



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

**DESPROTECCIÓN DE ÉSTERES Y DIÉSTERES
CARBOXÍLICOS CON *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O/LiBr**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN QUÍMICA**

P R E S E N T A:

MANUEL JONATHAN FRAGOSO VÁZQUEZ

ASESOR:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

Mineral de la Reforma, Hidalgo

2009

Esta tesis esta dedicada a la memoria de mi padre el Sr. Moisés Fragoso Chávez[†] por su apoyo incondicional que me brindo.

También dedico este trabajo con amor a mi madre la Sra. Victoria Vázquez Pineda y mis hermanos Juan, Rogelio, Moisés e Israel por compartir su vida conmigo.

A mis amigos y compañeros de laboratorio Yaneth, Indira, Maricruz, Adriana, Berenice, Juan Antonio, Jesús y Alberto por su participación y sugerencias en este trabajo, pero sobretodo por su amistad.

A los miembros del Jurado Dr. Oscar R. Suárez Castillo, Dra. Myriam Meléndez Rodríguez, Dr. Alejandro Álvarez Hernández y Dr. José Roberto Villagómez Ibarra. Así también como a los catedráticos y personal administrativo que intervino en mi formación como profesionista.

Y de una forma muy especial a Linda por su comprensión, confianza y apoyo incondicional que me brinda, gracias.

Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Usos Especiales del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo y desarrollada con una beca (Registro 193436) otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología.

Esta tesis de llevó a cabo con el apoyo financiero del Programa Institucional de Investigación de la UAEH a través del proyecto UAEH-PAI 2006-28B.

Con profundo respeto y admiración para el Dr. Oscar R. Suárez Castillo por darme la oportunidad de trabajar y pertenecer a su grupo de investigación, por el invaluable apoyo en mi formación profesional y personal que me ha brindado desde el día que lo conocí.

Gracias por tu amistad y por tu apoyo.

LISTA DE SIMBOLOS Y ABREVIATURAS

ac	Grupo acetilo
BBTO	óxido de bis(tributilestaño)
Bn	grupo bencilo
Boc	grupo <i>terc</i> -butoxicarbonilo
BsubpNBE	<i>p</i> -nitrobencilo estearasa de <i>Bacillus subtilis</i>
CAL-A	lipasa A de <i>Candida antarctica</i>
Cbz	grupo benciloxycarbonilo
CCF	cromatografía en capa fina
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]unde-7-eno
DCM	diclorometano
DIEA	diisopropiletilamina
DMAE	2-dimetilaminoetanol
DMF	dimetilformamida
EDCI	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
equiv	equivalentes
Fmoc	9-fluorenilmetoxycarbonilo
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
<i>i</i> -Pr	grupo isopropilo
(2 <i>S</i>)-Mdcp	ácido (2 <i>S</i>)-2-metil-3-(2,6-dimetil-4-carbamoilfenil)propanoico
MO	radiación de microondas
NHZ	grupo protector tipo uretano
<i>o</i> -tol	<i>orto</i> -metilfenilo
PAM	resina de {[4-(hidroximetil)fenil]acetamido}metil sustituido con poliestireno/divinilbenceno 1%
PLE	esterasa del hígado de cerdo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	partes por millón
RMN ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono 13

S _N 1	sustitución nucleofílica unimolecular
S _N 2	sustitución nucleofílica bimolecular
t. a.	temperatura ambiente
<i>t</i> -Bu	grupo <i>terc</i> -butilo
TES	trietilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiraniolo
TMTOH	hidróxido de trimetilestano
UV	radiación ultravioleta

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Desprotección de ácidos carboxílicos.	2
1.2 Desprotección de ácidos dicarboxílicos.	4
2. ANTECEDENTES	6
2.1 Desprotección de ésteres carboxílicos.	6
2.1.1 Desprotección de ésteres en condiciones homogéneas.	6
2.1.1.1 Desprotección de ésteres carboxílicos con óxido de bis(tributilestaño) (BBTO).	6
2.1.1.2 Desprotección de ésteres con agua cercana a su temperatura crítica.	7
2.1.1.3 Desprotección de ésteres mediante ácidos próticos.	8
2.1.1.4 Desprotección de ésteres catalizada con $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -NaI.	8
2.1.1.5 Desprotección de ésteres mediante AlCl_3 en nitrometano.	9
2.1.1.6 Desprotección selectiva de ésteres de <i>t</i> -Bu mediante ZnBr_2 en diclorometano.	10
2.1.1.7 Desprotección de ésteres por catálisis básica.	10
2.1.1.8 Desprotección por dealquilaciones tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.	11
2.1.1.9 Desprotección de ésteres con el uso de enzimas.	12
2.1.1.10 Desprotección de ésteres mediante el uso de aminas.	14
2.1.2 Desprotección de ésteres en condiciones heterogéneas o en fase sólida.	15
2.1.2.1 Desprotección selectiva de fenacilésteres de <i>N</i> -Boc aminoácidos y péptidos unidos a una resina de poliestireno.	15
2.1.2.2 Desprotección de ésteres bajo condiciones libres de disolvente.	15
2.1.2.3 Desprotección de ésteres utilizando una resina de intercambio iónico.	16
2.1.2.4 Desprotección de ésteres por hidrogenólisis.	17
2.1.2.5 Desprotección de ésteres mediante aminas.	18
2.1.2.6 Desprotección de ésteres mediante 2-dimetilaminoetanol.	19
2.2 Desprotección de diésteres dicarboxílicos.	20

2.2.1 Desprotección de diésteres en condiciones homogéneas o en solución.	20
2.2.1.1 Monodesprotección selectiva mediante hidrólisis básica en EtOH.	20
2.2.1.2 Monodesprotección selectiva de diésteres mediante hidrólisis básica en THF.	21
2.2.1.3 Monodesprotección de diésteres por hidrolasas.	22
3. JUSTIFICACIÓN	24
4. OBJETIVO	25
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
5.1 Reacción de hidrólisis de ésteres mediante el uso de <i>t</i> -BuNH ₂ /MeOH/H ₂ O.	26
5.2 Reacción de hidrólisis de diésteres mediante el uso de <i>t</i> -BuNH ₂ /MeOH/H ₂ O.	34
6. CONCLUSIONES	39
7. PARTE EXPERIMENTAL	40
7.1 Generalidades.	40
7.2 Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres y diésteres.	40
8. BIBLIOGRAFÍA	42
9. EVIDENCIAS POR RMN DE ¹H	47

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de moléculas orgánicas polifuncionales, tales como oligonucleótidos, oligosacáridos, compuestos por diseño y en general los productos naturales, requieren la correcta introducción y eliminación de grupos protectores. Con este fin, un gran número de grupos protectores y métodos de protección y desprotección de diversas funcionalidades se han desarrollado y se utilizan ampliamente en química orgánica de síntesis. Sin embargo, uno de los principales problemas en la síntesis de moléculas polifuncionales es la selectividad en la protección de sus grupos.

La protección de un grupo funcional es una reacción quimioselectiva que da como resultado la transformación de un grupo funcional en otro.

Un grupo protector debe satisfacer una serie de requerimientos: a) debe reaccionar selectivamente y en buen rendimiento para proporcionar un sustrato protegido que sea estable en las condiciones de reacción planeadas, b) debe removerse fácilmente y en buen rendimiento mediante el uso de reactivos de fácil acceso (de preferencia no tóxicos) que no reaccionen con el grupo funcional regenerado, c) una vez removido el grupo protector, éste debe generar un derivado (sin formación de nuevos centros estereogénicos) que pueda ser fácilmente separado de otros productos, d) debe tener un mínimo de grupos funcionales para evitar otros sitios de reactividad.¹⁻⁴ De acuerdo a estos criterios ningún grupo protector satisface todos estos requisitos. Por lo tanto, existe una constante necesidad por encontrar nuevos grupos protectores, así como nuevos métodos selectivos para su desprotección, cuyo proceso implique condiciones de reacción sencillas y económicas.

En química orgánica existen diversos grupos funcionales y para cada uno de ellos se han desarrollado una gran diversidad de grupos protectores, cada uno con ciertas ventajas y desventajas. Dentro de este universo de grupos protectores se encuentran aquellos que han sido propuestos para ácidos carboxílicos.

1.1 Desprotección de ácidos carboxílicos.

Los ácidos carboxílicos comprenden un grupo de compuestos ampliamente usados y presente en moléculas de origen natural. Son utilizados en su forma protegida ya sea como anhídridos o ésteres. La protección como ésteres es la más utilizada y este es uno de los grupos funcionales más comunes en las transformaciones orgánicas ya que sirven como intermediarios en la síntesis orgánica de productos naturales y productos por diseño.

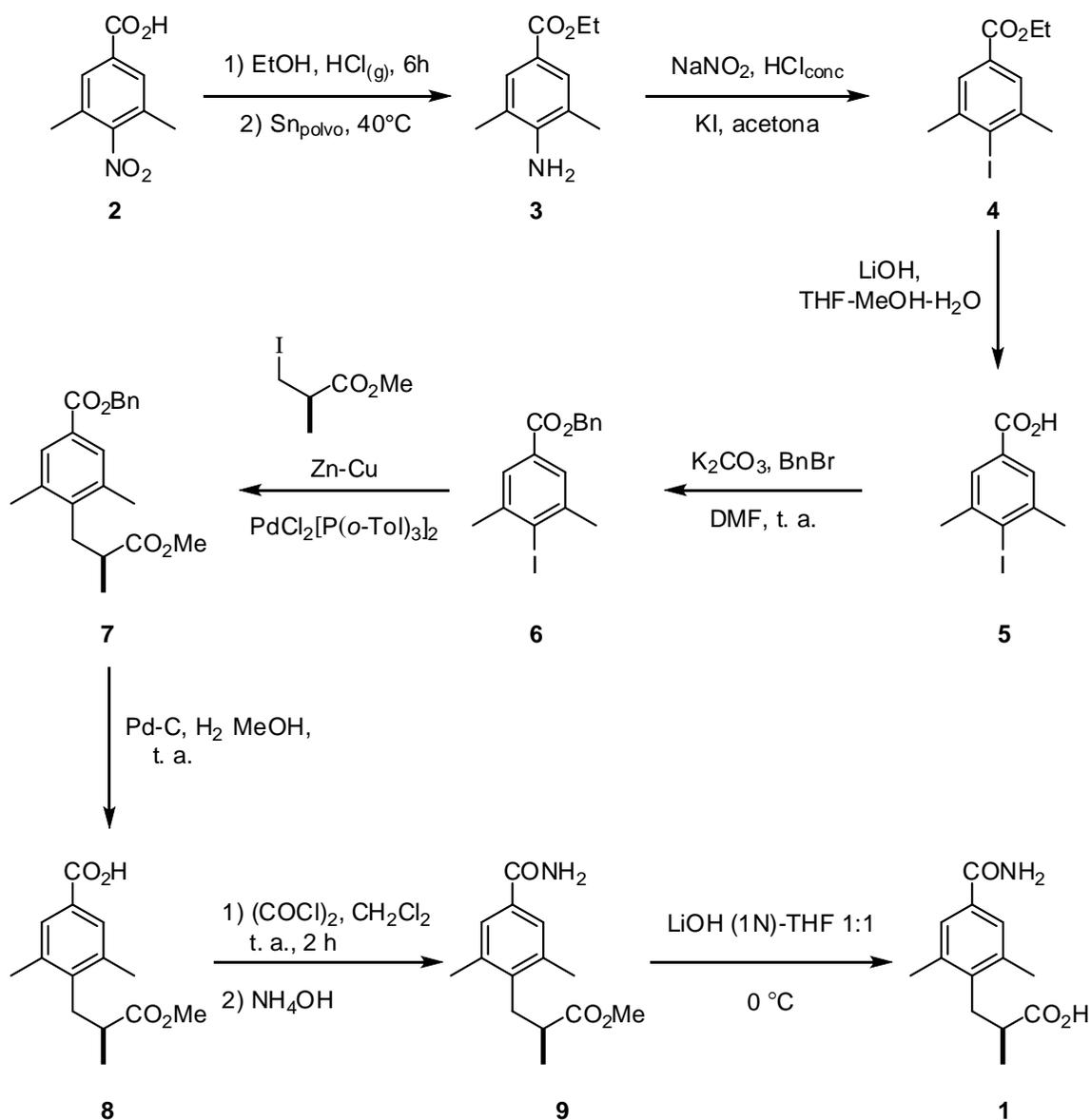
La síntesis de ésteres se lleva a cabo de manera general por condensación de un ácido carboxílico con un alcohol en una gran variedad de condiciones de reacción.⁵⁻⁷ Aún cuando los ésteres de metilo y etilo son frecuentemente encontrados en síntesis orgánica debido a su simple y fácil preparación, los ésteres derivados de *terc*-butilo y bencilo son los más comúnmente usados en la protección de ácidos carboxílicos. Por otra parte, los ésteres de isopropilo, alilo y prenilo son los menos usados.

Es indispensable que los ácidos carboxílicos sean protegidos para que el protón ácido no interfiera en reacciones catalizadas por bases y/o para cambiar las propiedades del compuesto y así facilitar su manejo. Por estas razones se han desarrollado y se siguen desarrollando una diversidad de grupos funcionales protectores de ácidos carboxílicos, que son removidos por una gran variedad de condiciones de reacción, aunque la mayoría se puede eliminar calentando el compuesto ya sea en solución acuosa ácida o básica.

La utilidad sintética del proceso de protección-desprotección de un ácido carboxílico está ampliamente ejemplificada en la literatura.⁸⁻¹¹ En el esquema 1 se muestra el uso de esta metodología en la síntesis del ácido (2*S*)-2-metil-3-(2,6-dimetil-4-carbamoilfenil) propanoico (2*S*)-Mdcp (**1**).¹² La esterificación y reducción de **2** condujo al 4-amino-3,5-dimetilbenzoato de etilo (**3**), el cual a través de una reacción de Sandmeyer se convirtió al 4-iodo-3,5-dimetilbenzoato de etilo (**4**). La desprotección en medio básico de **4** y re-esterificación de **5** forma el 4-iodo-3,5-dimetilbenzoato de bencilo (**6**). El compuesto **6** se hizo reaccionar con un reactivo de organozinc para llevar a cabo una reacción de acoplamiento catalizado por paladio y de esta manera obtener el diéster **7**. La hidrogenación catalítica de **7** libera al ácido benzoico **8**, el cual se convierte a la amida **9**, cuya desprotección en medio básico da el compuesto deseado **1**.

La protección del compuesto **2** como éster se realiza para que el anión benzoato que se formaría en el medio de reacción no interfiera en el proceso de síntesis de **4**.

La protección de la función ácida del compuesto **5** se lleva a cabo debido a la incompatibilidad del reactivo de organozinc con grupos próticos, para evitar que el reactivo sea destruido. Además, se utiliza la protección como éster de Bn por que al momento de la desprotección de **7** se requiere formar exclusivamente el derivado del ácido benzoico **8** sin que se afecte el éster de metilo.



Esquema 1. Síntesis del (2S)-Mdcp (**1**).

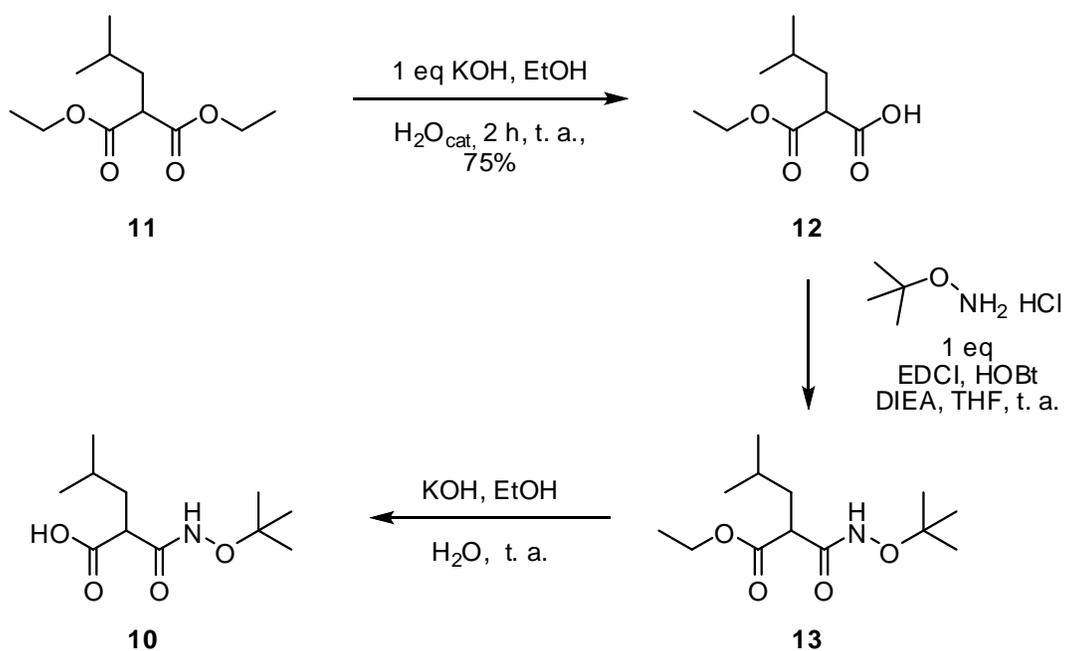
1.2 Desprotección de ácidos dicarboxílicos.

La esterificación selectiva de moléculas orgánicas que contienen varios grupos funcionales ácidos es un proceso importante tanto en la industria como en la investigación. La esterificación selectiva de ácidos carboxílicos en presencia de otros grupos ácidos,¹³ tal como RSO_3H , es fácil cuando se usan catalizadores ácidos que forman exclusivamente ésteres de ácidos carboxílicos. Al mismo tiempo, la monoesterificación de ácidos di- y policarboxílicos demanda métodos especiales.

Los monoésteres de ácidos malónicos y sus derivados son importantes bloques de construcción en la síntesis orgánica. Estos se obtienen comúnmente por monohidrólisis de diésteres simétricos con el uso de enzimas. La saponificación clásica por lo general, da la mezcla de ácidos dicarboxílicos, ácidos monocarboxílicos, material de partida y en ocasiones productos de descarboxilación.¹⁴⁻¹⁶

La utilidad sintética del proceso de desprotección selectiva de un diéster dicarboxílico se describe en la literatura.^{17,18} En el esquema 2 se muestra la síntesis del ácido *2-terc-butoxicarbamoil-4-metilpentanoico* (**10**),¹⁹ compuesto relacionado a los ácidos hidroxámicos, los cuales son usados para el tratamiento del cáncer y/o artritis. El paso clave en la síntesis del ácido **10** es la monodesprotección del diéster dicarboxílico **11** para generar **12**. El compuesto **12** al reaccionar con la hidroxilamina permite acceder al sistema base de los ácidos hidroxámicos **13** y finalmente, al saponificar el grupo éster restante se obtiene **10**.

En el presente trabajo de tesis se establecieron las condiciones de reacción óptimas para la eliminación de varios grupos protectores de ácidos carboxílicos y dicarboxílicos tales como ésteres de Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn y alilo con el sistema *t*-BuNH₂/MeOH con ó sin LiBr. Se estudió el efecto que tienen diferentes grupos alquilo en la velocidad de la reacción, así como el efecto en la variación del número de equivalentes de *t*-BuNH₂ y LiBr.



Esquema 2. Síntesis del ácido 2-*tert*-butoxycarbamoil-4-metilpentanoico (**10**).

2. ANTECEDENTES

Como ya se mencionó, la protección y desprotección de grupos funcionales es una de las transformaciones más importantes en síntesis orgánica dado que facilita la construcción de moléculas complejas con diversos grupos funcionales de distinta reactividad.

Particularmente, la desprotección de ésteres de ácidos carboxílicos es un tipo de reacción importante que ha recibido considerable atención y ha sido ampliamente estudiada haciendo uso de una gran variedad de reactivos y condiciones de reacción, de las cuales se mencionan algunas a continuación.

2.1 Desprotección de ésteres carboxílicos.

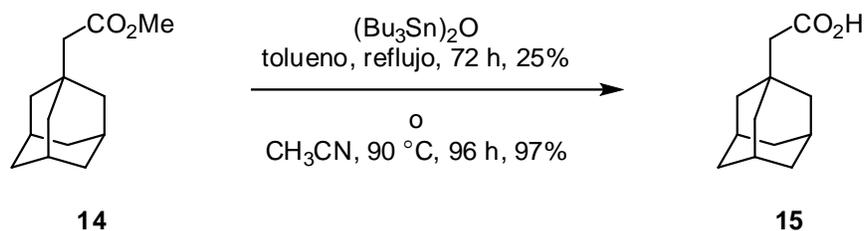
Los métodos de desprotección de ésteres se clasifican de manera general en homogéneos y heterogéneos o en fase sólida. La desprotección de grupos funcionales en fase sólida tiene importancia debido a la ventaja que estos ofrecen en la fácil extracción de los productos por simple filtración.^{1,20}

2.1.1 Desprotección de ésteres en condiciones homogéneas.

2.1.1.1 Desprotección de ésteres carboxílicos con óxido de bis(tributilestaño) (BBTO).

Salomon²¹ y colaboradores desarrollaron un método para llevar a cabo la hidrólisis de ésteres derivados de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos utilizando óxido de bis(tributilestaño) [BBTO, $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$] (Esquema 3). La reacción se lleva a cabo en un disolvente aprótico en condiciones esencialmente neutras, por lo que es un procedimiento adecuado para llevar a cabo hidrólisis de compuestos con otros grupos funcionales y/o grupos protectores sensibles a ácidos o bases. La desventaja principal en este método es el impedimento estérico alrededor del carbono carboxílico lo que en ocasiones impide que se

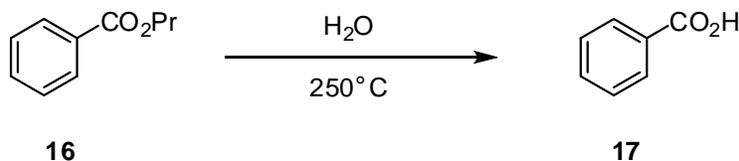
lleve a cabo la reacción. Además, la reacción no se lleva a cabo en ésteres carboxílicos que contengan sustituyentes fluoroalquilados debido a que el átomo de Sn tiene una gran tendencia a interactuar con el átomo de F.



Esquema 3. Desprotección de ésteres mediante BBTO.

2.1.1.2 Desprotección de ésteres con agua cercana a su temperatura crítica.

Lesutis²² y colaboradores describieron una metodología que se basa en el uso de agua bajo condiciones cercanas a su temperatura crítica para llevar a cabo la hidrólisis de ésteres benzoicos sin sustituyentes y *p*-disustituidos por grupos electroattractores. La reacción procede de manera autocatalítica debido a que el agua bajo tales condiciones se convierte en una fuente rica en iones hidronio e hidroxilo. El ejemplo de este método muestra la hidrólisis del benzoato de *n*-propilo (**16**) (Esquema 4), el cual da el ácido benzoico (**17**) en ~80% de rendimiento en 3 h.

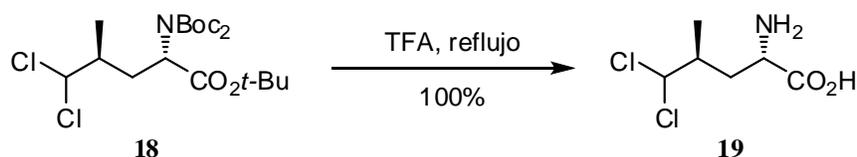


Esquema 4. Desprotección de ésteres sin adición de ácidos o bases.

La desventaja que muestra este método es que cadenas alifáticas grandes lineales o ramificadas sobre el grupo éster disminuyen el rendimiento de la reacción de hidrólisis.

2.1.1.3 Desprotección de ésteres mediante ácidos próticos.

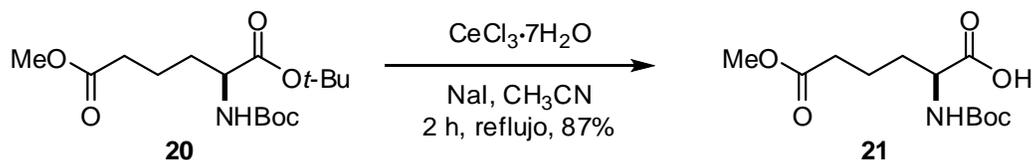
La hidrólisis de ésteres carboxílicos se ha llevado a cabo comúnmente con ácidos próticos fuertes tales como HBr en AcOH,²³ TFA,^{24,25} H₂SO₄ o HCl acuoso. Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción las desprotecciones no son selectivas y por ende todos los grupos ácidos lábiles presentes en la molécula son eliminados (Esquema 5). Además, este tipo de procedimientos frecuentemente proceden con rendimientos moderados aunque existen excepciones en donde se llegan a obtener rendimientos cuantitativos.



Esquema 5. Desprotección de ésteres por ácidos próticos.

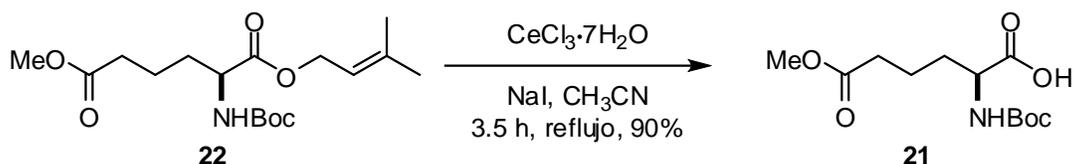
2.1.1.4 Desprotección de ésteres catalizada con CeCl₃·7H₂O-NaI.

Marcantoni²⁶ y colaboradores desarrollaron una metodología para la desprotección selectiva de ésteres de *tert*-butilo en presencia de grupos *N*-Boc en α -aminoácidos utilizando CeCl₃·7H₂O-NaI en CH₃CN con buenos rendimientos (Esquema 6). La reacción se lleva a cabo sin racemización de los productos y sin afectar otros grupos funcionales presentes como ésteres de metilo o hidroxilos.



Esquema 6. Desprotección de *N*-Boc- α -aminoésteres.

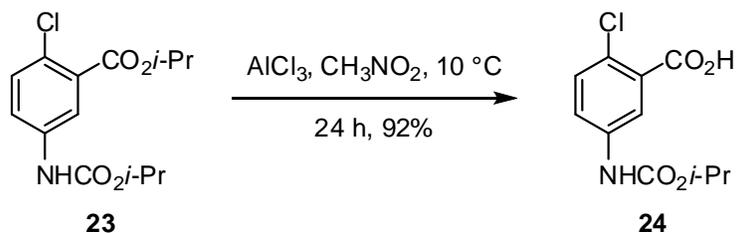
Yadav²⁷ y colaboradores describen el uso de esta misma metodología para la hidrólisis de prenil ésteres de ácidos carboxílicos y análogos (Esquema 7) con rendimientos altos y con alta quimioselectividad. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones esencialmente neutras y con una gran compatibilidad hacia diferentes grupos funcionales tales como carbamatos de *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), grupos acetato, alilo, bencilo (Bn), éteres de tetrahidropiraniilo (THP) y *p*-metoxibencilo (PMB) y ésteres de alilo, metilo y Bn presentes en la molécula.



Esquema 7. Desprotección mediante $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ -NaI en CH_3CN .

2.1.1.5 Desprotección de ésteres mediante AlCl_3 en nitrometano.

Chee²⁸ llevó a cabo la hidrólisis selectiva de ésteres de isopropilo de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos mediante AlCl_3 en CH_3NO_2 con buenos rendimientos de reacción (Esquema 8). Las condiciones de reacción usadas no afectan otros grupos funcionales, tales como carbamatos, halógenos aromáticos, alquenos o grupos nitro. Una ventaja de este método es que se lleva a cabo en presencia de aire y sin disolventes anhidros, sin embargo, al menos 4 equiv del AlCl_3 deben ser utilizados en la reacción.



Esquema 8. Desprotección selectiva de ésteres de isopropilo con AlCl_3 .

La desventaja que este procedimiento presenta es que grupos benciloxycarbonilos y alcoxicarbonilos secundarios y terciarios son sensibles a las condiciones de reacción utilizadas debido a la capacidad que estos grupos tienen para liberar sus cationes alquilo estables.

2.1.1.6 Desprotección selectiva de ésteres de *t*-Bu mediante ZnBr₂ en diclorometano.

Kaul²⁹ y colaboradores describieron la hidrólisis selectiva de ésteres de *tert*-butilo con ZnBr₂³⁰ en diclorometano (DCM) en presencia de aminas protegidas utilizando como sustratos *N*-(PhF)- α -amino ésteres (Esquema 9). Esta metodología provee de un medio efectivo para obtener *N*-(PhF)-aminoácidos con buenos rendimientos.

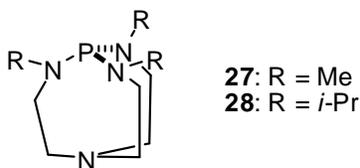


Esquema 9. Desprotección de ésteres de *tert*-butilo mediante ZnBr₂.

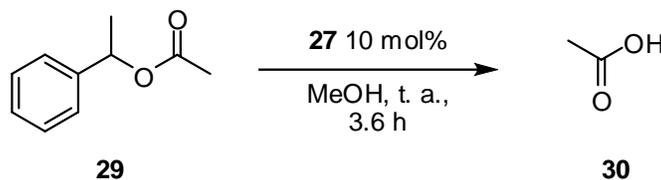
La metodología presenta compatibilidad con grupos tales como alquenos, ésteres de metilo y alilo, al igual que con ésteres de *tert*-butilo. Sin embargo, alcoholes, amidas y cetonas retardan la reacción debido a la coordinación del ácido de Lewis con estos grupos funcionales.

2.1.1.7 Desprotección de ésteres por catálisis básica.

Iankumaran y Verkade³¹ llevaron a cabo la hidrólisis de ésteres utilizando como catalizadores a los proazafosfatranos **27** y **28**.



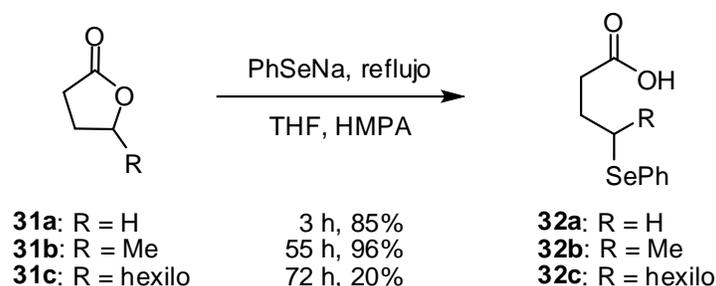
Cuando el éster **29** se hizo reaccionar en MeOH en presencia de una base no iónica bicíclica **27** o **28** al 10% y se agitó durante 20 min a temperatura ambiente, se recuperó el ácido acético con rendimiento cuantitativo, el cual se cuantificó a partir del alcohol correspondiente (Esquema 10). Cabe hacer mención que las condiciones de reacción son adecuadas para la desprotección de ésteres derivados de alcoholes primarios, secundarios e incluso terciarios aunque en este último caso los tiempos de reacción son prolongados.



Esquema 10. Desprotección de ésteres mediante **27**.

2.1.1.8 Desprotección por dealquilaciones tipo S_N2.

La hidrólisis de ésteres se lleva a cabo fácilmente mediante calentamiento con soluciones fuertemente ácidas o básicas. Sin embargo, hay ocasiones en las cuales es deseable evitar estas condiciones de reacción. Bajo estas circunstancias, una vía alternativa para la hidrólisis de ésteres es el desplazamiento nucleofílico del anión carboxilato del grupo metilo,^{32,33} aunque esto implique impedimento estérico en el sitio de ataque. El ejemplo que ilustra este método es la reacción de las γ -lactonas **31a-c** con los aniones PhSeNa para generar los ácidos **32a-c** (Esquema 11).

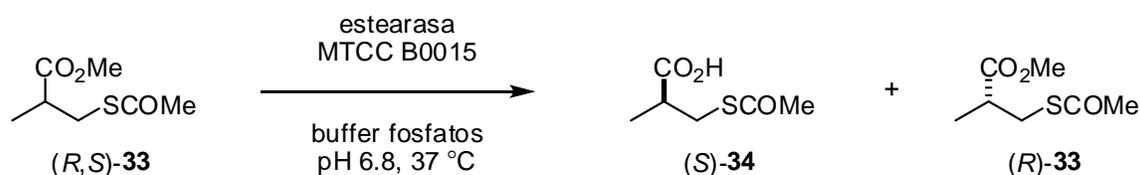


Esquema 11. Desprotección de ésteres por dealquilaciones S_N2 .

2.1.1.9 Desprotección de ésteres con el uso de enzimas.

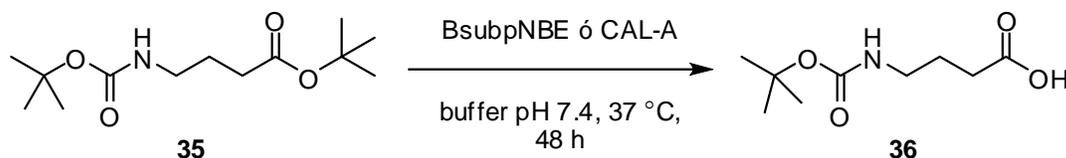
Las enzimas y particularmente las esterasas^{34,35} son importantes biocatalizadores que tienen una amplia aplicación en la química de grupos protectores.

El uso catalítico de enzimas en la hidrólisis de compuestos que contienen ambos grupos tioletéster y oxoéster es de reciente interés para la preparación del ácido (*S*)-3-acetilsulfanil-2-metilpropiónico (**34**) ópticamente puro, compuesto intermediario para la síntesis de la droga antihipertensiva captopril. Recientemente, Kumar y Jolli³⁶ aislaron una nueva estearasa MTCC B0015 a partir de *Pseudomonas fluorescens*, la cual se utilizó para la hidrólisis de (*R,S*)-**33** (Esquema 12). De esta reacción se observó que la enzima presenta una alta enantioselectividad preferentemente hacia el enantiómero *S* con un rendimiento del 48% y un con alto exceso enantiomérico.



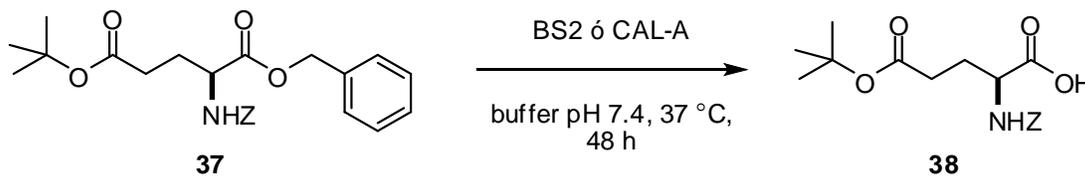
Esquema 12. Desprotección de ésteres mediante la estearasa MTCC B0015.

Schmidt³⁷ y colaboradores demostraron la utilidad de las enzimas BsubpNBE (estearasa) y CAL-A (lipasa) para la desprotección de ésteres de *tert*-butilo en presencia de otros grupos protectores (Boc, Fmoc) sin que estos últimos se afecten. Este método se ejemplifica en el esquema 13. Los rendimientos obtenidos de la hidrólisis de **35** van del 50% para CAL-A hasta el 77% para cuando se utilizó BsubpNBE.



Esquema 13. Desprotección por medio de estearasas ó lipasas.

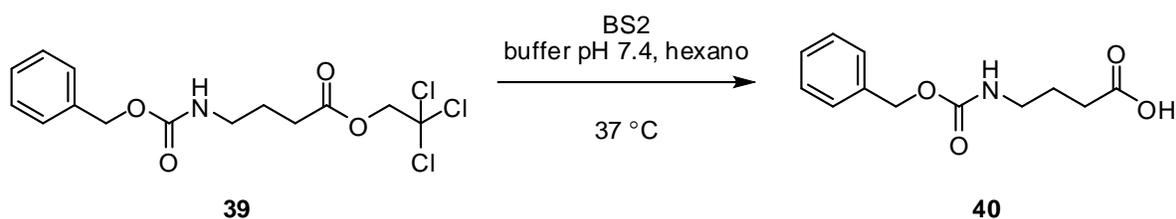
Barbayianni³⁸ y colaboradores describen la eliminación suave y selectiva de grupos Me y Bn utilizando una amplia variedad de ésteres de ácidos carboxílicos simples con el uso de una estearasa (BS2) o una lipasa (CAL-A) con altos rendimientos y sin afectar otros grupos protectores. El ejemplo que ilustra este método se presenta en el esquema 14. Los rendimientos obtenidos de la desprotección de **37** por BS2 y CAL-A para dar **38** son 60% y 39%, respectivamente.



Esquema 14. Desprotección selectiva por medio de enzimas.

Fotakopoulou³⁹ y colaboradores describieron la hidrólisis de diferentes grupos protectores de ácidos carboxílicos con la estearasa de *Bacillus subtilis* BS2 permitiendo una

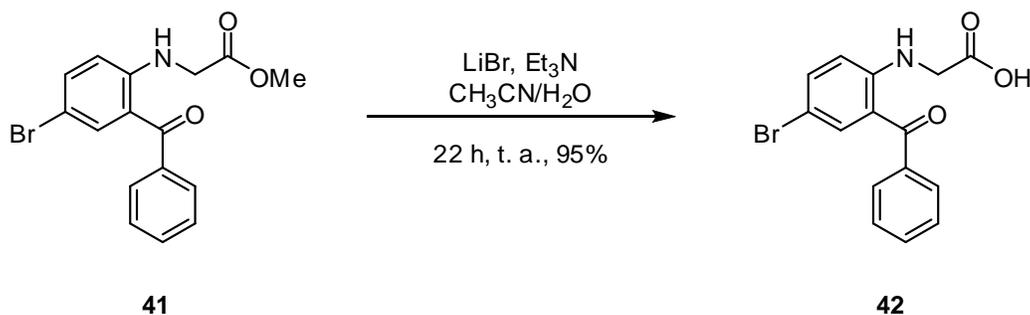
eliminación rápida y selectiva de ésteres de alilo, 2-cloroetilo y 2,2,2-tricloroetilo en condiciones suaves de reacción y con altos rendimientos. Además, BS2 hidroliza fácilmente fenacil ésteres, en tanto que la hidrólisis de difenilmetil ésteres estéricamente impedidos es lenta y por lo tanto requiere largos tiempos de reacción y alta proporción de enzima/sustrato. Como ejemplo, el compuesto **39** (Esquema 15) se hizo reaccionar con BS2 en una mezcla buffer-hexano 7:1 por 15 minutos obteniendo a **40** en rendimiento cuantitativo.



Esquema 15. Desprotección de ésteres por la estearasa BS2.

2.1.1.10 Desprotección de ésteres mediante el uso de aminas.

Mattsson⁴⁰ y colaboradores proponen un método suave, simple y selectivo utilizando $\text{Et}_3\text{N}/\text{LiBr}$ en $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente, el cual se aplica a ésteres activados o que incorporen un heteroátomo en posición α ó β con respecto al grupo carbonilo. El ejemplo de este método es la hidrólisis del compuesto **41** en **42**, para lo cual se utilizan 3 equiv de Et_3N y 10 equiv de LiBr (Esquema 16). Cabe hacer mención que la reacción es lenta en ésteres que no contengan sustituyentes en posición α ó β .



Esquema 16. Desprotección de ésteres utilizando $\text{Et}_3\text{N}/\text{LiBr}$.

2.1.2 Desprotección de ésteres en condiciones heterogéneas o en fase sólida.

2.1.2.1 Desprotección selectiva de fenacilésteres de *N*-Boc aminoácidos y péptidos unidos a una resina de poliestireno.

Furlán⁴¹ y colaboradores describen la aplicación del hidróxido de trimetilestaño (TMTOH) para la hidrólisis selectiva de fenacilésteres de aminoácidos y dipéptidos *N*-Boc protegidos unidos a un soporte sólido. El ejemplo de este método se muestra en el esquema 17, en donde el compuesto **43** ligado a una resina de poliestireno se trata con TMTOH bajo reflujo de dicloroetano por 15 h, obteniendo a **44** con 96% de rendimiento.

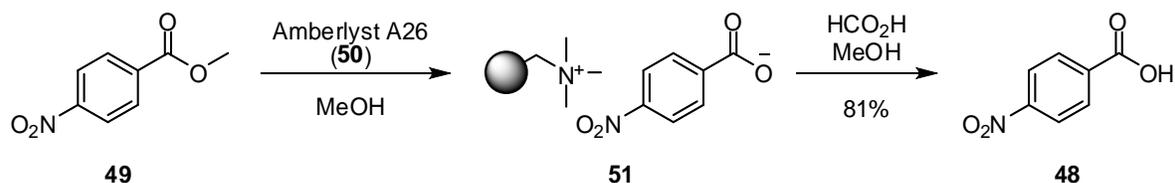


Esquema 17. Desprotección de fenacilésteres ligados a una resina de poliestireno.

Este método es ampliamente recomendado por la simplicidad en la purificación de los productos, los altos rendimientos y la alta pureza enantiomérica que muestran los productos obtenidos. Además, bajo estas condiciones de reacción el método es compatible con grupos protectores tales como *N*-Boc y O-Bn.

2.1.2.2 Desprotección de ésteres bajo condiciones libres de disolvente.

Kabalka⁴² y colaboradores describieron una metodología para la obtención de ácidos carboxílicos y alcoholes a partir de ésteres con rendimientos excelentes. Su metodología se basa en la reacción de hidrólisis utilizando KF-Al₂O₃ e irradiación con microondas o

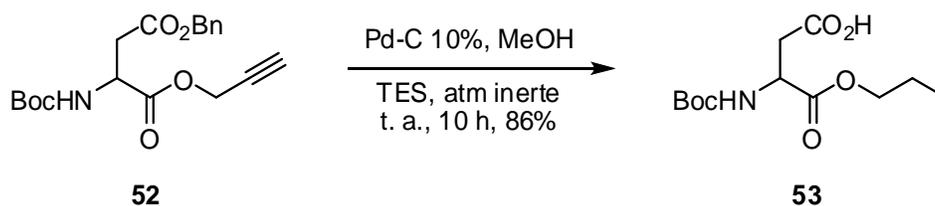


Esquema 19. Desprotección de ésteres aromáticos con una resina.

Este método ofrece significativa utilidad en términos de síntesis de alta eficiencia debido a que provee un procedimiento eficiente de laboratorio para la hidrólisis de ésteres, así también, como para la purificación y aislamiento del producto.

2.1.2.4 Desprotección de ésteres por hidrogenólisis.

Mandal y McMurray⁴⁴ llevaron a cabo la hidrólisis de ésteres bencílicos y alílicos mediante la generación *in situ* de hidrógeno molecular por adición del catalizador de Pd-C a un exceso de trietilsilano (Et_3SiH , TES) en MeOH a temperatura ambiente (Esquema 20). Las condiciones de reacción son prácticamente neutras, por lo que los sustratos sensibles a ácidos o bases pueden ser reducidos sin alteración alguna.



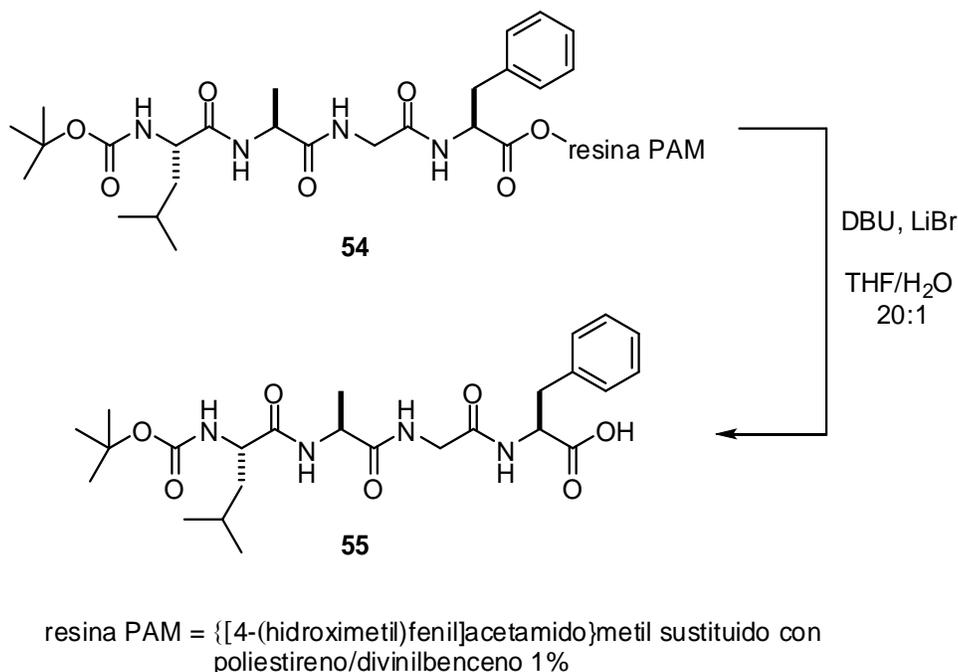
Esquema 20. Desprotección de ésteres por transferencia catalítica de H_2 .

Cabe hacer mención que este procedimiento de transferencia catalítica de hidrógeno es ampliamente aceptado como método alternativo para la reducción de enlaces múltiples,

azidas, iminas y grupos nitro y no requiere del uso directo de H₂. En este caso el H₂ es reemplazado por un compuesto donador de hidrógeno, tal como: 1,4-ciclohexadieno, hidracina, ácido fórmico, formiato de amonio, hipofosfito de sodio y trietilsilano (TES) con Pd-C como catalizador.

2.1.2.5 Desprotección de ésteres mediante aminas.

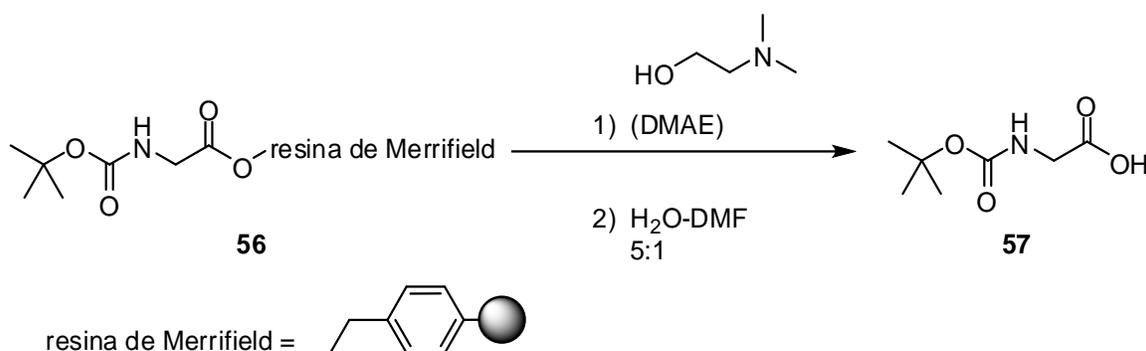
Seebach⁴⁵ y colaboradores describieron la utilización de la base 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) y LiBr como un catalizador altamente eficiente para la reacción de saponificación. Estas condiciones de reacción se utilizaron en sustratos enolizables con centros estereogénicos en posición α a un grupo carbonilo. Como ejemplo (Esquema 21), el péptido **54** unido a la resina PAM se trató con 2 equiv de DBU y 5 equiv de LiBr en una mezcla THF/H₂O a 25 °C por 4 h. La remoción de la resina se llevó a cabo sin epimerización y con un rendimiento del 97%.



Esquema 21. Desprotección de péptidos con DBU/LiBr.

2.1.2.6 Desprotección de ésteres mediante 2-dimetilaminoetanol.

Barton⁴⁶ y colaboradores describieron el uso del 2-dimetilaminoetanol (DMAE) en la hidrólisis de ésteres peptídicos unidos a una resina de Merrifield en DMF acuosa a temperatura ambiente. Como ejemplo, la glicina *N*-Boc protegida unida a una resina de Merrifield **56** (Esquema 22) se trató bajo las condiciones mencionadas. La reacción procede inicialmente por remoción de la resina y formación del éster de DMAE (70 h, 95% de rendimiento) utilizando DMAE-DMF 1:1, el cual posteriormente se hidroliza con H₂O - DMF en una proporción 5:1 obteniéndose **57** (2 h, rendimiento cuantitativo).



Esquema 22. Desprotección de ésteres protegidos con una resina de Merrifield.

Cabe hacer mención que la velocidad con la que se lleva a cabo la reacción de hidrólisis se ve afectada por la proporción de DMF y H₂O en la mezcla de reacción. Las reacciones se favorecen en soluciones conteniendo gran porcentaje de H₂O sin embargo, al aumentar la cantidad de H₂O se tienen problemas de solubilidad del sustrato peptídico. Bajo tales circunstancias es posible adicionar trazas de imidazol (0.1 equiv), el cual incrementa la velocidad de reacción.

Es importante resaltar que en la literatura son pocos los ejemplos publicados con respecto a la participación directa de aminas, tales como DBU, ésteres del 2-aminobenzoato, 2-dimetilaminoetanol (DMAE), DMF e imidazol, en la hidrólisis de ésteres.

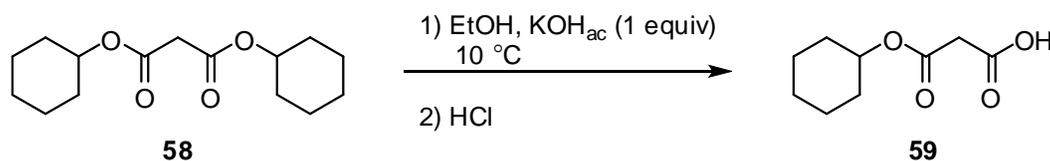
2.2 Desprotección de diésteres dicarboxílicos.

Los monoésteres de ácidos malónicos y derivados aún son difíciles de obtener debido a su potencial descarboxilación. Un número limitado de ejemplos de monohidrólisis selectiva se han publicado para dietil y dimetilmalonatos⁴⁷⁻⁴⁹ o sus derivados.⁵⁰⁻⁵³ Sin embargo, la mayoría de estos procedimientos requieren varios pasos de reacción, una gran cantidad de material de partida y tiempos prolongados. Algunos métodos han sido modificados y los rendimientos obtenidos son modestos. A continuación se hace mención de algunos procedimientos descritos actualmente.

2.2.1 Desprotección de diésteres en condiciones homogéneas o en solución.

2.2.1.1 Monodesprotección selectiva mediante hidrólisis básica en EtOH.

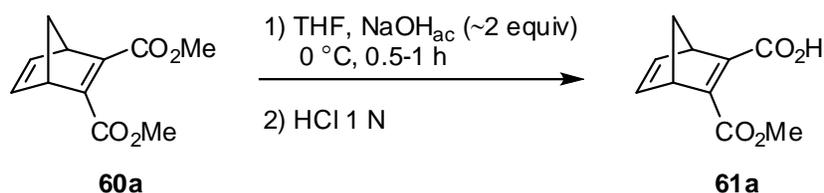
La hidrólisis alcalina ó saponificación de diésteres es un procedimiento que generalmente produce mezcla de compuestos. Sin embargo, se han publicado recientemente algunas modificaciones del proceso clásico que permiten obtener la monohidrólisis de diésteres⁵⁴⁻⁵⁶ con rendimientos que van de regulares a buenos. En el esquema 23 se muestra un ejemplo de monodesprotección del diéster **58** utilizando sólo 1 equiv de KOH acuoso en EtOH, el cual da a **59** en un rendimiento del 80%.



Esquema 23. Monodesprotección de diésteres por saponificación.

2.2.1.2 Monodesprotección selectiva de diésteres mediante hidrólisis básica en THF.

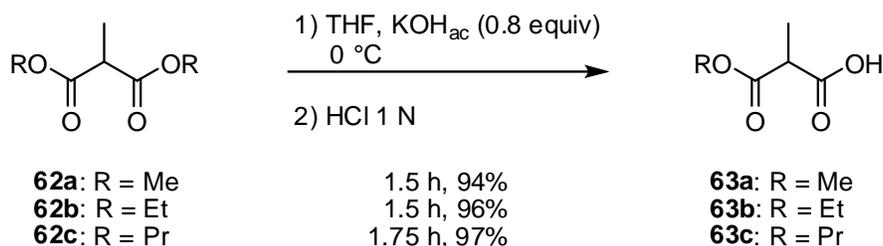
Niwayama⁵⁷ describió un procedimiento mediante el cual se lleva a cabo la monohidrólisis selectiva de diésteres simétricos por una reacción en dos fases (THF-H₂O), a baja temperatura y con buenos rendimientos. Como ejemplo, el diéster-bicíclico **60a** se hizo reaccionar en las condiciones indicadas en el esquema 24 (la proporción utilizada de THF-NaOH acuoso es 1:10). El monoéster **61a** se obtuvo con un rendimiento cuantitativo.



Esquema 24. Monodesprotección selectiva mediante saponificación.

Cabe hacer mención que cuando los grupos ésteres de dimetilo se sustituyeron por ésteres de dietilo fue necesario aumentar la cantidad de NaOH acuoso (3 veces) para llevar a término la reacción. Además, grupos lábiles tales como epóxidos no se afectan bajo estas condiciones de reacción.

Posteriormente, Niwayama⁵⁸ y colaboradores modificaron esta técnica para la monohidrólisis de diésteres malónicos y análogos como se muestra en el esquema 25 para la monohidrólisis **62a-c** en **63a-c**. Los cambios introducidos a la técnica incluyen el uso de KOH y la disminución en la cantidad de base utilizada (0.8 equiv).

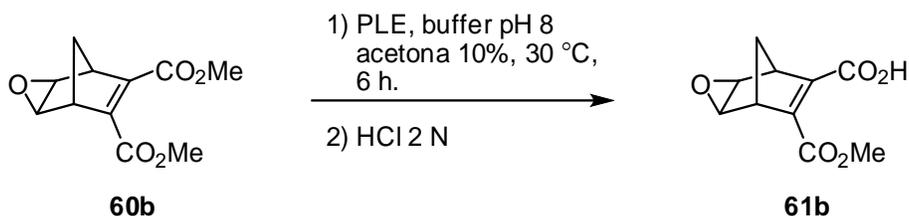


Esquema 25. Monodesprotección selectiva por hidrólisis con KOH.

Es prudente indicar que la reacción de monohidrólisis de diésteres malónicos y sus derivados, también se lleva a cabo utilizando NaOH acuoso a una concentración similar pero en algunos casos los rendimientos son inferiores.

2.2.1.3 Monodesprotección de diésteres por hidrolasas.

La esterasa del hígado de cerdo (Pig Liver Esterasa PLE EC. 3.1.1.1) es de particular interés porque cataliza la hidrólisis de una amplia variedad estructural de ésteres, acompañada frecuentemente por una alta estereoespecificidad. Los sustratos estudiados con esta enzima abarcan meso diésteres monocíclicos, diésteres heterocíclicos, diésteres mono y bicíclicos y diésteres de cadena recta.⁵⁹⁻⁶¹ Las hidrólisis catalizadas por PLE son generalmente llevadas a cabo en solución buffer de fosfatos a un pH de 6-8 y temperatura ambiente.⁶² Como ejemplo, el diéster **60b** se hizo reaccionar con PLE a pH 8 y 25 °C obteniéndose **61b** (Esquema 26). El rendimiento obtenido de la hidrólisis fue cuantitativo.^{63,64}



Esquema 26. Monodesprotección de diésteres mediante la estearasa PLE.

Dado que el número de procedimientos para llevar a cabo la monodesprotección de diésteres dicarboxílicos es reducido, algunos grupos de investigación han desarrollado nuevas vías para la obtención de estos compuestos utilizando diversas metodologías, entre las cuales podemos citar: la monoesterificación selectiva catalizada por una resina de intercambio iónico en forma ácida,⁶⁵ la alcoholisis de anhídridos cíclicos^{13,66} y la utilización de ácidos de Meldrum.⁶⁷

Aún con los beneficios que aportan algunos de los métodos mencionados anteriormente, es difícil que la industria los ponga en práctica actualmente debido a que presentan ciertas desventajas ya sea en las condiciones de reacción (por ejemplo, el uso de ácidos fuertes, disolventes clorados, altas temperaturas, etc), el uso de catalizadores (costo y disponibilidad en el mercado) o en su extracción y purificación.

Con estos antecedentes, el método desarrollado en el presente trabajo de tesis para la desprotección de ésteres de ácidos carboxílicos y dicarboxílicos adquiere importancia debido a que implica condiciones de reacción suaves, la *t*-BuNH₂ y el LiBr son reactivos baratos y comercialmente disponibles, el desarrollo experimental es sencillo y fácil de llevar a cabo, y los rendimientos que se obtienen van de buenos a excelentes.

3. JUSTIFICACIÓN

Los grupos protectores juegan un papel central en la síntesis orgánica. La correcta introducción y eliminación de grupos protectores, en particular, de grupos protectores de ácidos carboxílicos y dicarboxílicos, es un proceso frecuentemente utilizado en la síntesis de moléculas orgánicas polifuncionales, compuestos por diseño y en general de productos naturales. Aun cuando se han descrito una gran cantidad de procedimientos para la hidrólisis de ésteres y diésteres su utilización es muy limitada ya que la mayoría de estos son para sustratos específicos, implican catalizadores costosos y las condiciones de reacción son complicadas o los catalizadores que se utilizan son tóxicos. Debido a esto, es importante el desarrollo de nuevos métodos para la hidrólisis selectiva de ésteres carboxílicos y dicarboxílicos que se lleven a cabo en condiciones de reacción suaves y que además sean económicos y eficientes.

4. OBJETIVO

Este trabajo tiene como objetivo principal el desarrollar una nueva metodología que sea eficiente, económica y de fácil desarrollo experimental para llevar a cabo la hidrólisis selectiva de ésteres y diésteres carboxílicos usando el sistema *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.

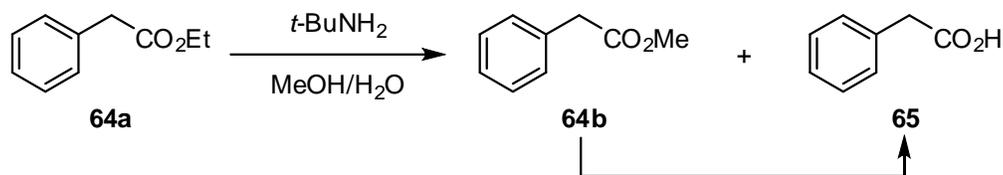
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo de tesis inició con la preparación de los ésteres **64a-f**, **66a-d**, **68**, **70**, **72**, **74**, el aminoéster **76** y los diésteres **78b**, **79**, **82** y **84** mediante métodos descritos en la literatura. Los ésteres **64a-c,e,f** y **66a,b** se prepararon por el procedimiento de esterificación de Fischer,⁶⁸ mientras que **64d** y **66c,d** se sintetizaron a través de la formación del cloruro de acilo y posterior esterificación.⁶⁹ El compuesto **68** se preparó por condensación de benzaldehído y acetato de etilo bajo las condiciones descritas por Hatsuda y colaboradores.⁷⁰ Los compuestos **70**, **72** y **74** se sintetizaron a partir del acetonitrilindol por procedimientos ya conocidos.⁷¹⁻⁷³ El aminoéster **76** se obtuvo a partir del (L)-triptofano mediante protección del átomo de nitrógeno con Boc en 1,4-dioxano y agua⁷⁴ y posterior esterificación.⁷⁵ La preparación del diéster **78b** se realizó por transesterificación de **78a** con *t*-BuNH₂/MeOH.⁷⁶ Finalmente, los diésteres **79**, **82** y **84** se prepararon por condensación de Knoevenagel^{77,78} y posterior reducción de la olefina del compuesto α,β -insaturado formado. Debido a que los procesos de síntesis de todos los ésteres anteriores son procesos conocidos su descripción se omite en este trabajo.

5.1 Reacción de hidrólisis de ésteres mediante el uso de *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O.

La optimización de las condiciones de reacción en la hidrólisis de ésteres se hizo utilizando como material de partida el fenilacetato de etilo **64a** y los resultados se describen en la tabla 1. El primer experimento se llevó a cabo con 30 equivalentes de *t*-BuNH₂ en MeOH/H₂O a temperatura ambiente durante 37 h, obteniendo el ácido fenilacético **65** deseado en rendimiento cuantitativo (Entrada 1). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina (CCF) mostrando al ácido carboxílico **65** en la línea de aplicación y un compuesto menos polar que correspondió al éster de metilo **64b** como resultado de la transesterificación de **64a** con metanol,⁷⁶ el cual se fue transformando gradualmente en **65** (Esquema 27). Después de algunos ensayos, se encontró una disminución importante en el

tiempo de reacción (10 h) para la conversión cuantitativa de **64a** en **65** usando 10 equivalentes de base y tratando la mezcla de reacción bajo reflujo (Entrada 3).



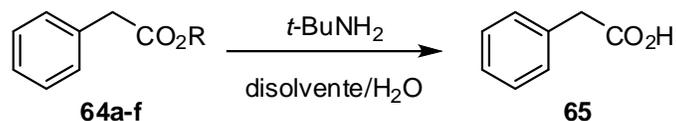
Esquema 27. Hidrólisis de **64a** mediante $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$.

Para confirmar que la $t\text{-BuNH}_2$ facilita el proceso de hidrólisis, el éster **64a** se calentó bajo reflujo de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ en ausencia de la base por 10 h (Entrada 4) sin observar formación del ácido carboxílico **65**.

La reacción de hidrólisis también se llevó a cabo bajo reflujo con otros disolventes como THF, MeCN y tolueno (Entradas 5-7) sin que se observara la conversión de **64a** en **65**, mostrando que el uso de MeOH es crítico para la reacción de hidrólisis.

Dado que nuestro interés es desarrollar un método de hidrólisis rápido y sencillo se decidió utilizar un ácido de Lewis para acelerar la reacción de hidrólisis. Tanto LiCl como LiBr han sido usados frecuentemente como aditivos en varios tipos de transformaciones orgánicas en donde se describe que la presencia de estas sales incrementa la velocidad de reacción.⁷⁹⁻⁸⁵

En base a lo anterior se decidió llevar a cabo las restantes reacciones de hidrólisis de ésteres utilizando el sistema $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ junto con LiBr. El experimento inicial utilizando este procedimiento se llevó a cabo con la reacción de hidrólisis de **64a** con 1 equivalente de LiBr a temperatura ambiente, la reacción procede bien pero es considerablemente lenta y **65** fue obtenido en 90% de rendimiento después de 40 h (Entrada 8). El tiempo de reacción se redujo cuando la reacción se llevó a cabo bajo reflujo para producir **65** en rendimiento cuantitativo en solo 5.5 h (comparar Entradas 3 y 9). En base a este resultado, la reacción se llevó a cabo variando los equivalentes de $t\text{-BuNH}_2$, LiBr y el tiempo de reacción (Entradas 10-13). Como se indica en los experimentos 10-13, reduciendo las cantidades de $t\text{-BuNH}_2$ o LiBr el ácido fenilacético **65** se obtiene en excelentes rendimientos con la desventaja de tener tiempos prolongados de reacción. Estos resultados permitieron establecer que las mejores condiciones de reacción para la hidrólisis

Tabla 1. Hidrólisis de ésteres carboxílicos alifáticos con *t*-BuNH₂/LiBr/H₂O.

Entrada	Compuesto	Equiv de <i>t</i> -BuNH ₂	Equiv de LiBr	Cond.	Tiempo (h)	Disolvente/H ₂ O	Rendimiento %
1	64a : R=Et	30	---	T amb	37	MeOH	cuantitativo
2	64a	30	---	Reflujo	10	MeOH	cuantitativo
3	64a	10	---	Reflujo	10	MeOH	cuantitativo
4	64a	---	---	Reflujo	10	MeOH	--- ^a
5	64a	30	---	Reflujo	24	THF	--- ^a
6	64a	10	---	Reflujo	10	MeCN	--- ^a
7	64a	10	---	Reflujo	10	tolueno	--- ^a
8	64a	10	1	T amb	40	MeOH	90
9	64a	10	1	Reflujo	5.5	MeOH	cuantitativo
10	64a	10	5	Reflujo	2	MeOH	cuantitativo
11	64a	10	3	Reflujo	2	MeOH	cuantitativo
12	64a	5	3	Reflujo	3	MeOH	cuantitativo
13	64a	3	3	Reflujo	8	MeOH	cuantitativo
14	64b : R=Me	10	---	Reflujo	9	MeOH	cuantitativo
15	64b	10	3	Reflujo	1.75	MeOH	90
16	64c : R= <i>i</i> -Pr	10	---	Reflujo	34	MeOH	92
17	64c	10	3	Reflujo	10	MeOH	cuantitativo
18	64d : R= <i>t</i> -Bu	10	---	Reflujo	92	MeOH	52 ^{a,b}
19	64d	10	3	Reflujo	92	MeOH	67 ^{a,b}
20	64e : R=Bn	10	---	Reflujo	30	MeOH	cuantitativo
21	64e	10	3	Reflujo	8	MeOH	cuantitativo
22	64f : R=alilo	10	---	Reflujo	15	MeOH	cuantitativo
23	64f	10	3	Reflujo	6	MeOH	cuantitativo

^aSe recuperó material de partida.^bCalculado por análisis de RMN de ¹H del crudo de reacción.

de **64a** en **65** son aquellas en las que se emplean 10 equivalentes de *t*-BuNH₂ y 3 equivalentes de LiBr a reflujo, dándose la transformación en solo 2 h (Entrada 11). A manera de ejemplo, en la figura 1 se muestra una comparación de los espectros de RMN de ¹H en CDCl₃ de **64a** (Espectro A) y del crudo de reacción de desprotección de **64** (Espectro B) haciendo uso de las condiciones optimizadas antes señaladas. Como es evidente las señales correspondientes al grupo etoxilo de **64a** en 4.2 (-OCH₂CH₃) y 1.2 (-OCH₂CH₃) ppm no se observan en el espectro B, lo que confirma la desprotección de dicho compuesto. Es de resaltar que en la figura 1 trazo B se muestra el espectro del crudo de reacción del proceso de hidrólisis indicando que la transformación ocurre de forma muy limpia.

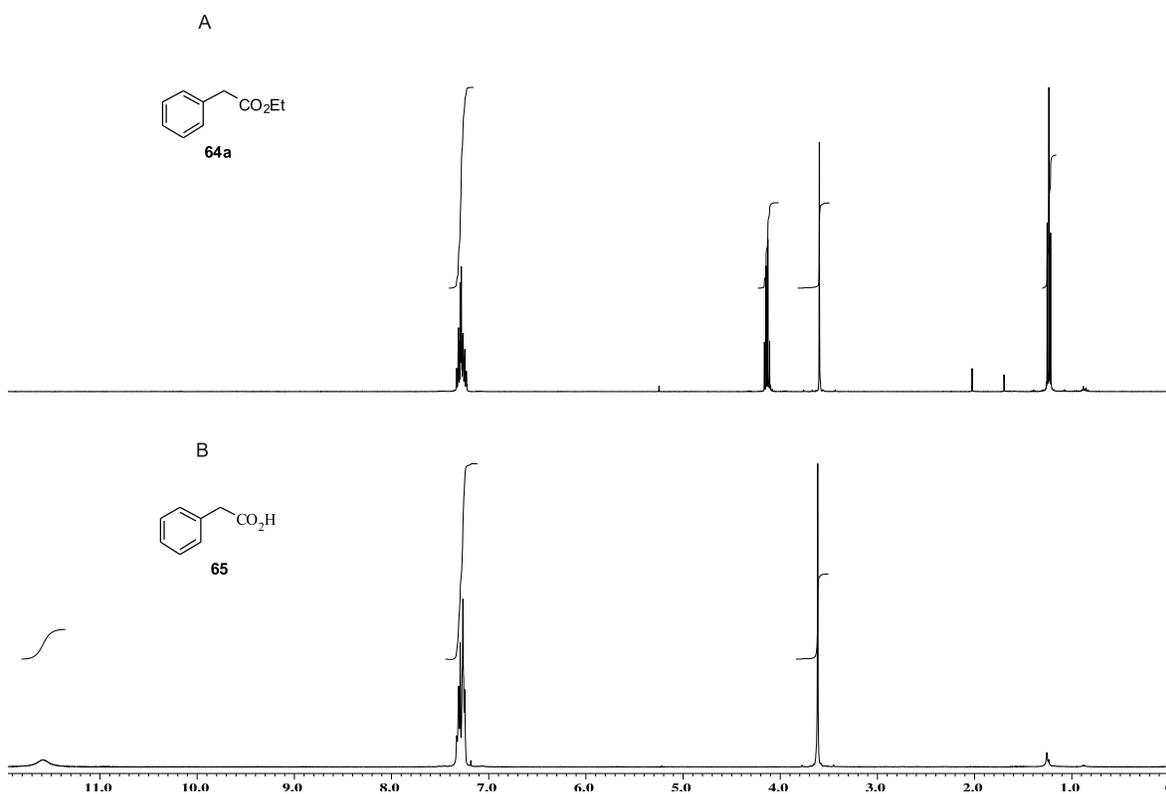


Figura 1. Espectros de RMN de ¹H en CDCl₃, trazo A) material de partida **64a** y trazo B) crudo de la reacción de hidrólisis de **64a** llevada a cabo bajo las condiciones optimizadas (10 equiv de *t*-BuNH₂/3 equiv de LiBr).

La reacción de hidrólisis de los diferentes ésteres carboxílicos también se llevó a cabo sin LiBr y durante el mismo tiempo para comparar los resultados. Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la hidrólisis del éster **64a**, éstas se aplicaron en una variedad de ésteres con diferente efecto estérico. Como se muestra en la tabla 1 (Entrada 14-23) el efecto estérico de los grupos alcóxido salientes influye en la eficacia de hidrólisis del éster respectivo. Así, bajo las mismas condiciones de reacción establecidas para **64a** (Entrada 11) el éster de metilo **64b** da el producto **65** en rendimiento cuantitativo en 1.75 h (Entrada 15), mientras que los ésteres de isopropilo, bencilo y alilo **64c**, **64e** y **64f** requieren de mayores tiempos de reacción, 10, 8 y 6 h respectivamente (Entradas 17, 21 y 23). En el caso de la reacción de hidrólisis del éster de *t*-Bu **64d** (Entrada 19) el espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ del crudo de reacción mostró después de 92 h de reacción a **65** en 67% junto con material de partida sin reaccionar **64a**. Como se muestra en los resultados obtenidos para la desprotección de **64a-f**, el efecto estérico del grupo alcóxido del éster influye en la velocidad de hidrólisis en el orden Me~Et>Bn~alilo>*i*-Pr>>*t*-Bu. La velocidad de la reacción de hidrólisis para los ésteres **64a-f** en presencia de LiBr es de 2.5 a 5 veces más rápida que aquellas en las que no se utilizó esta sal (Entradas 14, 16, 18, 20 y 22).

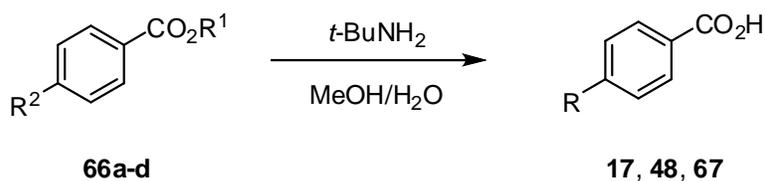
Posteriormente, nuestro trabajo se enfocó en la hidrólisis de ésteres de compuestos aromáticos. Los ésteres del ácido benzoico y sus derivados **66a-d** también se hidrolizaron usando las condiciones de reacción optimizadas anteriormente. Las transformaciones son limpias y con altos rendimientos (Tabla 2). Los ésteres aromáticos sin sustituyentes ó con un grupo electroattractor en posición *para* en el anillo son hidrolizados con altos rendimientos y en tiempos de reacción relativamente cortos (Entradas 1-6), mientras que para el compuesto **66d** conteniendo un grupo *p*-electrodonador como sustituyente la reacción no procedió, lo cual fue evidenciado por cromatografía en capa fina y por RMN de ¹H después de 120 h y 32 h, respectivamente (Entradas 7 y 8).

Los resultados anteriores de la hidrólisis de ésteres tanto alifáticos como aromáticos **64a-f** y **66a-d** (Tablas 1 y 2) permiten concluir que el mecanismo de reacción posible para la hidrólisis es el ataque nucleofílico al grupo carbonilo por el ⁻OH generado *in situ* mediante la reacción de *t*-BuNH₂ y H₂O. El catión Li⁺ podría activar al grupo carbonilo del éster para facilitar el ataque nucleofílico por parte del ⁻OH.⁸²⁻⁸⁵ La nucleofilicidad de la *t*-BuNH₂ es considerablemente menor que otras aminas primarias de basicidad comparable^{86,87} debido a

su efecto estérico. Debido a esto el ataque nucleofílico de la amina al grupo carbonilo no puede competir con el proceso de hidrólisis.

La posibilidad de que la *t*-BuNH₂ pudiera reaccionar con el grupo alquilo del alcóxido del éster mediante una reacción S_N2 o S_N1 se descarta debido a la velocidad de reacción lenta observada para los ésteres de bencilo y alilo.

Tabla 2. Hidrólisis de ésteres aromáticos con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.



Entrada	Compuesto	Producto	Tiempo ^a (h)	Rendimiento %
1	66a : R ¹ =Me, R ² =H	17 : R=H	24	cuantitativo ^b
2	66a	17	6	94 ^c
3	66b : R ¹ =Bn, R ² =H	17	41	cuantitativo ^b
4	66b	17	10	cuantitativo ^c
5	66c : R ¹ =Me, R ² =NO ₂	48 : R=NO ₂	11	cuantitativo ^b
6	66c	48	3	90 ^c
7	66d : R ¹ =Me, R ² =N(Me) ₂	67 : R=N(Me) ₂	120	--- ^{b,d}
8	66d	67	32	--- ^{c,d}

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo.

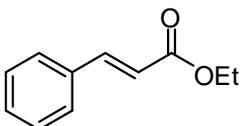
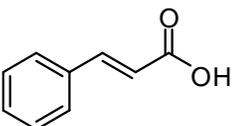
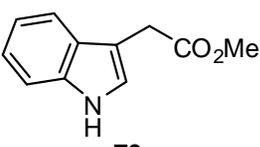
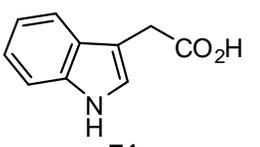
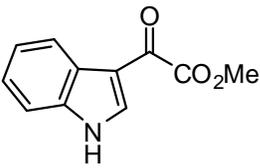
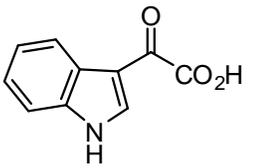
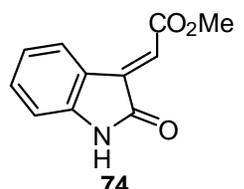
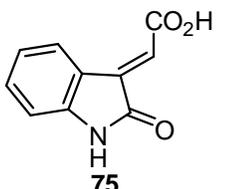
^bLas reacciones se llevaron a cabo sin LiBr.

^cLas reacciones se llevaron a cabo con 3 equiv LiBr.

^dSe recuperó material de partida.

El alcance de esta metodología también se exploró con los ésteres que se muestran en la tabla 3. La hidrólisis de dichos compuestos procedió con altos rendimientos. Los grupos funcionales cetónicos y olefínicos presentes en algunas de estas estructuras no se afectan bajo estas condiciones de reacción.

Tabla 3. Hidrólisis de ésteres con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.

Entrada	Compuesto	Producto	Tiempo ^a (h)	Rendimiento %
1	 68	 69	23	94 ^b
			22	90 ^c
2	 70	 71	40	cuantitativo ^b
			19	92 ^c
3	 72	 73	5	cuantitativo ^b
			3	cuantitativo ^c
4	 74	 75	18	55 ^{b,d}
			9	55 ^{c,d}

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo.

^bLas reacciones se llevaron a cabo sin LiBr.

^cLas reacciones se llevaron a cabo con 3 equiv de LiBr.

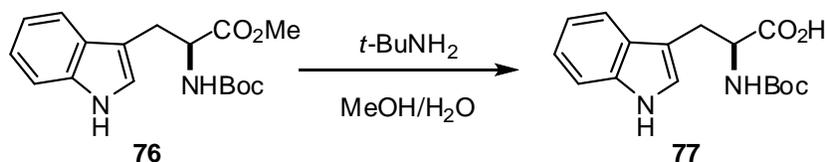
^dSe recuperó material de partida.

Por otro lado, como se sabe, los métodos de desprotección selectiva de un grupo funcional particular en presencia de otros es aún una de las transformaciones más importantes en síntesis orgánica, por lo que se decidió aplicar las condiciones de reacción anteriores para la hidrólisis de un grupo éster en presencia del grupo carbamato. Esta desprotección selectiva es difícil de llevar a cabo y solo unos pocos métodos han sido publicados.^{26-30,35,37-39} En particular, se analizaron las condiciones de desprotección para el aminoéster enantiopuro **76** (Tabla 4). El grupo éster fue selectivamente hidrolizado, mientras que el grupo protector de

la amina queda intacto para dar el correspondiente aminoácido *N*-Boc protegido **77**, el cual se obtuvo con racemización parcial cuando la hidrólisis se llevó a cabo en presencia de LiBr (Entrada 2). Este resultado obligó a realizar un estudio más detallado del uso de *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O con o sin LiBr para obtener el compuesto **77** sin racemización. Se encontró que la reacción del aminoéster **76** a temperatura ambiente produce el aminoácido *N*-Boc protegido **77** en rendimiento cuantitativo sin racemización apreciable, aunque el tiempo de reacción requerido para la desprotección es prolongado (Entradas 3 y 4).

La confirmación de que la hidrólisis del éster procede sin racemización bajo estas condiciones de reacción se llevó a cabo al comparar la rotación óptica del aminoácido **77** con los datos publicados en la literatura.²⁶

Tabla 4. Hidrólisis del amino éster **76** con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.



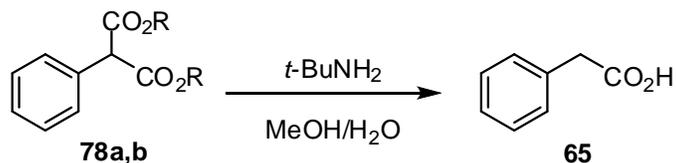
Entrada	Equiv de LiBr	Condiciones de reacción	Tiempo (h)	Rendimiento (%)	$[\alpha]_D^a$ ($c = 1$, AcOH)
1	---	Reflujo	16	95	-20.4
2	3	Reflujo	5	95	-19.5
3	---	T. amb.	80	95	-21.2
4	3	T. amb.	25	98	-20.5

^aVer referencia 26 $[\alpha]_D = -21.1$ ($c = 1$, AcOH).

5.2 Reacción de hidrólisis de diésteres mediante el uso de *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O.

En la sección anterior se presentó la reactividad del sistema *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O junto con LiBr frente a ésteres carboxílicos. En esta sección se describe el alcance de la reacción de desprotección, empleando *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O junto con LiBr, ahora frente a diésteres dicarboxílicos y compuestos análogos.

Esta parte del trabajo se inició con la reacción de hidrólisis del 2-fenilmalonato de dietilo **78a** y los resultados se muestran en la tabla 5. Así, el primer experimento se llevó a cabo con 30 equivalentes de *t*-BuNH₂ en MeOH/H₂O a reflujo durante 11 h (Entrada 1). El progreso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina y/o por análisis de RMN de ¹H. El espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción mostró que el producto obtenido corresponde al ácido fenilacético **65** que es resultado de la hidrólisis y descarboxilación de **78a**. Se encontró que la reacción procede adecuadamente con sólo un equivalente de *t*-BuNH₂, sin embargo es demasiado lenta (Entrada 4). Posteriormente, se decidió usar el sistema *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O junto con LiBr. Cuando la reacción de hidrólisis de **78a** se llevó a cabo con 1 equivalente de LiBr bajo reflujo, la reacción procede pero es considerablemente lenta, el ácido **65** se obtuvo en rendimiento cuantitativo después de 9 h (Entrada 7). El tiempo de reacción fue menor cuando se utilizan 5 equivalentes de LiBr obteniéndose **65** en rendimiento cuantitativo en solo 4 h (comparar entradas 5 y 7). Del análisis de los resultados que se muestran en la tabla 5 se encontró que las condiciones óptimas para la transformación de **78a** en **65** consisten en utilizar 10 equivalentes de *t*-BuNH₂ y 3 equivalentes de LiBr a reflujo de MeOH/H₂O dándose la transformación en 4 h (Entrada 6). Las condiciones optimizadas para llevar a cabo la reacción de hidrólisis de **78a** también se aplicaron a **78b** obteniendo a **65** en rendimiento cuantitativo en 3.5 h (Entrada 9). La velocidad de la reacción de hidrólisis para los ésteres **78a,b** en presencia de LiBr es de 2.5 veces más rápida que aquellas en las que no se utilizó esta sal (Entradas 2, 6, 8 y 9).

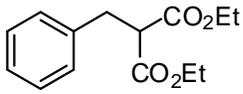
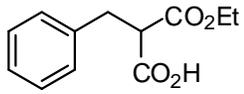
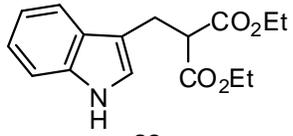
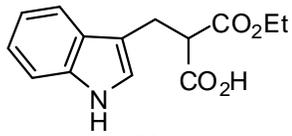
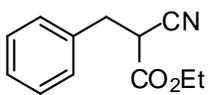
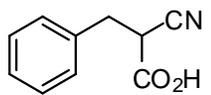
Tabla 5. Hidrólisis de diésteres con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.

Entrada	Compuesto	Equiv de <i>t</i> -BuNH ₂	Equiv de LiBr	Cond. reacción	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	78a : R = Et	30	---	Reflujo	11	cuantitativo
2	78a	10	---	Reflujo	11	cuantitativo
3	78a	5	---	Reflujo	22	90
4	78a	1	---	Reflujo	45	97
5	78a	10	5	Reflujo	4	cuantitativo
6	78a	10	3	Reflujo	4	97
7	78a	10	1	Reflujo	9	cuantitativo
8	78b : R = Me	10	---	Reflujo	10	95
9	78b	10	3	Reflujo	3.5	cuantitativo

Posteriormente, centramos nuestro trabajo en la desprotección de los malonatos **79** y **82** y el cianoacetato **84** (Tabla 6), utilizando la misma metodología ya establecida *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O. La reacción de hidrólisis de **79**, **82** y **84** también se llevó a cabo sin LiBr y al mismo tiempo para comparar los resultados (Tabla 6). Así, la reacción de hidrólisis del diéster **79** se siguió por cromatografía en capa fina donde se observó la formación de un solo compuesto en la línea de aplicación. El análisis del espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción indicó que se trataba de dos compuestos de monodesprotección **80** y **81** (Esquema 28 y Figura 2, trazo B). El compuesto **80** se obtiene de la monodesprotección directa de **79**, en tanto que **81** se obtiene como resultado de la transesterificación⁷⁶ de **79** con MeOH y posterior monohidrólisis. La obtención de estos compuestos de monodesprotección selectiva atrajo nuestra atención debido a que este tipo

de reacciones son difíciles de llevar a cabo y son pocos los procedimientos descritos para esta transformación.

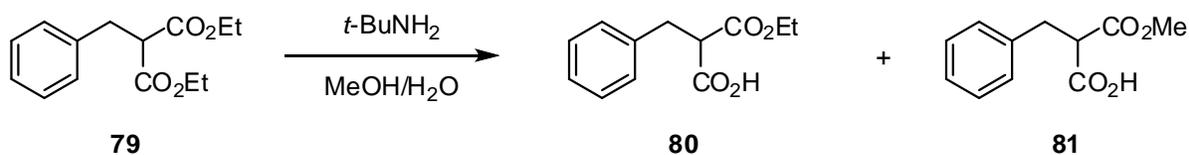
Tabla 6. Hidrólisis de diésteres con *t*-BuNH₂/LiBr/EtOH/H₂O.

Entrada	Compuesto	Producto	Tiempo ^a (h)	Rendimiento %
1	 79	 80	14	90 ^b
			4	91 ^c
2	 82	 83	40	90 ^b
			18	cuantitativo ^c
3	 84	 85	4	90 ^b
			3	92 ^c

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo.

^bLas reacciones se llevaron a cabo sin LiBr.

^cLas reacciones se llevaron a cabo con 3 equiv de LiBr.



Esquema 28. Hidrólisis de diésteres con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.

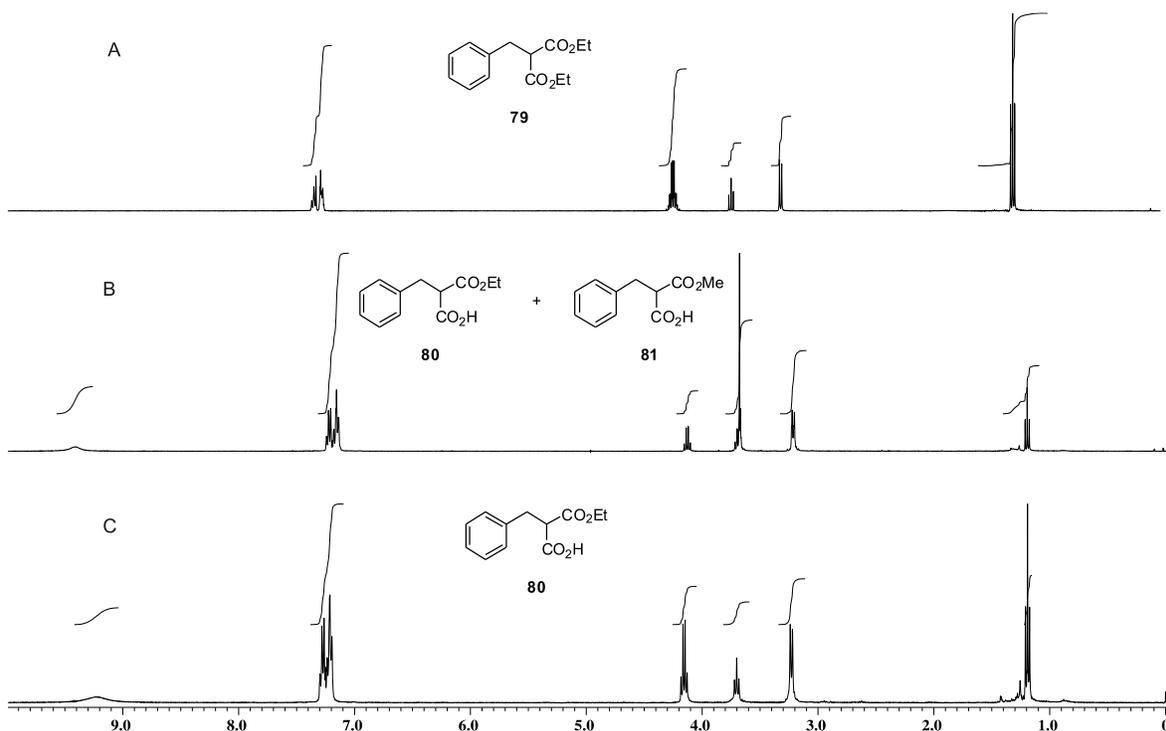


Figura 2. Espectros de RMN de ¹H en CDCl₃, trazo **A**) material de partida **79**, trazo **B**) crudo de la reacción de hidrólisis de **79** bajo las condiciones optimizadas (10 equiv de *t*-BuNH₂/3 equiv de LiBr/MeOH/H₂O) y trazo **C**) crudo de la reacción de hidrólisis de **79** bajo las condiciones modificadas (10 equiv de *t*-BuNH₂/3 equiv de LiBr/EtOH/H₂O).

Con el objetivo de optimizar el procedimiento para la monodesprotección de compuestos dicarboxílicos, se decidió cambiar el alcohol (MeOH) para evitar los productos de transesterificación. Al llevar a cabo nuevamente esta reacción utilizando EtOH se obtuvo solamente el compuesto **80** (Figura 2, trazo c) con buen rendimiento (91%) y en un corto tiempo de reacción (4 h) (Tabla 6, entrada 1). El diéster indólico **82** se trató bajo las mismas condiciones de reacción y condujo al monoéster monoácido **83** en rendimiento cuantitativo y en un tiempo relativamente corto (18 h) (Entrada 2). Finalmente, el cianoéster **84** dio el

ácido **85** con 92% de rendimiento después de 3 h de reacción (Entrada 3). Es importante hacer mención que bajo estas condiciones de reacción el grupo nitrilo no se hidroliza.

6. CONCLUSIONES

En este trabajo de tesis se estableció y demostró el uso de una metodología simple, eficiente y selectiva utilizando *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O y LiBr para la desprotección de ésteres carboxílicos a los correspondientes ácidos carboxílicos y de diésteres dicarboxílicos en los correspondientes monoésteres monoácidos. Una variedad de ésteres, que incluye compuestos alifáticos y aromáticos, y de grupos protectores, tales como ésteres de Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn y alilo, se sometieron a hidrólisis de acuerdo a este procedimiento. Diferentes grupos funcionales como olefinas, grupos cetónicos, carbamatos y nitrilos permanecieron sin cambio bajo las condiciones de reacción experimentadas. Este método presenta varias ventajas entre las que se destacan la simplicidad operacional, aplicabilidad general, un bajo costo de los reactivos y el que las reacciones son limpias y con altos rendimientos.

7. PARTE EXPERIMENTAL

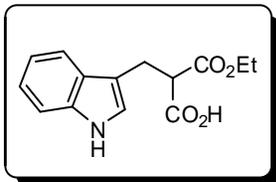
7.1 Generalidades.

La purificación de los compuestos se hizo por cromatografía en columna rápida (flash)⁸⁸ utilizando silica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica en capa fina (CCF) se hizo usando placas de aluminio con silica gel 60 F₂₅₄ (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro JEOL Eclipse 400 a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ y DMSO-*d*₆ como disolventes.

7.2 Procedimiento general para la hidrólisis de ésteres y diésteres.

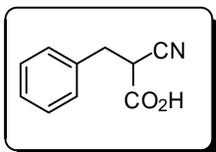
A una solución del éster o diéster de interés (0.6 mmol) en MeOH (5 mL) o EtOH (5 mL) se adicionó agua (2 mL), *t*-BuNH₂ (10 equivalentes, 0.635 mL) y LiBr (3 equivalentes, 0.159 g) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante un tiempo apropiado (ver tablas 1-6). Cuando la reacción se completó (análisis de cromatografía en capa fina o por RMN de ¹H del crudo de reacción) la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (2x30 mL) y solución saturada de NaCl (2x30 mL). La fase acuosa se acidificó con solución de HCl al 10% hasta pH 5 y se extrajo con AcOEt (2x30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar el ácido carboxílico correspondiente. La identificación y pureza de los productos de reacción se estableció por sus datos de RMN de ¹H (sección 9, Figuras 3-58).

La identificación de los compuestos sintetizados en esta tesis se estableció por comparación directa con los datos de RMN de ¹H de muestras auténticas.



Ácido 2-[(1H-indol-3-il)metil]-3-etoxi-3-oxopropanoico **83**.

Se obtuvo **83** como una miel de color café en rendimiento cuantitativo. **RMN ¹H**, (CDCl₃), δ 9.14 (1H, sa, COOH), 8.05 (1H, s, NH), 7.59 (1H, d, *J*=7.7 Hz, H-4), 7.31 (1H, d, *J*= 8, H-7), 7.18 (1H, td, *J*=7.5 y 1.1 Hz, H-6), 7.12 (1H, td, *J*=7.5 y 1.1 Hz, H-5), 6.98 (1H, d, *J*=2.2 Hz, H-2), 4.17 y 4.13 (2H, 2dc, *J*=10, 7.3 y 7.0 Hz, CH₂CH₃), 3.82 (1H, t, *J*=7.5 Hz, H-9), 3.4 (2H, d, *J*=7.5 Hz, H-8), 1.18 (3H, t, *J*=7.14 Hz, CH₂CH₃). **RMN ¹³C**, (CDCl₃), δ 174.6 (s, C=O ácido), 169.5 (s, C=O éster), 136.3 (s, C7a), 127.1 (s, C3a), 122.9 (d, C2), 122.3 (d, C6), 119.7 (d, C5), 118.6 (d, C4), 111.7 (s, C3), 111.4 (d, C7), 62.0 (t, CH₂CH₃), 52.9 (d, C9), 24.9 (t, C8), 14.1 (q, CH₂CH₃).



Ácido 2-ciano-3-fenilpropanoico **85**.

Se obtuvo **83** como cristales incoloros en rendimiento cuantitativo. **RMN ¹H**, (CDCl₃), δ 9.66 (1H, sa, COOH), 7.38-7.25 (5H, m, H aromáticos), 3.81 (1H, dd, *J*=8.6 y 5.7 Hz, H-1), 3.31 y 3.21 (2H, 2dd, *J*=8.6 y 5.7 Hz, H-2). **RMN ¹³C**, (CDCl₃), δ 170.8 (s, C=O ácido), 134.9 (s, C3), 129.2 (d, C4, C5, C7, C8), 128.2 (d, C6), 115.6 (s, CN), 39.9 (d, C1), 35.7 (t, C2).

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. In *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ta ed.; John Wiley and Sons: New York, **2007**.
2. Pearson, A. J.; Roush, W. R. In *Handbook of reagents for organic synthesis. Activating agents and Protecting groups*. Wiley: New York, **1999**.
3. Jarowicki, K.; Kociński, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1999**, 1589-1615.
4. Jarowicki, K.; Kociński, P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **2001**, 2109-2135.
5. Larock, R. C. In *Comprehensive Organic Transformations*. Wiley-VCH: New York, London, **1999**.
6. Smith, M. B.; March, J. In *Advanced Organic Chemistry*, 5ta ed.; Wiley: New York, **2001**.
7. Dhimitruka, L.; SantaLucia, J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 47-50.
8. Li, P.; Evans, C. D.; Wu, Y.; Cao, B.; Hamel, E.; Joullié, M. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2351-2364.
9. Bergeron, R. J.; Wiegand, J.; McManis, J. S.; Bharti, N.; Singh, S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5993-6004.
10. Anderluh, P. Š.; Anderluh, M.; Ilaš, J.; Mravljak, J.; Dolenc, M. S.; Stegnar, M.; Kikelj, D. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 3110-3113.
11. Poisson, J.-F.; Orellana, A.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10860-10863.
12. Ghosh, A.; Luo, J.; Liu, Ch.; Weltrowska, G.; Lemieux, C.; Chung, N. N.; Lu, Y.; Schiller, P. W. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5866-5870.
13. Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1563-1572.
14. Krapcho, A. P. *Synthesis*, **1982**, 805-822.
15. Krapcho, A. P. *Synthesis*, **1982**, 893-914.
16. Krapcho, A. P. *ARKIVOC*, **2007**, ii, 54-120.
17. Maccacini, S.; Pepino, R.; Cruz Pozo, M.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3999-4001.

18. List, B.; Doehring, A.; Hechavarria Fonseca, M. T.; Job, A.; Rios Torres, R. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 476-482.
19. Flipo, M.; Beghyn, T.; Charton, J.; Leroux, V. A.; Deprez, B. P.; Deprez-Poulain, R. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 63-76.
20. Orain, D.; Ellard, J.; Bradley, M. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 1-16.
21. Salomon, C. J.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7259-7266.
22. Lesutis, H. P.; Gläser, R.; Liotta, C. L.; Eckert, C. A. *Chem. Commun.* **1999**, 2063-2064.
23. Dhar, D.; Beadham, I.; Chandrasekaran, S. *Proc. Indian Acad. Sci.* **2003**, *115*, 365-372.
24. Durow, A. C.; Long, G. C.; O'Connell, S. J.; Willis, C. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5401-5404.
25. Ludwig, J.; Bovens, S.; Brauch, C.; Elfringhoff, A. S.; Lehr, M. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2611-2620.
26. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E.; Bartolli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4430-4432.
27. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Venkateshwara Rao, C.; Chand, P. K.; Prasad, A. R. *Synlett*, **2002**, 137-139.
28. Chee, G.-L. *Synlett*, **2001**, 1593-1595.
29. Kaul, R.; Brouillette, Y.; Sajjadi, Z.; Hansford, K. A.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6131-6133.
30. Wu, Y.-q.; Limburg, D. C.; Wilkinson, D. E.; Vaal, M. J.; Hamilton, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2847-2849.
31. Ilankumaran, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3086-3089.
32. Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2605-2610.
33. Parish, E. J.; Miles, D. H. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1223-1225.
34. Kadereit, D.; Waldmann, H. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3367-3396.
35. Bordusa, F. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4817-4867.
36. Kumar, I.; Jolly, R. S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 207-209.
37. Schmidt, M.; Barbayianni, E.; Fotakopoulou, I.; Höhne, M.; Constantinou-Kokotou, V.; Bornscheuer, U. T.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3737-3740.

38. Barbayianni, E.; Fotakopoulou, I.; Schmidt, M.; Constantinou-Kokotou, V.; Bornscheuer, U. T.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8730-8733.
39. Fotakopoulou, I.; Barbayianni, E.; Constantinou-Kokotou, V.; Bornscheuer, U. T.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 782-786.
40. Mattsson, S.; Dahlström, M.; Karlsson, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2497-2499.
41. Furlán, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1998**, 355-358.
42. Kabalka, G. W.; Wang, L.; Pagni, R. M. *Green Chem.* **2001**, *3*, 261-262.
43. Morwick, T. M. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 649-651.
44. Mandal, P. K.; McMurray, J. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6599-6601.
45. Seebach, D.; Thaler, A.; Blaser, D.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1102-1118.
46. Barton, M. A.; Lemieux, R. U.; Savoie, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4501-4506.
47. Strube, R. E. *Org. Synth. Collect.* **1963**, *4*, 417-419.
48. Grakauskas, V.; Guest, A. M. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3485-3488.
49. Hutchinson, C. R.; Nakane, M.; Gollman, H.; Knutson, P. L. *Org. Synth. Collect.* **1990**, *7*, 323-326.
50. Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5897-5905.
51. Vecchi, A.; Melone, G. J. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 109-110.
52. Westermann, J.; Schneider, M.; Platzek, J.; Petrov, O. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 200-205.
53. De Kimpe, N.; Boeykens, M.; Tehrani, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8215-8219.
54. Xia, Ch-n.; Hu, W-x. *J. Chem. Res.* **2005**, 332-334.
55. De Meijere, A.; Ernst, K.; Zuck, B.; Brandl, M.; Kozhushkov, S. I.; Tamm, M.; Yufit, D. S.; Howard, J. A. K.; Labahn, T. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3105-3115.
56. Watanabe, T.; Ishikawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7795-7798.
57. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.
58. Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4434-4436.
59. Zhu, L.-M.; Tedford, M. C. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6587-6611.
60. Toone, E. J.; Werth, M. J.; Jones, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4946-4952.
61. Ozaki, E.; Uragaki, T.; Sakashita, K.; Sakimae, A. *Chem. Lett.* **1995**, 539-540.

62. Helmchem, G.; Hoffmann, R. W.; Mulzer, J.; Schaumamm, E. In *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry: Stereoselective synthesis*, Workbench Edition E21 vol. 1, **1996**.
63. Niwayama, S.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3290-3295.
64. Niwayama, S.; Kandula, V. S.; Wang, H.; Chen, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8757-8760.
65. Nishiguchi, T.; Ishii, Y.; Fujisaki, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1999**, 3023-3027.
66. Chen, Y.; McDaid, P.; Deng, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2965-2983.
67. Ivanov, A. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 789-811.
68. Tietze, L.-F.; Eicher, T. In *Reactions and Synthesis in the organic chemistry laboratory*, University Science Books: United States of America, **1989**.
69. Crowther, G. P.; Kaiser, E. M.; Wooddruff, R. A.; Hauser, C. R. *Org. Synth. Coll.* **1988**, *6*, 259-261.
70. Hatsuda, M.; Kuroda, T.; Seki, M. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 427-434.
71. Rasmussen, T.; Jensen, J.; Anthoni, U.; Christophersen, C.; Nielsen, P. H. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1553-1558.
72. Montiel-Ortega, L. A. En *Metanólisis de grupos carbamato y transesterificaciones utilizando t-BuNH₂*. Tesis de doctorado, Centro de Investigaciones Químicas, Pachuca de Soto, Hidalgo, **2008**.
73. Suárez-Castillo, O. R.; Sánchez-Zavala, M.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3040-3051.
74. Xu, K.-x.; He, Y.-B.; Qin, H.-J.; Qin, G.-Y.; Liu, S.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3042-3048.
75. Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Appella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 213-215.
76. Suárez-Castillo, O. R.; Montiel-Ortega, L. A.; Fragoso-Vázquez, M. J.; Meléndez-Rodríguez, M.; Sánchez-Zavala, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 996-999.
77. a) Sakurai, A.; Midorikawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1967**, *40*, 1680-1684. b) Sakurai, A.; Midorikawa, H. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1968**, *41*, 430-432.
78. Bartoli, G.; Beleggia, R.; Giuli, S.; Giuliani, A.; Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Paoletti, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6501-6504.

-
79. Myers, A. G.; Yang, B. H.; Chen, H.; McKinsty, L.; Kopecky, D. J.; Gleason, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.
80. Bossler, H. G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 1124-1165.
81. Seebach, D.; Bossler, H.; Grundler, H.; Shoda, S.-i.; Wenger, R. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 197-224.
82. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Karimi, B. *Synthesis*, **1999**, 58-60.
83. Saraswathy, V. G.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4665-4670.
84. Mojtahedi, M. M.; Akbarzadeh, E.; Sharifi, R.; Abaee, M. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2791-2793.
85. Rudrawar, S. *Synlett*, **2005**, 1197-1198.
86. Minegishi, S.; Kobayashi, S.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5174-5181.
87. Brotzel, F.; Chu, Y.C.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688.
88. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

9. EVIDENCIAS POR RMN DE ^1H

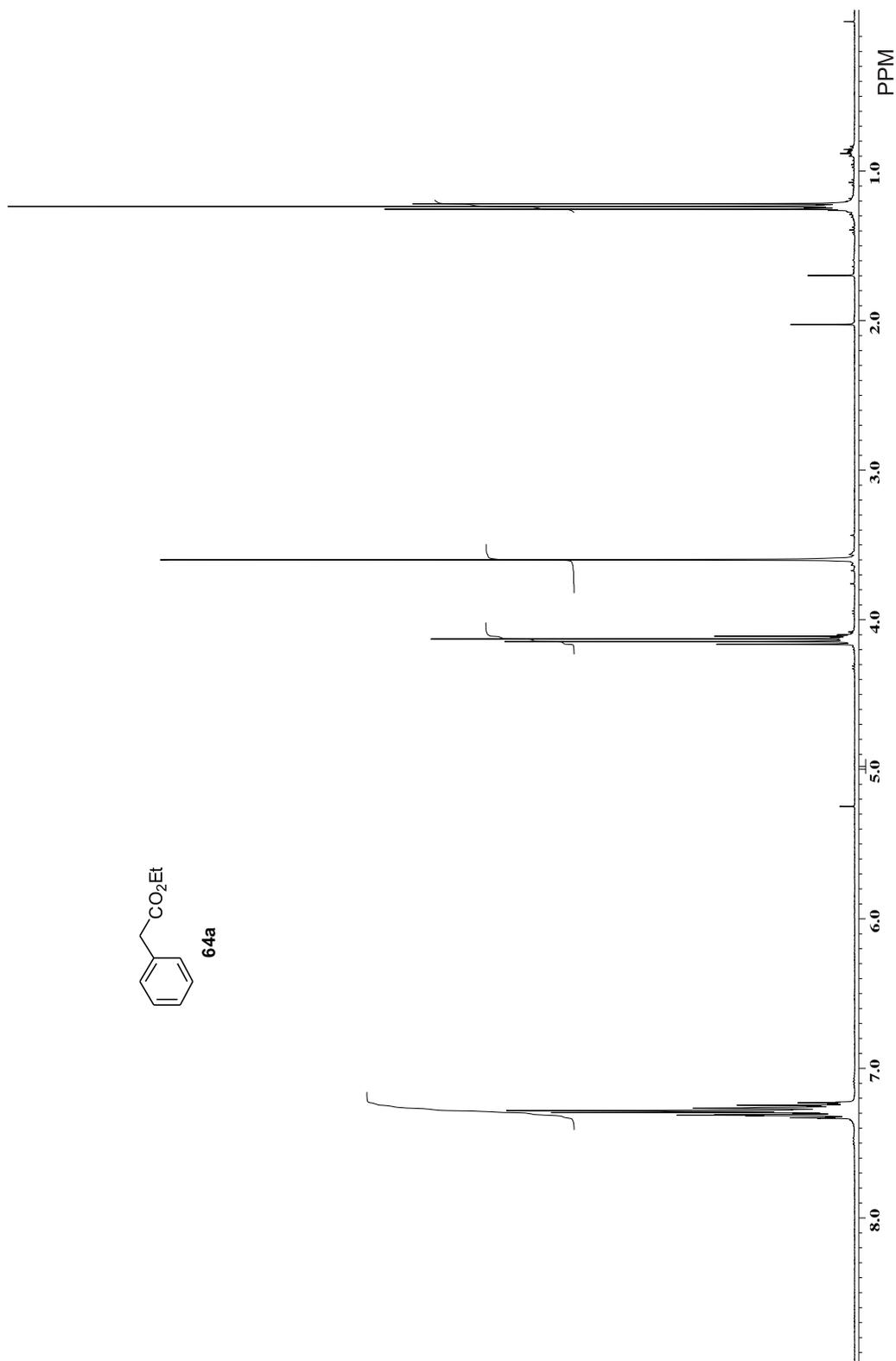


Figura 3. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de 64a.

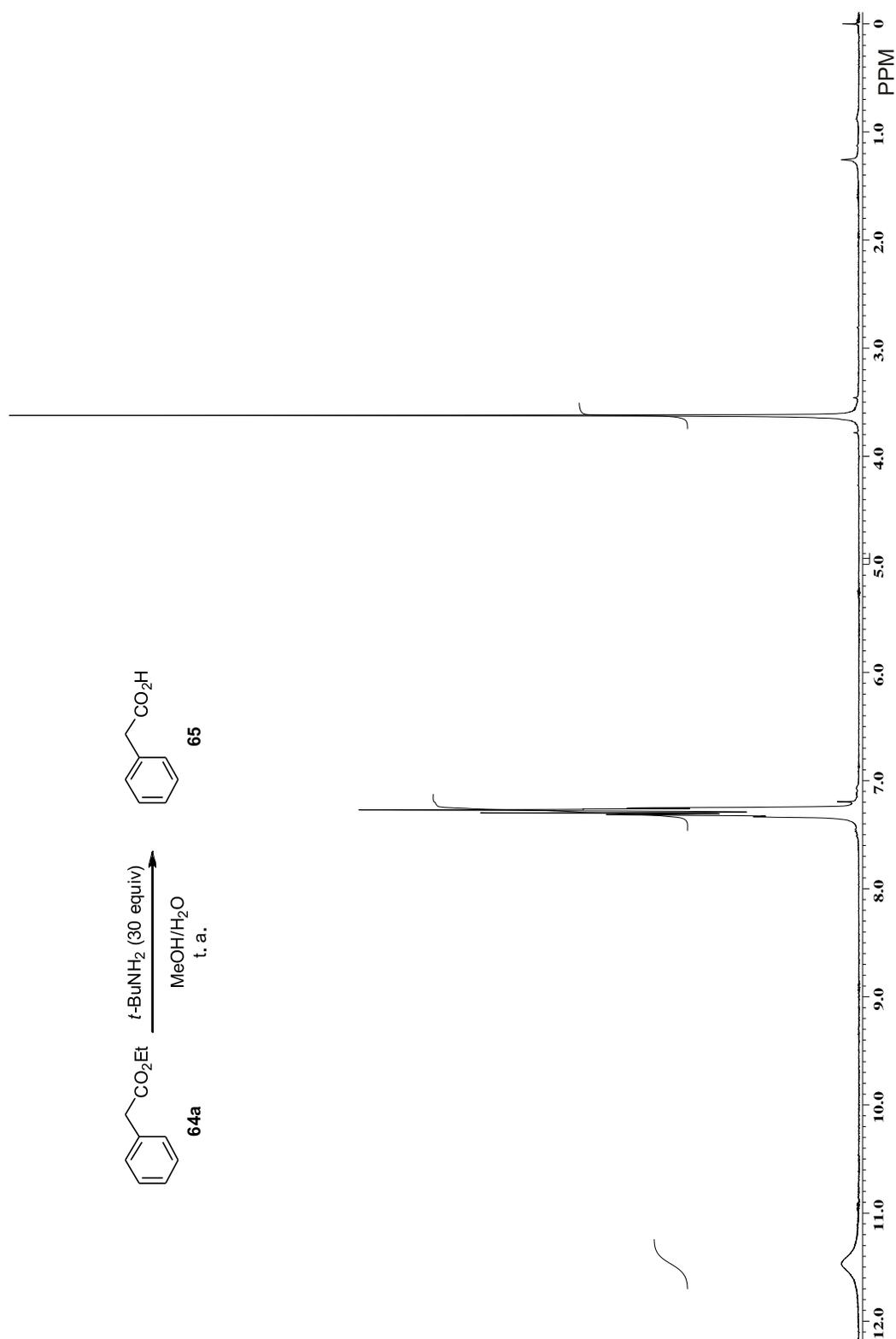


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl₃ del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 1.

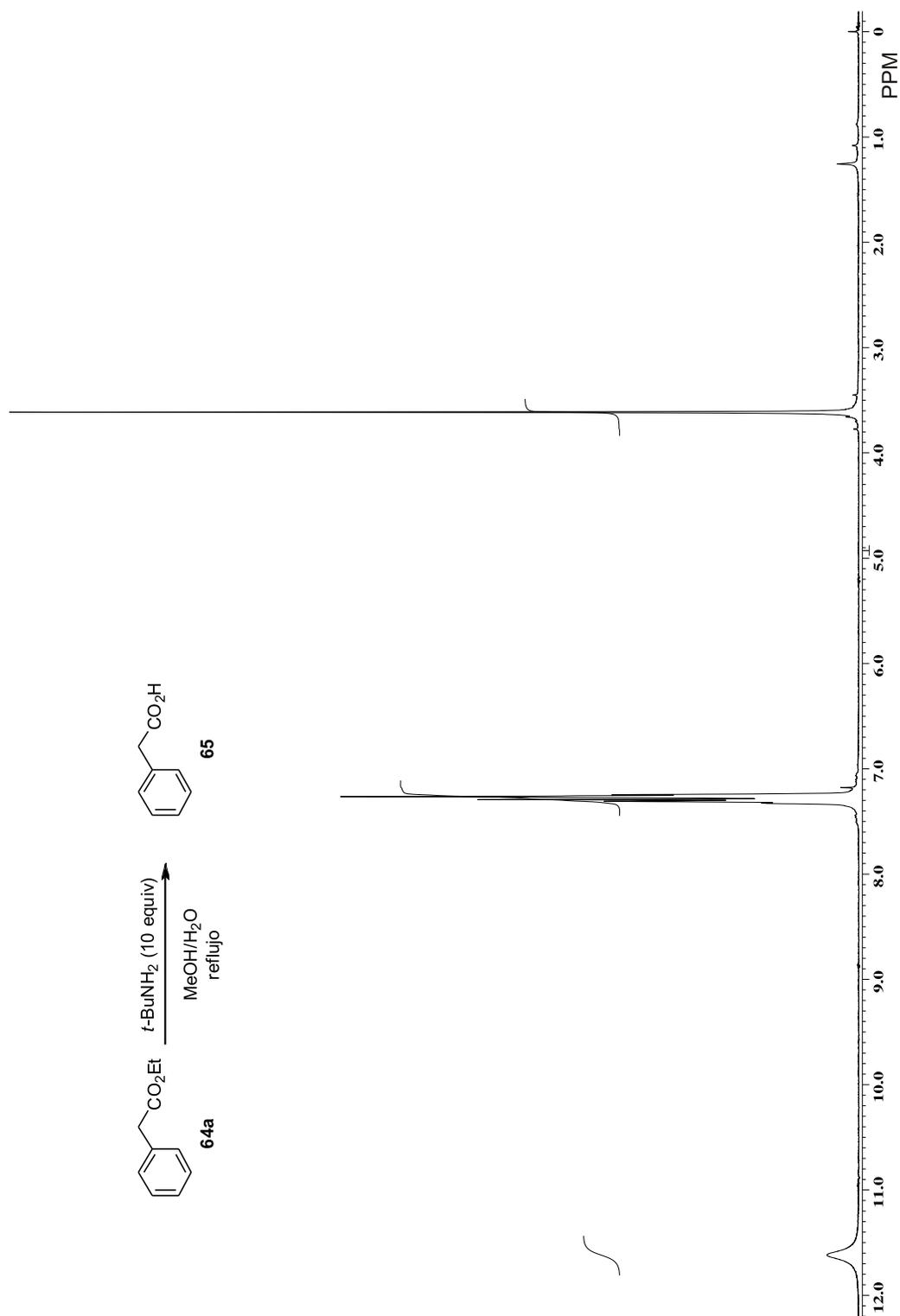


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl₃ del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 3.

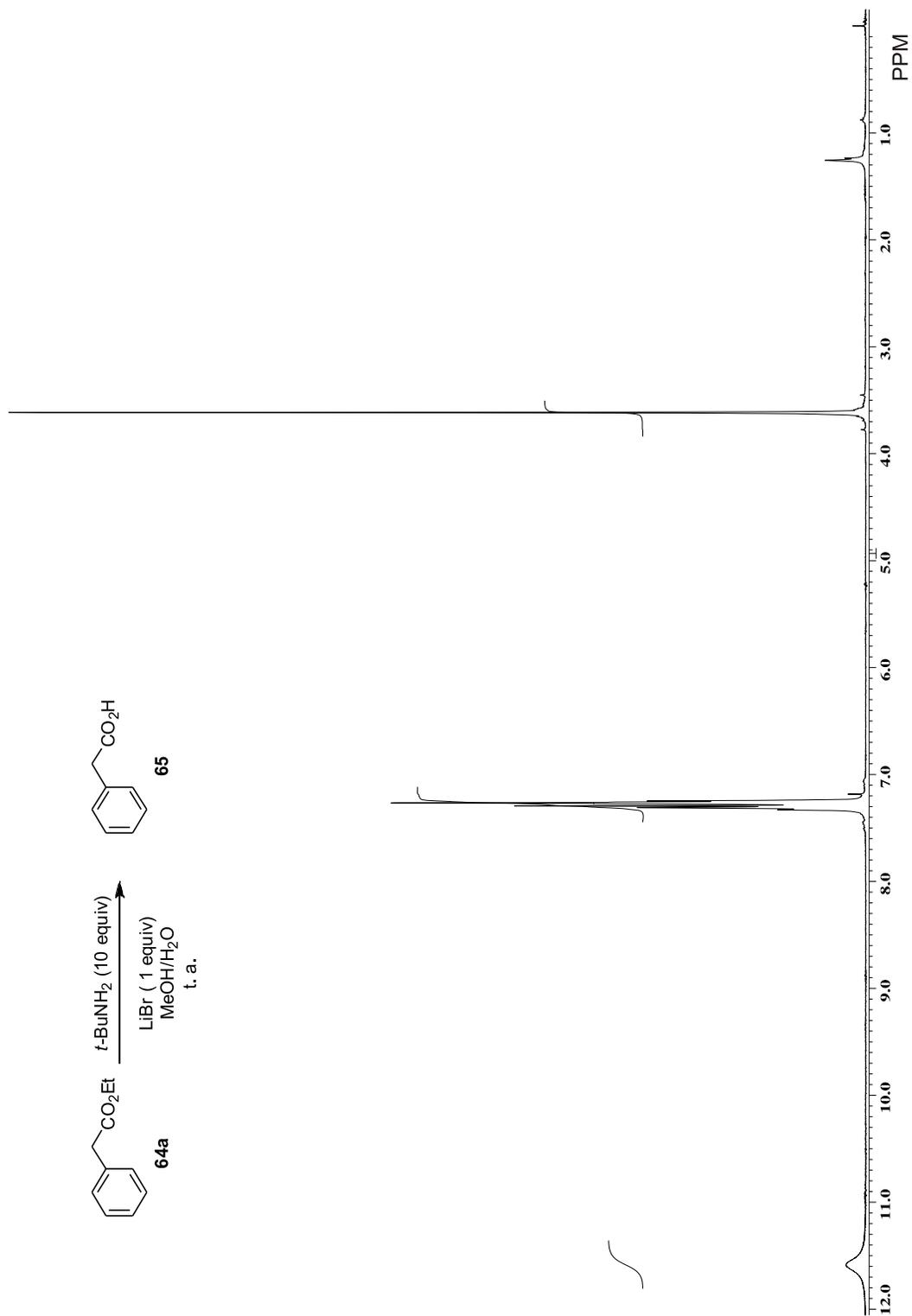


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl₃ del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 8.

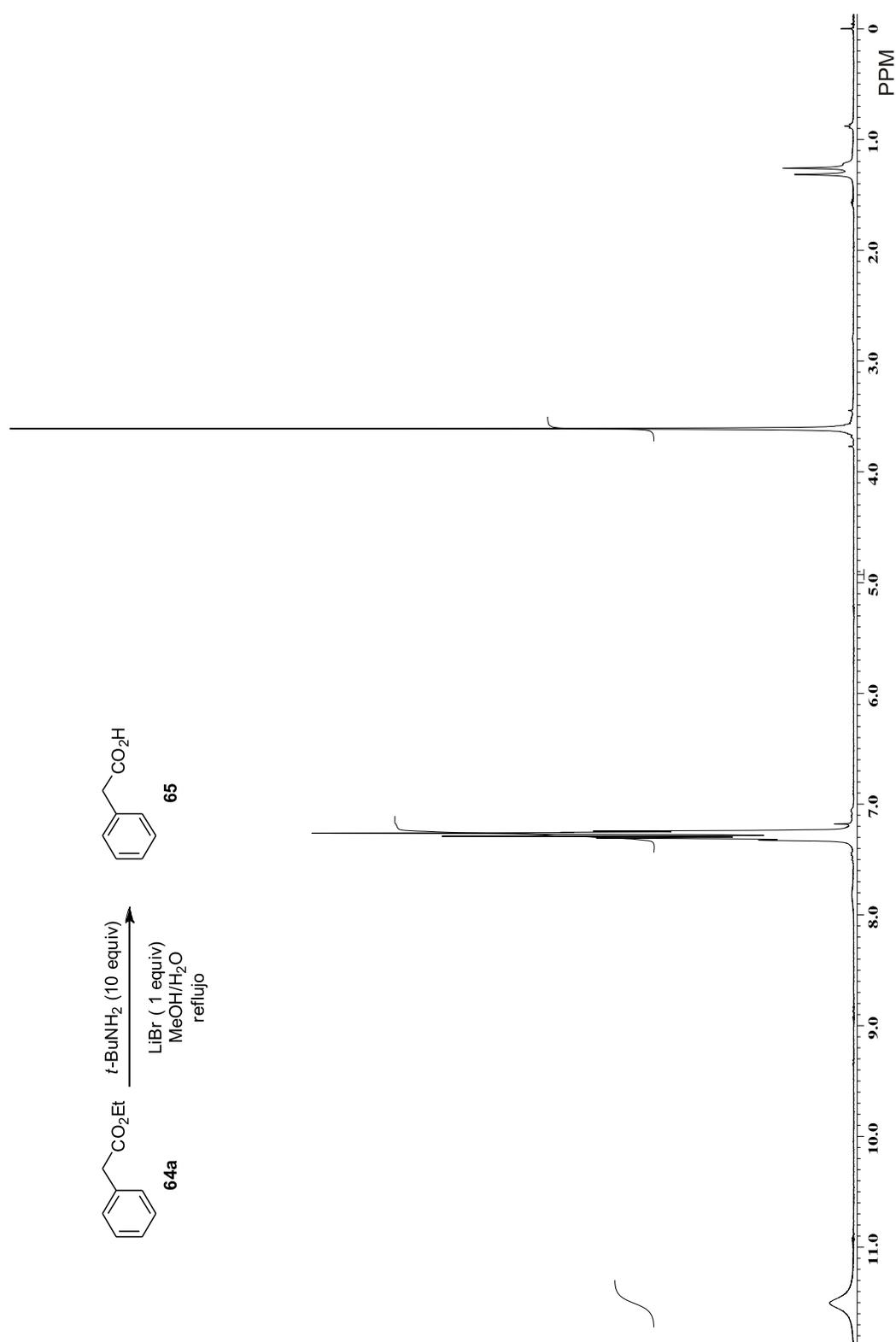


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 9.

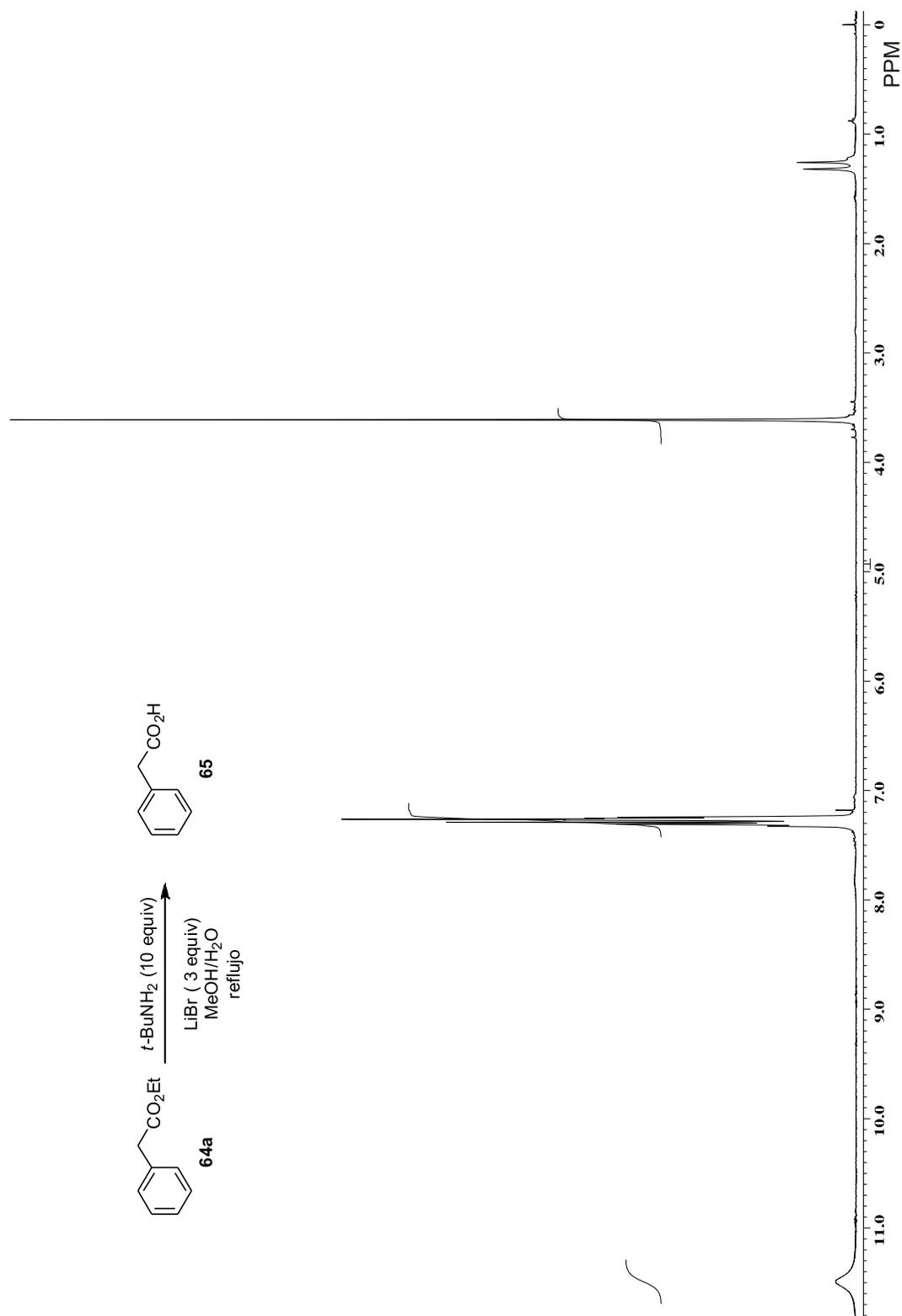


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 11.

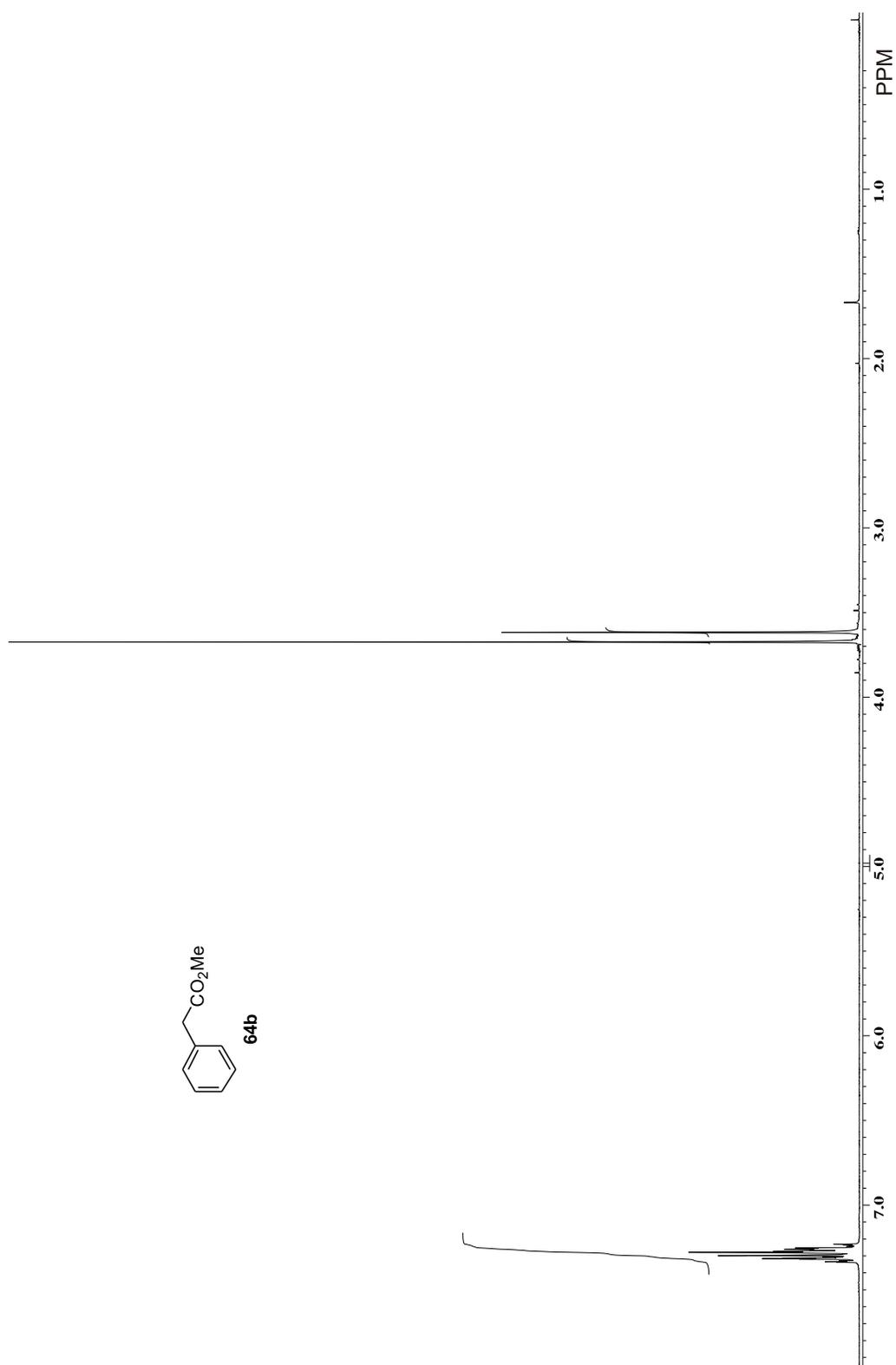


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **64b**.

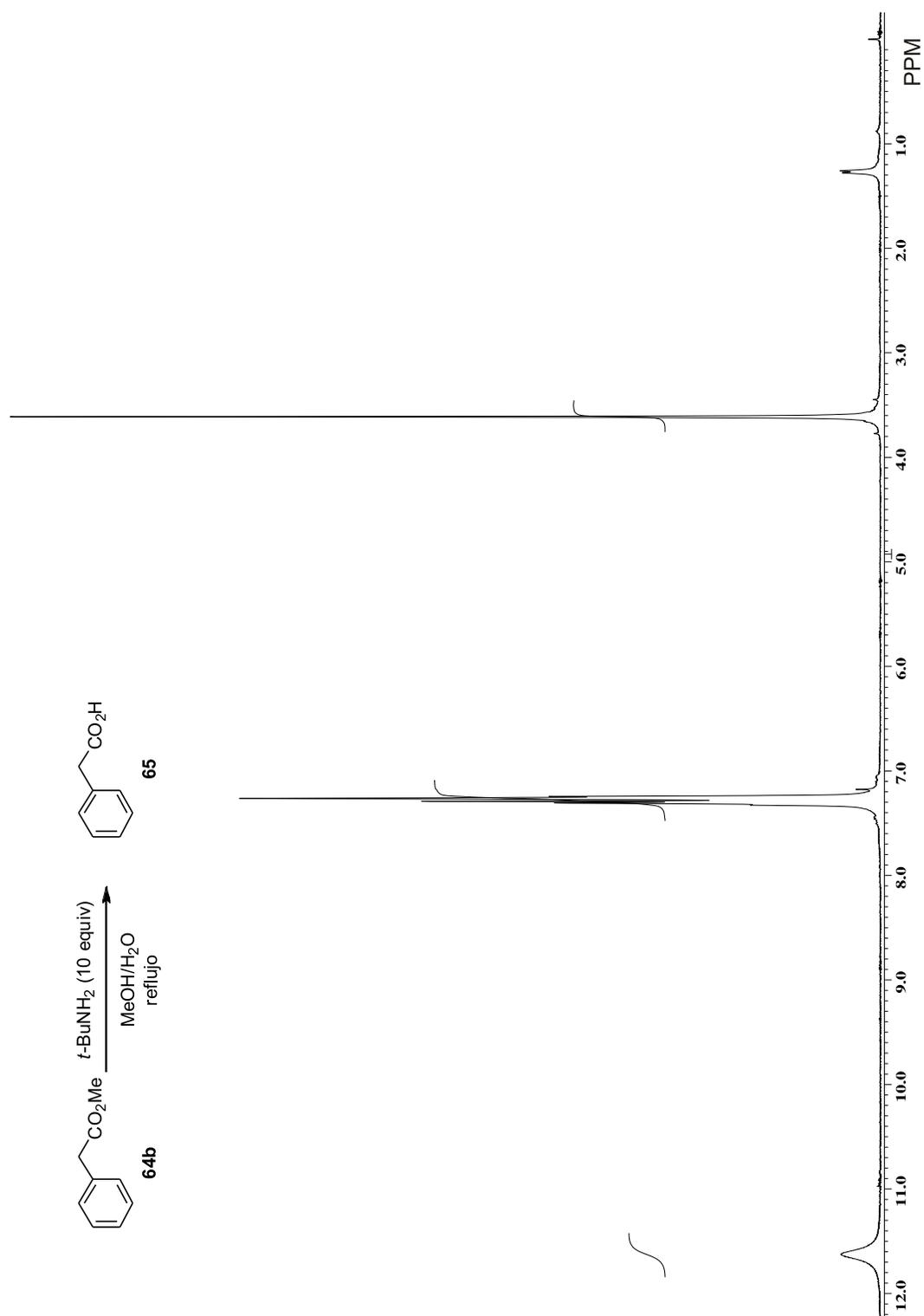


Figura 10. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 14.

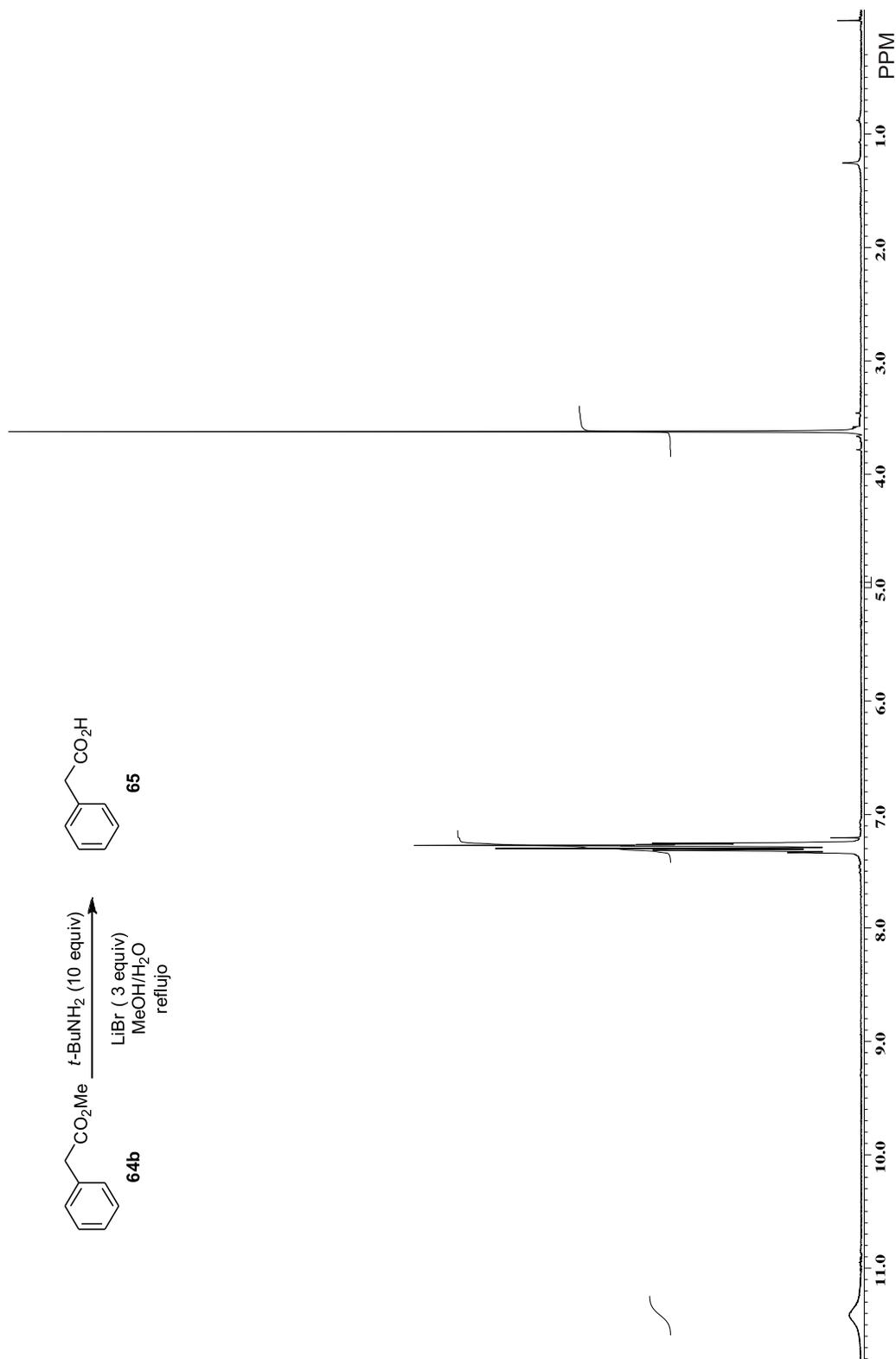


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 15.

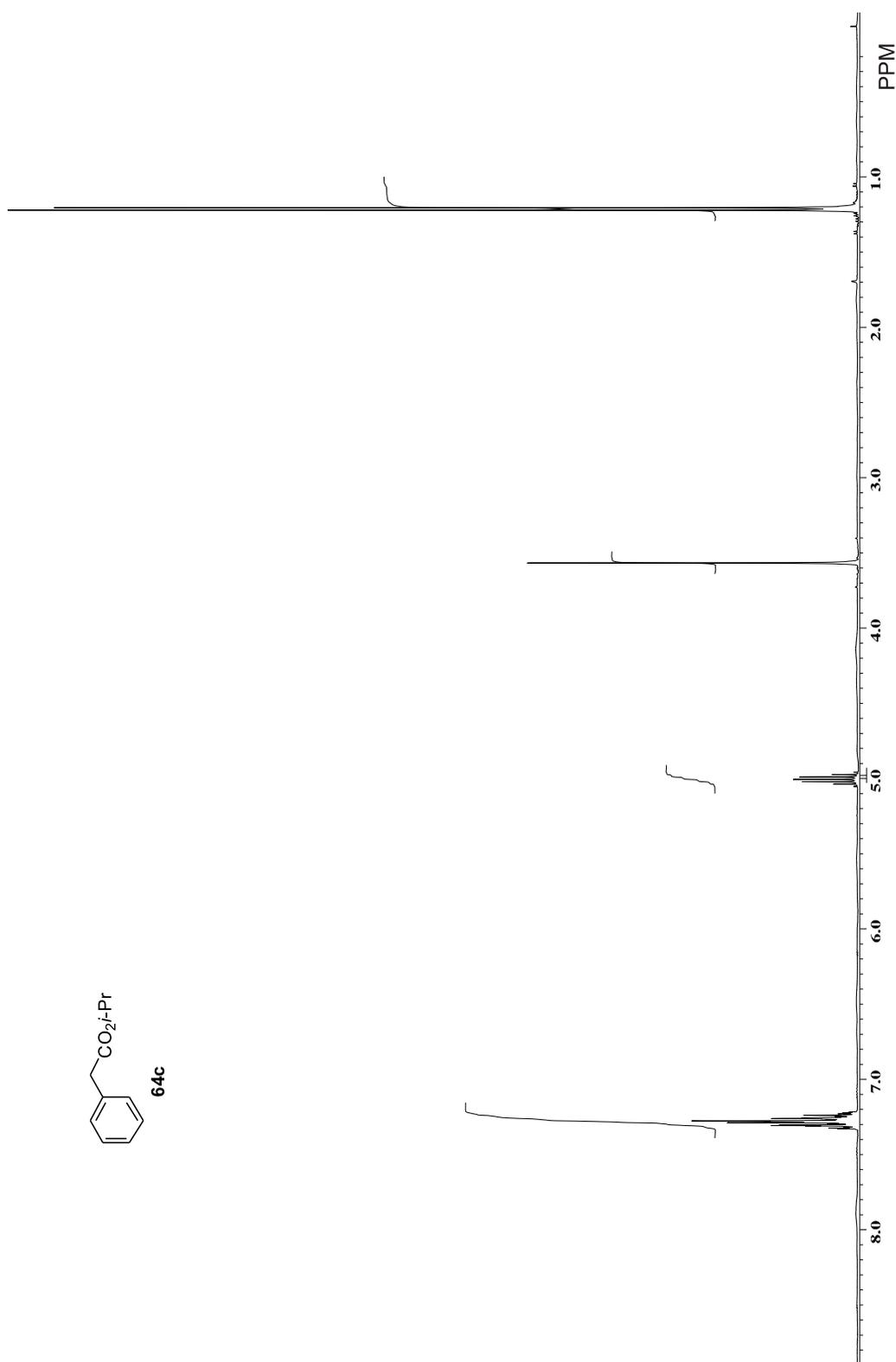


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **64c**.

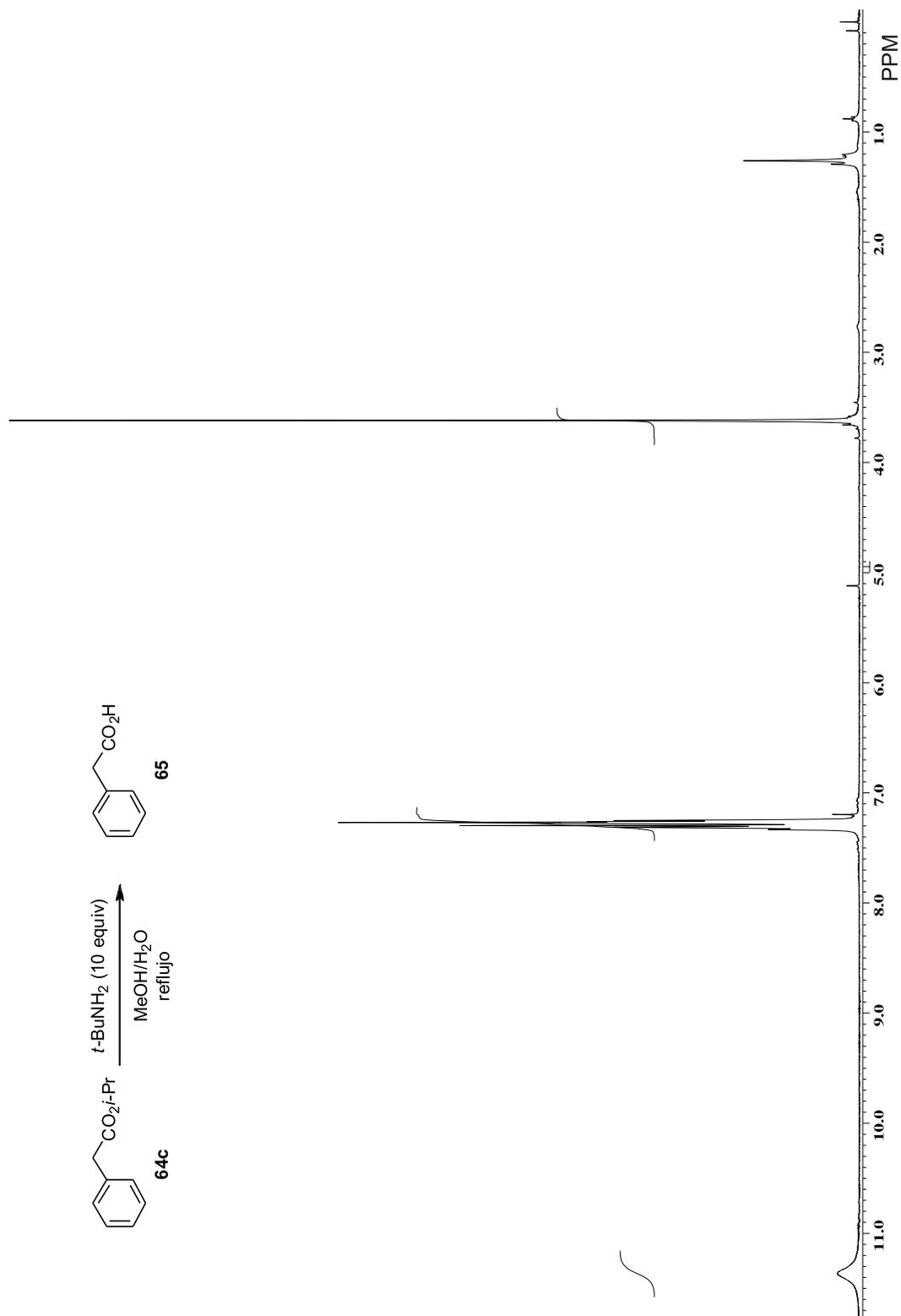


Figura 13. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 16.

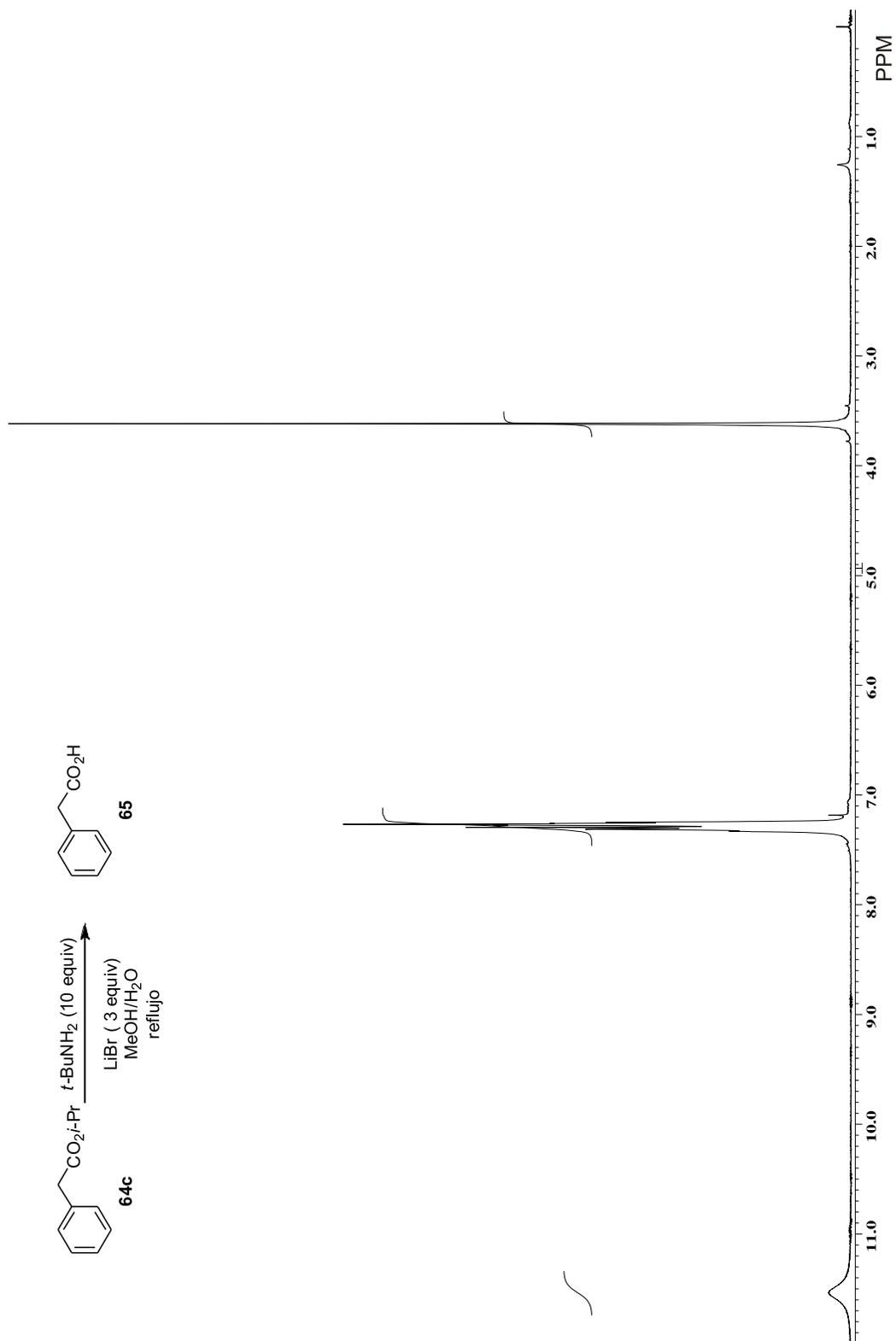


Figura 14. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 17.

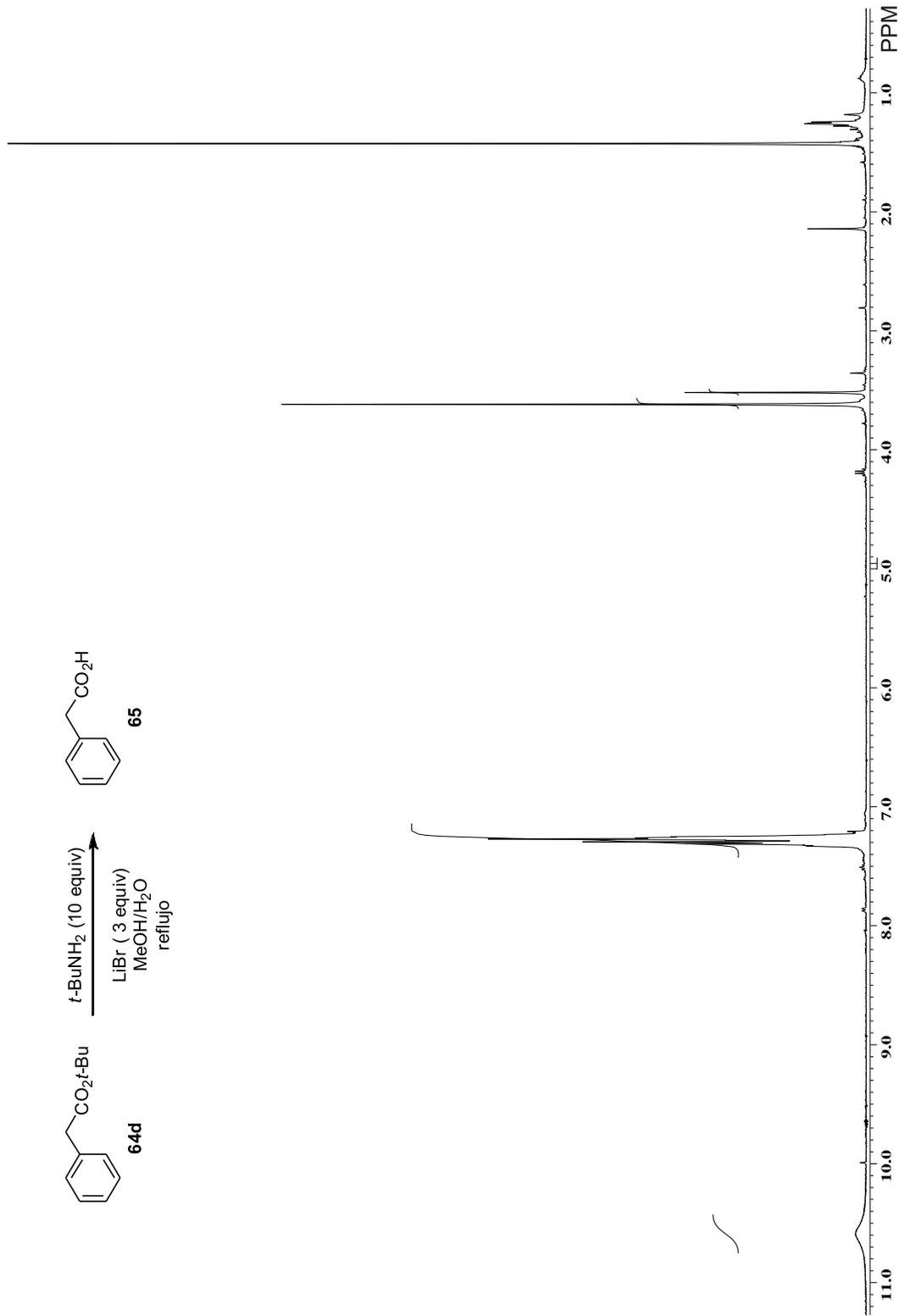


Figura 15. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 19.

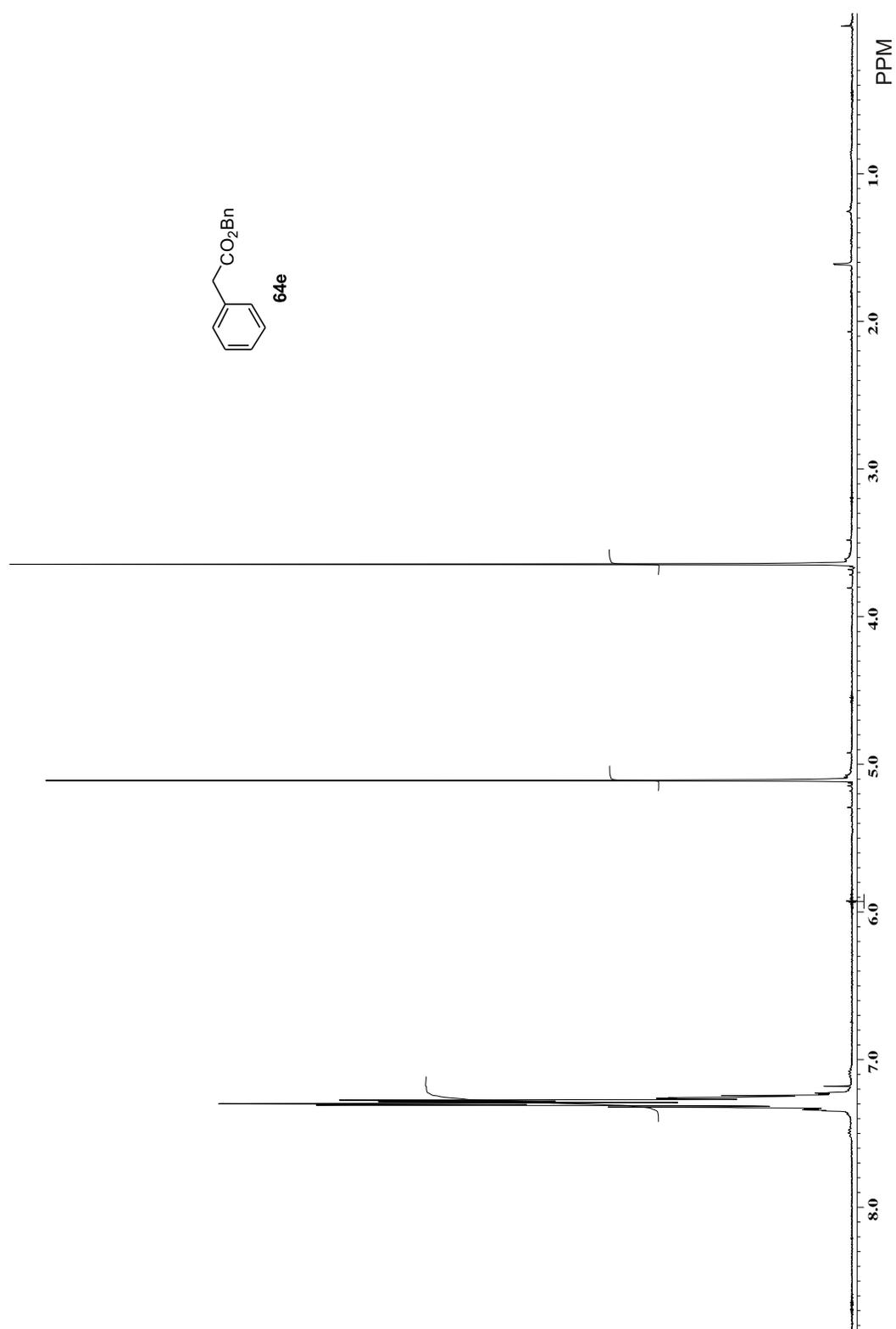
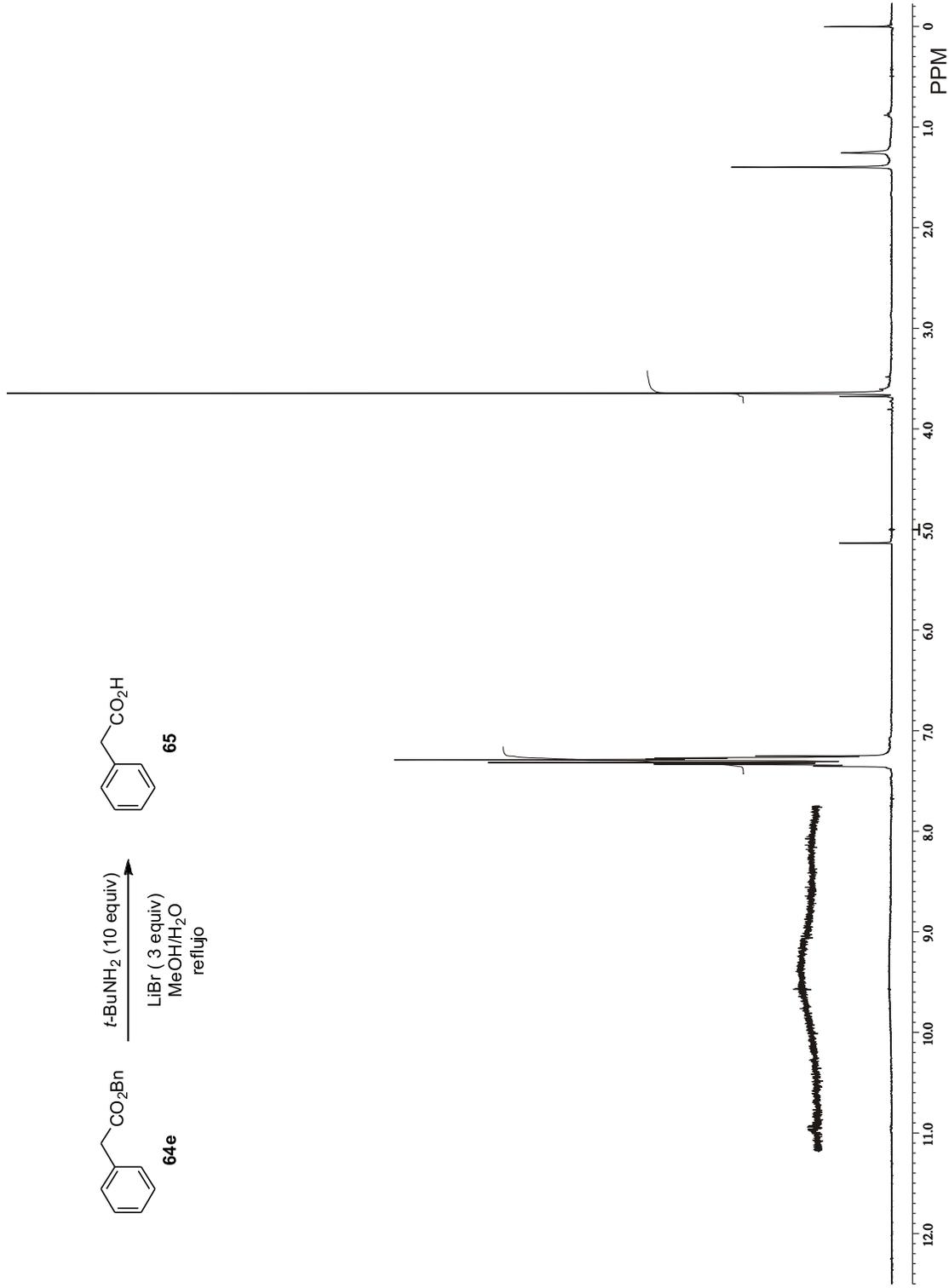
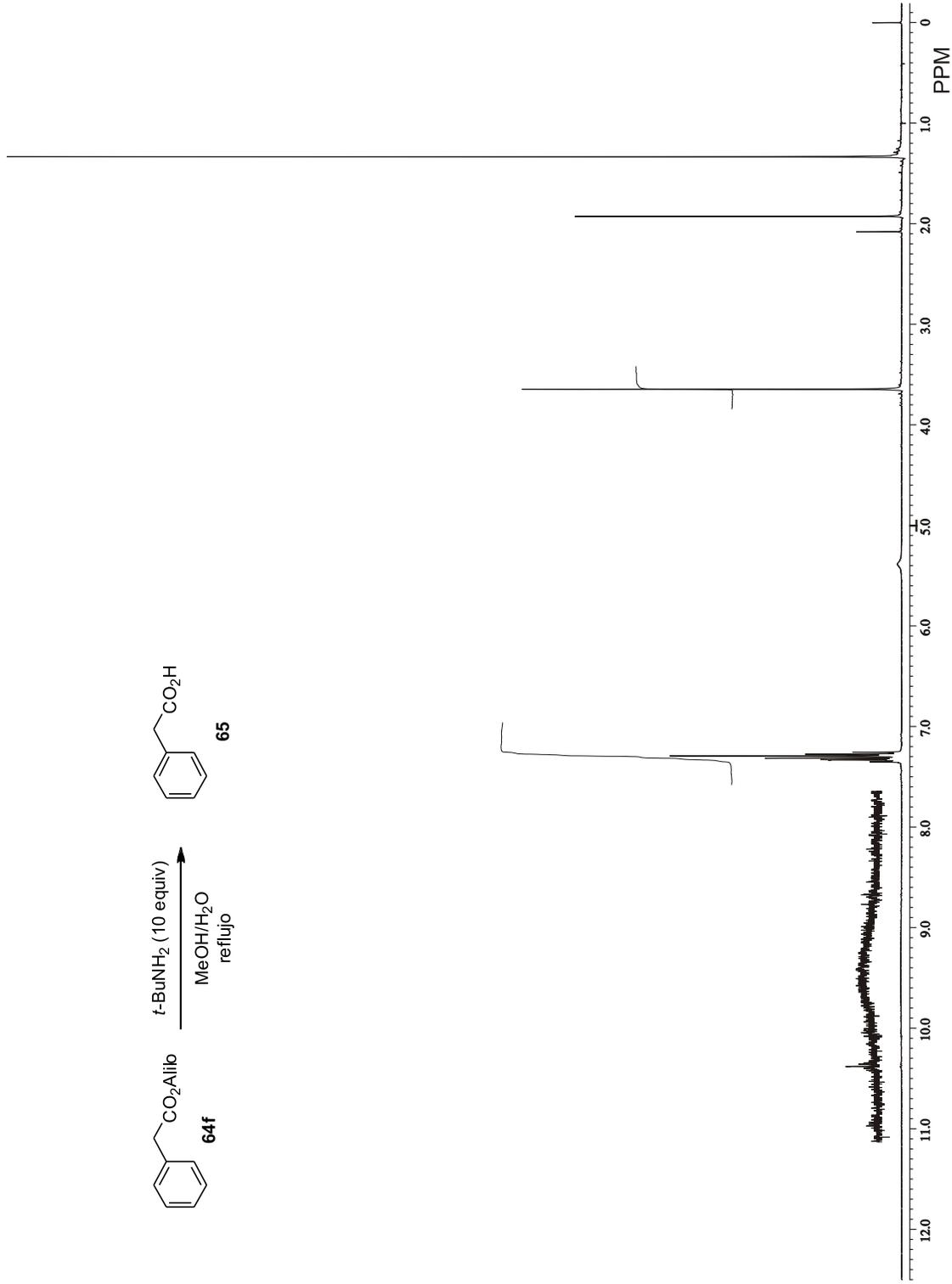
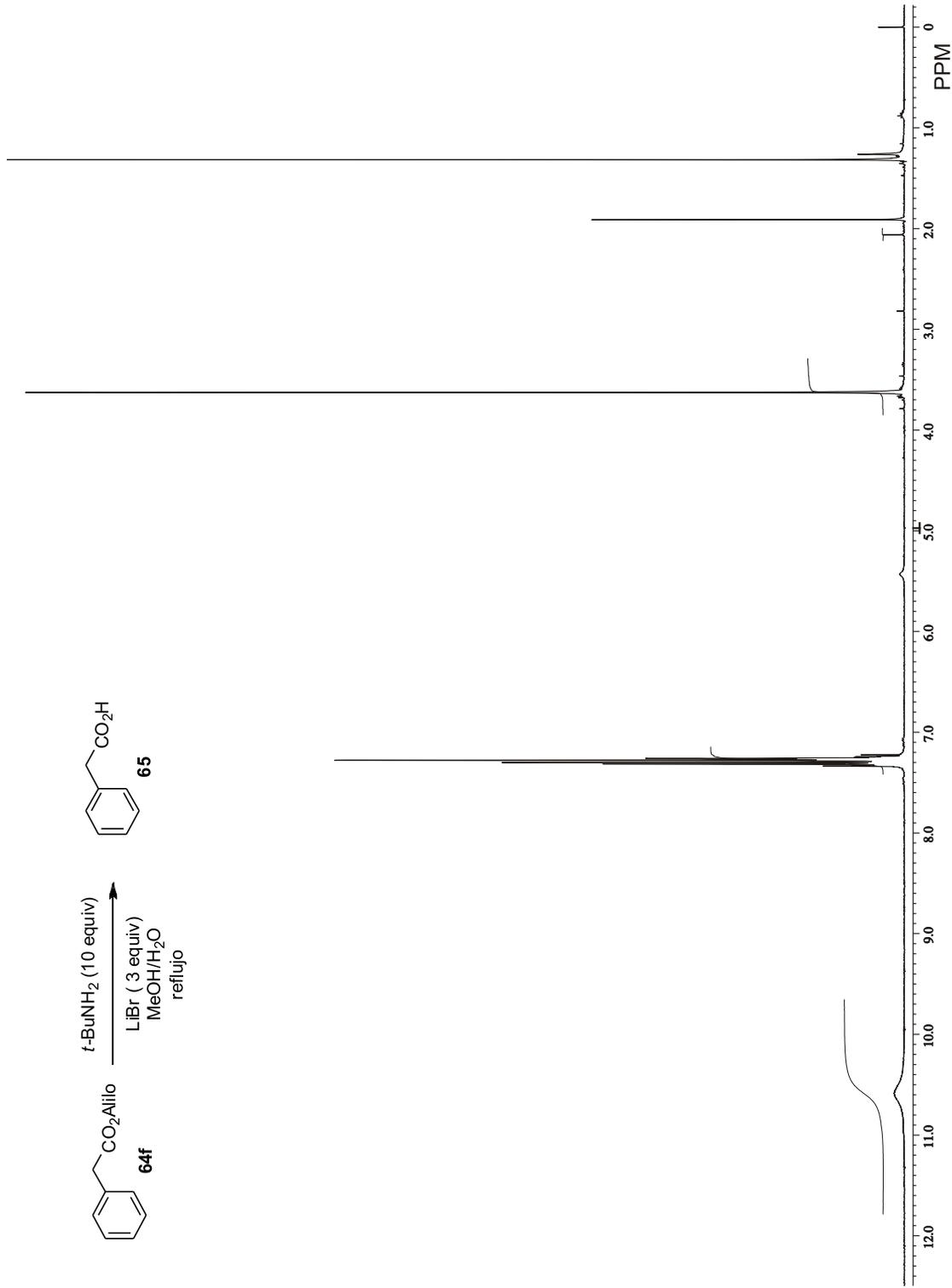


Figura 16. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **64e**.

**Figura 17.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 21.

**Figura 18.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 22.

**Figura 19.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 1 entrada 23.

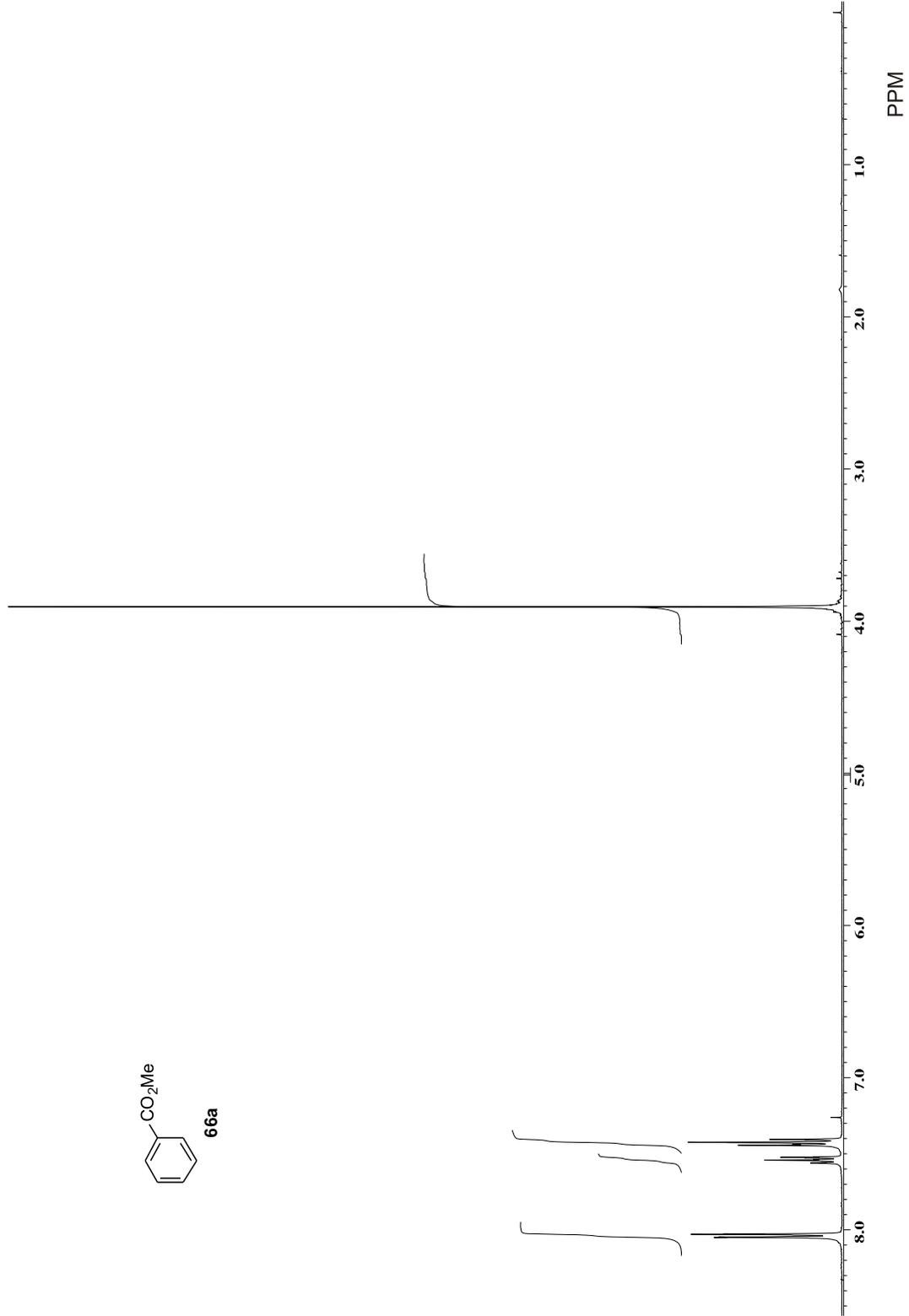


Figura 20. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **66a**.

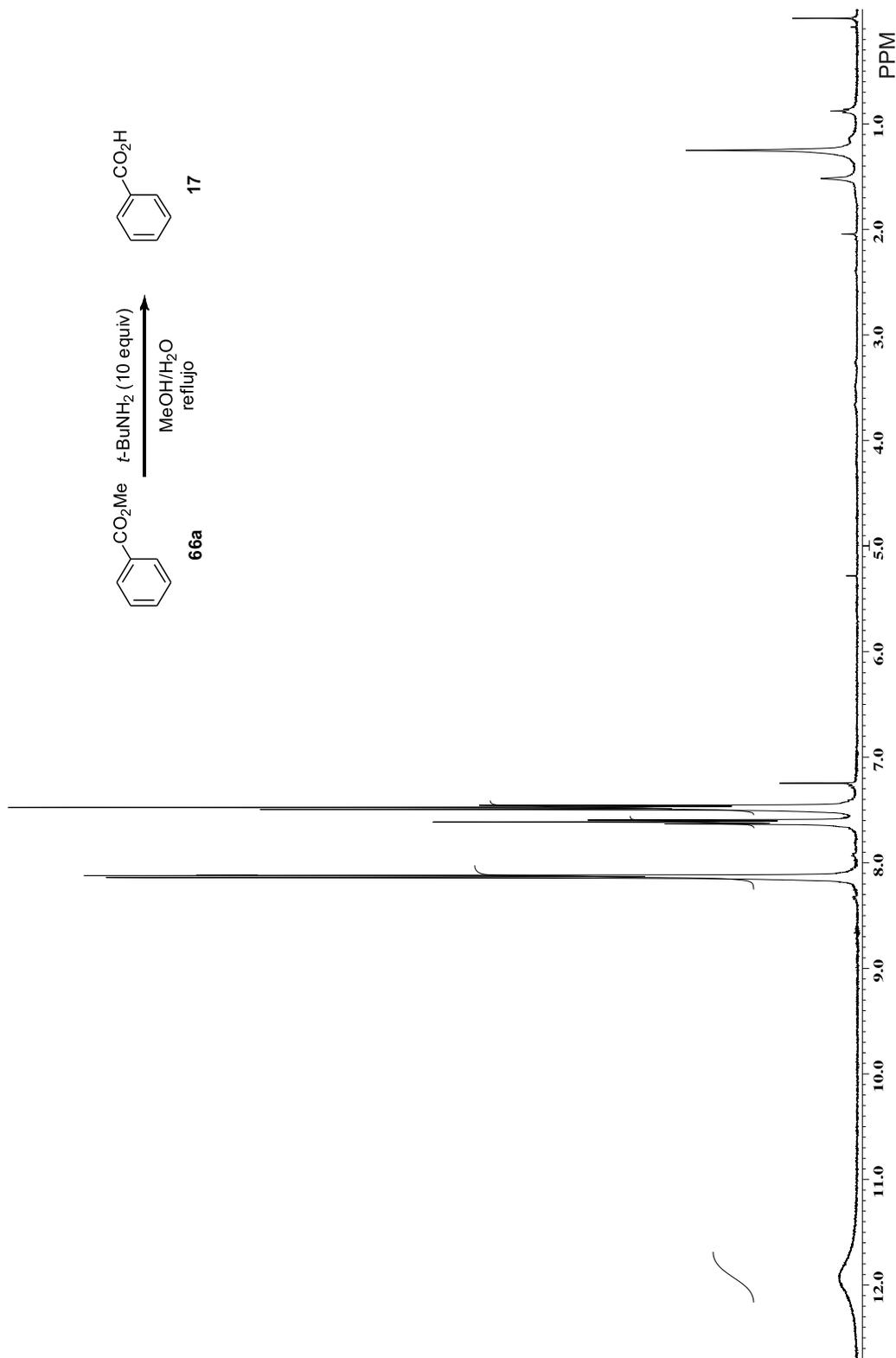
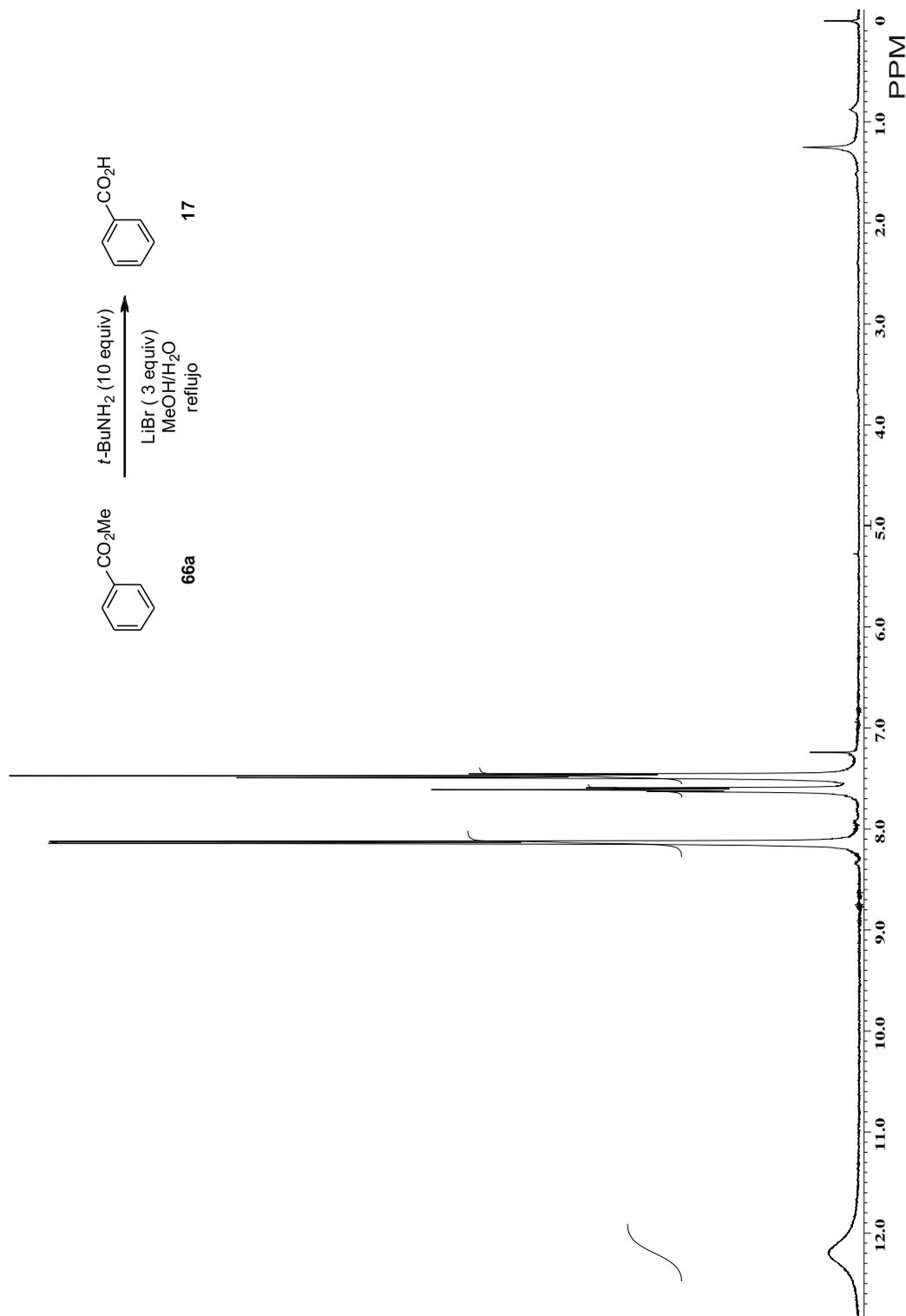


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 2 entrada 1.



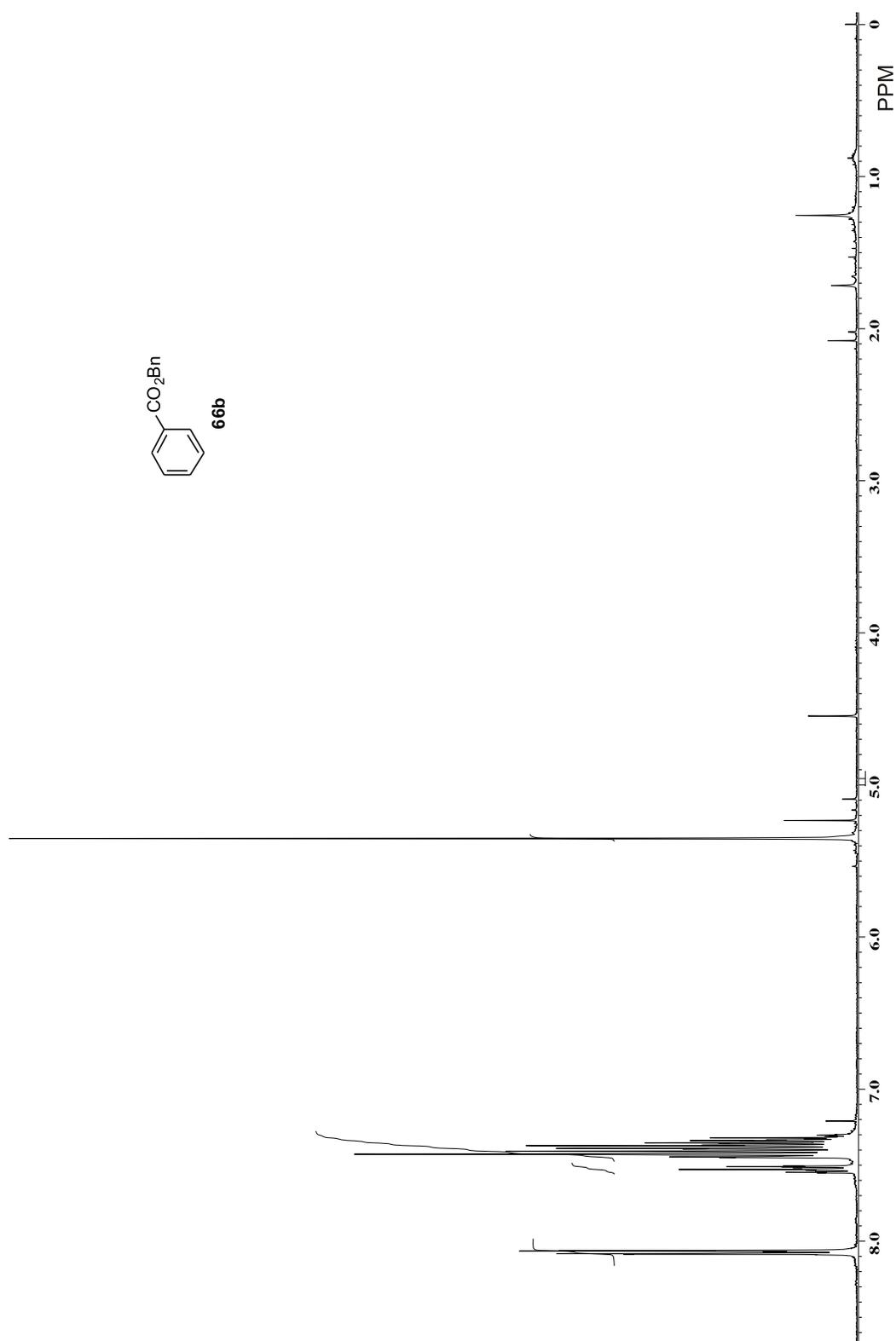


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **66b**.

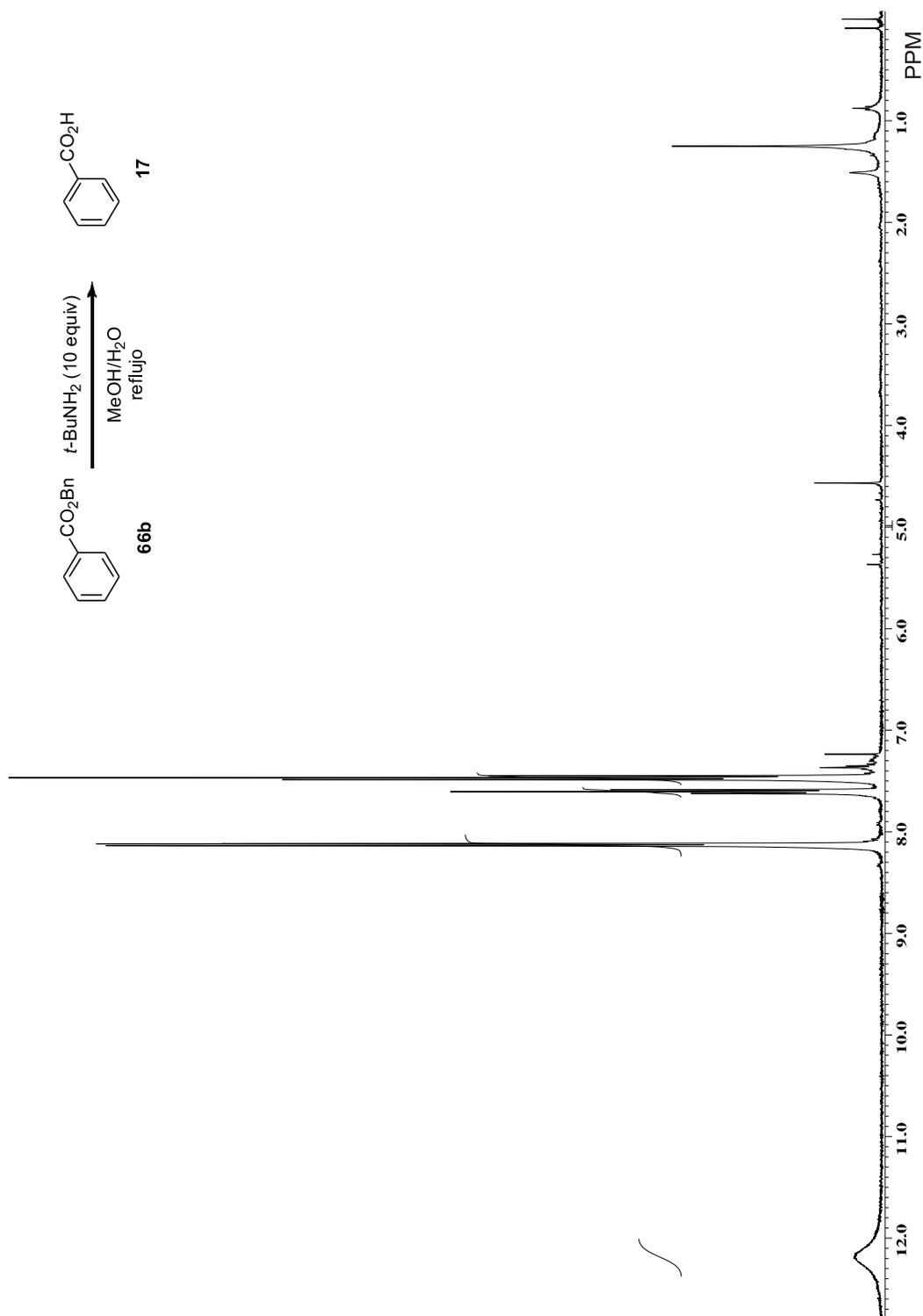


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 2 entrada 3.

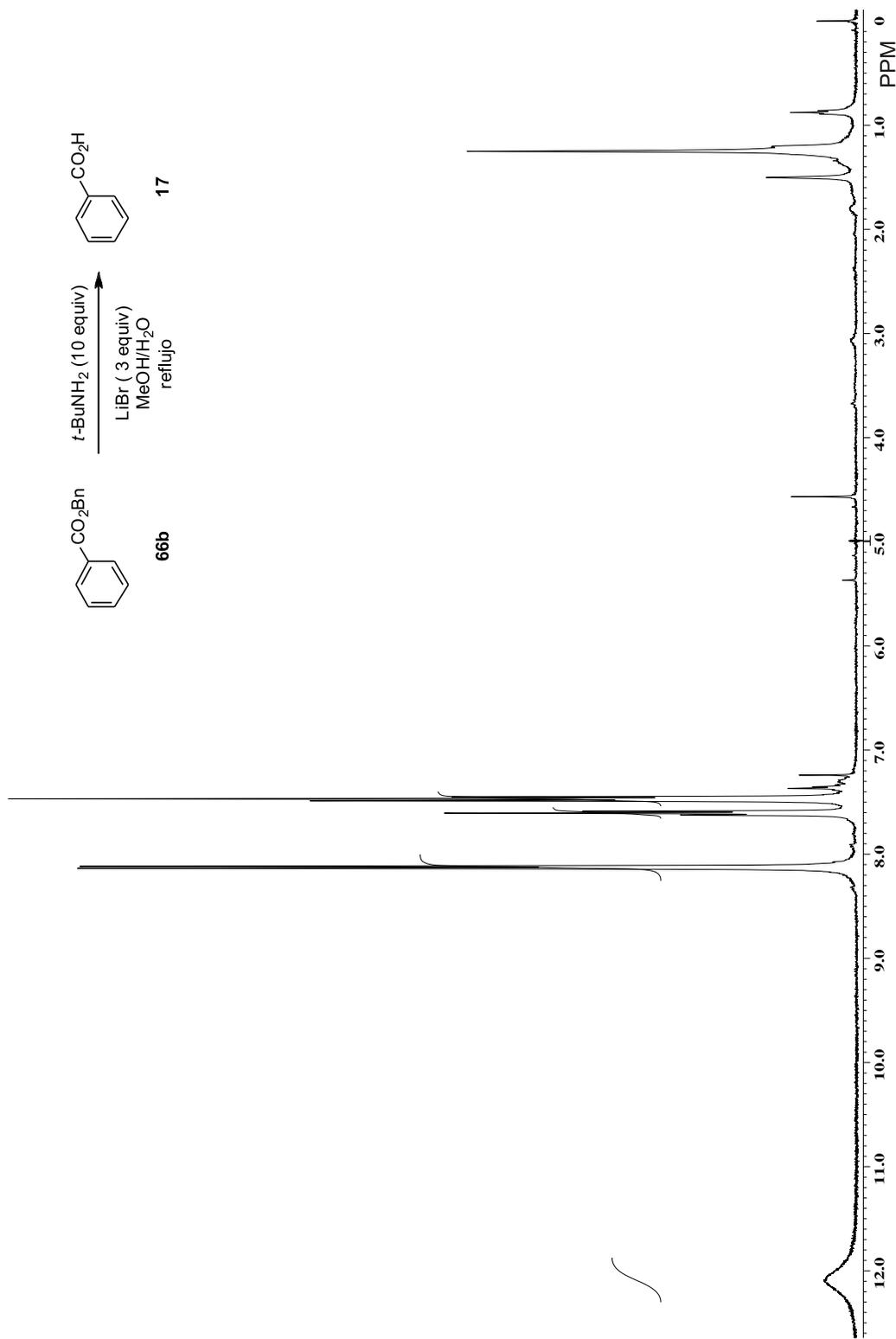


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl $_3$ del crudo de la reacción descrita en la tabla 2 entrada 4.

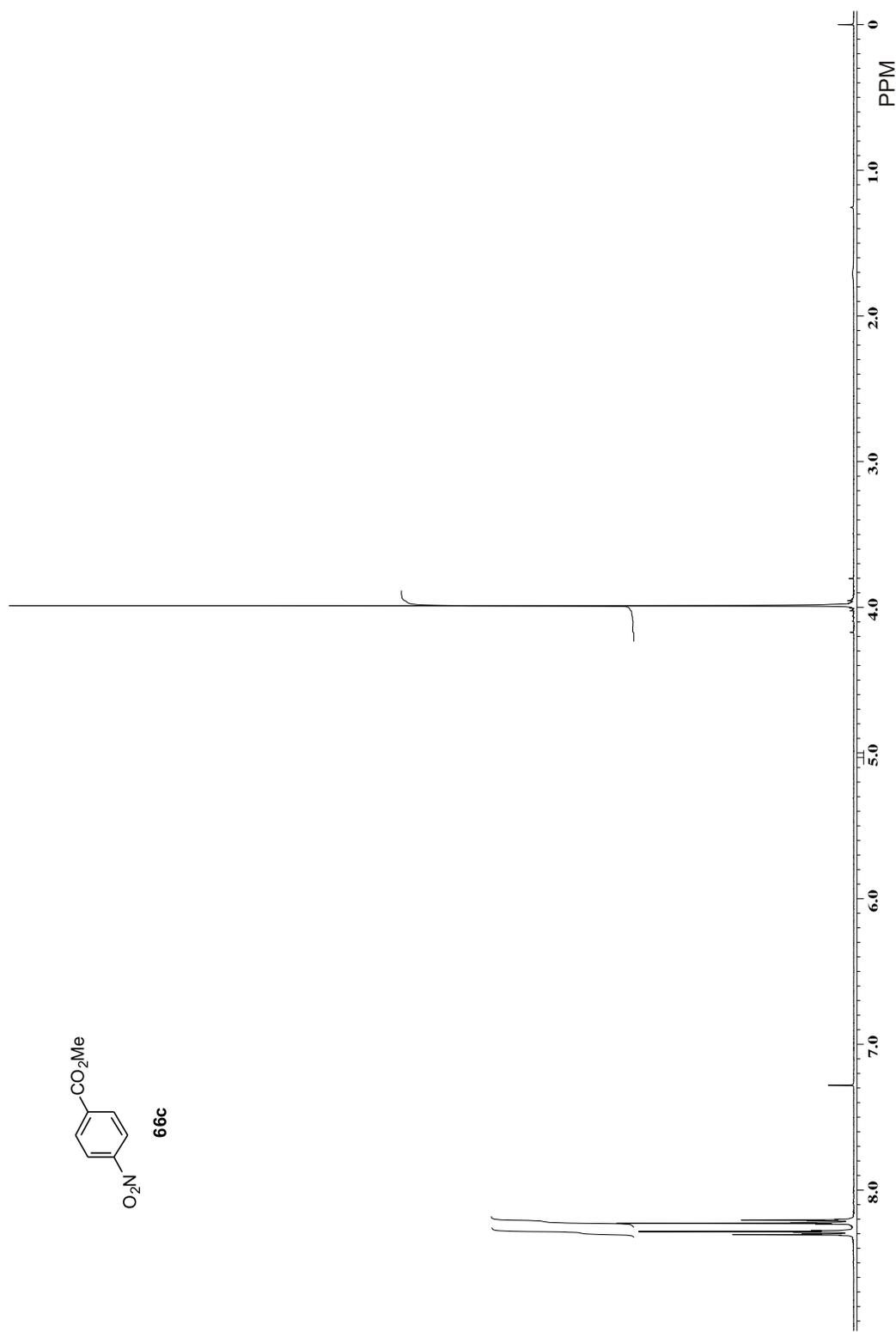
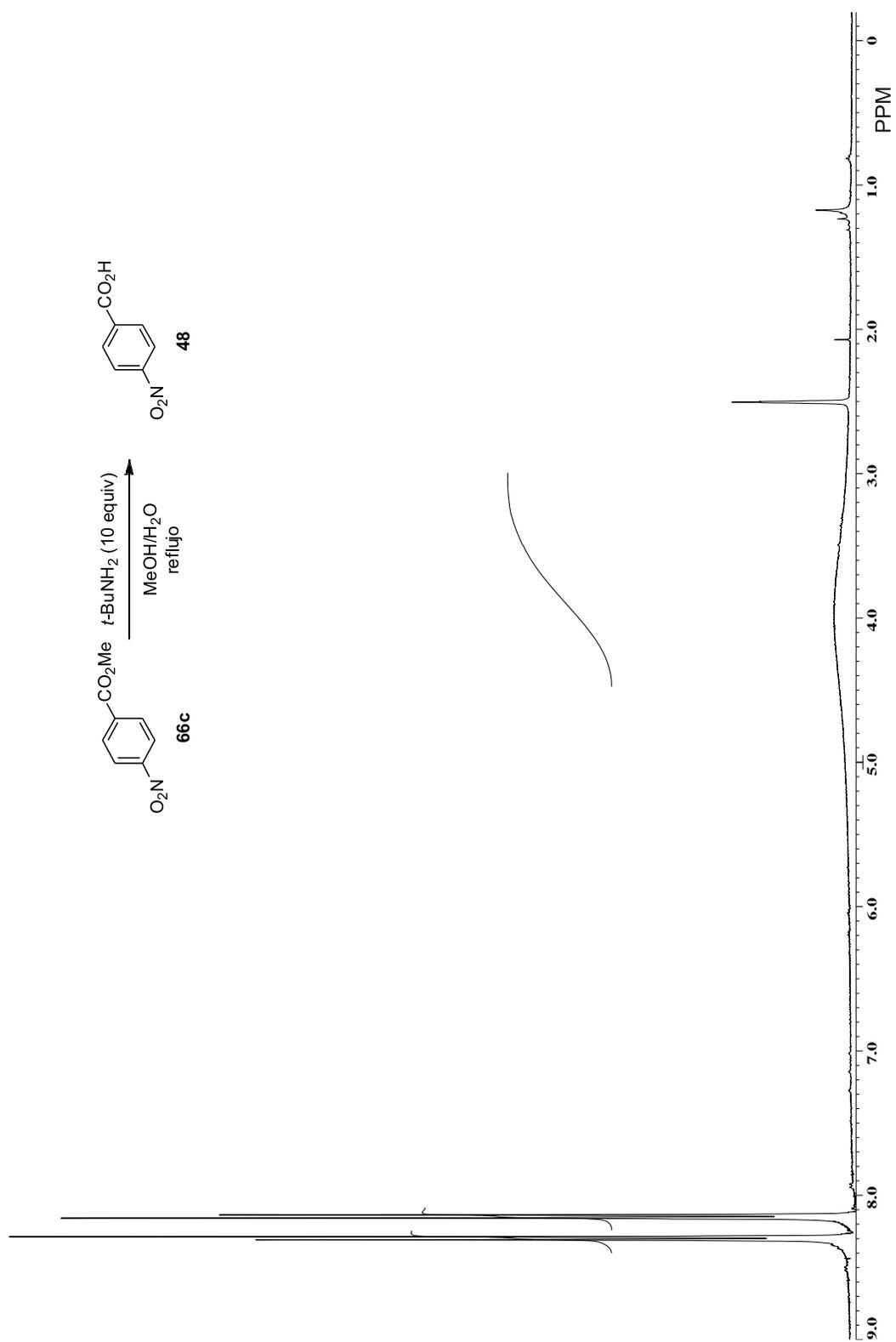


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **66c**.



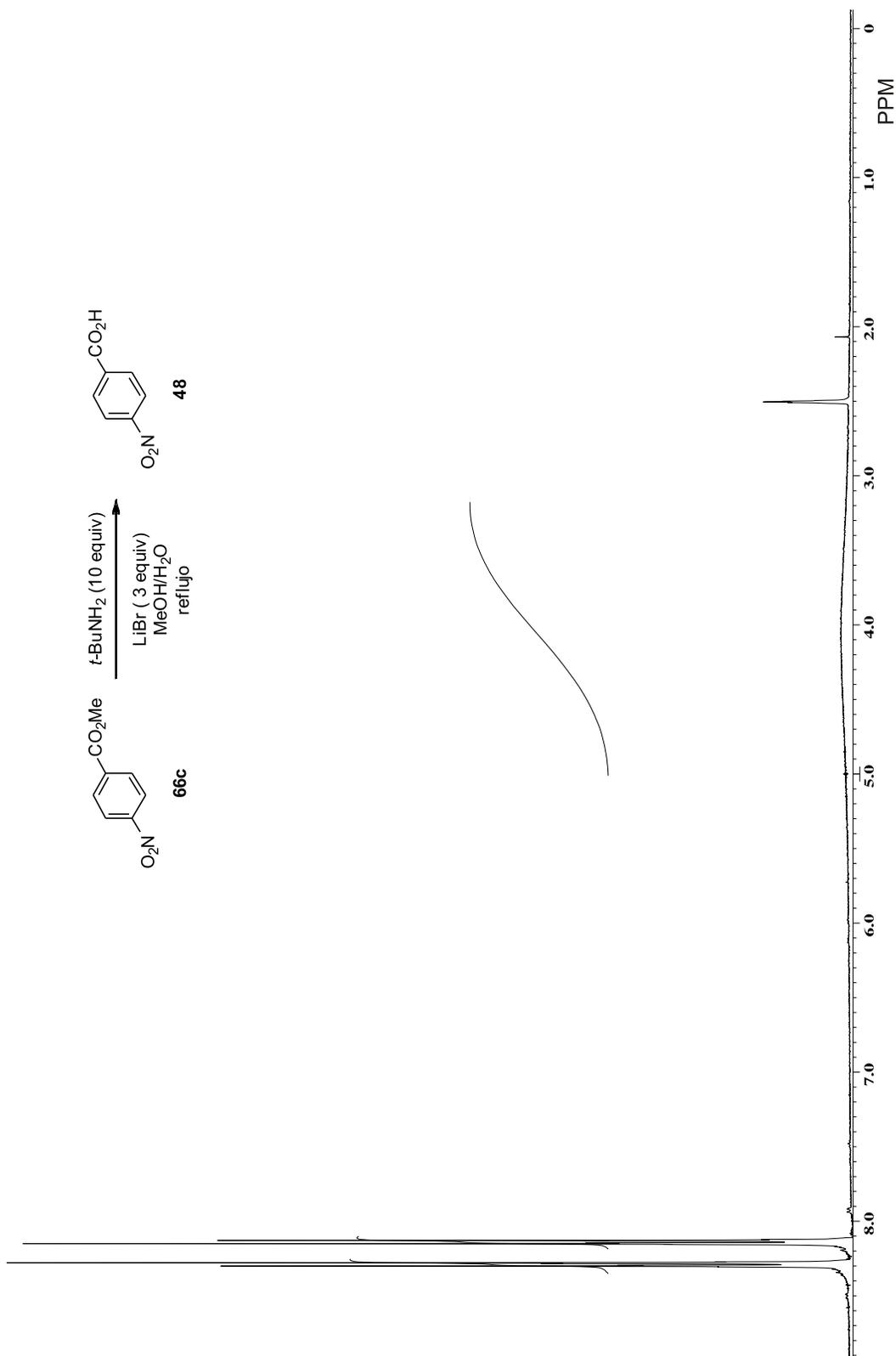


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en DMSO- d_6 del crudo de la reacción descrita en la tabla 2 entrada 6.

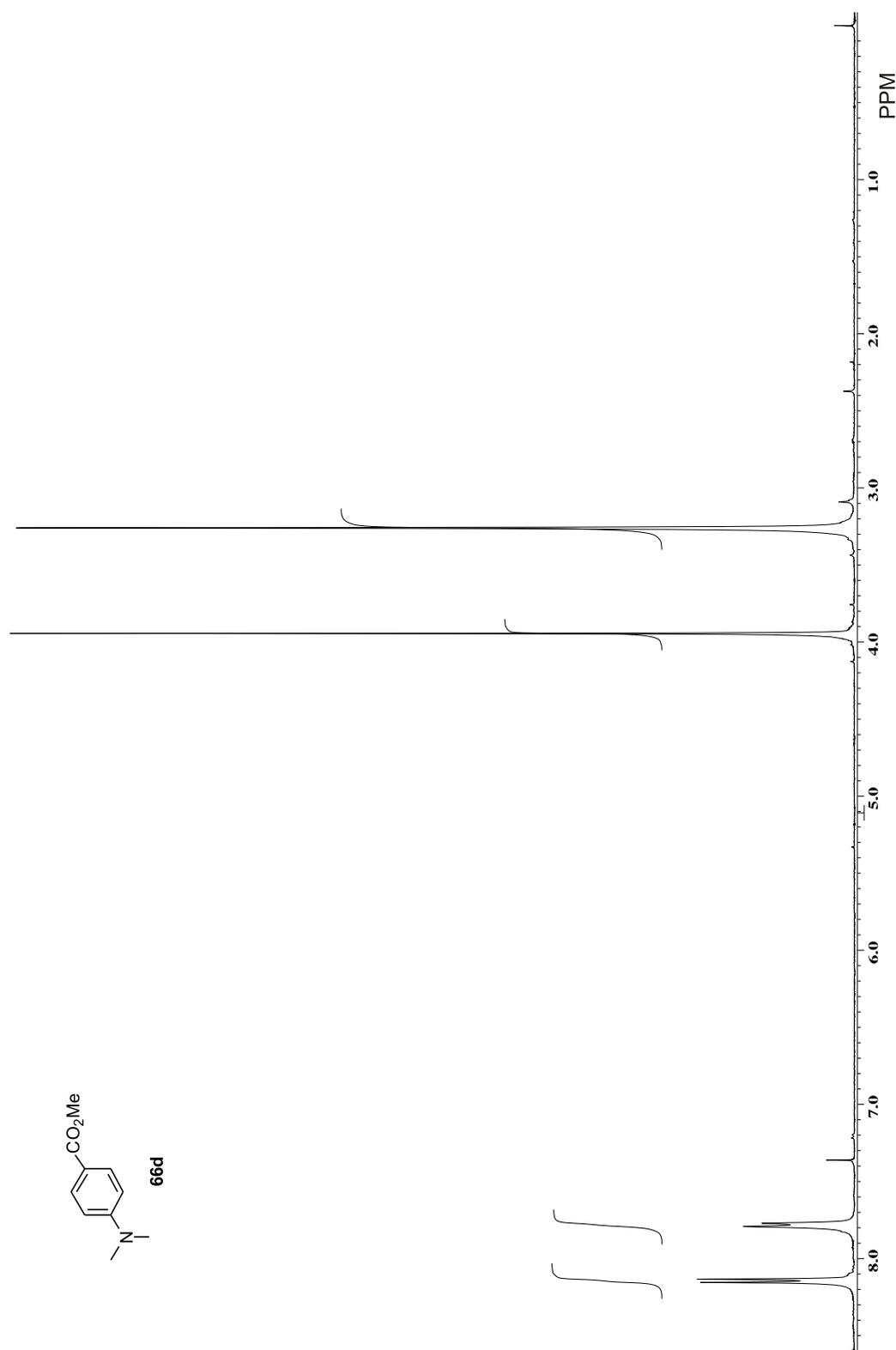


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **66d**.

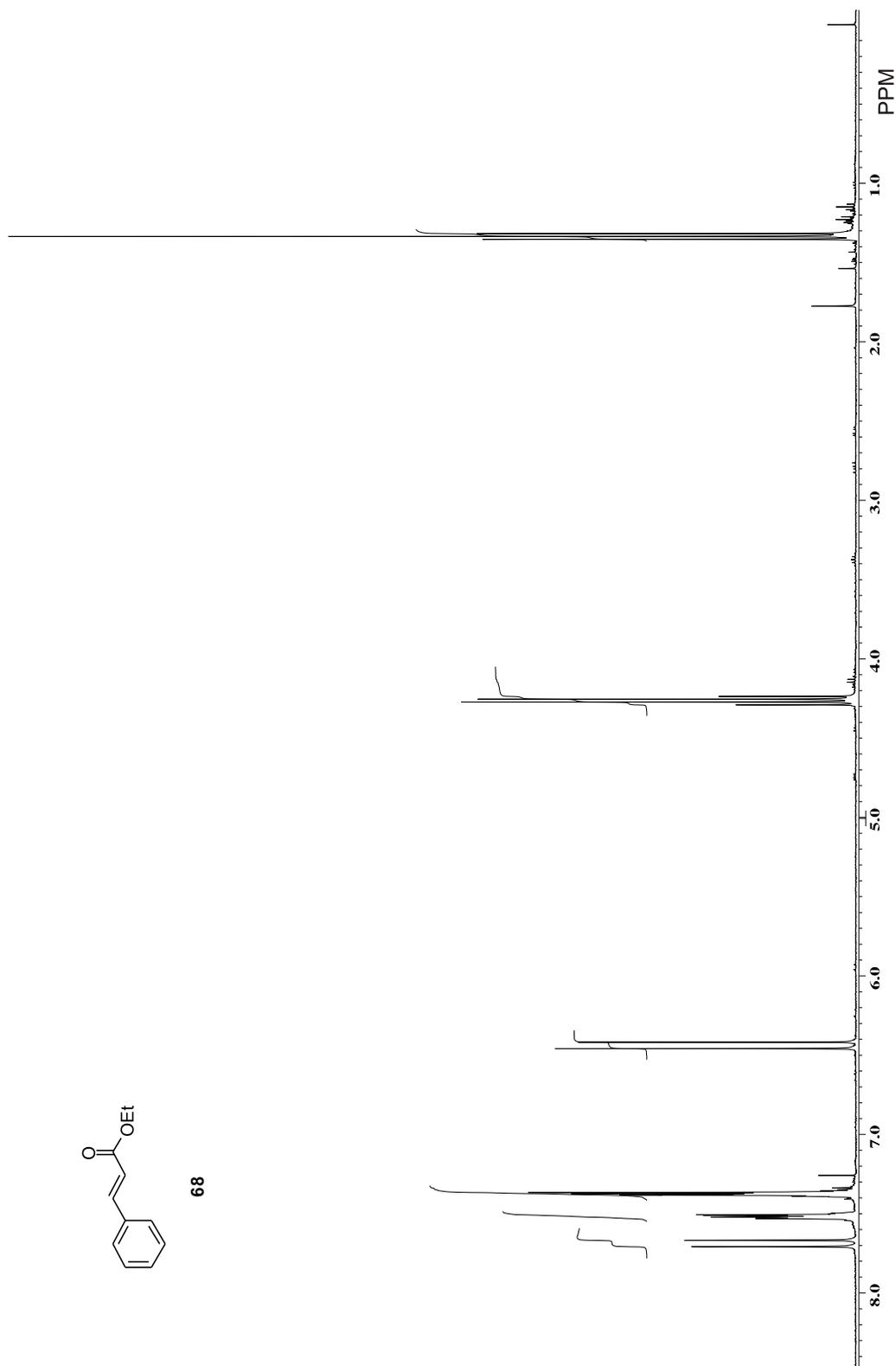


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **68**.

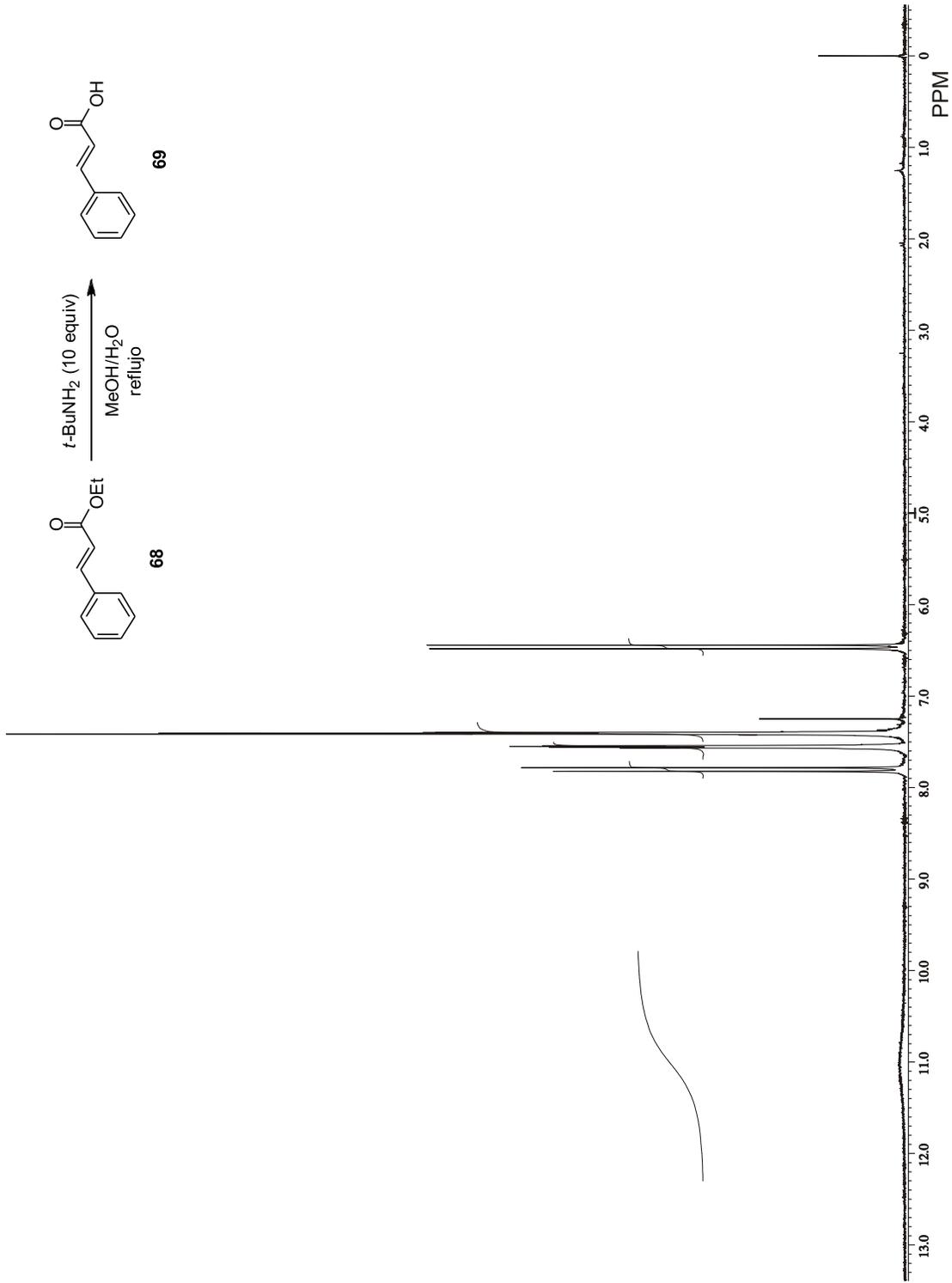
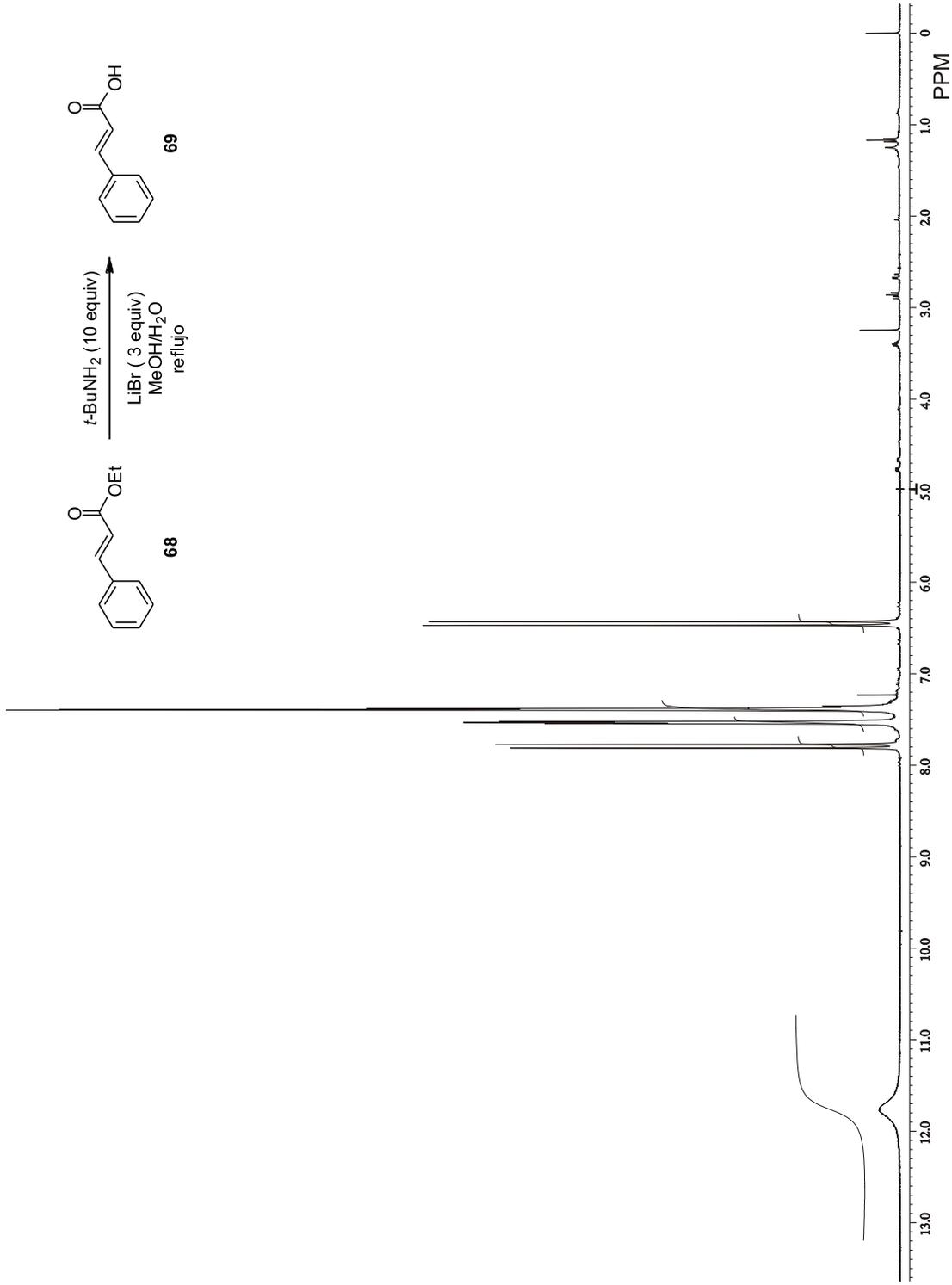
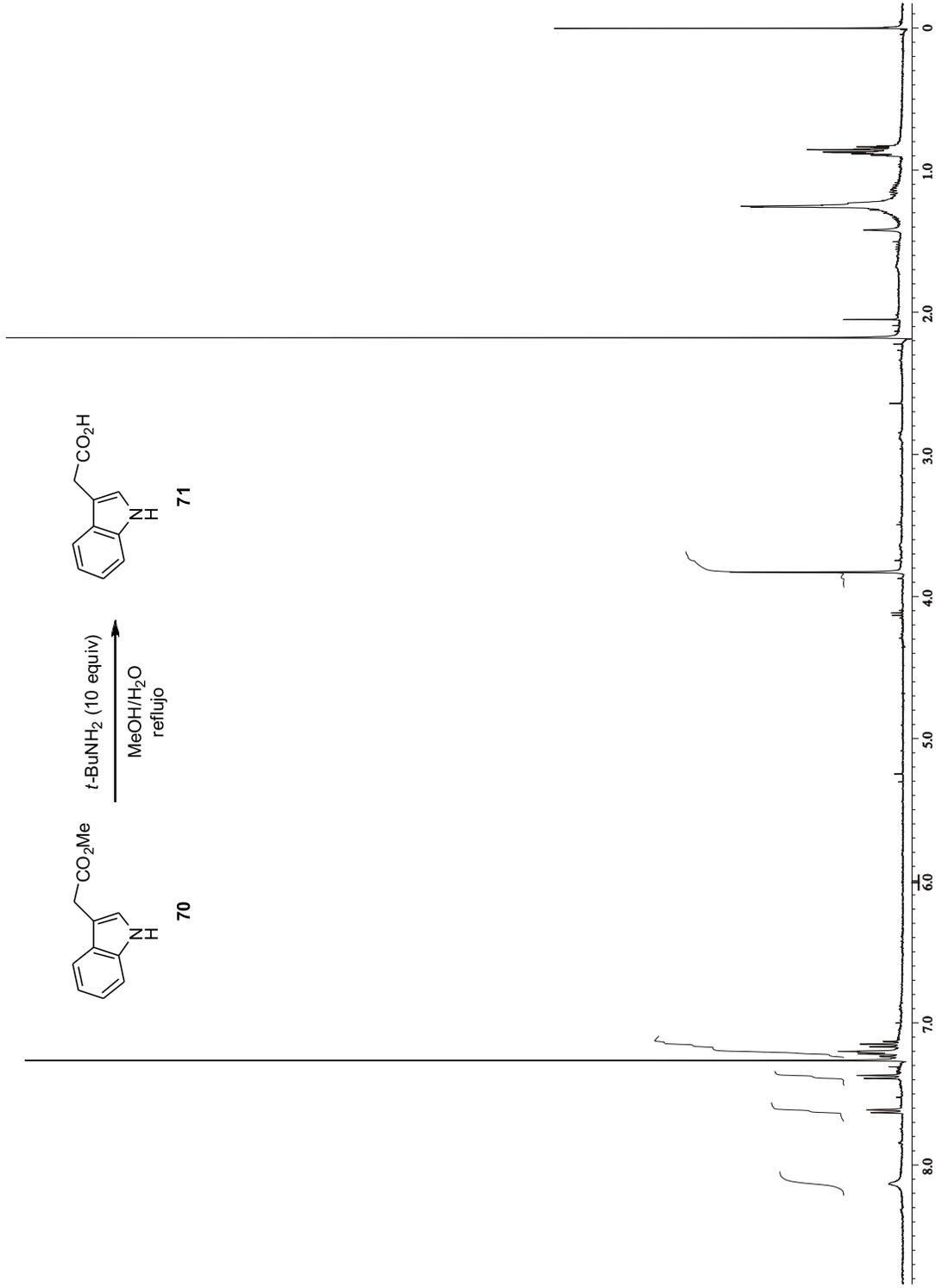


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 1.

**Figura 32.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 1.

**Figura 33.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl₃ del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 2.

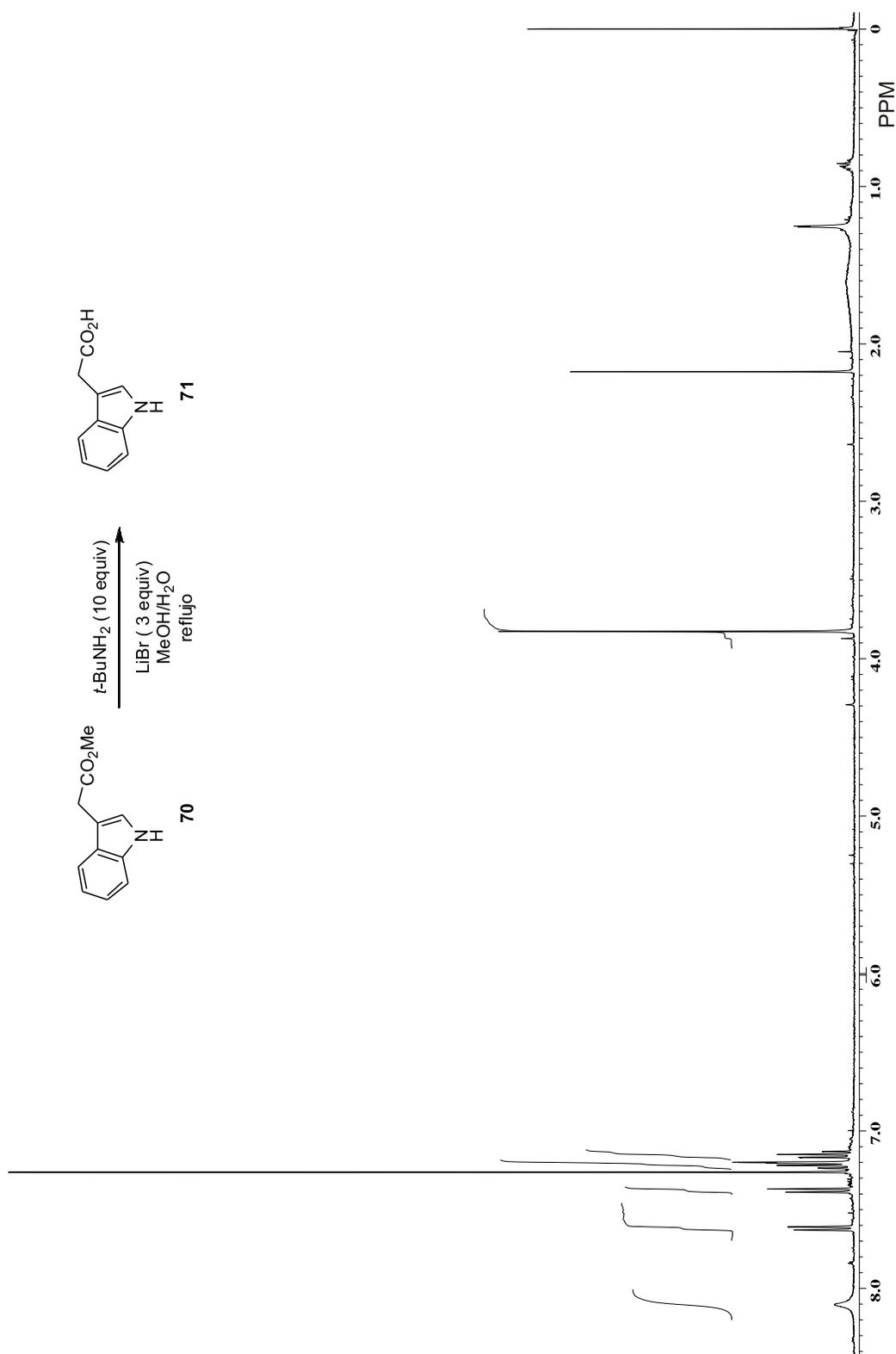


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 2.

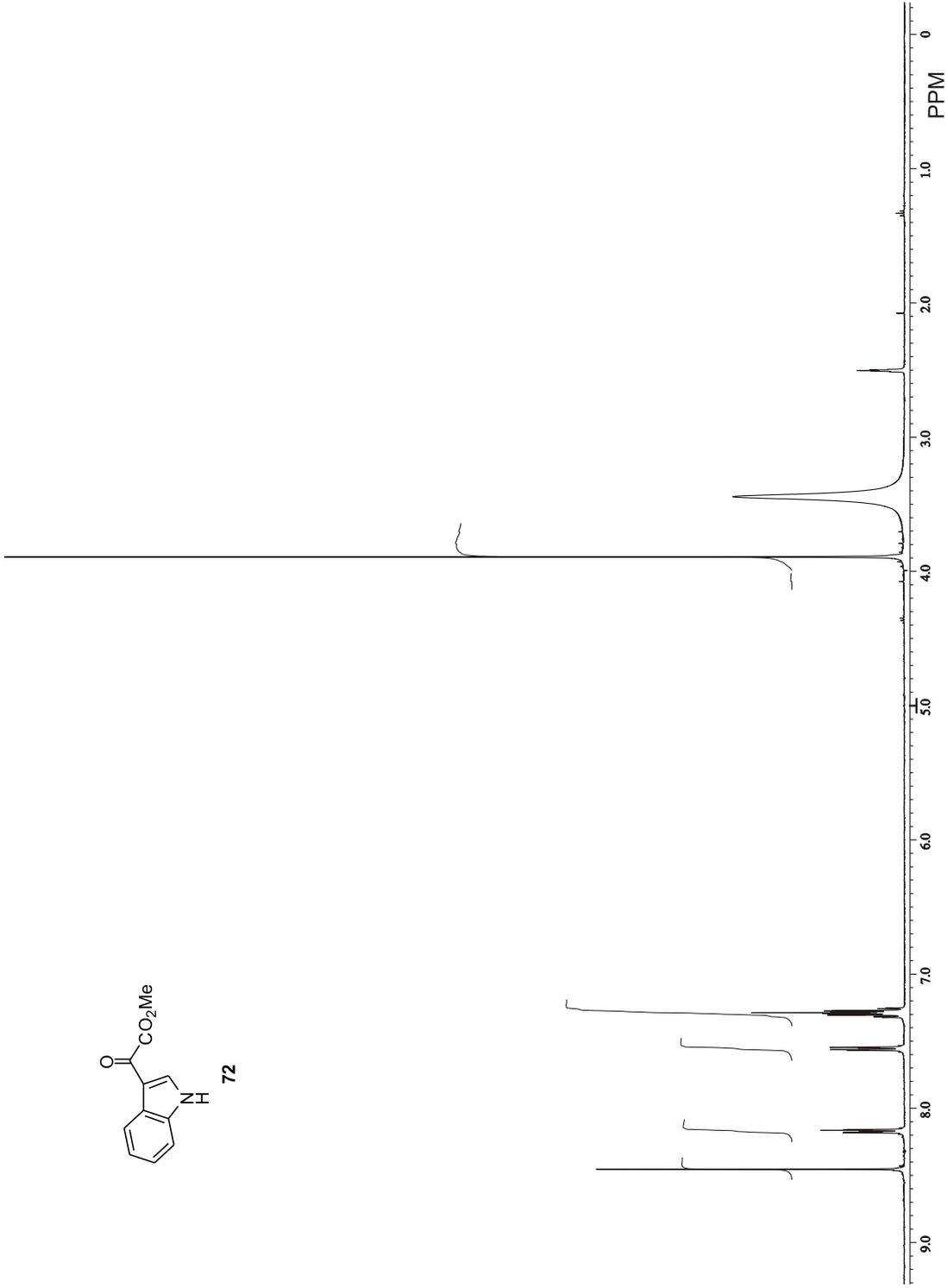
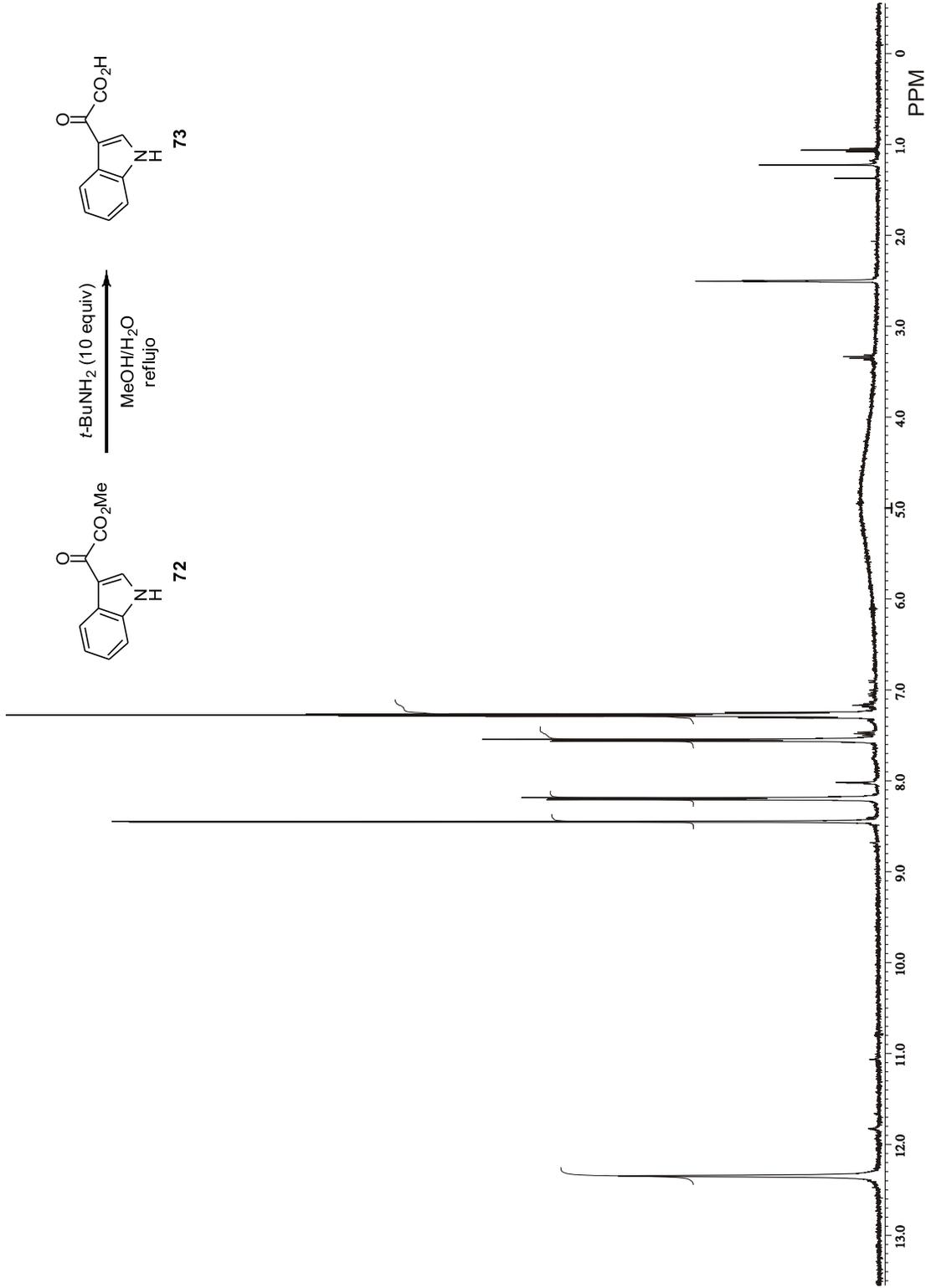


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$ de **72**.

**Figura 36.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en DMSO-*d*₆ del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 3.

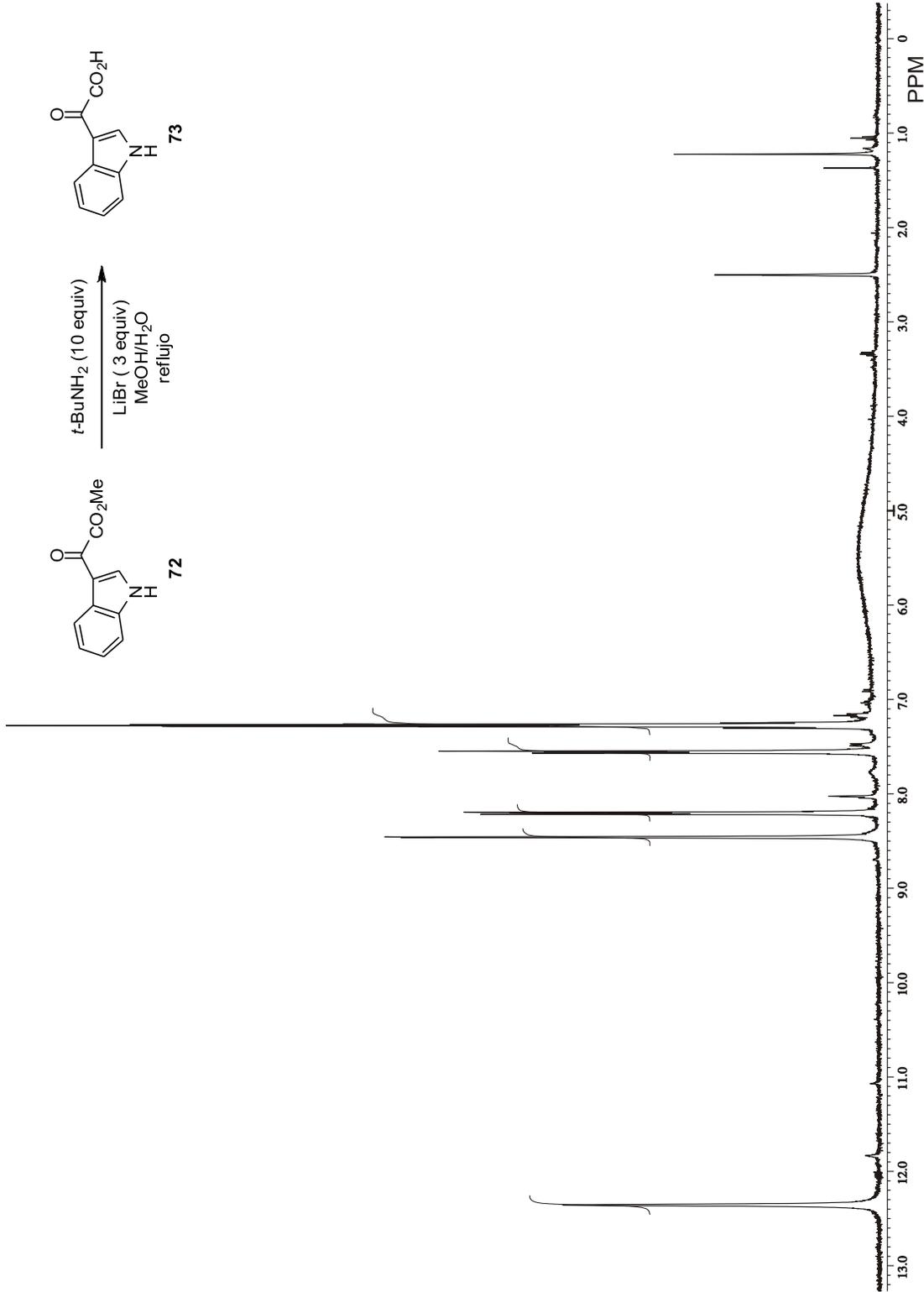


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en DMSO- d_6 del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 3.

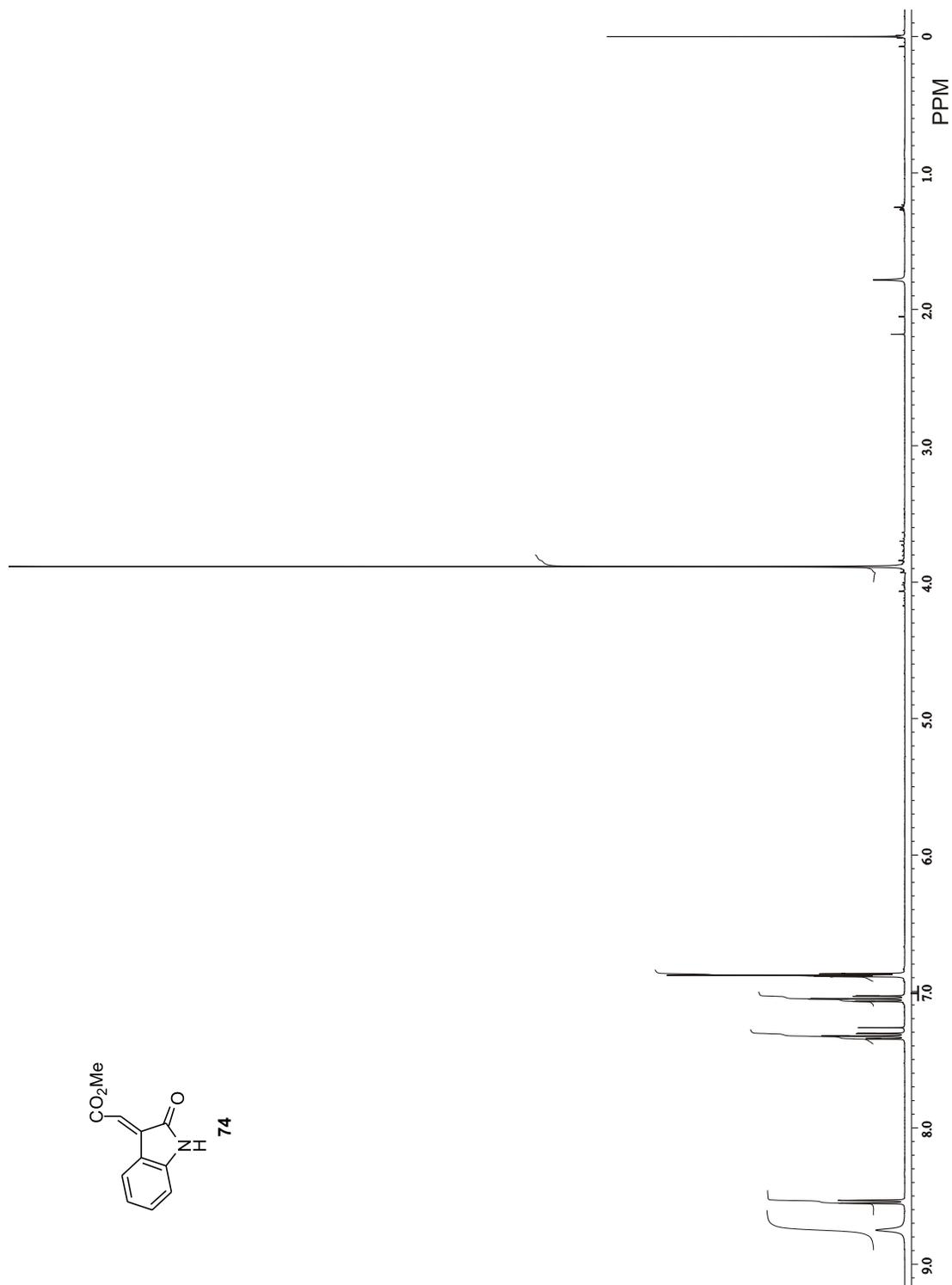


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **74**.

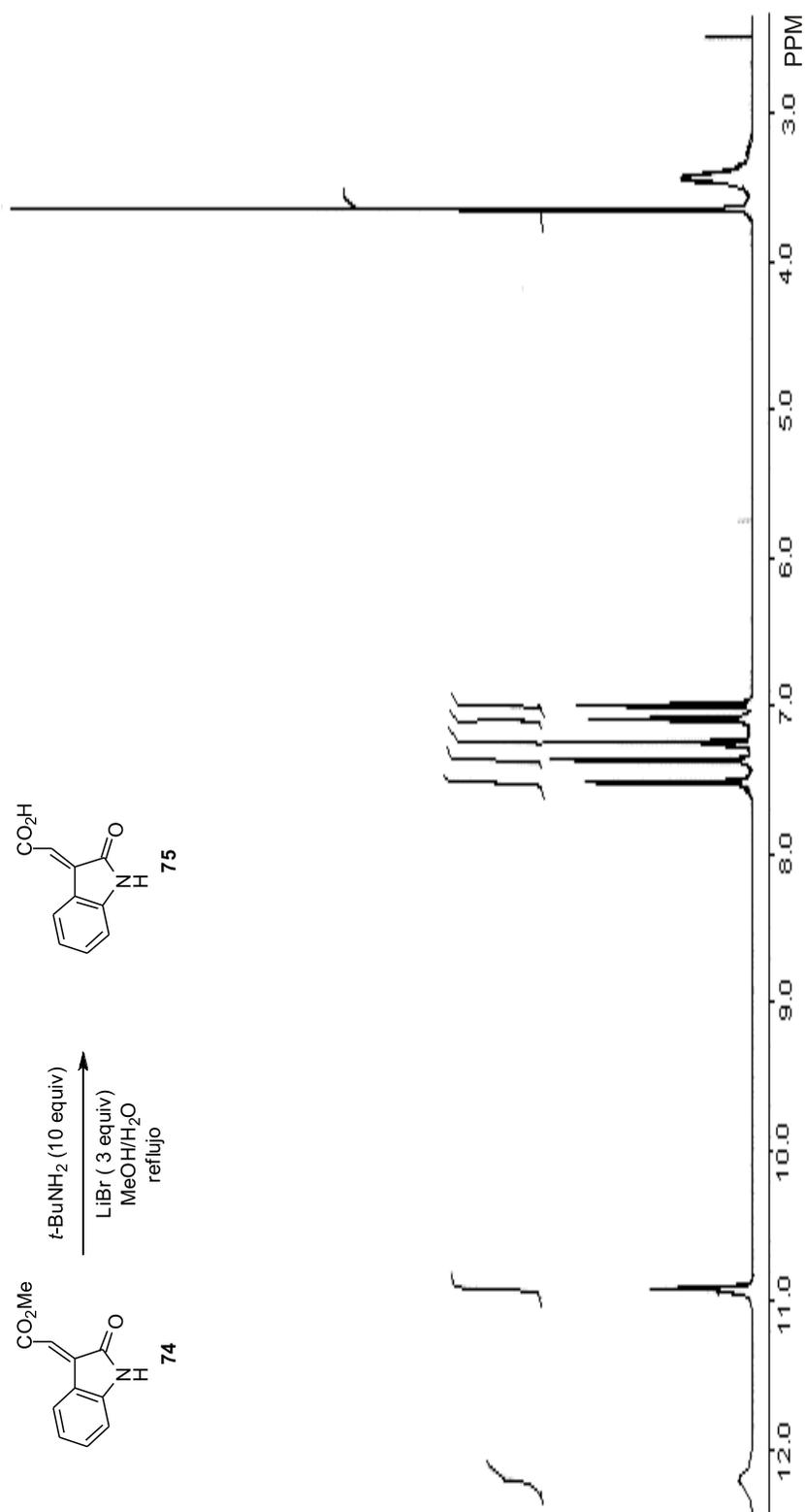


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en DMSO- d_6 del crudo de la reacción descrita en la tabla 3 entrada 4.

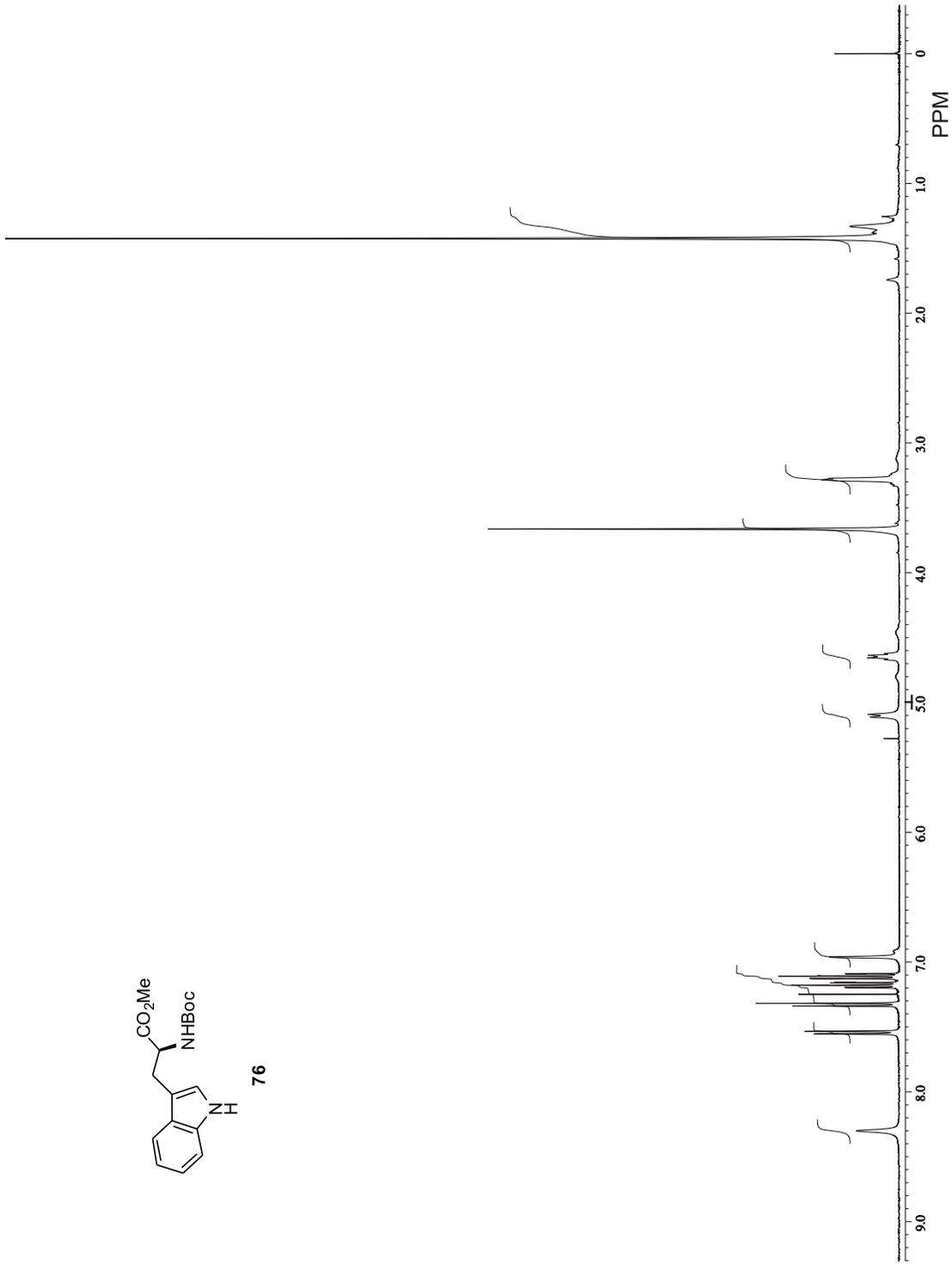
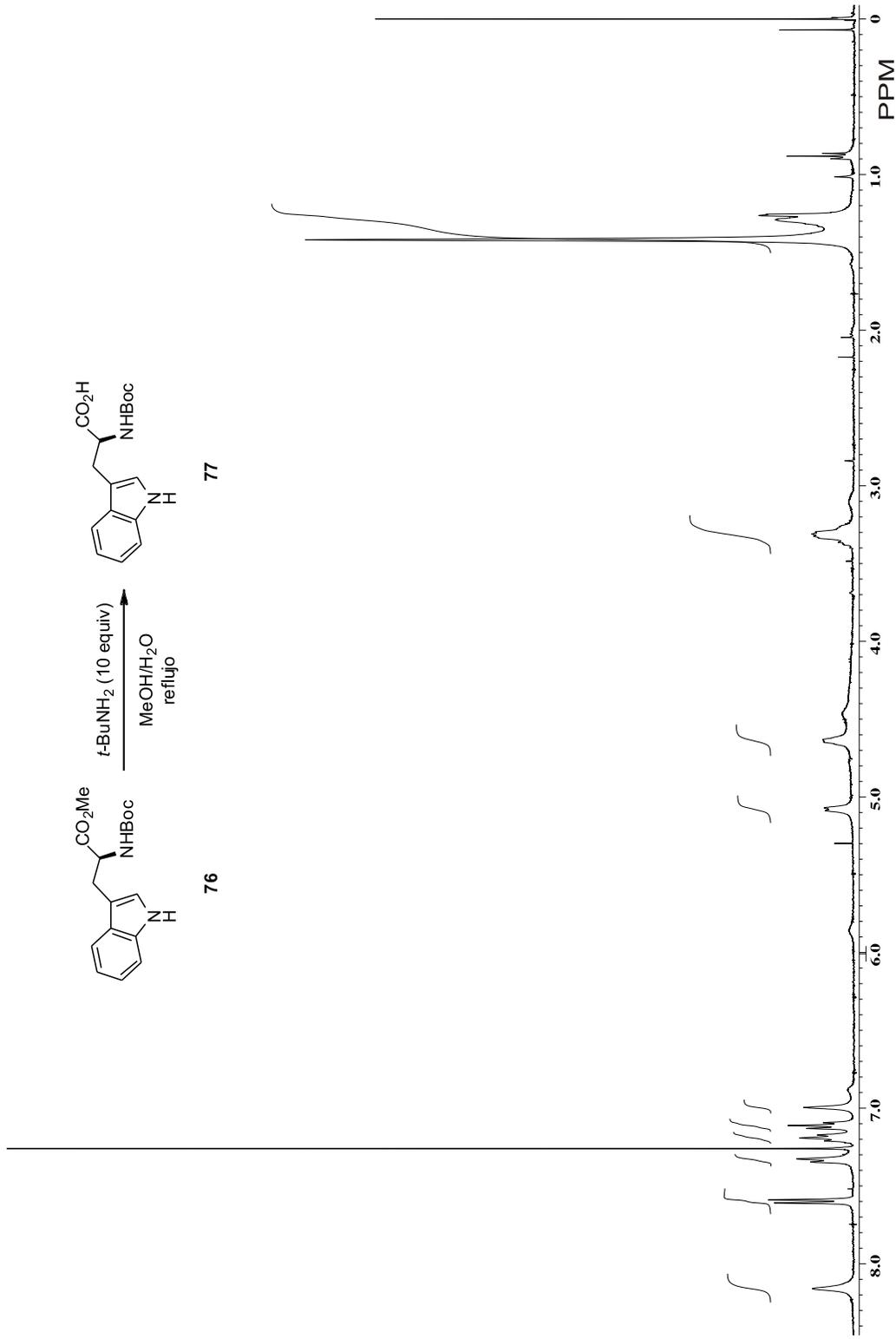


Figura 40. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **76**.

**Figura 41.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 4 entrada 1.

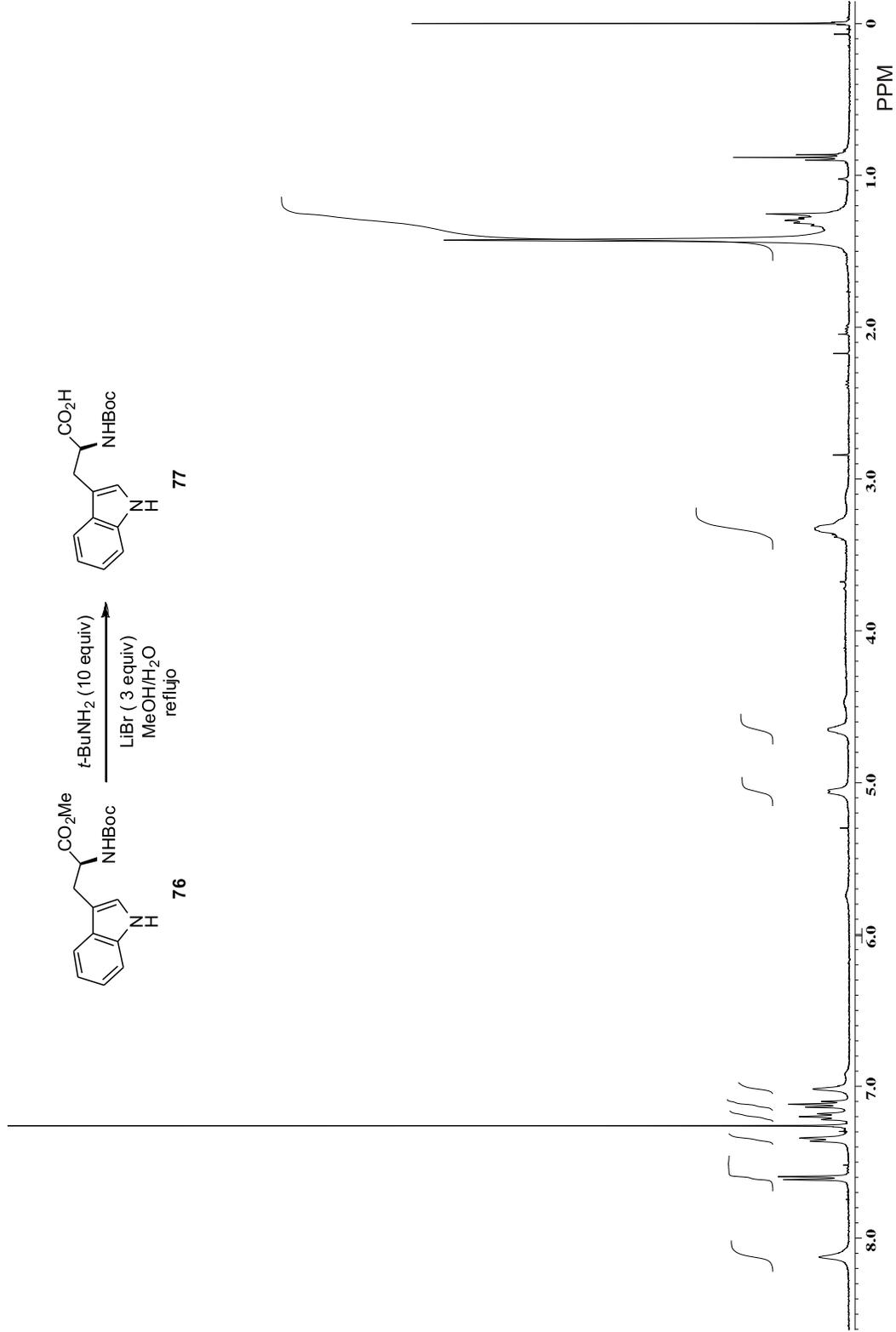
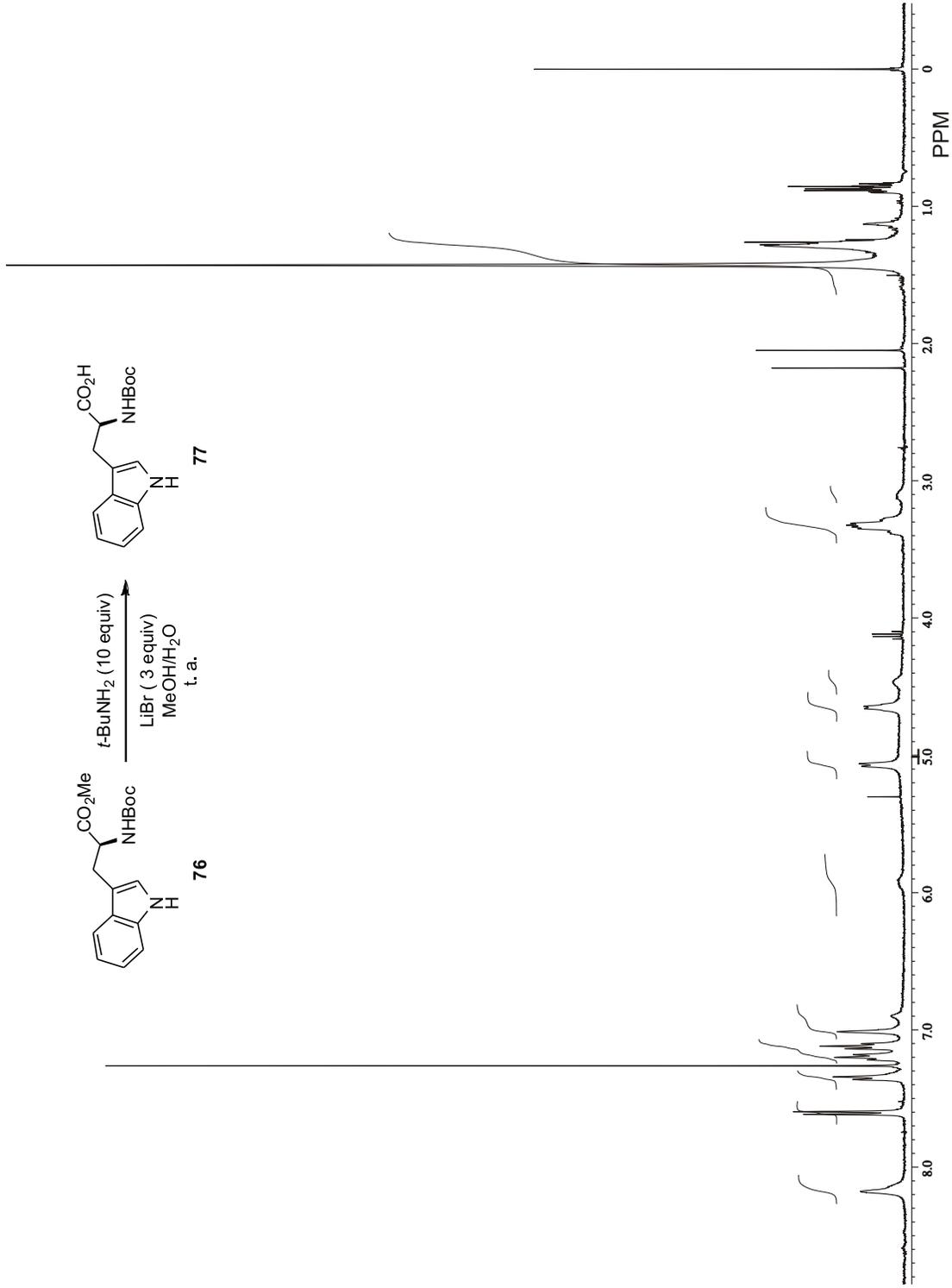
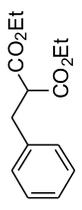
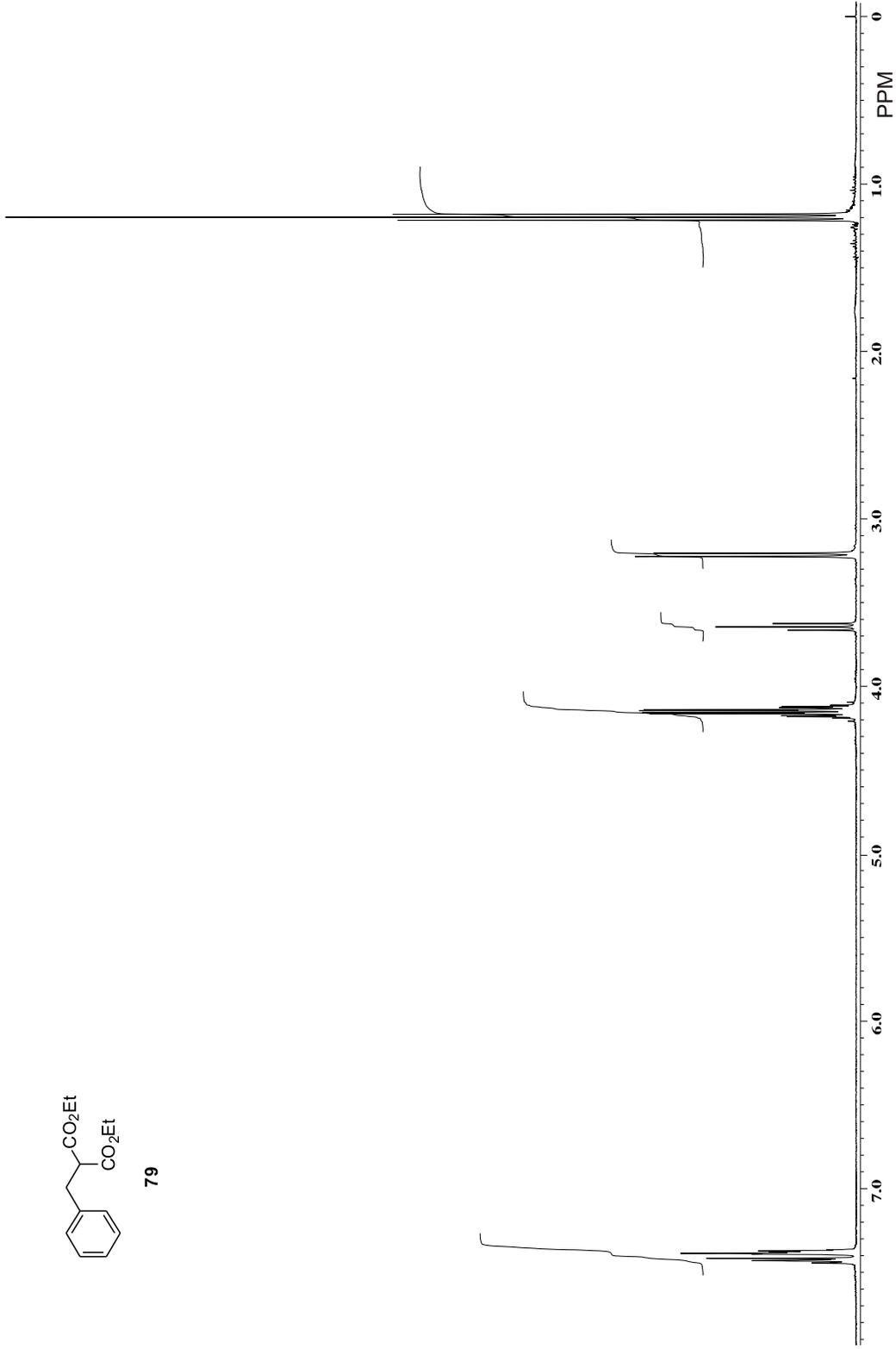


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 4 entrada 2.

**Figura 43.** Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 4 entrada 3.



79

Figura 44. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de 79.

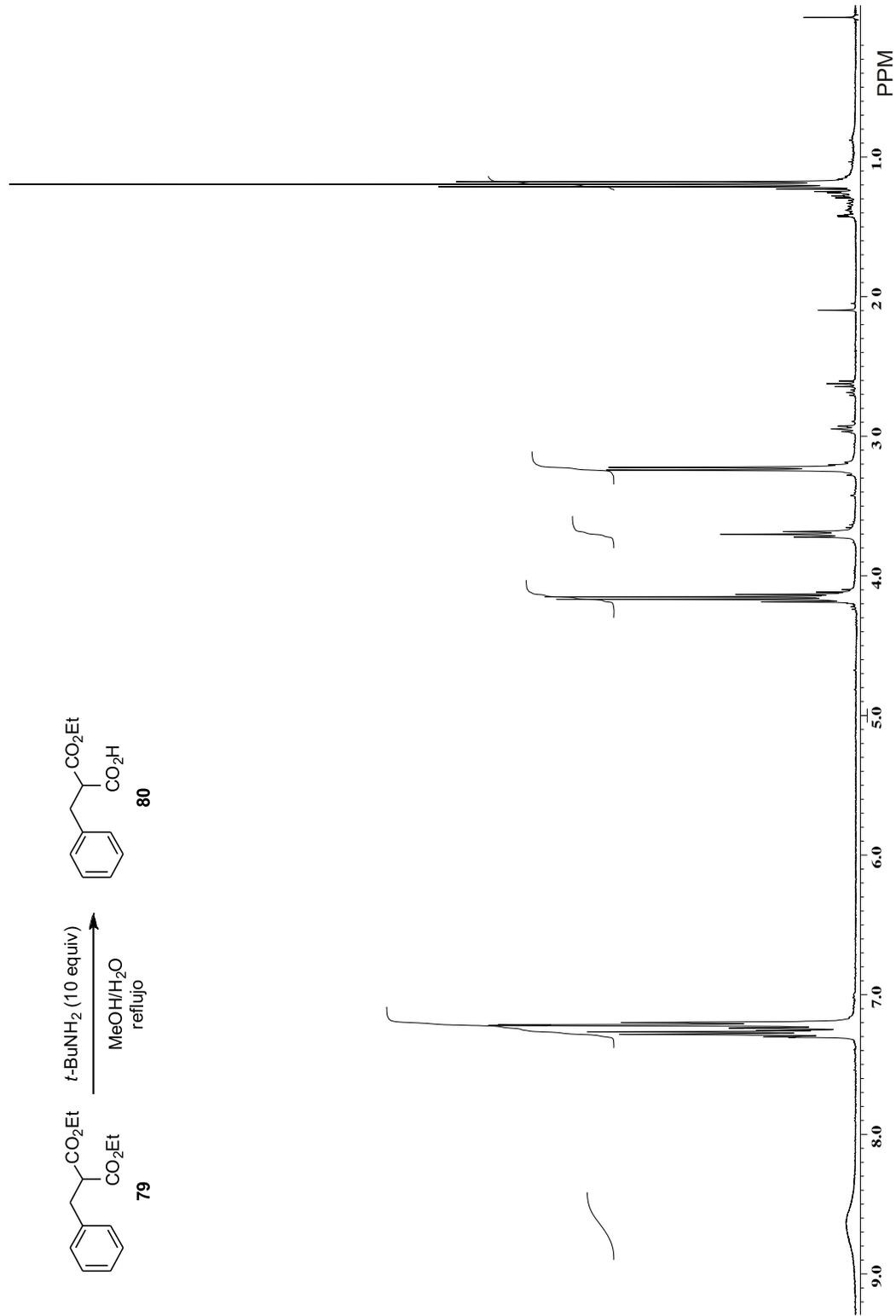


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 6 entrada 1.

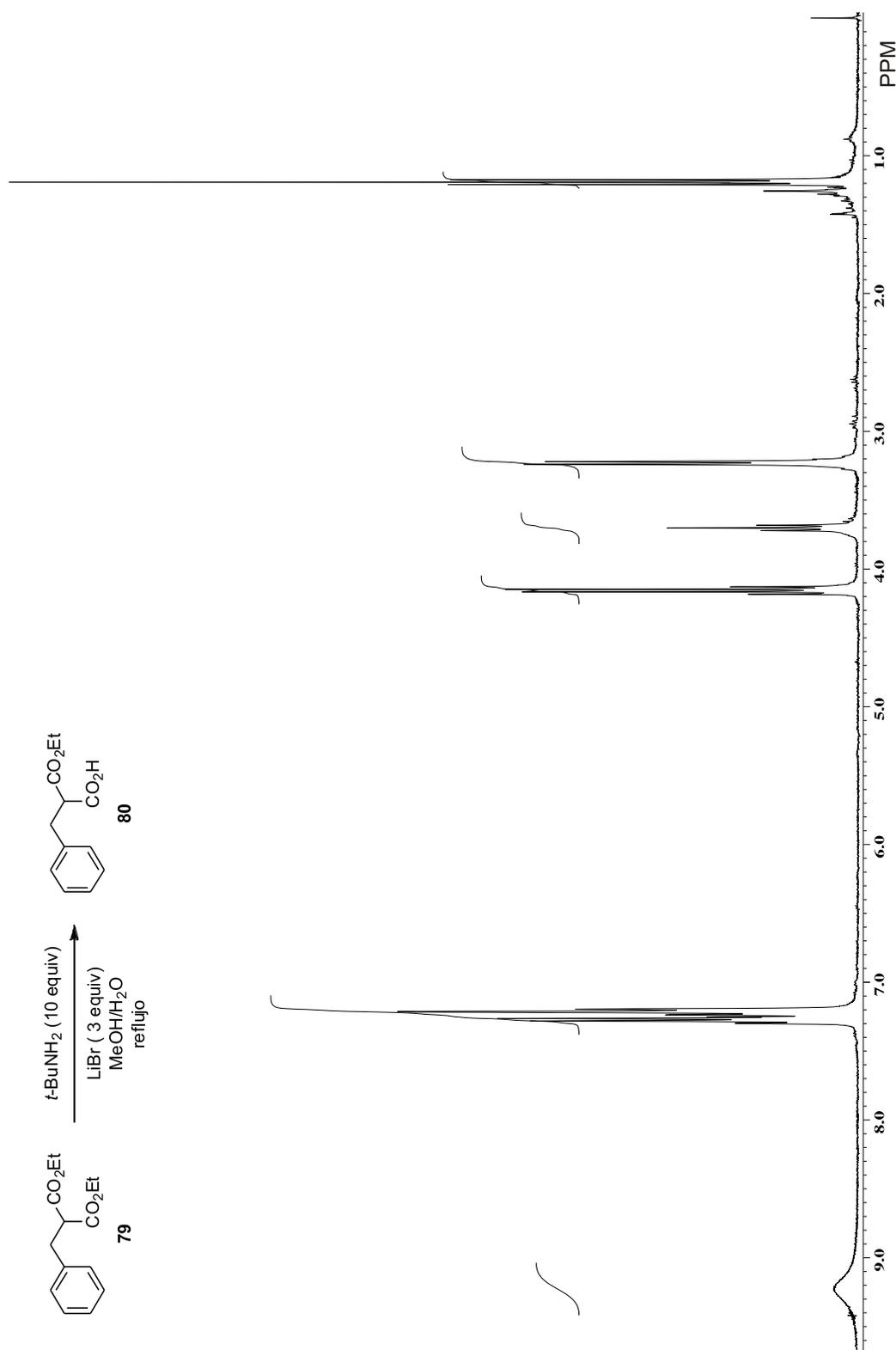


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 6 entrada 1.

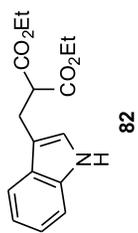
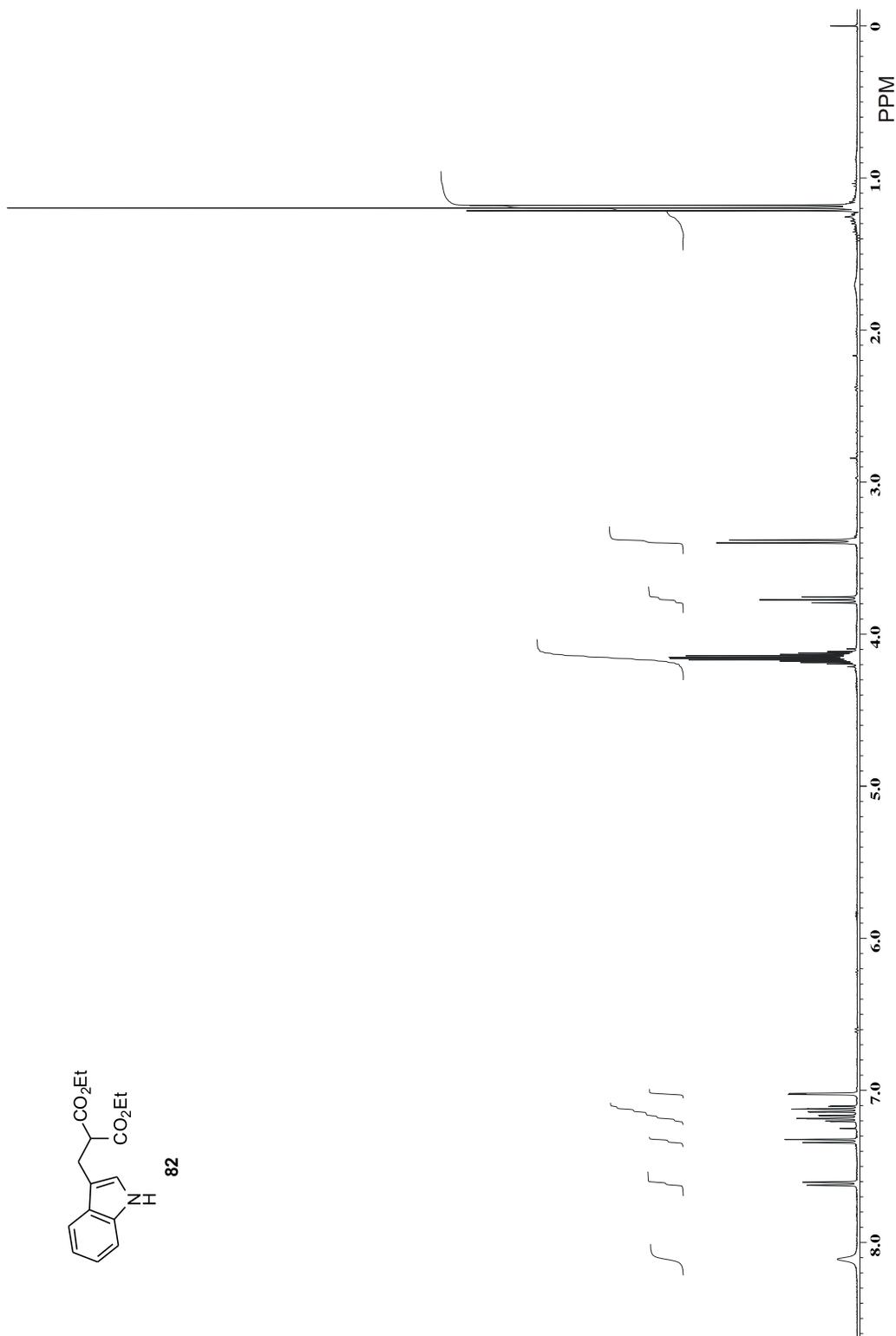


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de 82.

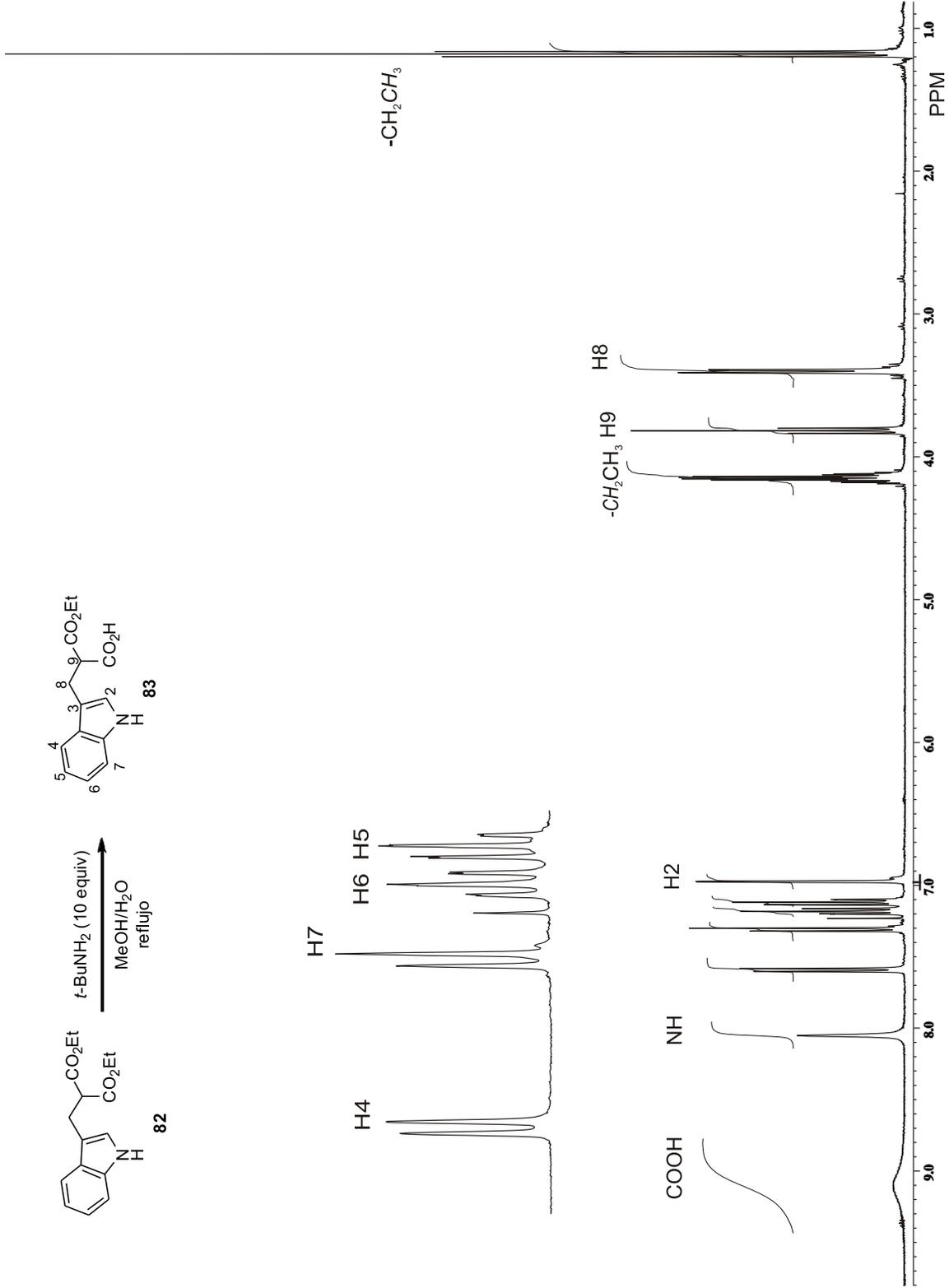


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 6 entrada 2.

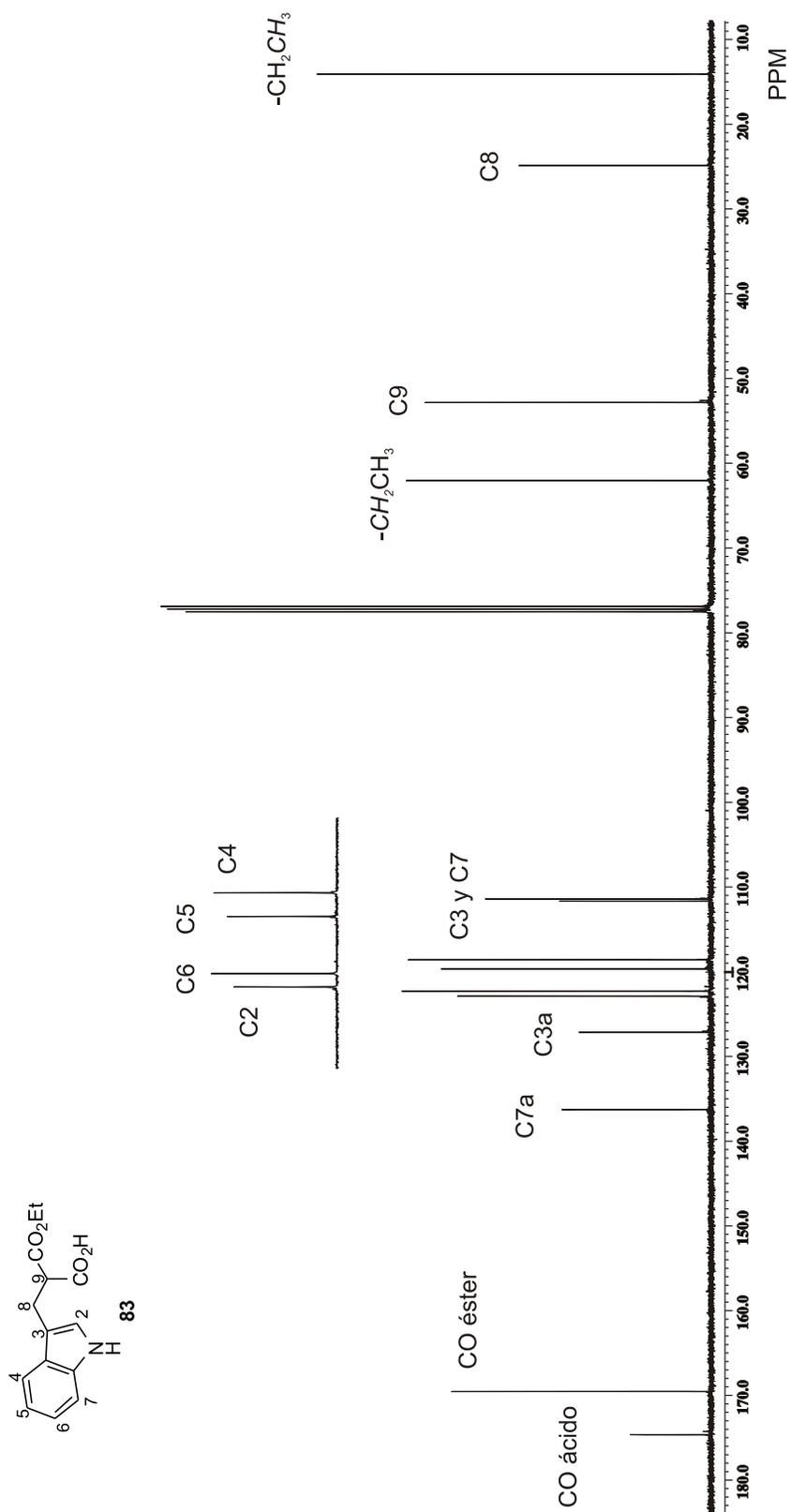


Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl_3 de 83.

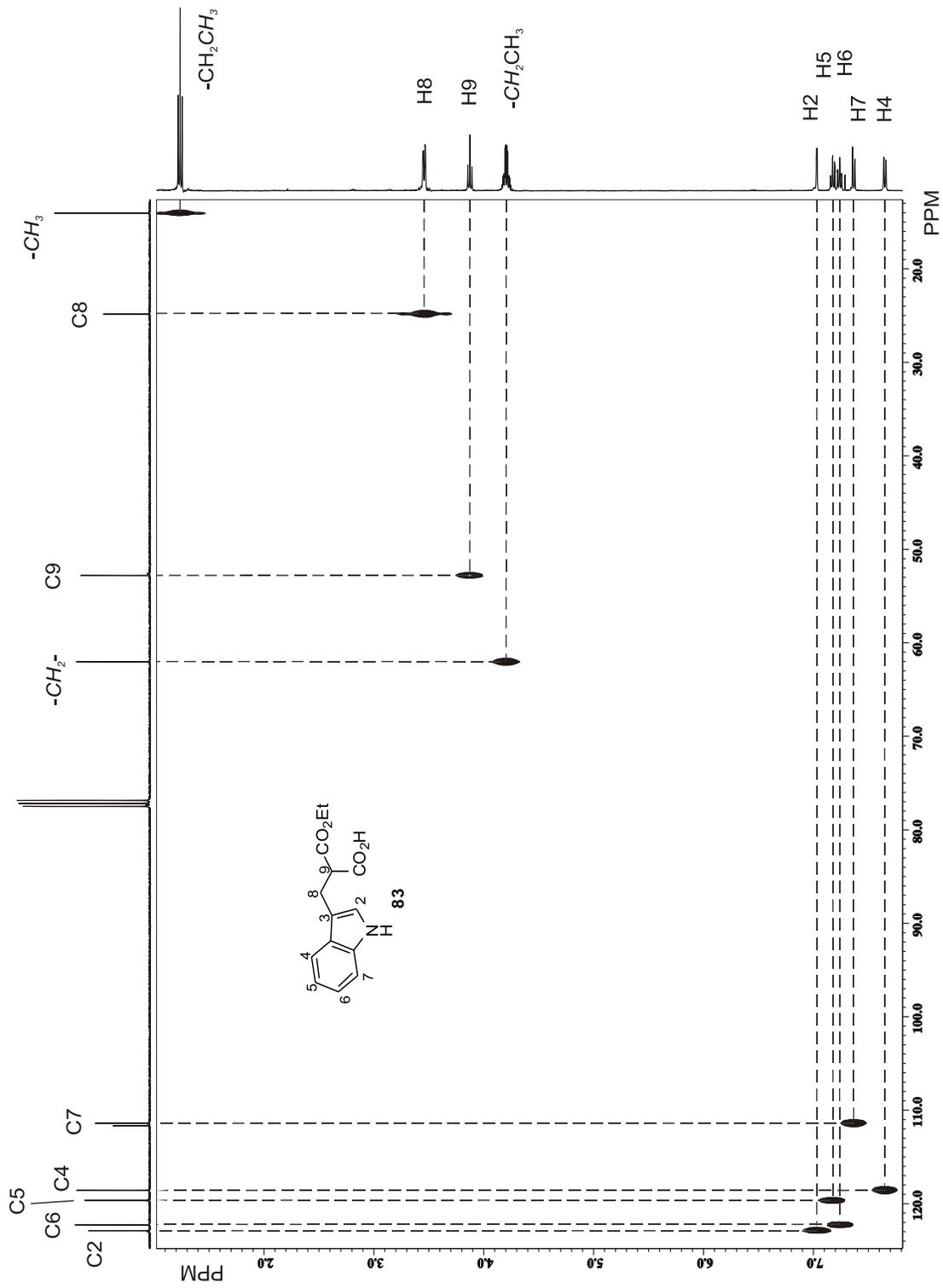


Figura 50. Diagrama de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ a un enlace (HETCOR) para **83** en CDCl_3 a 100 MHz.

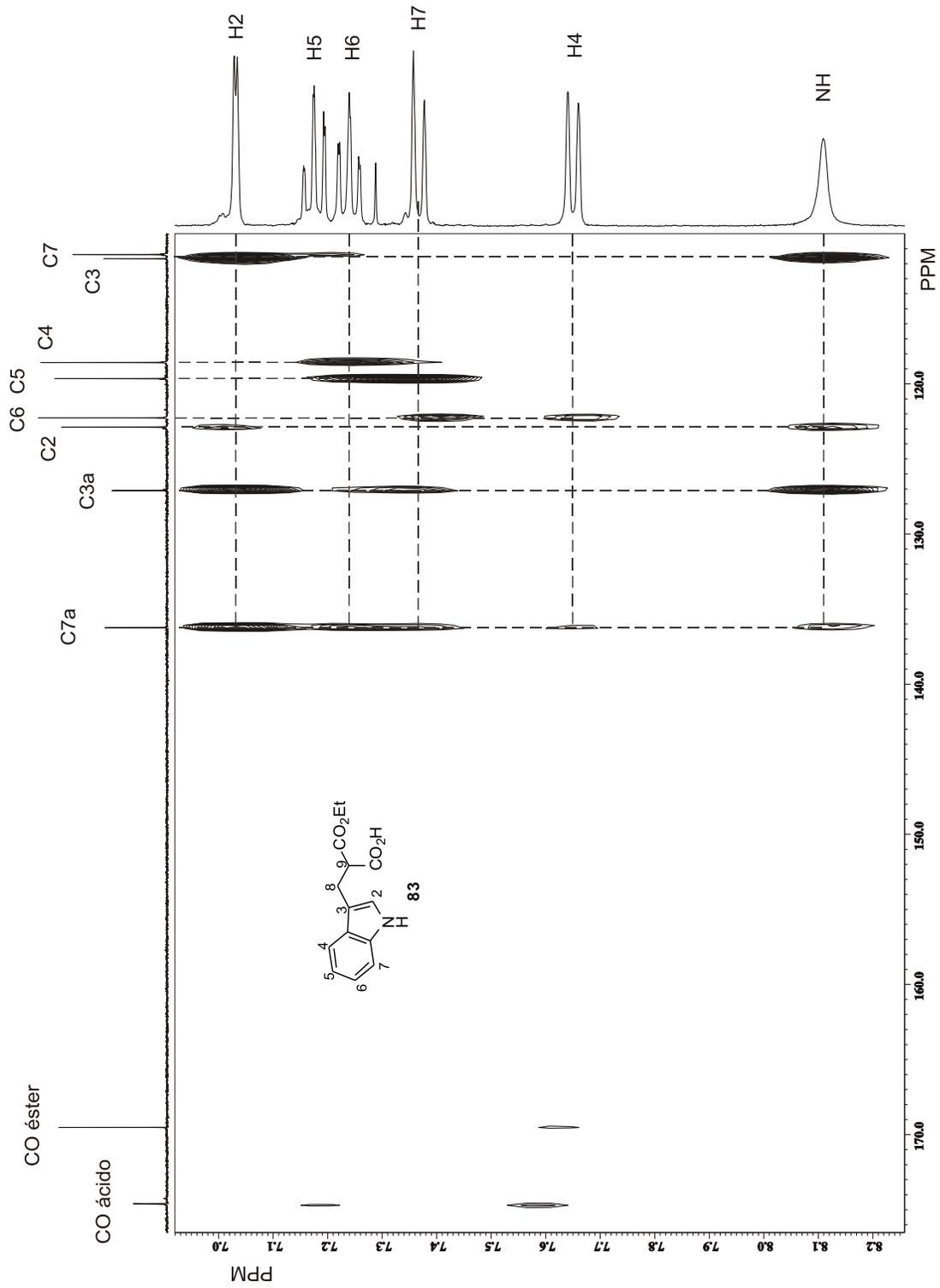


Figura 51. Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ a 2 y 3 enlaces (FLOCK) para **83** en CDCl_3 a 100 MHz.

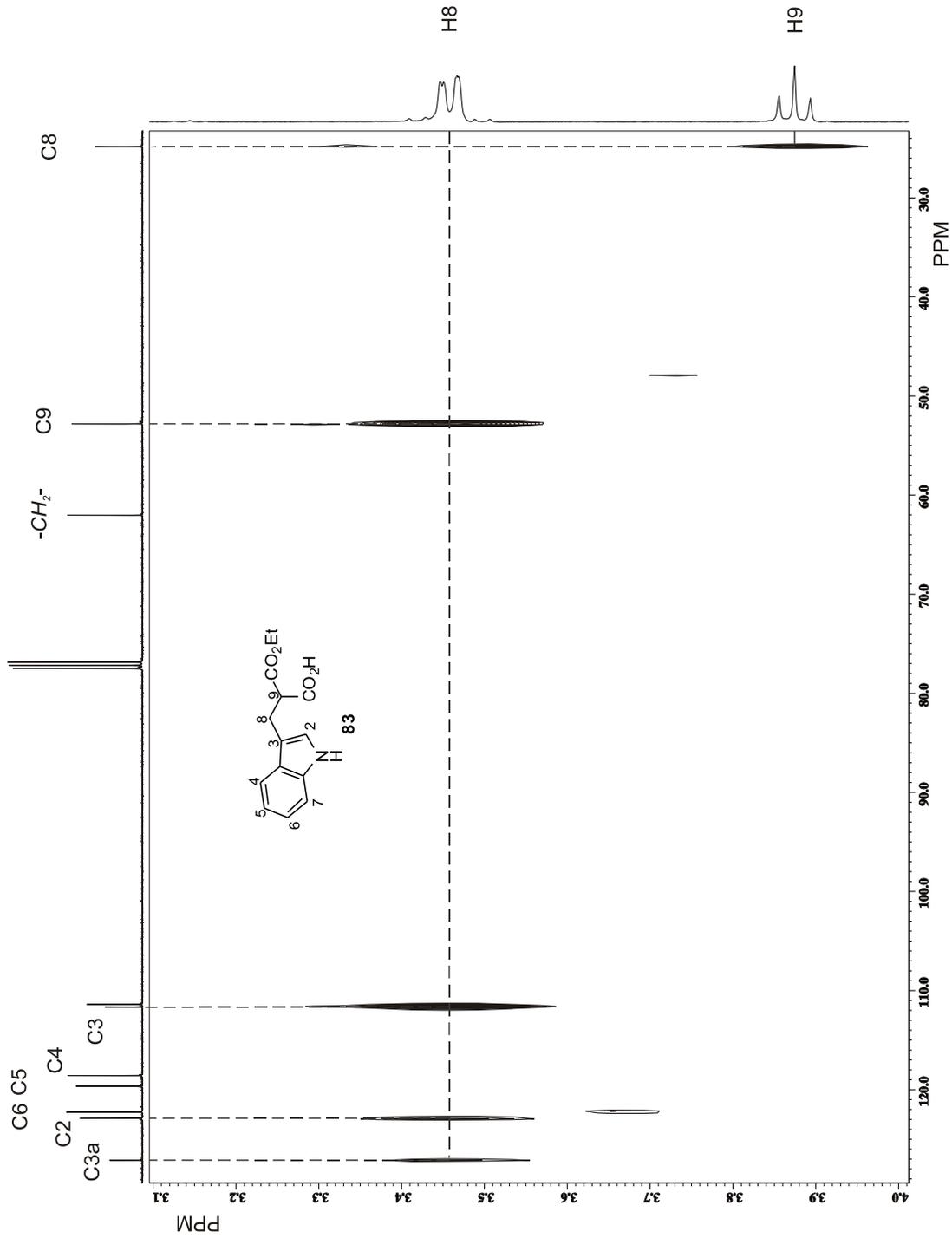


Figura 52. Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear $^{13}C/{}^1H$ a 2 y 3 enlaces (FLOCK) para **83** en $CDCl_3$ a 100 MHz.

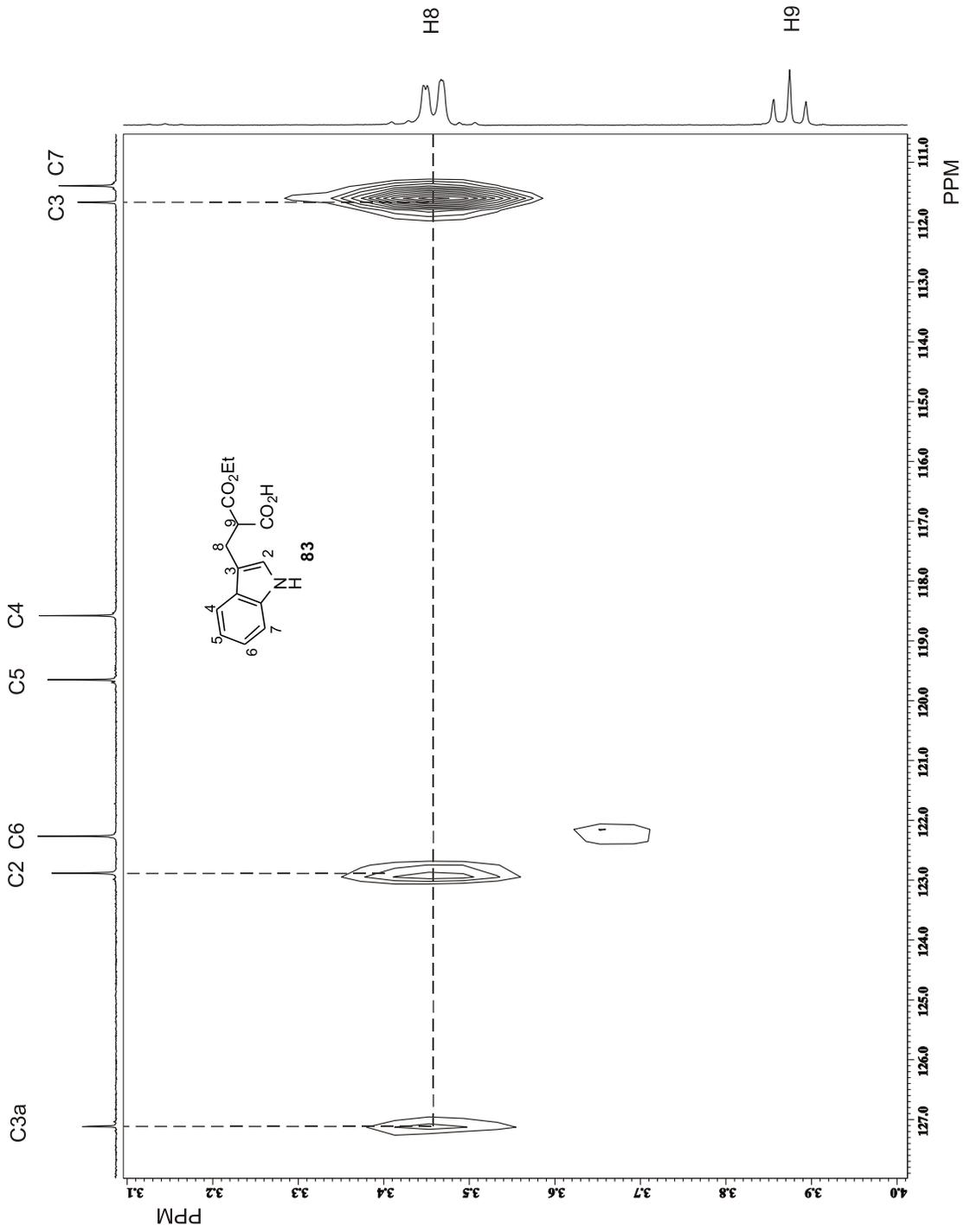


Figura 53. Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear $^{13}C/^1H$ a 2 y 3 enlaces (FLOCK) para **83** en $CDCl_3$ a 100 MHz.

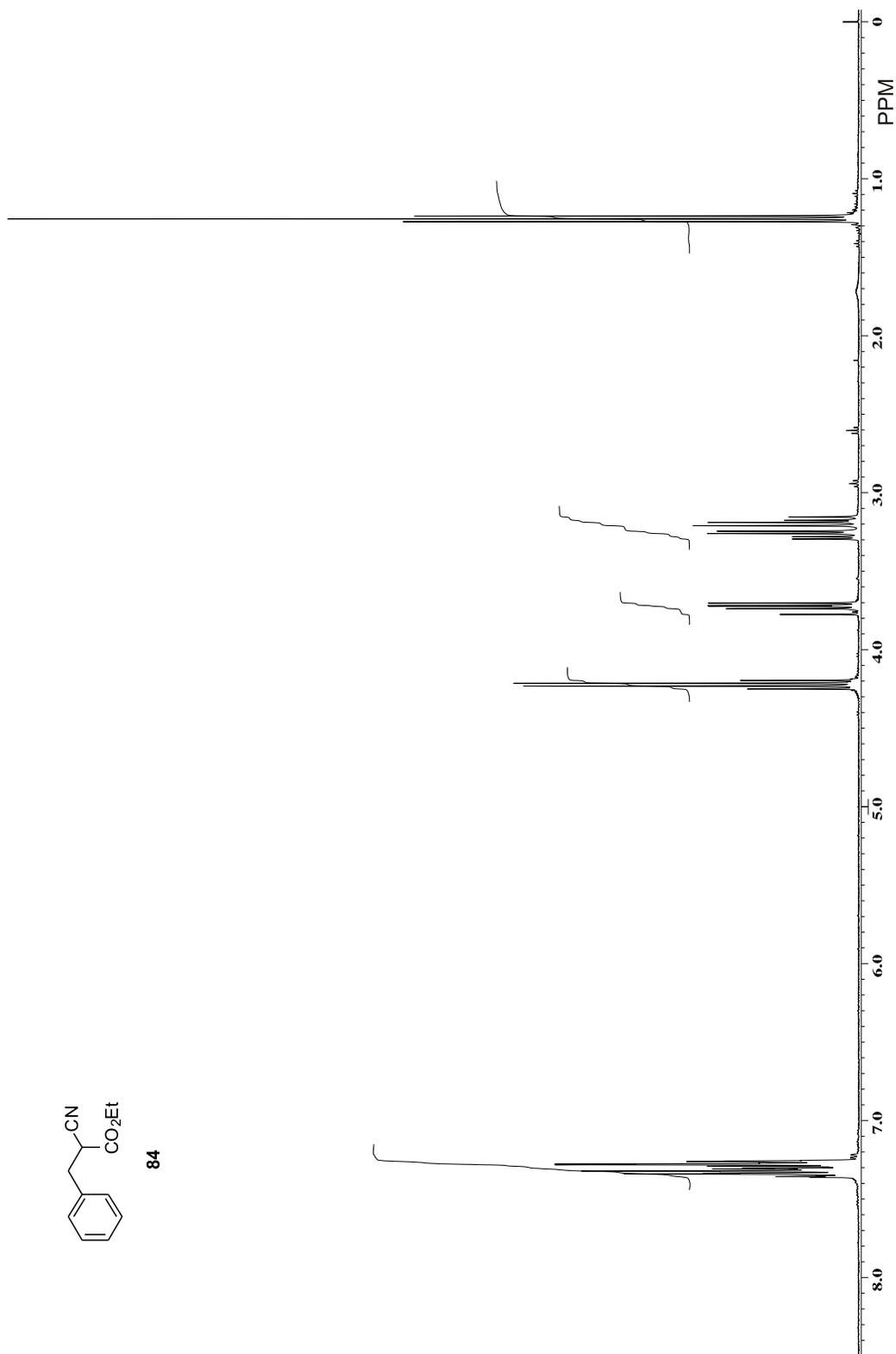


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 de **84**.

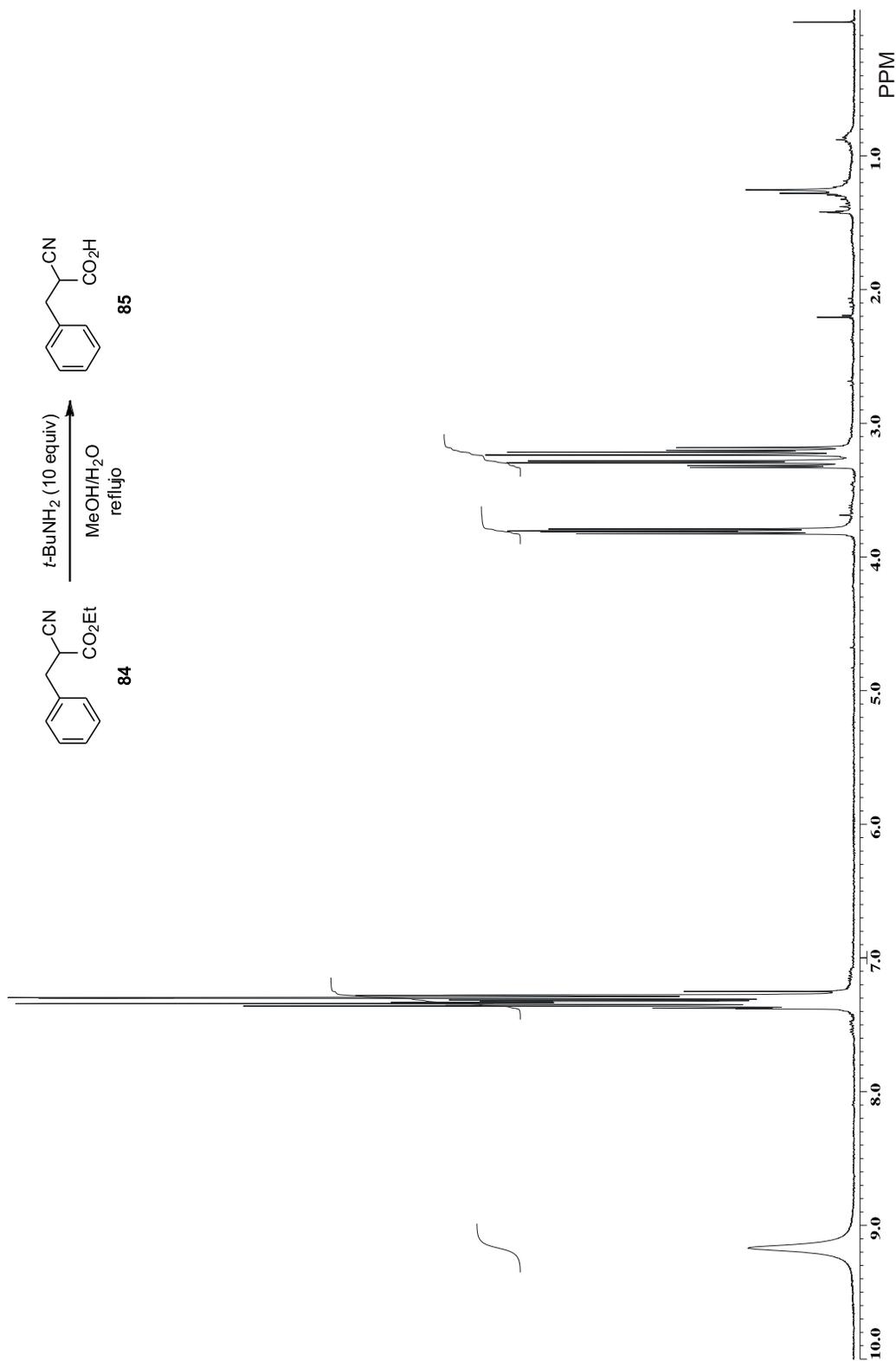


Figura 55. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl₃ del crudo de la reacción descrita en la tabla 6 entrada 3.

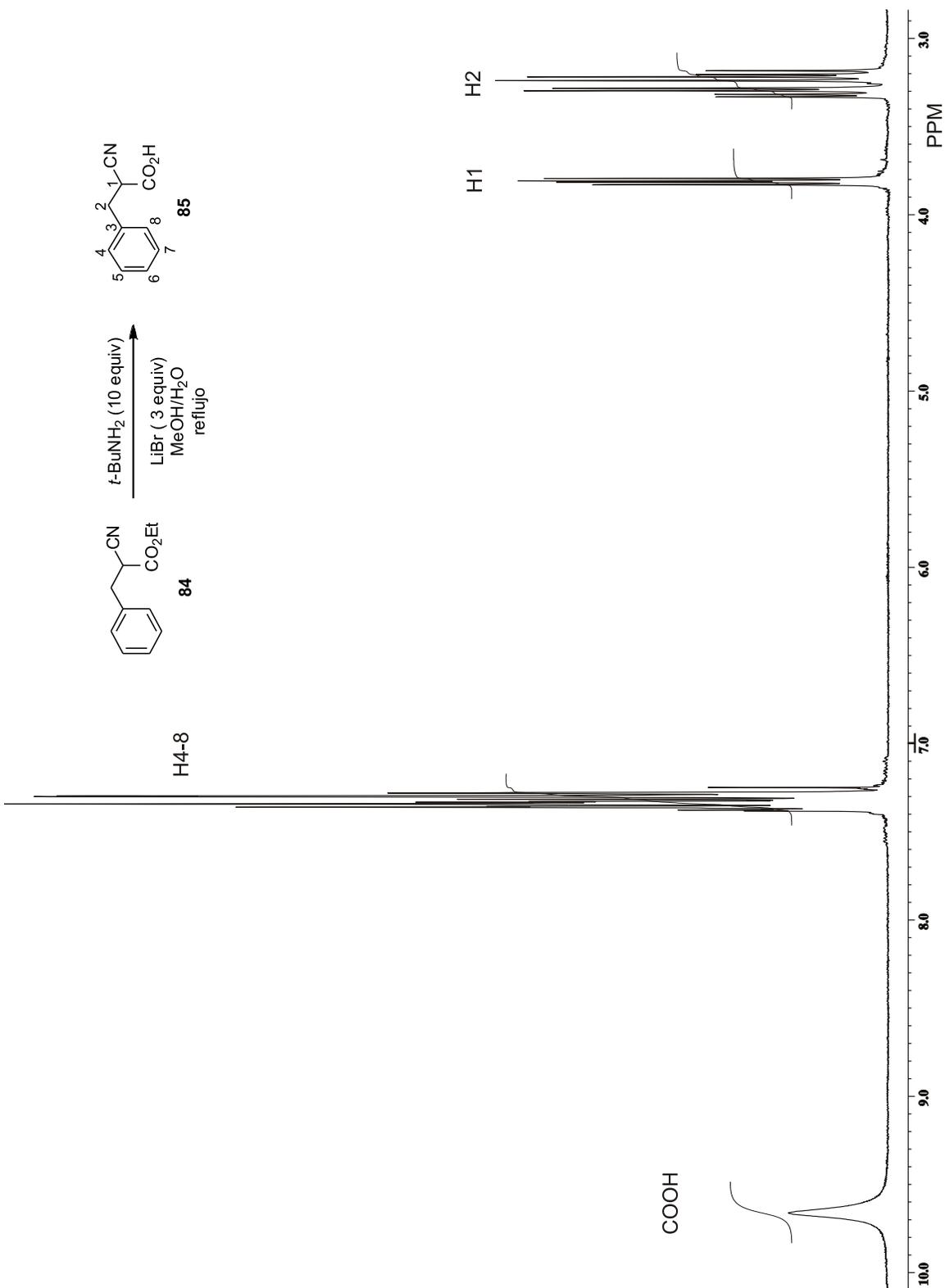


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H a 400 MHz en CDCl_3 del crudo de la reacción descrita en la tabla 6 entrada 3.

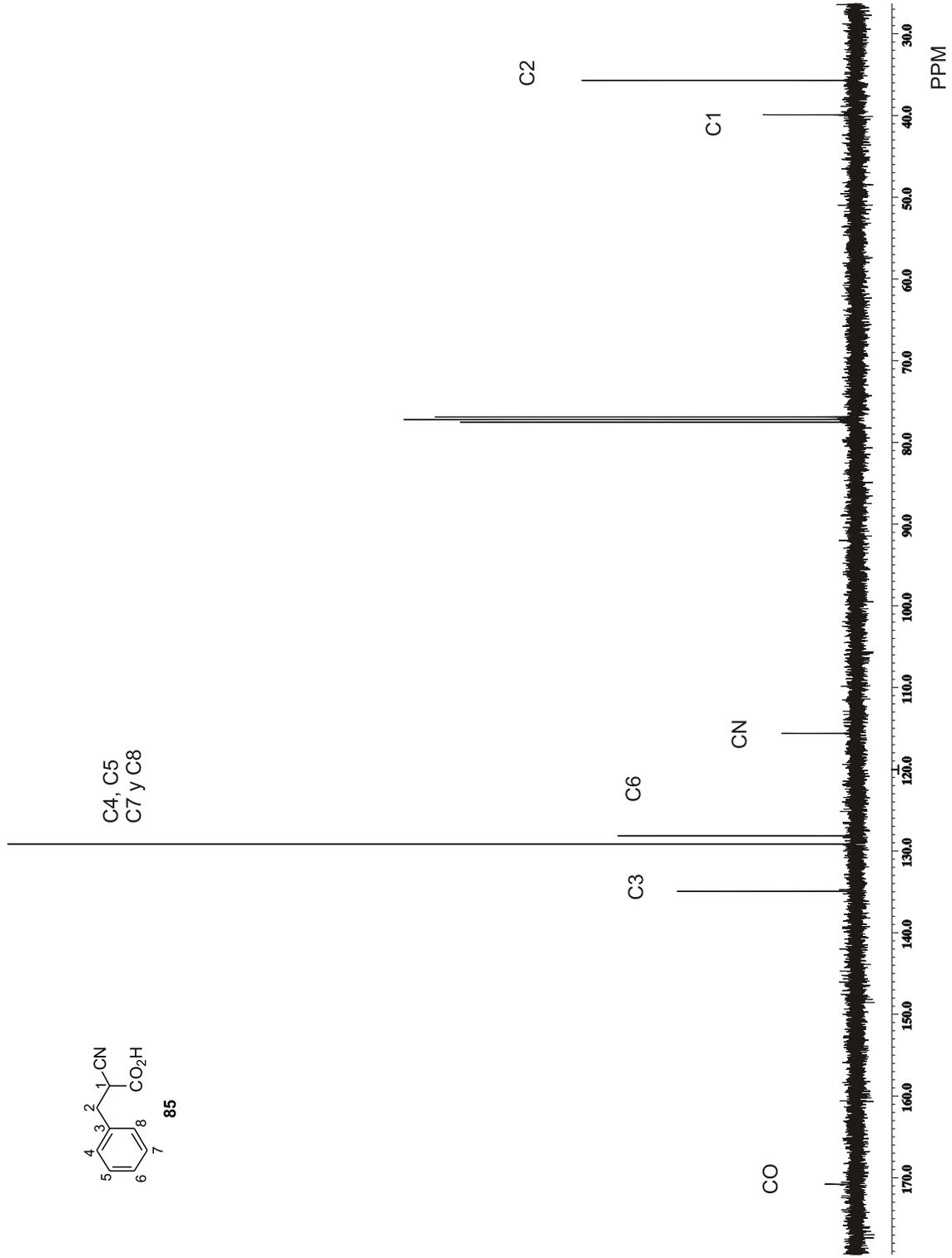


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C a 100 MHz en CDCl₃ del crudo de la reacción descrita en la tabla 6 entrada 2.

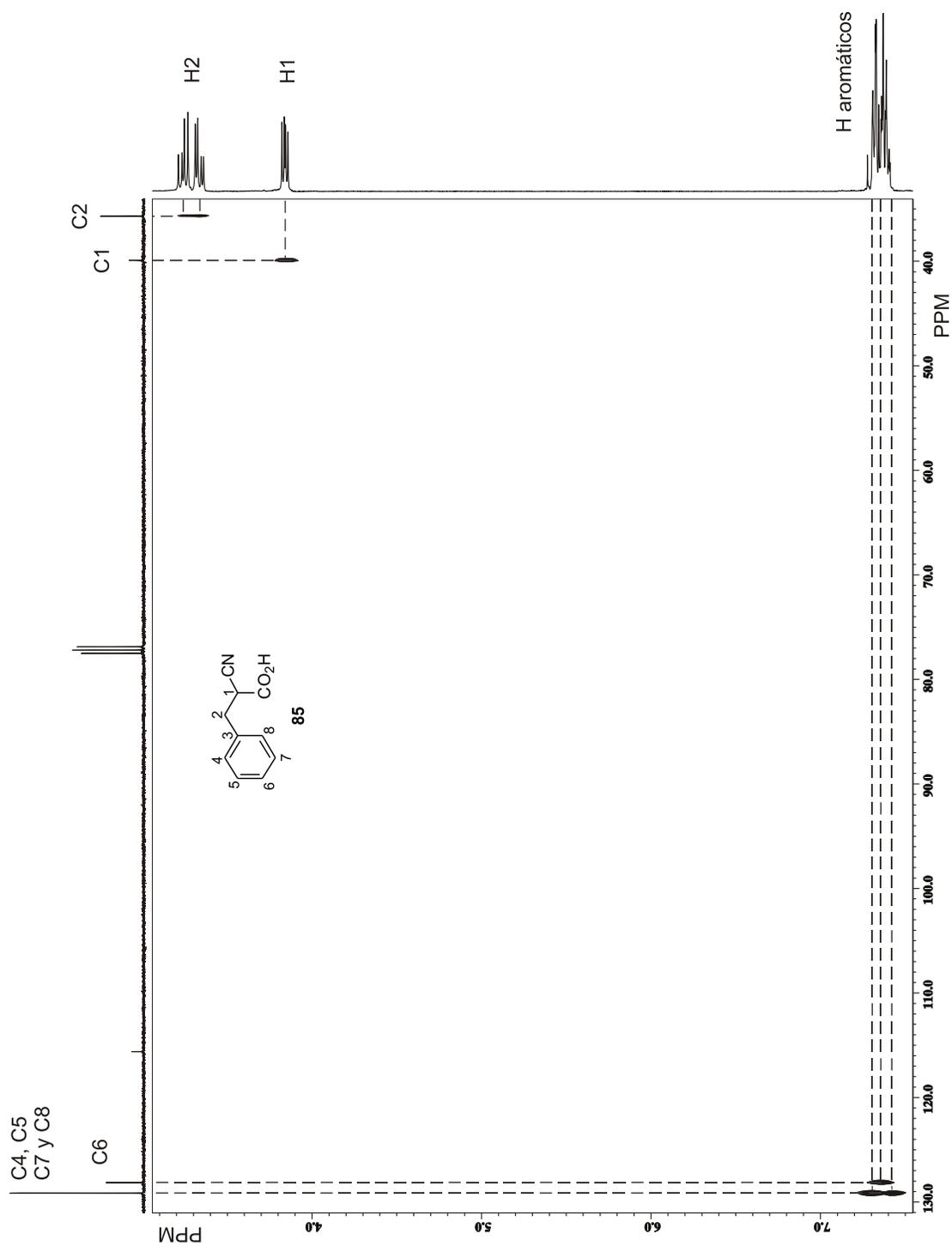


Figura 58. Diagrama de correlación heteronuclear $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ a un enlace (HETCOR) para **83** en CDCl_3 a 100 MHz.