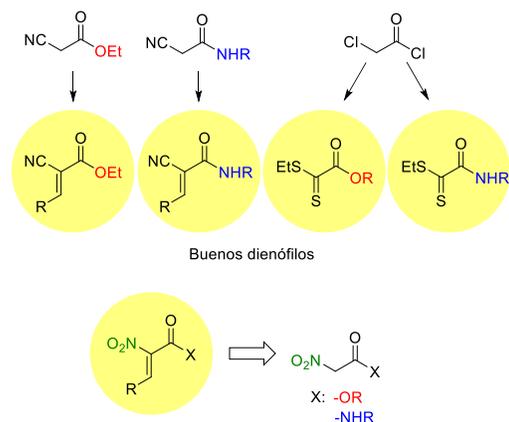


Figura 2. Síntesis de dienófilos y heterodienófilos a partir de derivados de ácido acético.

2. Metodología



En un vial roscado equipado con una barra de agitación se disolvió 1 eq de nitroacetato de etilo en 0.2 mL de DCM y a temperatura ambiente se adicionó 1 eq. De la amina correspondiente. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 2 horas y terminado el tiempo, los volátiles fueron removidos a presión reducida y el producto sólido fue lavado con DCM frío, obteniendo el compuesto final como un sólido blanco.

2. Resultados y Discusión

Nuestros primeros ensayos comenzaron con la conversión de nitroacetato de etilo, disponible comercialmente, en la correspondiente nitroacetamida empleando triptamina bajo condiciones suaves. Dicha metodología ya ha sido empleada con anterioridad en la síntesis de cianoacetamidas. Al analizar el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H del producto formado, se observó la incorporación del fragmento de triptamina entre 7 y 8 ppm, así como los hidrógenos del carbono α en 5.2 ppm, no obstante, y de manera imprevista se observa aún el fragmento $-\text{OEt}$ en el compuesto en 1.3 y 4.3 ppm, lo cual sugiere la formación de un producto desconocido **1**. (Fig. 3)

Al tratar de explicar esta reactividad inusual surgió la hipótesis de que el grupo

nitro podría estar actuando como grupo saliente, lo que a su vez nos generaría ésteres de α -aminoácidos. En este sentido, procedimos a realizar la misma reacción,

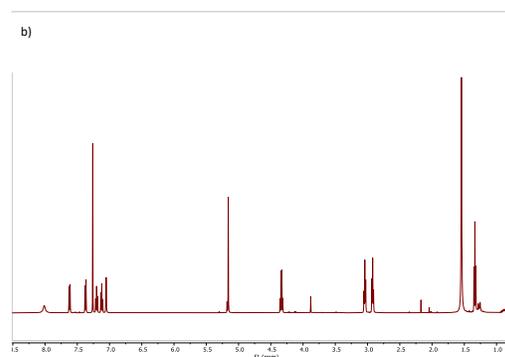
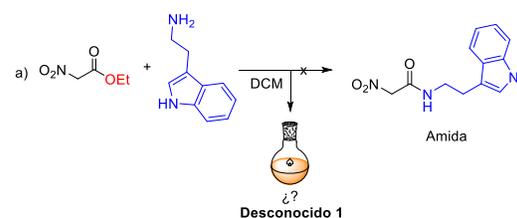


Figura 3. Reacción entre nitroacetato de etilo y triptamina. a) Formación de un producto desconocido. b) Experimento de RMN de ^1H del producto desconocido **1**.

pero empleando bencilamina, lo que nos permitiría obtener al éster etílico de la *N*-bencilglicina, no obstante, el desplazamiento químico de los H_α se encuentra en una región diferente, pues para derivados de glicina se esperaría un desplazamiento cercano a 3.8 ppm (Ugarriza y col. 2014) mientras que el producto desconocido **2** presenta dicha señal en aproximadamente 5 ppm. (Fig. 4)

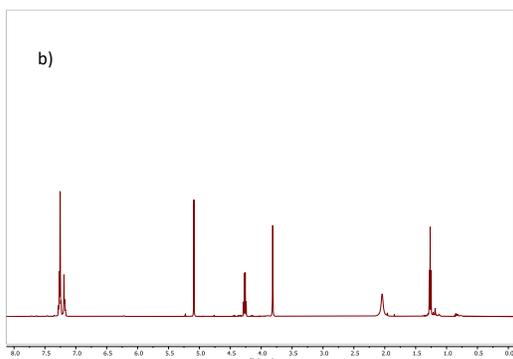
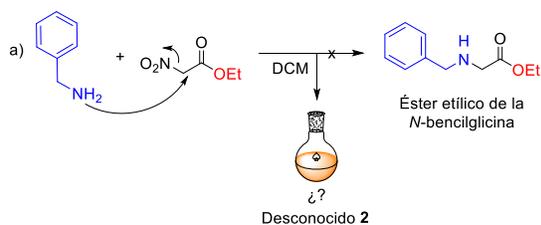


Figura 4. Reacción entre nitroacetato de etilo y aminas. a) Obtención de **2** a partir de nitroacetato de etilo y bencilamina mediante la salida del grupo $-NO_2$. b) Experimento de RMN de 1H de **2**.

Pensando en alguna otra posibilidad estructural que permitiera coexistir a los grupos alquilo de la amina y al grupo $-OEt$ en la misma molécula se propuso que la reacción de nitroacetato de etilo con aminas conduciría a la formación de imidatos **Im1** e **Im2**, los cuales son compuestos poco estudiados pero con una reactividad impresionante (Thakur y col. 2019). Para confirmar la estructura de estos compuestos por RMN habría que buscar un nuevo enfoque, pues de

continuar empleando aminas primarias seguiríamos observando la misma información. Con la intención de resolver este problema se propuso un tercer experimento empleando pirrolidina, una amina secundaria que nos conduciría a la formación de **3** como una sal de iminio y que por estabilidad se transformaría en la enamina correspondiente **4**. El experimento por RMN de 1H del producto obtenido mostró un patrón de señales que coinciden con la formación de la enamina esperada, reforzando la hipótesis de la síntesis de imidatos (Fig. 5).

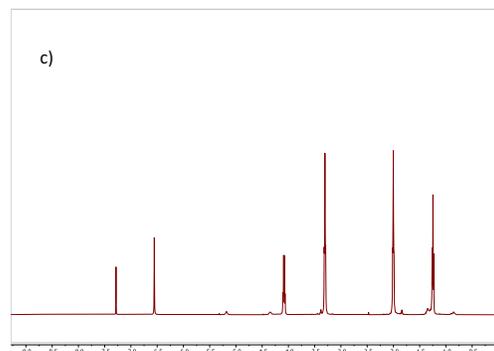
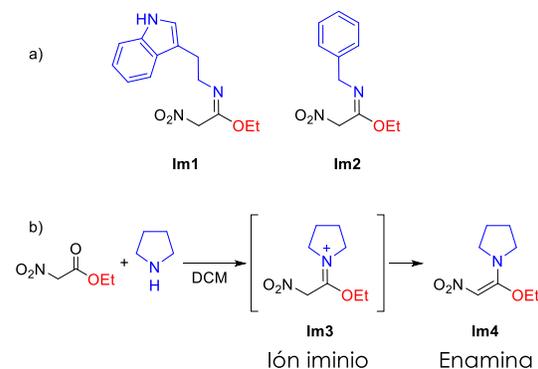




Figura 5. Formación de imidatos. a) Estructuras propuestas para los productos desconocidos **1 Im1** y **2 Im2**. b) Síntesis de **Im4** a partir de nitroacetato de etilo y pirrolidina. c) Experimento de RMN ^1H del compuesto **Im4**

Una búsqueda intensiva sobre la reactividad de los ésteres del ácido nitroacético menciona que la presencia del grupo $-\text{NO}_2$ en el nitroacetato de etilo incrementa la acidez de los $-\text{H}_\alpha$, al punto de ser más reactiva esa posición que el carbono carbonílico. Derivado de este incremento en la acidez, al reaccionar con amoniaco o piperidina, el producto obtenido corresponde a las sales de amonio generadas por la abstracción de dichos hidrógenos, formando así un nitronato (Fig. 6) (Shipchandler, 1979). No obstante, la caracterización mostrada en estos reportes podría no ser suficiente para llegar a esta aseveración, puesto que varios de estos artículos son de la década de los 50's, por lo que es importante realizar un estudio actualizado.

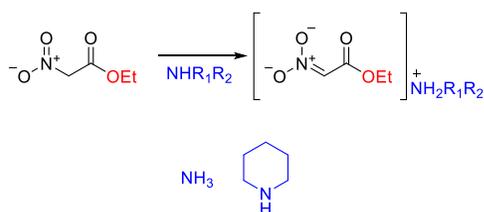


Figura 6. Formación de sales de amonio a partir de acetato de etilo y aminas.

Aunque la idea de la formación de sales de amonio es interesante y desde el punto de vista teórico es posible, los análisis por RMN de ^1H de los compuestos sintetizados **Im1**, **Im2** e **Im4** muestran que el carbono α está completamente saturado, refutando lo mencionado por Shipchandler (1979).

Con la intención de brindar más información que permita fundamentar nuestra teoría respecto a la obtención de imidatos y no a la formación de sales de amonio, se procedió a analizar por espectrometría de masas de alta resolución (HRMS, por sus siglas en inglés) a los compuestos obtenidos, buscando para cada compuesto tanto la masa de los imidatos como la masa de la supuesta sal de amonio formada. La información obtenida se encuentra en la Tabla 1, encontrando coincidencia para los compuestos **Im2** e **Im4** y no para sus correspondientes sales de amonio, no obstante, para el compuesto **Im1** el análisis es inconcluso, puesto que el valor de masa exacta encontrado no coincide para ninguno de los posibles productos.



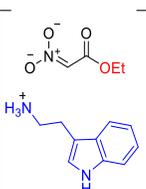
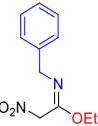
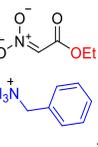
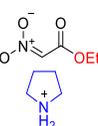
Naturaleza y Tecnología
Número especial
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

10° Encuentro Anual de
Estudiantes
25 al 27 de octubre de 2023





Tabla 1. Análisis por HRMS ESI (+) de los productos obtenidos.

Análisis	Posibles estructuras	[M+H] ⁺ Experimental
1	 <p>Fórmula Química: C₁₄H₁₇N₃O₃ Masa exacta: 275.1270 [M+H]⁺ Teórico = 276.1343</p>  <p>Fórmula Química: C₁₄H₁₉N₃O₄ Masa exacta: 293.1375 [M+H]⁺ Teórico = 294.1453</p>	---
2	 <p>Fórmula Química: C₁₁H₁₄N₂O₃ Masa exacta: 222.1004 [M+H]⁺ Teórico = 223.1077</p>  <p>Fórmula Química: C₁₁H₁₆N₂O₄ Masa exacta: 240.1110 [M+H]⁺ Teórico = 241.1188</p>	223.1074
3	 <p>Fórmula Química: C₈H₁₄N₂O₃ Masa exacta: 186.1004 [M+H]⁺ Teórico = 187.1077</p>  <p>Fórmula Química: C₈H₁₆N₂O₄ Masa exacta: 204.1110 [M+H]⁺ Teórico = 205.1188</p>	187.1073

3. Conclusiones

Si bien aún hay más estudios que realizar para poder confirmar inequívocamente la formación de imidatos, y no de las sales de amonio como había sido establecido con anterioridad, la información obtenida en este estudio mediante el uso de técnicas analíticas como RMN y HRMS sugieren la

que sería una metodología novedosa y bastante simple para la formación de esta clase de compuestos.

Referencias bibliográficas

Balasaheb Mitkari, S., Medina-Ortíz, A., Olivares-Romero, J.L., Vazquez, M.A., Peña-Cabrera, E., Villegas Gomez, C., Cruz Cruz, D. (2020). Organocatalytic Cascade Reactions for the Diversification of Thiopyrano-Piperidone Fused Rings Utilizing Trienamine Activation. *Chem. Eur. J.*, 27(2), 618-621.

Janardan Pawar, P., Maqueda-Cabrera, E.E., Alonso-Castro, A.J., Olivares-Romero, J.L., Cruz Cruz, D., Villegas Gómez, C. (2020). Enantioselective synthesis of tetrahydrocarbazoles via trienamine catalysis and their anxiolytic-like activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 30(9), 127063.

Jiang H., Cruz Cruz, D., Li, Y., Henriette Lauridsen, V., Anker Jørgensen, K., Asymmetric Organocatalytic Thio-Diels–Alder Reactions via Trienamine Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 135(13). 4901-5228.

Shipchandler, M.T. (1979). The utility of nitroacetic acid and its Esters in organic synthesis. *Synthesis*, 1979(9), 666-696.



Thakur, R., Jaiswal, Y., Kumar, A. (2019)
Imidates: an emerging synthon for *N*-
heterocycles. *Org. Biomol. Chem.*, 17,
9829-9843.

Ugarriza, I., Uria, U., Carrillo, L., Vicario,
J.L., Reyes, E. (2014). Base-Promoted C
→ N Acyl Rearrangement: An
Unconventional Approach to α -Amino
Acid Derivatives. *Chem. Eur. J.* 20(37),
11650-11654.