



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

---

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

REMOCIÓN DE GRUPOS ALCOXICARBONILO Y  
ACETILO EN INDOLES, OXINDOLES, ANILINAS,  
BENCILAMINA Y FTALIMIDA CON  
 $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN QUÍMICA  
PRESENTA:

REYNA EVELYN CORDERO RIVERA

ASESOR:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

MINERAL DE LA REFORMA, HIDALGO

2012

Esta tesis se llevó a cabo en el laboratorio 6 del Área Académica de Química del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo bajo la dirección del Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo.

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado “**Remoción de grupos alcoxicarbonilo y acetilo en indoles, oxindoles, anilinas, bencilamina y ftalimida con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$** ”. (CONACYT-2007, No. de referencia 83723).

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). No. de referencia 84453.

El CONACYT otorgó una beca de asistente de proyecto NIVEL I (No. de becario 15023) para la realización de este trabajo.

**Esta Tesis de Licenciatura dio lugar a una participación en el siguiente congreso:**

“Remoción de grupos alcóxicarbonilo y acetilo en indoles, oxindoles, anilinas, bencilamina y ftalimida con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O}$ ”. Cordero Rivera Reyna Evelyn, Suárez-Castillo Oscar Rodolfo, Meléndez Rodríguez Myriam, Trejo Carbajal Nayely. Presentado en el XLVI Congreso Mexicano de Química, celebrado en la ciudad de Querétaro, Qro., del 10 al 14 de septiembre de 2011.

**Dedico esta tesis con infinito amor, admiración y  
agradecimiento a mi madre, Reyna Rivera Monter, una  
mujer incansable y mi eterno ejemplo de vida.**

## DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a la memoria de un gran hombre, mi padre, Juan Herminio Cordero Hernández y a todo ese ejemplo de superación que me dejaste como herencia.

A mi tío consentido, Pablo Cordero, por esa preocupación y atención especial que siempre has tenido conmigo y por hacer que la ausencia de mi papi sea más llevadera, te quiero y admiro muchísimo.

A mi querido tío Adolfo, a quien siempre llevo en mi corazón, gracias por tanto amor en vida, siempre te recuerdo.

Y a mis pequeñas María y Jimena, por darle mucha luz a mi vida y una alegría infinita.



## AGRADECIMIENTOS

Me complace profundamente tener en mis manos el fruto del esfuerzo y constancia de lo que fue mi mayor motivo e ilusión: escribir mi tesis de licenciatura; por lo que no menos importante resulta el agradecer a todas aquellas personas especiales que tal vez sin saberlo, fueron partidarias de la buena culminación de esta tesis y sobre todo a Dios por permitirme la dicha de haber alcanzado mi gran anhelo.

Agradezco todo el tiempo brindado a la revisión de esta tesis a la Doctora Myriam Meléndez Rodríguez, porque a pesar del cansancio evidente siempre tuvo un espacio para hacer de esta tesis un trabajo de calidad.

A mis compañeros de laboratorio que no sólo compartieron conmigo su espacio de trabajo, sino una infinidad de momentos inolvidables, una amistad sincera y sobre todo, me hicieron sentir como en casa e infinitamente apreciada, gracias Clau por tantos consejos en el laboratorio y por acompañarme a vivir experiencias inolvidables, a ti Naye por guiarme con las reacciones en microondas y ser una gran compañera dentro y fuera del laboratorio; Rosita, gracias por siempre escucharme y aconsejarme para no cometer más desatinos; Beto, gracias por tanta cátedra en computación y programas, y a ti Erick por hacerme sonreír tantas veces y regalarme muchos momentos especiales.

No me he olvidado de ti mi gran Felipe, gracias por brindarme una de las amistades más sinceras en mi vida, por estar siempre a mi lado cuando más te necesité. Y a mi hermanita Lupita, por siempre motivarme a seguir adelante.

Agradezco a mi querida universidad y cada uno de los catedráticos de la licenciatura, por brindarme tanto conocimiento y enseñarme a amar esta maravillosa ciencia, la química.

Gracias a cada uno de los miembros del jurado por sus valiosas aportaciones a la mejora de este trabajo, Dra. Maricruz, Dra. Ana María, Dra. Susana, Dra. Rosa Ángeles, Dr. Eduardo.

Merece especial agradecimiento mi asesor de tesis el Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo, en primera instancia por permitirme ser parte de un gran grupo de investigación, por ser un ejemplo de trabajo y disciplina para todos nosotros, por toda su paciencia y entrega total a mi aprendizaje y al de todos mis compañeros. Gracias por todas esas pláticas que en más de una ocasión me sirvieron para reivindicar el camino y nunca abandonar mis metas.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

Ac	Grupo acetilo
Alloc	grupo aliloxicarbonilo
Boc	grupo <i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bn	grupo bencilo
<i>t</i> -Bu	grupo <i>tert</i> -butilo
°C	grados Celsius
Cbz	grupo benciloxicarbonilo
CCF	cromatografía en capa fina
DEAEA	2-dietilaminoetilamina
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-3- eno
DME	dimetil éter
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	dimetilsulfóxido hexadeuterado
Et	grupo etilo
gHMBC	gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation (Correlación de enlace heteronuclear multiple con gradiente)
gHSQC	gradient Heteronuclear Single Quantum Correlation (Correlación cuántica heteronuclear sencilla con gradiente)
h	hora

h $\nu$	Irradiación
HFIP	hexafluoroisopropanol
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	grupo isopropilo
MARS	microwave accelerated reaction system (Sistema de reacción acelerado por microondas)
Me	grupo metilo
MHz	megaHertz
min	minutos
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
mmHg	milímetros de mercurio
M.O.	microondas
N.C.	arcilla natural caolinítica
nm	nanómetro
PFA	teflón perfluoroalcoxi
ppm	partes por millón
PSI	pounds per square inch (libra por pulgada cuadrada)

RMN	resonancia magnética nuclear
ta	temperatura ambiente
TBDMS	grupo <i>terc</i> -butildimetilsililo
TBS	grupo <i>terc</i> -butildimetilsilil
Tf	grupo triflato
TFE	2,2,2-trifluoroetanol
THF	tetrahidrofurano
TIPS	grupo triisopropilsililo
UV	ultravioleta

# ÍNDICE

	Pág.
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 Grupos carbamato en la protección de aminas	2
1.2 Grupos amida en la protección de aminas	3
1.3 Radiación de microondas	4
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>17</b>
2.1 Desprotección de grupos amino	17
2.1.1 Condiciones heterogéneas	17
2.1.2 Condiciones homogéneas	19
2.2 Uso de radiación de microondas en desprotecciones	29
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>32</b>
<b>4. OBJETIVO</b>	<b>33</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>34</b>
5.1 Remoción de grupos carbamato con <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> /MeOH/LiBr/M.O.	34
5.2 Remoción del grupo acetilo con <i>t</i> -BuNH <sub>2</sub> /MeOH/LiBr/M.O.	51

<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>60</b>
<b>7.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>61</b>
7.1	Generalidades	61
7.2	Método general para las reacciones de desprotección	62
<b>8.</b>	<b>REFERENCIAS</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>APÉNDICE</b>	<b>65</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

En síntesis orgánica la manipulación de moléculas polifuncionales sencillas y complejas frecuentemente requiere de la protección y desprotección de los grupos funcionales presentes. Cuando una reacción química se lleva a cabo selectivamente en un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, otros sitios deben ser temporalmente bloqueados o bien, deben ser *protegidos*.<sup>1</sup> Entonces, los grupos protectores se usan en síntesis orgánica para enmascarar o bloquear temporalmente algunos grupos funcionales que pudieran interferir con alguna transformación química determinada. Gran variedad de grupos protectores han sido y siguen siendo desarrollados para este propósito.<sup>1</sup>

Los grupos protectores juegan un papel central en la síntesis orgánica moderna<sup>1</sup> y una vez que cumplen su función, éstos deben ser removidos para liberar o *desproteger* el grupo funcional en consideración. La remoción selectiva de un grupo protector en presencia de otro es crucial en las secuencias de síntesis. Mientras más selectiva sea la eliminación de un grupo protector, más útil resulta. De ahí que el éxito de cualquier grupo protector depende de la facilidad con la que es introducido y removido en una molécula.

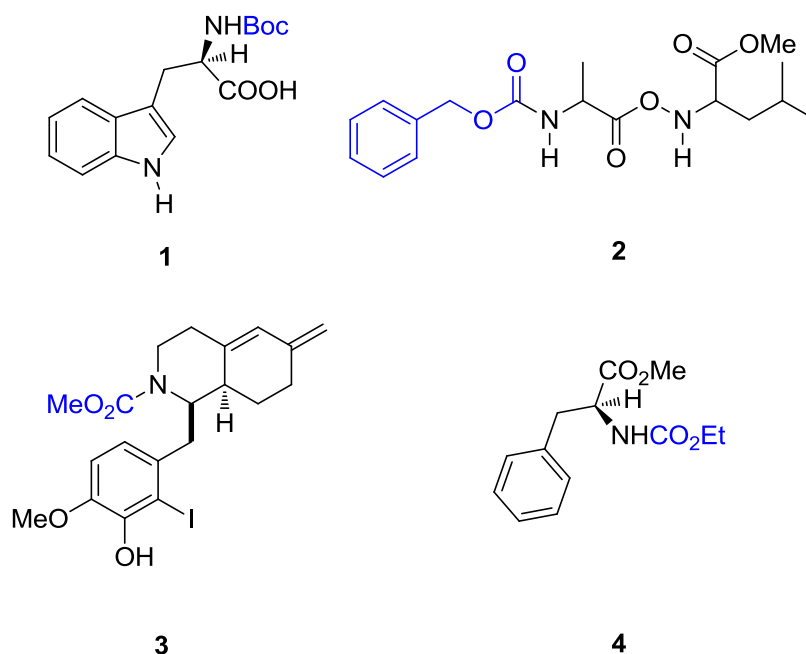
Un grupo protector debe cumplir con ciertos requisitos como son: i) reaccionar selectivamente y en buen rendimiento para dar un sustrato protegido que sea estable a las condiciones de reacción; ii) debe ser removido selectivamente en buenos rendimientos mediante reagentes disponibles, de preferencia no tóxicos y que no reaccionen con el grupo funcional regenerado; iii) una vez removido, éste debe generar un derivado que pueda ser fácilmente separado de otros productos; iv) debe tener el mínimo de funcionalidad adicional para evitar otros sitios de reactividad.<sup>1</sup> Cabe señalar que no hay un grupo protector que cumpla con todos estos requisitos, por lo que actualmente hay una continua búsqueda de nuevos grupos protectores, así como de métodos para su remoción.



Para cada grupo funcional en química orgánica existe una gran variedad de grupos protectores. Dentro de los grupos protectores de aminas, los grupos carbamato son comúnmente usados en la síntesis orgánica para la protección de aminas aromáticas y alifáticas. La protección de aminas también se lleva a cabo formando amidas.<sup>1</sup>

### 1.1 Grupos carbamato en la protección de aminas

Los grupos carbamato pueden ser usados en aminoácidos para minimizar la racemización en la síntesis de péptidos.<sup>1</sup> En particular, los grupos protectores más usados son el *tert*-butoxicarbonil (-Boc) y benciloxycarbonil (-Cbz) debido a su fácil incorporación y remoción en las moléculas.<sup>1</sup> También se tienen los grupos metoxycarbonil y etoxycarbonil (-CO<sub>2</sub>Me y -CO<sub>2</sub>Et), cuyo uso es menos frecuente (Figura 1, Estructuras **1-4** respectivamente).<sup>2</sup>



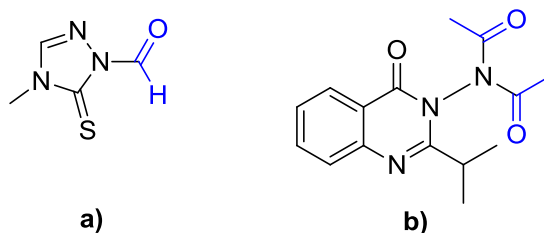
**Figura 1.** Grupos carbamato utilizados con mayor frecuencia en la protección de aminas.

## 1.2 Grupos amida en la protección de aminas

La formación de amidas es una estrategia frecuentemente utilizada para la protección de grupos amino; sin embargo, la hidrólisis de éstas es mediante calentamiento en soluciones fuertemente ácidas o básicas, lo cual en ocasiones no es compatible con la estabilidad del compuesto a hidrolizar. La estabilidad hidrolítica aumenta de formilo a acetilo a benzoilo.<sup>1</sup>

Se ha desarrollado una singular variedad de grupos protectores de aminas mediante formación de amidas; sin embargo, la mayoría no son comúnmente usados porque contienen otras funcionalidades reactivas o no son comercialmente disponibles.<sup>1</sup>

Para ejemplificar al grupo protector amida, en la figura 2 se muestran los grupos formilo (inciso a) y acetilo (inciso b).

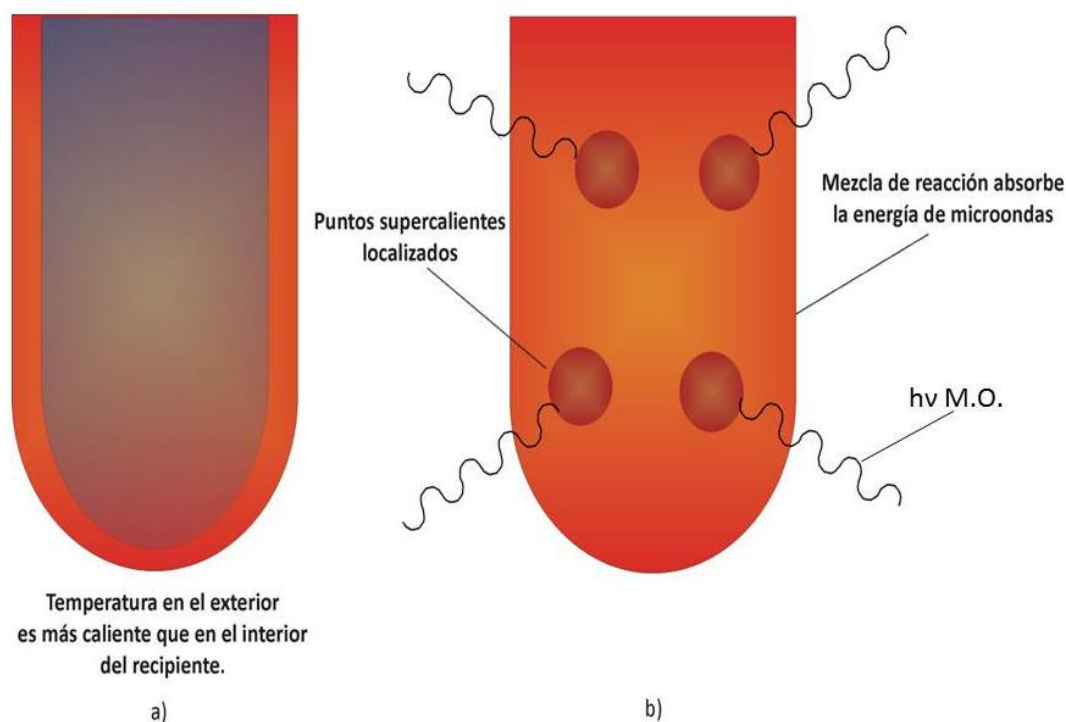


**Figura 2.** Grupos formilo y acetilo en la protección de aminas.

La necesidad de desarrollar nuevos métodos para la desprotección de grupos funcionales que se lleven a cabo en condiciones de reacción suaves y que procedan con gran selectividad es aún una de las manipulaciones más importantes dentro de la síntesis orgánica y esto incluye la remoción de grupos carbamato.

### 1.3 Radiación de microondas

En años recientes, la síntesis orgánica, al igual que otras áreas, se ha favorecido por el uso de la radiación de microondas (M.O.) para llevar a cabo transformaciones químicas.<sup>3</sup> El auge de la radiación de microondas se debe a que con respecto al calentamiento convencional presenta ventajas como: a) se obtienen reacciones en menor tiempo; b) se logran buenos rendimientos; c) las reacciones son más limpias; d) se promueve una química verde.<sup>4</sup> Estas ventajas se logran debido a la manera peculiar de cómo se lleva a cabo el calentamiento cuando se usa radiación de microondas. Tradicionalmente, la síntesis química se ha promovido a través de calentamiento con una fuente externa; el calor es conducido hacia la sustancia, pasando primero a través de las paredes del recipiente con el fin de llegar al disolvente y a los reactivos. Este es un método lento e ineficiente para la transferencia de energía hacia el sistema, porque depende de la conductividad térmica de los diversos materiales que deben ser penetrados. Esto da como resultado que la temperatura del recipiente sea más alta que la de la mezcla de reacción. Por otro lado el calentamiento con microondas es un proceso diferente ya que las microondas interaccionan directamente con las moléculas presentes en la mezcla de reacción, permitiendo un incremento rápido en la temperatura. Debido a que el proceso no depende de la conductividad térmica de los materiales del recipiente, el resultado es un supercalentamiento instantáneo localizado.<sup>4,5</sup> Dicha situación se ejemplifica con la figura 3, donde se hace una comparación de la temperatura dentro del recipiente para el caso de calentamiento con microondas y con métodos convencionales.



**Figura 3.** Calentamiento convencional (a) vs calentamiento con microondas (b).

En la década de 1980 las compañías comenzaron a producir hornos de microondas multimodales, cuyas características consistían en tener cavidades de acero inoxidable resistentes a la corrosión, con puertas reforzadas, monitores para el control de la presión y la temperatura y controles automáticos de seguridad. Este tipo de hornos trabaja adecuadamente para aplicaciones a gran escala en el laboratorio, no resultando muy conveniente para su uso a pequeña escala en síntesis química, aunque estableciendo las condiciones adecuadas de tiempo de irradiación dichas transformaciones se pueden lograr en forma adecuada. Recientemente se cuenta con la tecnología monomodal, la cual provee mayor uniformidad y concentración en la radiación de microondas. Estos nuevos sistemas representan un avance en ofrecer nuevas capacidades para hacer síntesis en microondas y son un factor clave en la rápida expansión de este campo de la ciencia.<sup>4</sup> En el sistema monomodal la irradiación es homogénea a diferencia del multimodal, donde es heterogénea. La diferencia más evidente entre las tecnologías multimodal y monomodal es la

capacidad, ya que mientras en los hornos de microondas monomodales únicamente se puede colocar un matraz o vaso para el proceso de irradiación, en los hornos multimodales se pueden introducir varias muestras.

En el mercado se encuentran disponibles diversos tipos de hornos de microondas, siendo uno de ellos el *MARS 5*, el cual se utilizó en el desarrollo de la parte experimental del presente trabajo. A continuación se detallan las partes que lo conforman al igual que el procedimiento seguido para su uso.

El horno de microondas modelo *MARS 5* está diseñado para procesos como extracciones, digestiones, disoluciones, hidrólisis, transformaciones químicas y secado de una amplia variedad de materiales. Su propósito primario es la rápida preparación de muestras para una variedad de procedimientos de análisis. Este tipo de microondas corresponde al modelo multimodo. A potencia plena el equipo libera aproximadamente 1200 Watts de energía de microondas a una frecuencia de 2450 MHz.<sup>6</sup> El microondas *MARS 5* está compuesto principalmente de las partes que se presentan en la figura 4.<sup>6</sup>



Para llevar a cabo los diferentes procesos en el horno de microondas *MARS 5* se requieren vasos especiales, de acuerdo a las necesidades de las muestras. En la tabla 1 se muestran los vasos que pueden ser usados en el equipo.<sup>7</sup>



1. Pantalla: muestra los menús para los distintos procesos, los parámetros del método seleccionado y el estado del equipo.
2. Teclado: permite al operador controlar los parámetros operacionales, tales como la potencia, el tiempo, la presión, la temperatura y nombrar el método.
3. Botón abre puerta.
4. Sello de la puerta: asegura un ajuste perfecto entre la puerta y la cavidad interior del microondas para evitar fugas de radiación.
5. Plato giratorio, con el cual se logra la homogeneidad en la radiación.

**Figura 4.** Microondas *MARS 5*.

**Tabla 1.** Vasos diferentes que se pueden usar en el horno *Mars 5*.

VASO	FIGURA	CARACTERÍSTICAS
HP-500 con chaqueta		(High Pressure) Diseñados para trabajar con sensores de presión y temperatura para controlar el proceso de irradiación. Está hecho del copolímero teflón perfluoroalcoxi PFA.
XP-1500		(Extensive Pressure) Estos vasos resisten mayores condiciones de presión (800 PSI) o temperatura (300°C).
MARSXpress		Soporta temperaturas que van de 260 °C hasta 300 °C y autorregula la presión del proceso. No se requieren controladores externos de presión o temperatura.
EasyPrep		Resistente y duradero, este vaso es ideal para las digestiones difíciles. Trabaja con presiones y temperaturas altas.
UltraPrep		Diseñado para digestiones a ultra temperatura. Este vaso trabaja con parámetros sobre los 300 °C y 1500 PSI. Especialmente indicado para las transformaciones en síntesis inorgánicas, metales refractarios inertes y aleaciones.
Omni		Resiste presiones de hasta 1500 PSI y temperaturas de hasta 300 °C.

**Tabla 1. (Continuación)** Vasos diferentes que se pueden usar en el horno *Mars 5*.

VASO	FIGURA	CARACTERÍSTICAS
Microvasos 3 y 7 mL		Permiten la preparación de muestras pequeñas (<50 mg) de plantas y tejidos biológicos con alto rendimiento.
GreenChem		Soporta temperaturas de hasta 200 °C o presiones de hasta 200 PSI.
Beaker		Alcanza temperaturas de hasta 300 °C y no existe un límite de presión.

Para las reacciones de desprotección desarrolladas en el presente trabajo resultó esencial el uso de sensores de presión y temperatura. Dichos sensores permitieron controlar el proceso bajo las condiciones de presión y temperatura deseadas. Ambos sensores se ilustran en la figura 5. Se utilizó el vaso HP-500 (Tabla 1), cuyas partes y montaje se muestran en las figuras 6-10.





**Figura 5.** Sensores de presión (izquierda) y temperatura (derecha) usados en el horno de microondas *Mars 5*.

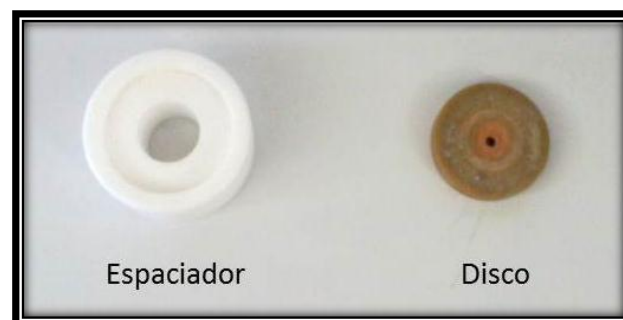
Usando los vasos HP-500 el *Mars 5* puede procesar un total de hasta 14 muestras (14 vasos) controlando la presión y temperatura del proceso a través de uno de los vasos al que se denomina vaso control (Figura 6). La diferencia con el resto de los otros vasos HP-500 es la tapa control, la cual cuenta con una conexión para el sensor de presión y tiene un orificio que permite introducir el sensor de temperatura al interior del vaso. Para su protección el sensor de temperatura se coloca dentro de un delgado tubo de zafiro que también se adapta a la tapa del vaso control por la parte inferior. Para llevar a cabo las diferentes reacciones de desprotección de este trabajo sólo se utilizó un vaso HP-500 que correspondió al vaso control (Figura 6). A continuación se detalla el procedimiento para el montaje del sistema previo a la irradiación.

En la parte inferior de la tapa control, en el orificio conector se introduce el tubo protector del sensor de temperatura (tubo de zafiro) que se sujeta al ajustar la tuerca conector en la parte superior. La tapa se coloca en el vaso al cual previamente se ha introducido la mezcla de reacción. Posteriormente el vaso se introduce en la chaqueta, la cual está elaborada con la fibra kevlar (Figura 6).



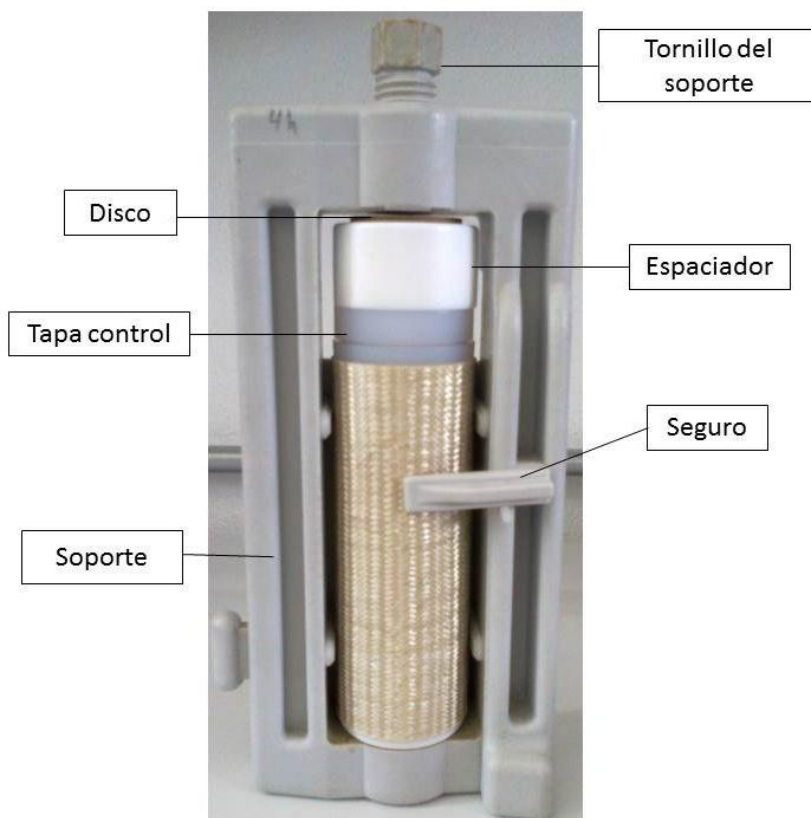
**Figura 6.** Ensamble del vaso control HP-500.

Después, sobre la tapa del vaso se coloca el espaciador y sobre éste el disco del vaso control, ambos conteniendo un orificio en el centro (Figura 7).



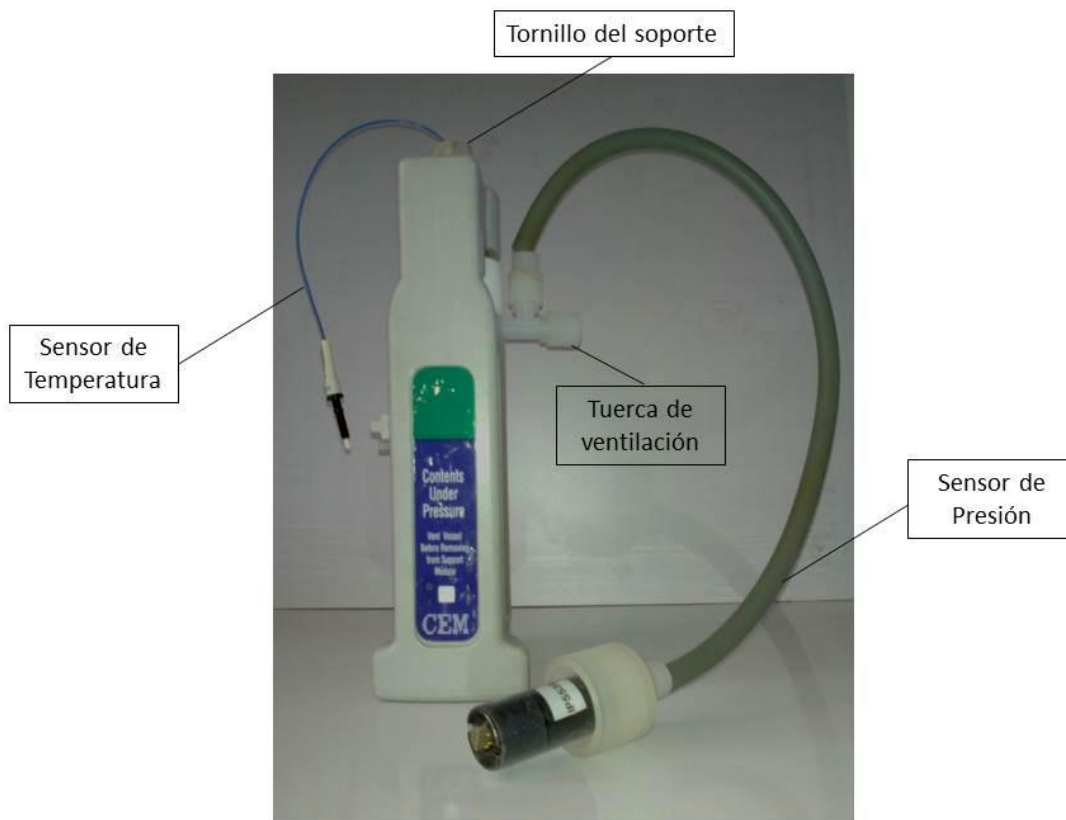
**Figura 7.** Espaciador y disco para el vaso control HP-500.

El vaso se coloca dentro de la cavidad del soporte, se pone el seguro para detener el vaso y se sujeta con el tornillo para vaso control que está en la parte superior, el cual también tiene un orificio al centro (Figura 8).



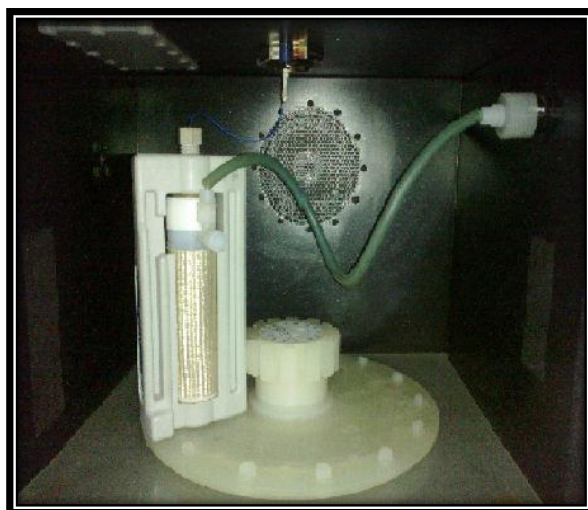
**Figura 8.** Ensamble del vaso control HP-500.

Finalmente se atornilla el sensor de presión a la tapa control, se cierra la tuerca de ventilación y se introduce el sensor de temperatura al interior del vaso a través del orificio en el tornillo del soporte (Figura 9).



**Figura 9.** Vaso control HP-500 con sensores.

Una vez instalado el vaso en el soporte, éste se introduce en el horno de microondas conectando los sensores, el de temperatura en el receptor localizado en el techo del horno y el de presión localizado en la parte derecha del mismo (Figura 10) y se establecen los parámetros necesarios para el método. Este procedimiento se detalla en los siguientes pasos:



**Figura 10.** Vaso control HP-500 dentro del horno *Mars 5*.

1. Seleccionar la opción Revisar/Crear método.



2. Cargar método: Dir. del Usuario.



3. Seleccionar método a revisar: Nuevo Método.



4. Determinar el tipo de vaso: HP 500.



5. Escoger el tipo de control: Estándar.





## 2. ANTECEDENTES

Como ya se mencionó anteriormente los grupos protectores juegan un papel central en la síntesis orgánica moderna<sup>1</sup> y una vez que cumplen su función deben ser removidos para *desproteger* el grupo funcional en consideración. Mientras más selectiva sea la eliminación de un grupo protector, más útil resulta el método. De ahí que se mantenga una continua búsqueda de métodos de remoción de grupos protectores que resulten efectivos, sencillos y sobre todo selectivos.

### 2.1 Desprotección de grupos amino

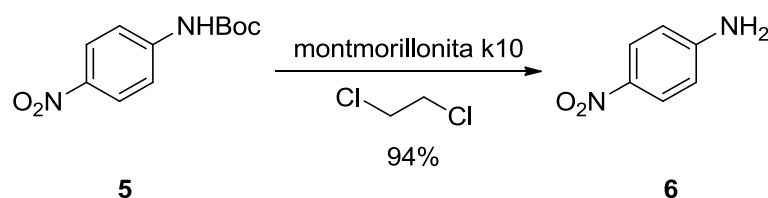
Usualmente los grupos amino se protegen mediante la formación de compuestos conocidos como carbamatos o uretanos (*N*-alcoxicarbonilos), aunque también el grupo acetilo (*N*-acetil) resulta ser un buen grupo protector debido a su fácil incorporación. Los métodos para remover ambos grupos se pueden dividir en heterogéneos y homogéneos.

#### 2.1.1 Condiciones heterogéneas

Las reacciones bajo condiciones heterogéneas tienen la ventaja de recuperar fácilmente los catalizadores sólidos mediante filtración o bien de llevarse a cabo en la ausencia de disolvente.

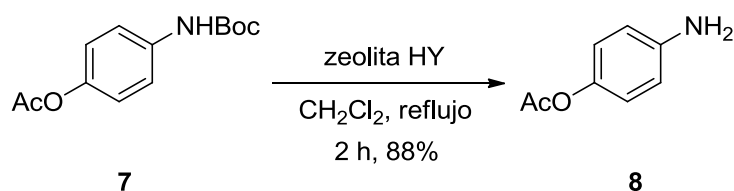


Deshpande y colaboradores<sup>8</sup> llevaron a cabo la remoción del grupo *t*-butoxicarbonilo (Boc) en carbamatos de aminas y anilinas usando arcilla caolinítica o montmorillonita k10 bajo reflujo de 1,2-dicloroetano, presentando buenos rendimientos. Este método se ejemplifica con la desprotección de la *p*-nitroanilina *N*-Boc protegida **5** para dar la *p*-nitroanilina **6** con rendimiento del 94% (Esquema 1). Cabe señalar que en estas condiciones las aminas alifáticas *N*-Boc protegidas permanecen inalteradas.



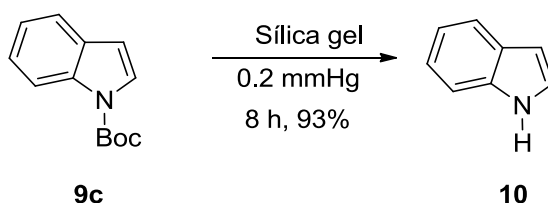
**Esquema 1.** Desprotección de aminas aromáticas con montmorillonita k10.

Ravindranath y colaboradores<sup>9</sup> encontraron que la sílica gel sobre  $\text{NaHSO}_4$  o zeolita HY son catalizadores eficientes para la desprotección selectiva de aminas aromáticas *N*-Boc protegidas. Las aminas aromáticas se obtuvieron en excelentes rendimientos, mientras que las alifáticas permanecieron sin cambio. Para ejemplificar dicha técnica en el esquema 2 se muestra la desprotección de la anilina *para*-acetoxi *N*-Boc protegida **7** para dar la anilina libre **8**.



**Esquema 2.** Desprotección de aminas aromáticas mediante sílica gel sobre  $\text{NaHSO}_4$  o zeolita HY.

Wensbo y Apelqvist<sup>10</sup> encontraron que indoles protegidos y pirroles heterocondensados podían ser desprotegidos fácilmente mediante adsorción del sustrato sobre sílica gel, seguido de un calentamiento suave a baja presión. Se observó que las desprotecciones se efectuaban con buenos rendimientos. La presión reducida es necesaria para que la reacción proceda, manteniéndose a 0.2 mmHg. En el esquema 3 se muestra dicho método con la desprotección del indol *N*-Boc protegido **9c** para llegar al indol **10**.



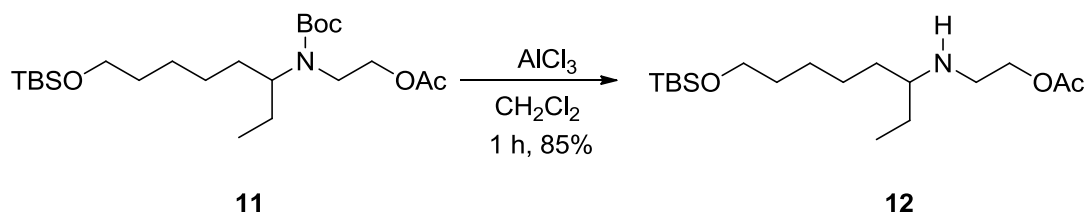
**Esquema 3.** Remoción del grupo Boc mediante sílica gel a baja presión.

### 2.1.2 Condiciones homogéneas

La mayor parte de la síntesis orgánica tiene lugar bajo condiciones homogéneas, es decir, en fase líquida y cuyo catalizador, a diferencia de la catálisis heterogénea, ya no se recupera mediante filtración. Se mencionan a continuación algunos ejemplos de desprotecciones de aminas bajo estas condiciones.

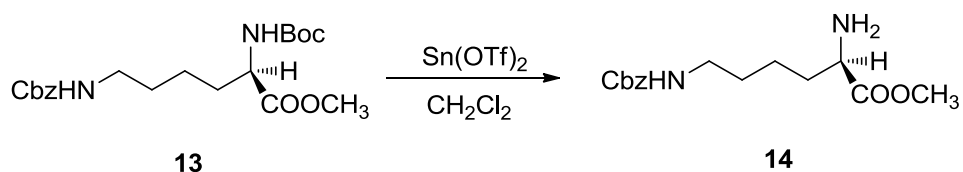
Bose y Lakshminarayana<sup>11</sup> encontraron que las aminas primarias y secundarias *N*-Boc protegidas pueden ser selectivamente desprotegidas mediante el tratamiento con  $\text{AlCl}_3$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente. Se demostró que bajo estas condiciones de reacción los ésteres, éteres y grupos protectores sensibles a bases o ácidos presentes en la molécula permanecen inalterados. Este método presentó quimioselectividad al eliminar el grupo Boc en presencia de grupos como el *tert*-butildimetilsilil (TBS), acetato (AcO) y benciloxycarbonil (Cbz). De este modo al

efectuar la desprotección del compuesto **11** se removió únicamente el grupo protector Boc para obtener el compuesto *N* desprotegido **12** (Esquema 4).



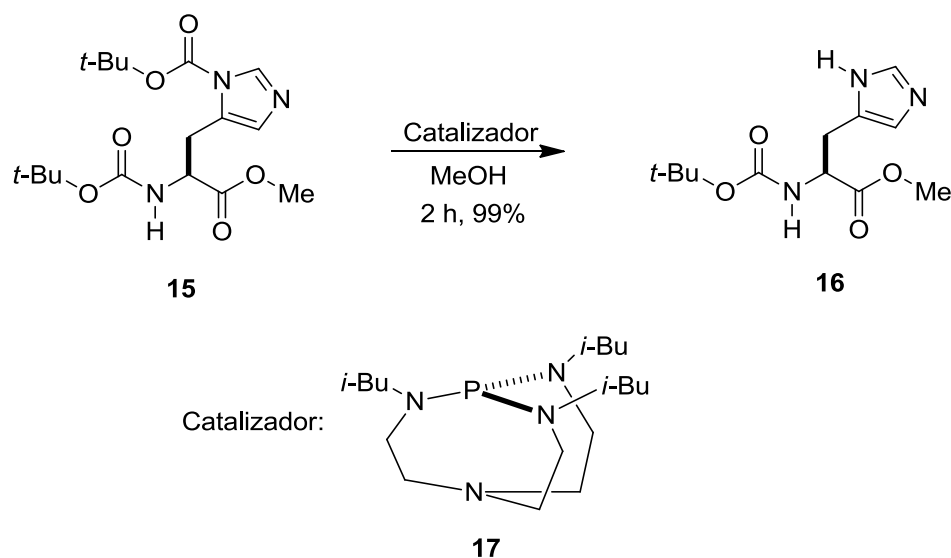
**Esquema 4.** Desprotección de aminas con  $\text{AlCl}_3$ .

Las características sobresalientes del método desarrollado por Bose y colaboradores<sup>12</sup> radican en que la reacción con trifluorometansulfonato de Sn(II) [ $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ] procede eficientemente en altos rendimientos a temperatura ambiente dentro de un periodo corto y se evita la formación de productos secundarios. Los ésteres (de *tert*-butilo y metilo), éteres y grupos sensibles a bases presentes en la molécula fueron resistentes a las condiciones empleadas y se encontró selectividad al removerse sólo el grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en presencia del grupo benciloxycarbonilo (Cbz). Además se observó la retención de la configuración absoluta de centros estereogénicos en posición alfa al átomo de nitrógeno. Así, cuando el compuesto **13** se trató con  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se obtuvo **14** con 92% de rendimiento (Esquema 5).



**Esquema 5.** Desprotección de aminas con  $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ .

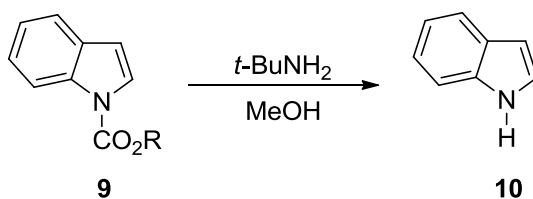
Shieh y colaboradores<sup>13</sup> desarrollaron un método para la remoción selectiva de grupos protectores carbamato en aminas aromáticas mediante metanólisis usando cantidades catalíticas de bases como NaOMe, DBU, Et<sub>3</sub>N o bases de Verkade (**17**), encontrándose que el anión resultante de la solvólisis es estabilizado mediante la deslocalización de la carga negativa, especialmente cuando se tiene grupos electro-atractores, de esta manera se observó que las aminas alifáticas permanecían inalteradas (Esquema 6).



**Esquema 6.** Desprotección de aminas mediante metanólisis y bases como catalizadores de reacción.

En nuestro grupo de investigación se implementó un método sencillo para la remoción de grupos carbamato de Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu y Bn (Esquema 7) basado en el uso de *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH,<sup>2</sup> encontrándose que la reactividad de estos grupos alcoxycarbonilos con *t*-BuNH<sub>2</sub> está en función del tamaño del grupo alquilo así, las desprotecciones se llevan a cabo en menor tiempo cuando el grupo alquilo es de menor tamaño.

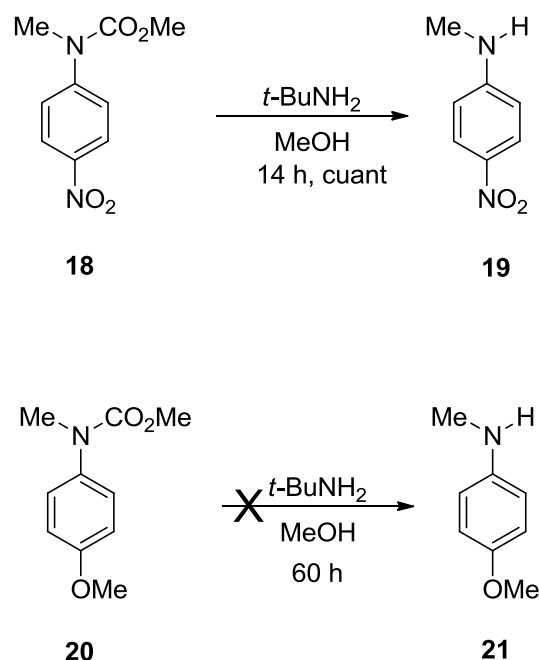
Al igual que la  $t\text{-BuNH}_2$  la presencia de MeOH es crítica para que la reacción de desprotección se lleve a cabo. El procedimiento generó los productos  $N$ -desprotegidos deseados en excelentes rendimientos y pureza.



$R = \text{Me, Et, } i\text{-Pr, } t\text{-Bu, Bn}$

**Esquema 7.** Desprotección de indoles  $N$ -protegidos mediante  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}$ .

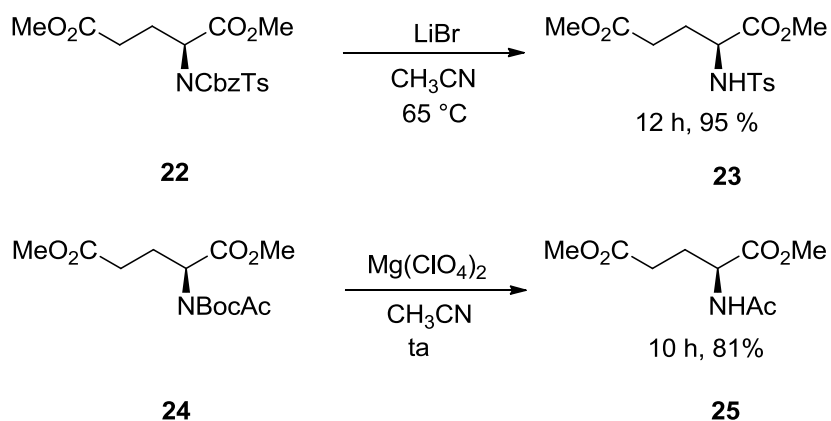
Para evaluar el efecto de grupos electro-atractores y electro-donadores se trabajó con derivados de la anilina, encontrándose que con el grupo electro-atractor  $p\text{-NO}_2$  los sustratos reaccionan en diferente grado para dar el compuesto desprotegido, tal es el caso de la anilina **18** para dar **19**. Por el contrario, en el caso de la anilina **20** con un grupo electro-donador  $p\text{-OMe}$ , ésta permaneció sin cambio (Esquema 8). Diferentes grupos sensibles a bases como lo son los éteres, aldehídos y nitrilos permanecieron inalterados bajo estas condiciones de reacción.



**Esquema 8.** Desprotección de anilinas mediante *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH.

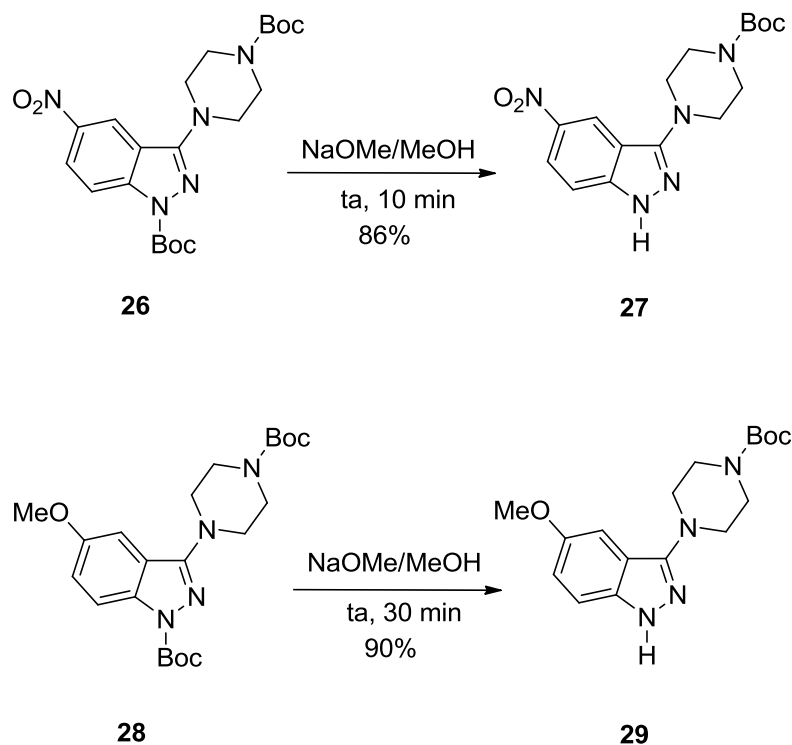
Cabe señalar que también se analizó la eficiencia de diferentes disolventes (MeOH, THF, MeCN y tolueno) en esta transformación, encontrándose que el más eficiente es MeOH. Posteriormente, en nuestro grupo de investigación también se mejoró el método al utilizar LiBr que ayudó a catalizar la reacción de desprotección.<sup>14</sup>

Hernández y colaboradores<sup>15</sup> desarrollaron un método para la remoción selectiva de grupos protectores alcóxicarbonilo (Boc, Cbz) en compuestos *N,N*-dicarbamoilamino protegidos empleando LiBr en acetonitrilo (Esquema 9), así también emplearon el Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> para poder remover selectivamente el grupo Boc en presencia del grupo acetilo (Esquema 9).



**Esquema 9.** Desprotección selectiva de aminas con LiBr y  $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ .

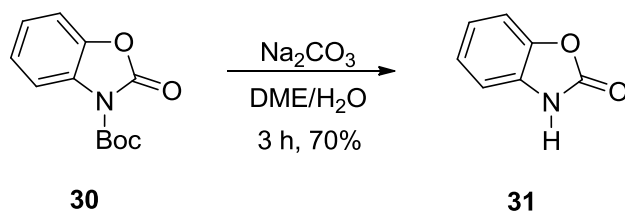
Ravinder y colaboradores<sup>16</sup> llevaron a cabo la desprotección selectiva en derivados de indazol. El indazol *N*-Boc fue desprotegido selectivamente sin afectar al grupo carbamato sobre la piperazina. Para el derivado de indazol con sustituyente OMe, el tiempo de reacción fue mayor en comparación con el derivado con el grupo  $\text{NO}_2$ . Esto se explica debido a que el grupo OMe es electrodonador, lo que conlleva a aumentar la nucleofilicidad del átomo de N retardando así el ataque por parte de la base empleada (NaOMe) al átomo de C del carbonilo del grupo protector (Esquema 10).



**Esquema 10.** Desprotección selectiva en indazoles sustituidos.

El y colaboradores<sup>17</sup> describieron un método sencillo y eficiente para la desprotección de amidas secundarias protegidas con Boc usando carbonato de sodio ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) bajo reflujo de dimetil éter (DME). Los sustratos desprotegidos se obtuvieron en excelentes rendimientos. Al desarrollar el método encontraron que los grupos sensibles a ácidos o bases no son afectados, así como tampoco las aminas alifáticas ni el indol *N*-Boc protegido y sus derivados. Se ilustra dicho método con la desprotección del compuesto **30** para generar a **31** (Esquema 11).

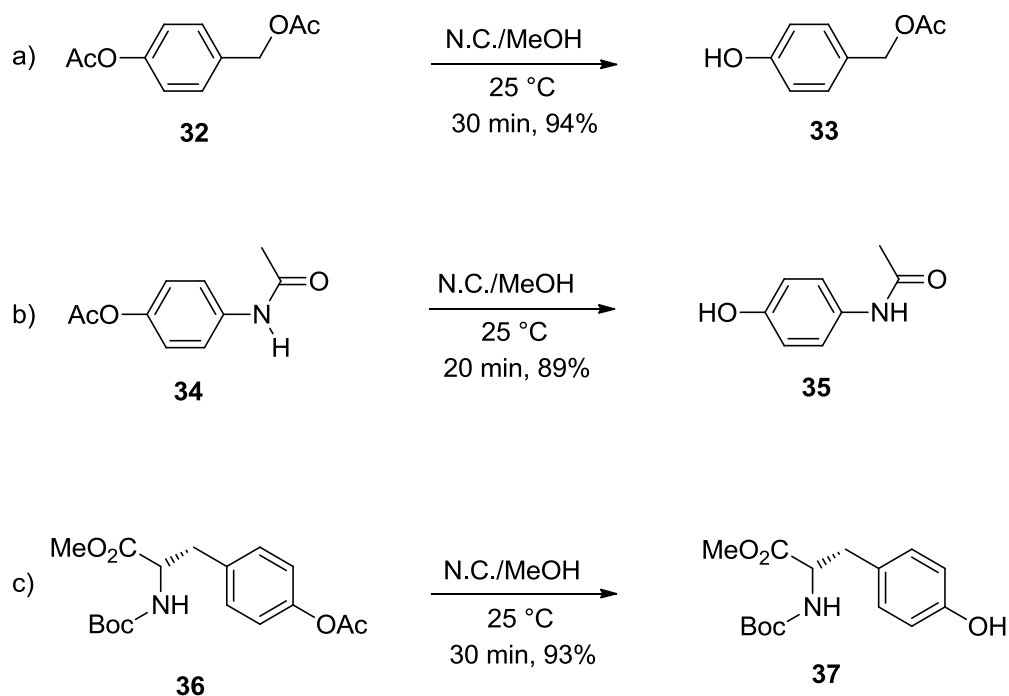




**Esquema 11.** Desprotección de amidas secundarias mediante  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en DME/ $\text{H}_2\text{O}$ .

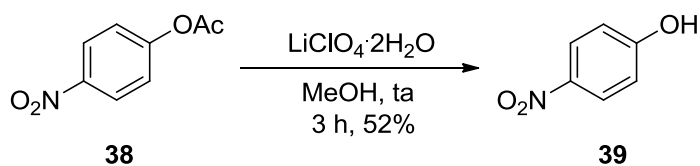
Por otro lado, para llevar a cabo la remoción del grupo acetilo se emplean tanto condiciones heterogéneas (Esquema 12), como condiciones homogéneas (Esquemas 13 y 14).

Bandgar y colaboradores<sup>18</sup> hicieron uso de una arcilla natural caolinítica (N.C.) como catalizador para la remoción selectiva de aril acetatos en la presencia de otros grupos funcionales sensibles bajo condiciones suaves. Los grupos aril acetatos son removidos selectivamente en la presencia de acetatos de bencilo (Esquema 12, inciso a). No se observó la desacetilación para el caso de las *N*-acetil anilinas o *N*-Boc aminas (Esquema 12, incisos b y c).



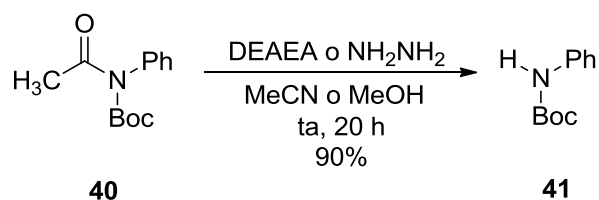
**Esquema 12.** Remoción del grupo acetilo usando arcilla caolinítica.

Rjabi y Saidi<sup>19</sup> encontraron que el  $\text{LiClO}_4$  es un reactante eficiente para la desprotección selectiva de los aril acetatos. El  $\text{LiClO}_4$  tiene la ventaja de ser barato y reciclable en comparación con otros ácidos de Lewis. Varios acetatos aromáticos fueron desprotegidos selectivamente a los correspondientes fenoles. Sin embargo, los acetatos alifáticos no fueron transformados a los alcoholes correspondientes, incluso después de un tiempo largo de reacción. Para ejemplificar dicho método se muestra la desprotección del fenol *para*- $\text{NO}_2$  sustituido **38** para obtener el correspondiente fenol desprotegido **39** (Esquema 13).



**Esquema 13.** Remoción del grupo acetilo mediante  $\text{LiClO}_4$ .

Grehn y colaboradores<sup>20</sup> llevaron a cabo la remoción selectiva del grupo acetilo en la anilina **40** cuando ésta se trató con nucleófilos como la 2-dietilaminoetilamina (DEAEA) o hidrazina, dando la correspondiente *N*-Boc arilamina **41** (Esquema 14).



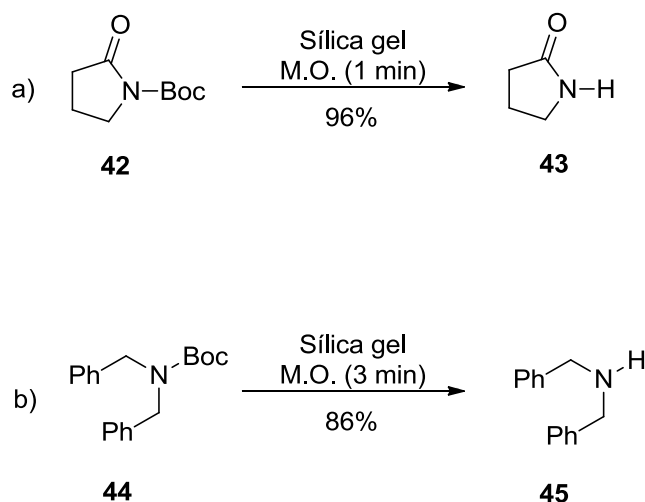
**Esquema 14.** Remoción del grupo acetilo mediante la conversión al correspondiente *t*-butilcarbamat.

## 2.2 Uso de radiación de microondas en desprotecciones

En años recientes, el uso de la radiación de microondas en síntesis orgánica ha encontrado un uso amplio que sobrepasa la técnica de calentamiento convencional.

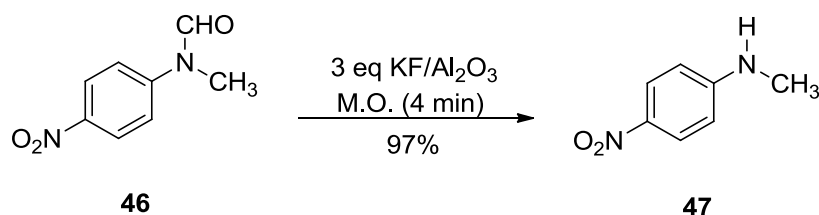
Al igual que en otras áreas la síntesis orgánica se ha favorecido del uso de la radiación de microondas para llevar a cabo transformaciones químicas<sup>3</sup>, ya que la radiación de microondas permite llevar a cabo reacciones en menor tiempo, con menor consumo de energía y con buenos rendimientos.

En las reacciones de desprotección también se ha hecho uso de la radiación de microondas. Por ejemplo, Siro y colaboradores<sup>21</sup> llevaron a cabo la remoción del grupo Boc de amidas y aminas en presencia de sílica gel, utilizando radiación de microondas a 650 Watts y obteniendo productos con altos rendimientos. Se observó que las amidas *N*-Boc protegidas (Esquema 15, inciso a) se desprotegen en menor tiempo que las aminas *N*-Boc protegidas (Esquema 15, inciso b).



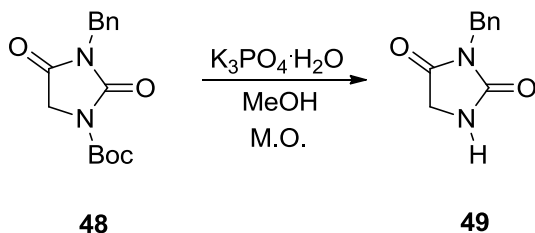
**Esquema 15.** Desprotección de amidas y aminas con sílica gel e irradiación con microondas.

Por otro lado Yiyu Ge y Longqin Hu<sup>22</sup> hicieron uso de la radiación de microondas en combinación con la sal KF, sobre el soporte sólido  $\text{Al}_2\text{O}_3$  para llevar a cabo la deformilación de la anilina **46** (Esquema 16).



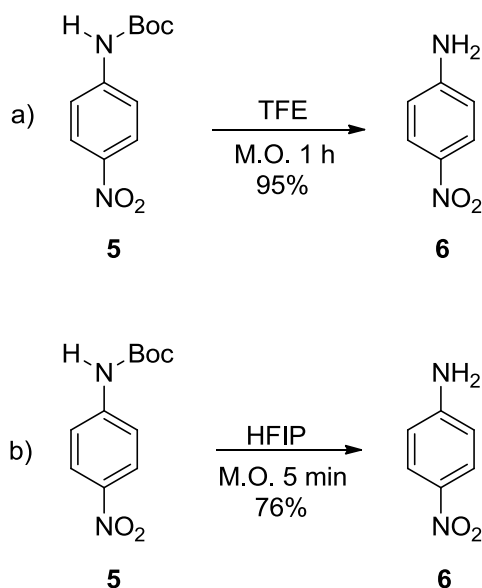
**Esquema 16.** Remoción del grupo formilo asistida con microondas.

Williams y Reddy<sup>23</sup> desarrollaron un método amigable con el medio ambiente al hacer uso de la irradiación con microondas. Encontraron que al emplear una cantidad catalítica de  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , el proceso de remoción del grupo Boc se acelera. Así también, demostraron que para que las desprotecciones se lleven a cabo el disolvente debe ser prótico. Un hallazgo interesante fue que al emplear únicamente MeOH en la desprotección se obtenía el compuesto desprotegido **49** en excelente rendimiento en comparación de cuando se usaba la base. Se muestra la desprotección de **48** para obtener a **49** con un 90% de rendimiento en tan sólo 15 min con radiación de microondas (Esquema 17).



**Esquema 17.** Desprotección del grupo amino con  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  en MeOH asistida con M.O.

Choy y colaboradores<sup>24</sup> describen un procedimiento basado en el uso de alcoholes como el TFE (2,2,2-trifluoroetanol) y el HFIP (hexafluoroisopropanol) cuyas características los hacen ser únicos ya que tienen un alto poder ionizante, fuerte poder para formar puentes de hidrógeno y un carácter ácido suave. Emplearon la radiación de microondas para acelerar los tiempos de reacción. Se encontró que con sustituyentes electro-atractores las desprotecciones se llevan a cabo en menor tiempo en comparación con sustituyentes electro-donadores. Por otro lado, el método resulta selectivo debido a la diferente reactividad entre HFIP y TFE, siendo el primero más reactivo que el TFE. Finalmente, el método resulta versátil debido a que es compatible para diferentes grupos protectores como -OTIPS, -OTBDMS, -OAc, -OBn, -NCbz y -NAlloc. En el esquema 18 se muestra la comparación entre la desprotección de la *p*-nitroanilina *N*-Boc protegida **5** usando TFE (Esquema 18, inciso a) y HFIP (Esquema 18, inciso b) bajo irradiación con microondas.



**Esquema 18.** Remoción del grupo Boc usando TFE, HFIP y radiación de microondas.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La síntesis orgánica frecuentemente demanda de la manipulación de moléculas polifuncionales sencillas y complejas que requieren de la protección y desprotección de grupos funcionales presentes en éstas. Es entonces, cuando se hace uso de los grupos protectores para enmascarar o bloquear temporalmente algunos grupos funcionales que pudieran interferir con alguna transformación química determinada y que una vez cumplida su función, éstos deben de ser removidos. La necesidad de desarrollar métodos sencillos, nuevos y eficientes que se lleven a cabo en condiciones de reacción suaves y que procedan con gran selectividad es aún un objetivo importante en la síntesis química. Por esto, en el presente proyecto se aplicó un método de desprotección sencillo usando  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  a diferentes sustratos nitrogenados con distintos grupos protectores como carbamatos y amidas, demostrando así su eficiencia y versatilidad.

#### 4. OBJETIVO

Generalizar el uso del sistema  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}$  y radiación de microondas para la remoción de grupos funcionales carbamato, amidas y ésteres en indoles, oxindoles, anilinas, ftalimidas y bencilamina.

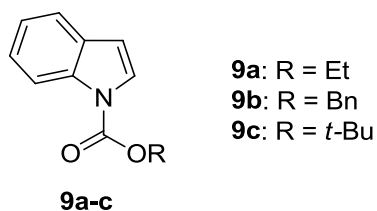


## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El presente trabajo de tesis se inició con la preparación de los derivados indólicos protegidos **9a-c** y **63**, los oxindoles **52** y **54**, **65** y **66**, las anilinas *N,N*-diacetiladas **75a-c**, la anilina **79**, la bencilamina *N,N*-diacetilada **77** y las ftalimidas protegidas **60a,b** mediante procedimientos ya descritos en la literatura. Los indoles **9a-c**, oxindoles **52** y **54** y la ftalimida **60a** se obtuvieron mediante reacciones de sustitución nucleofílica al cloroformiato de metilo, etilo, bencilo o carbonato de di-*terc*-butilo según fuese el grupo protector deseado.<sup>25,26</sup> El indol triacetilado **63** al igual que los compuestos **75a-c**, **77** y **60b** se sintetizaron bajo las condiciones descritas por Ayyangar.<sup>27</sup> El oxindol *N*-acetilado **65** se sintetizó de acuerdo al método propuesto por Taguchi.<sup>28</sup> La síntesis de **66** se inició con la oxidación del ácido 3-indolilacético, posterior esterificación y *N*-acetilación.<sup>28,29</sup> La anilina **79** se sintetizó a partir de la anilina *N*-monoacetilada **76c** mediante tratamiento con carbonato de di-*terc*-butilo.<sup>26,27</sup>

### 5.1 Remoción de grupos carbamato con *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O.

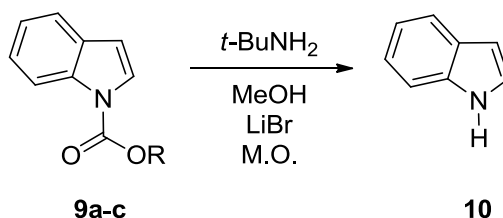
La remoción de grupos carbamato se inició en los indoles *N*-protegidos **9a-c** (Figura 10). Para ello se emplearon 30 equivalentes de *t*-BuNH<sub>2</sub>, 3 equivalentes de LiBr, 5 mL de MeOH bajo radiación de microondas (M.O.).<sup>14</sup>



**Figura 10.** Indol protegido con distintos grupos carbamato.

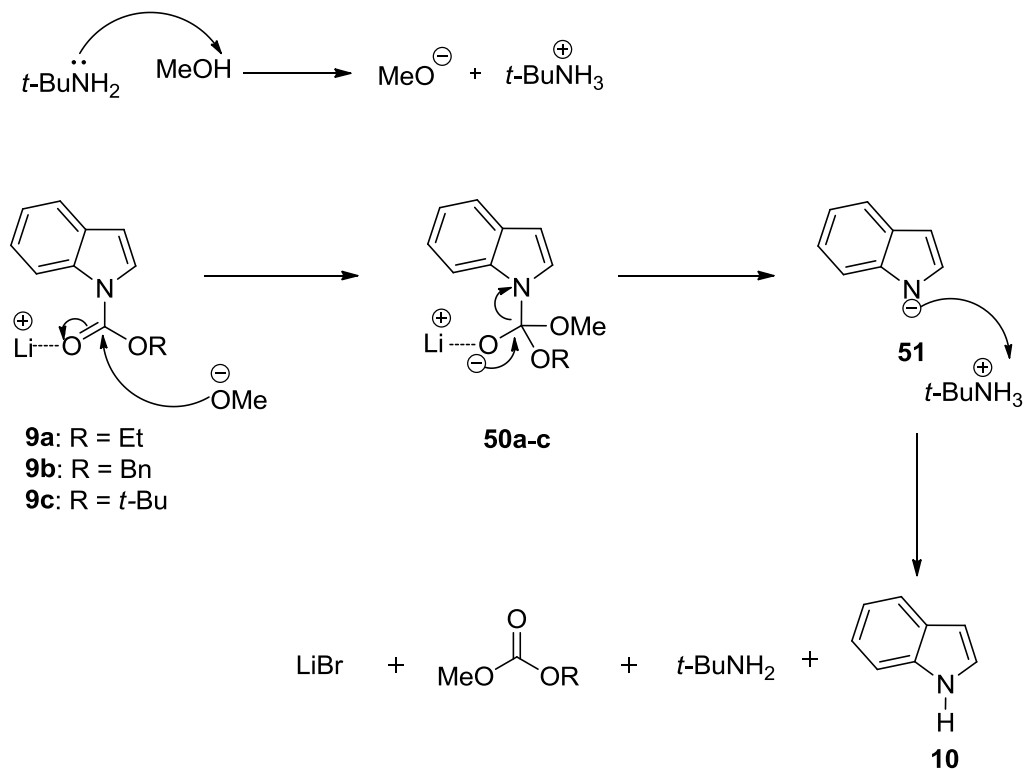
Las condiciones óptimas para llevar a cabo las desprotecciones se establecieron empleando como material de partida al 1-metoxycarbonilindol, bajo radiación de microondas a 300 Watts (100%), presión con límite superior de 100 PSI y temperatura igual al punto de ebullición del disolvente utilizado (MeOH, 60 °C).<sup>14</sup>

**Tabla 2.** Remoción de los grupos carbamato de etilo, bencilo y *terc*-butilo en el indol mediante *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O.



Entrada	Compuesto	Tiempo de irradiación	Rendimiento (%)
1	<b>9a:</b> R = Et	30 min	80
2	<b>9b:</b> R = Bn	1.5 h	42
3	<b>9c:</b> R = <i>t</i> -Bu	3.25 h	71

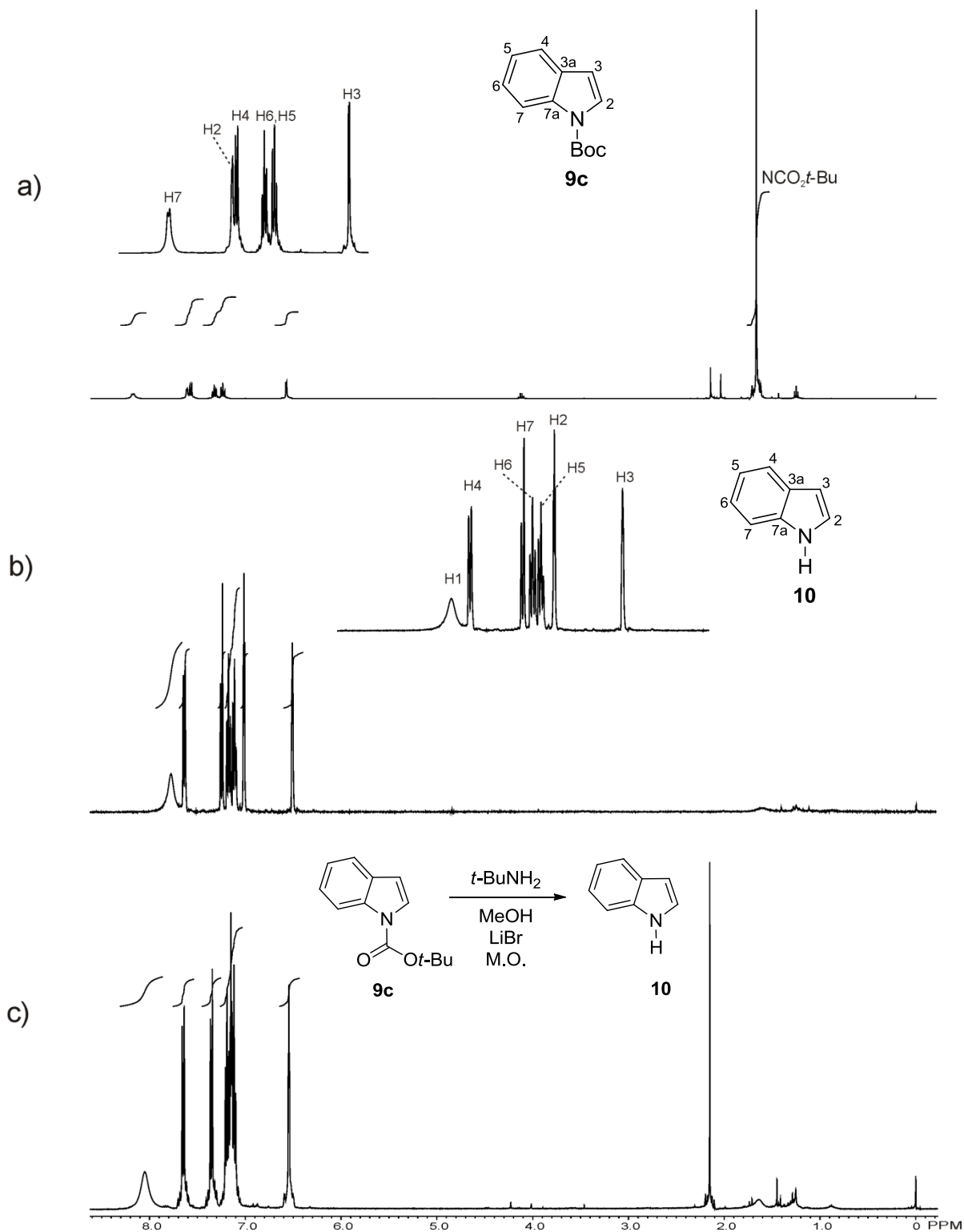
De la tabla 2 se deduce que la velocidad de remoción de los grupos alcóxicarbonilo está en función del efecto estérico del grupo alcóxido presente en el carbamato, evidenciándose un mayor tiempo para la remoción del grupo *terc*-butoxicarbonilo (Entrada 3). Este aumento proporcional en el tiempo de desprotección, con respecto al tamaño del grupo alquilo se debe a la dificultad para que ocurra el ataque nucleofílico del grupo metoxilo al carbonilo del carbamato debido al impedimento estérico del grupo alquilo; como se puede apreciar en el mecanismo de reacción propuesto para la reacción de desprotección (Esquema 19).<sup>14</sup>



**Esquema 19.** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de desprotección del indol *N*-protegido **9a-c**.

A manera de ejemplo en la figura 11 se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  para el crudo de la reacción de desprotección de **9c** (Espectro c) con  $t\text{-BuNH}_2$ ,  $\text{LiBr}$ ,  $\text{MeOH}$  y radiación de microondas. También se muestran los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de muestras auténticas de **9c** (Espectro a) y **10** (Espectro b) a manera de comparación. Así, en el espectro del crudo de reacción (Espectro c) se nota la ausencia de la señal característica en 1.65 ppm para el fragmento  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$  en el carbamato. También se observa el desplazamiento químico a frecuencias menores de la señal para H7 (Espectros b y c) en comparación con el indol protegido (Espectro a) donde dicha señal se observa a frecuencias altas. Esta diferencia de desplazamientos se debe a que el protón H7 se encuentra en la zona de desprotección causada por el carbonilo del carbamato.<sup>30</sup>

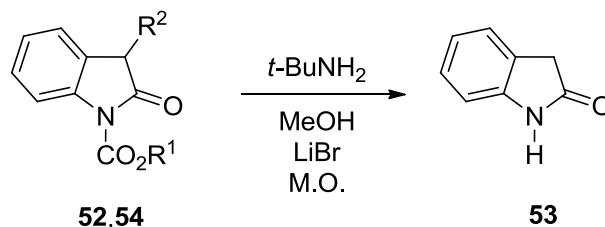
Los espectros correspondientes a las desprotecciones de **9a** y **9b** se encuentran en el apéndice.



**Figura 11.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ , trazo a) material de partida **9c**, trazo b) muestra auténtica del indol **10**, trazo c) crudo de reacción de la desprotección de **9c** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$

Los derivados de oxindol **52** y **54** también se sometieron bajo las condiciones de desprotección ya establecidas (Tabla 3).

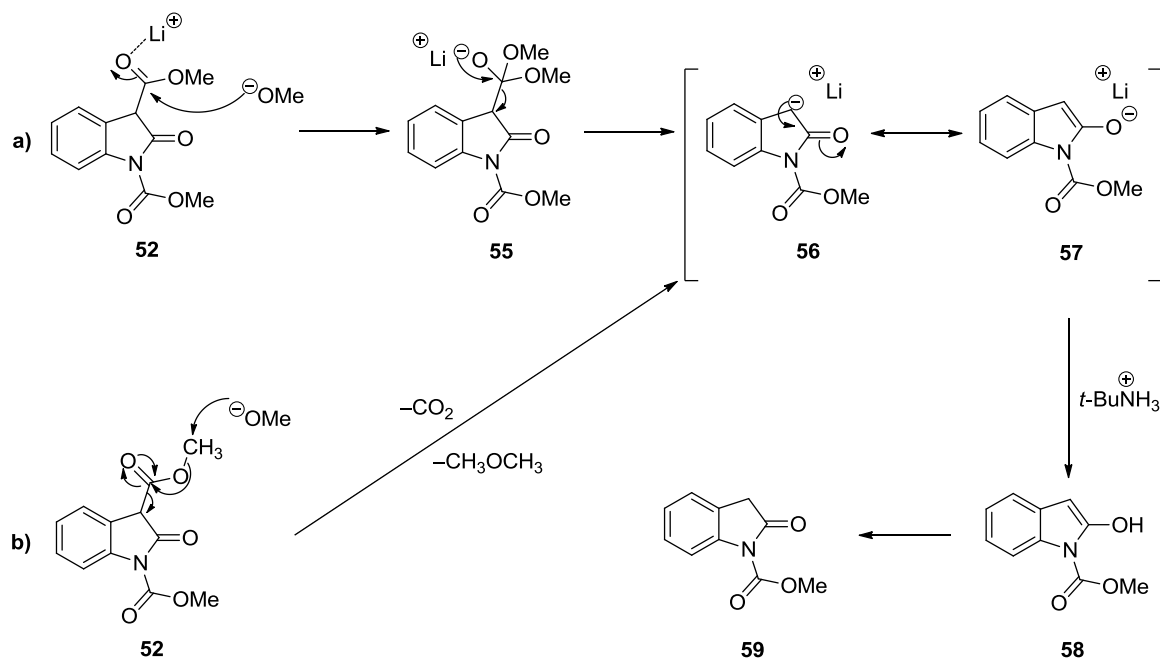
**Tabla 3.** Remoción de los grupos carbamato de metilo y *t*-butilo en el oxindol mediante *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O.



Entrada	Compuesto	Tiempo de irradiación	Rendimiento (%)
1	<b>52</b> : R <sup>1</sup> = Me; R <sup>2</sup> = CO <sub>2</sub> Me	10 min	68
2	<b>54</b> : R <sup>1</sup> = <i>t</i> -Bu; R <sup>2</sup> = H	30 min	85

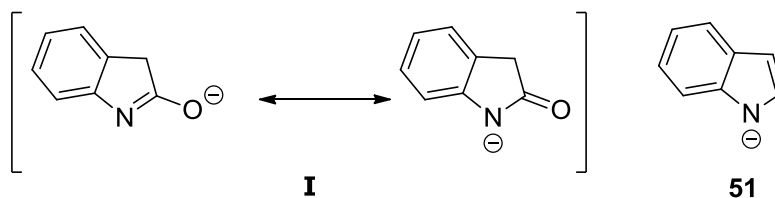
Como se puede apreciar en la tabla 3, la remoción del grupo carbometoxilo se llevó a cabo de manera más rápida, como era de esperarse debido al tamaño del grupo alquilo, en comparación con el grupo *terc*-butoxicarbonilo. Un punto a resaltar es el hecho de que el oxindol **52** contiene el grupo funcional éster en la posición C3, el cual se eliminó para dar el oxindol **53**, lo que evidencia que el método desarrollado podría ser una herramienta útil para la desmetoxicarbonilación con buenos rendimientos. Dicho proceso de desmetoxicarbonilación se describe con el mecanismo de reacción siguiente (Esquema 20), donde se proponen dos rutas para llevar a cabo la desmetoxicarbonilación debido a que en un éster hay dos sitios que son potencialmente susceptibles de un ataque nucleofílico, siendo uno el carbono del carbonilo (Esquema 20, inciso a) y otro el carbono del metoxilo (Esquema 20, inciso b). En ambos casos se llega al intermediario **56**, el cual deslocaliza el par de electrones proveniente de los diferentes grupos salientes para dar, luego de una

protonación de **57**, el enol **58**. Finalmente por una tautomería ceto-enólica se llega al compuesto descarbometoxilado **59**.<sup>31,32</sup>



**Esquema 20.** Mecanismos propuestos para la descarbometoxilación en C3 de **52**.

Es importante señalar que la velocidad de remoción de los grupos carbamato es más rápida en los derivados oxindólicos en comparación con los indólicos (Tablas 2 y 3, entradas 3 y 2, respectivamente). Esto sugiere que la base **I** generada al remover el grupo alcóxicarbonilo en el oxindol es más estable que la base **51** que se forma en el caso del indol, ya que como se puede observar en la figura 12, la carga negativa generada en la desprotección de **59** es estabilizada por los átomos de nitrógeno y oxígeno, los cuales son átomos electronegativos.<sup>33</sup>

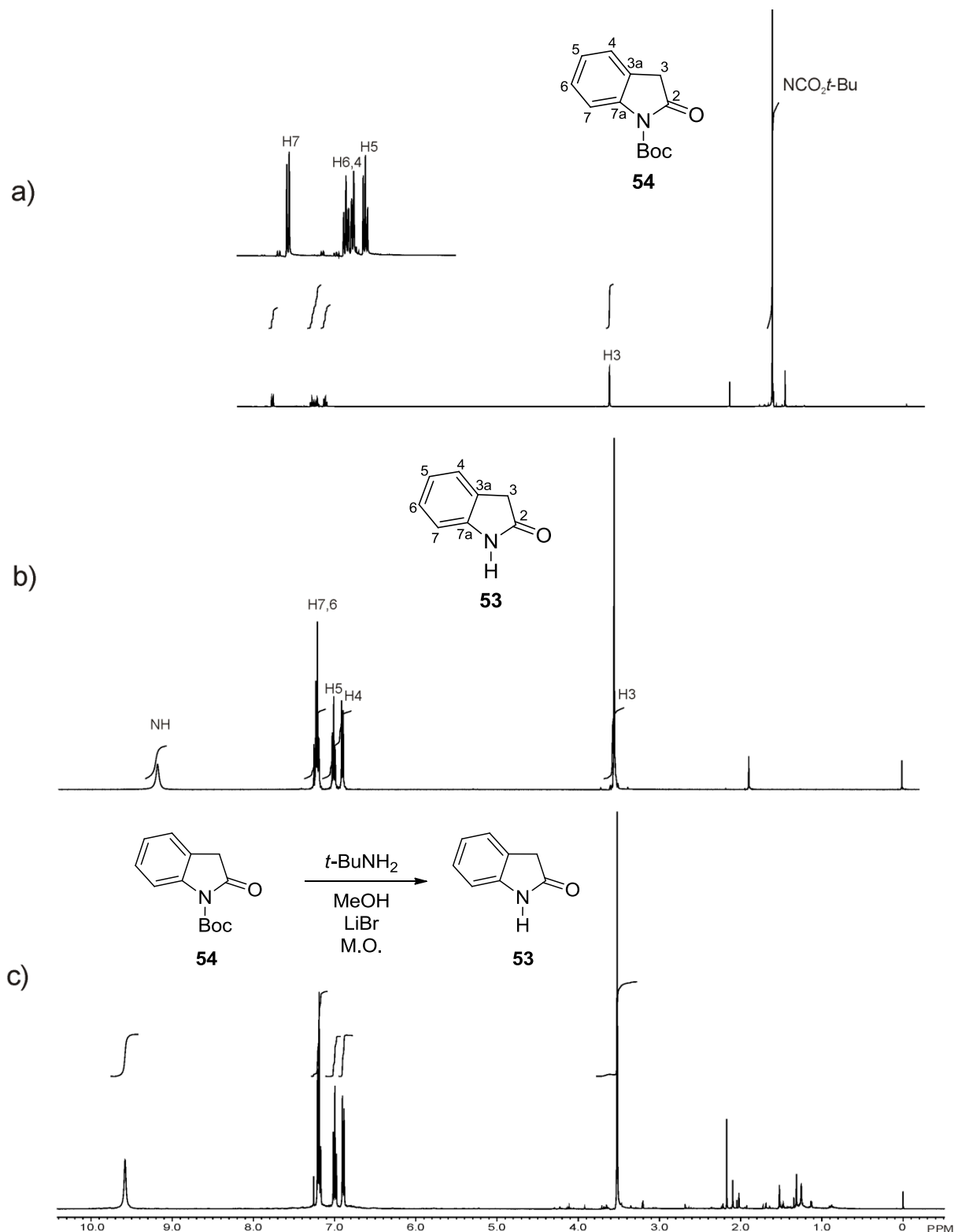


**Figura 12.** Bases generadas al remover el grupo alcóxicarbonilo en el oxindol y el indol.

En la figura 13 se muestra el espectro de RMN de  $^1H$  del crudo de la reacción de desprotección de **54** (Espectro c) y se compara con los espectros de RMN de  $^1H$  de muestras auténticas para **54** (Espectro a) y **53** (Espectro b).

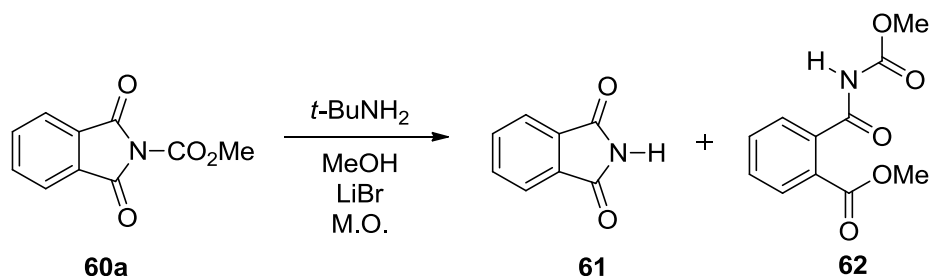
Al comparar los espectros de RMN de  $^1H$  se puede observar en el espectro del crudo de reacción (Espectro c) la desaparición de la señal correspondiente al grupo *terc*-butoxicarbonilo ( $-OC(CH_3)_3$ ) de **54** en 1.60 ppm y la aparición de una señal ancha en 9.60 ppm para el grupo NH, lo que confirma la desprotección de **54**.





**Figura 13.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ , trazo a) material de partida **54**, trazo b) muestra auténtica del oxindol **53**, trazo c) crudo de reacción de la desprotección de **54** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$

El alcance de esta metodología también se exploró con la ftalimida **60a**, protegida con el carbamato de metilo. La transformación a la ftalimida **61** se observó a los 3 minutos con un rendimiento moderado del 46%. Otro compuesto obtenido bajo las condiciones de reacción de desprotección es **62** con rendimiento del 15%.



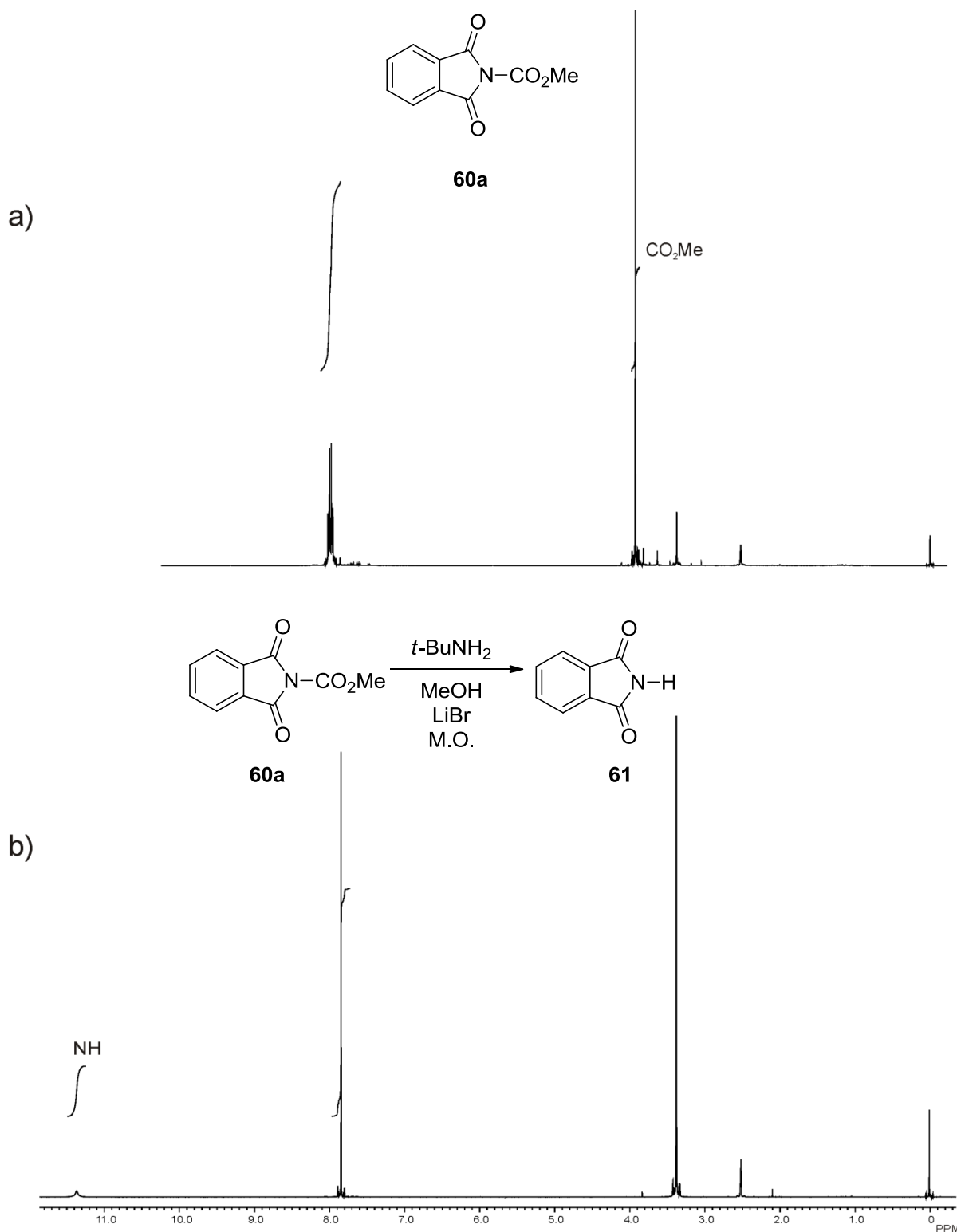
**Esquema 21.** Remoción del grupo metiloxycarbonilo en la ftalimida **60a**.

A manera de ejemplo, en la figura 14 se muestra una comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO}-d_6$  de muestra auténtica para **60a** (Espectro a) y del crudo de reacción de desprotección de **60a** (Espectro b). Como es evidente la señal correspondiente al grupo metoxycarbonilo ( $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) de **60a** en 4.00 ppm no se observa en el espectro b y se aprecia una señal ancha para el grupo NH en 11.35 ppm, lo que confirma la desprotección de dicho compuesto.

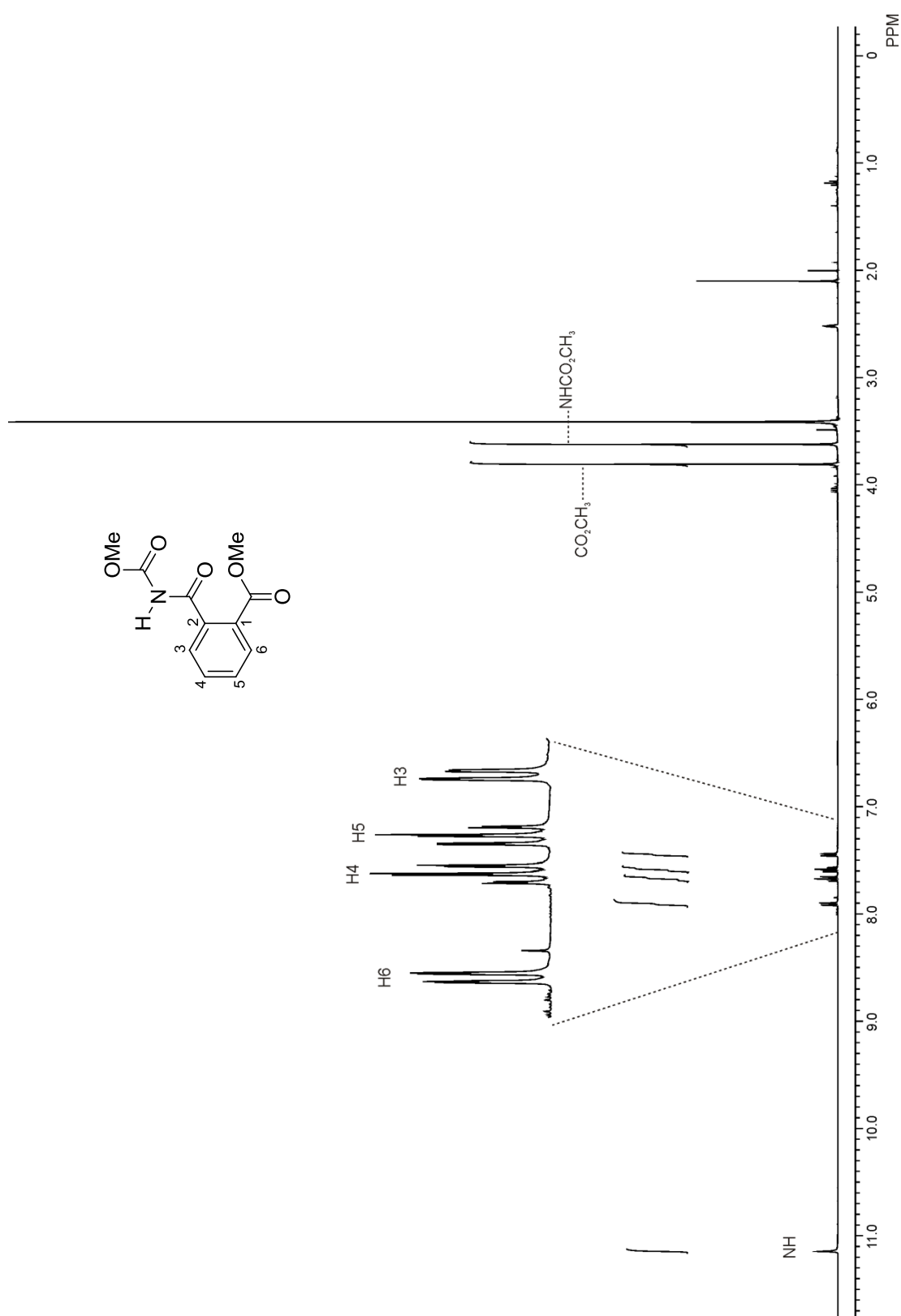
El compuesto **62** se caracterizó mediante la espectroscopía de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$ , a 400 y 100 MHz, respectivamente, y con diagramas de correlación heteronuclear de  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  a un enlace (gHSQC) y a dos y tres enlaces (gHMBC) en solución de  $\text{DMSO}-d_6$ . En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **62** (Figura 15) se observaron 4 señales con desplazamientos químicos en la región de los protones aromáticos, una señal doble de dobles en 7.91 ppm ( $J = 7.8, 0.8$  Hz) asignada a H6, una señal triple de dobles en 7.68 ppm ( $J = 10.1, 1.4$  Hz) asignada a H4, una señal triple de dobles en 7.59 ppm ( $J = 7.6, 1.2$  Hz) asignada a H5 y una señal doble de dobles en 7.45 ppm ( $J = 6.5, 0.7$  Hz) asignada a H3. La señal ancha en 11.15 ppm se asignó al protón del grupo  $-\text{NH}$ .

Para asignar las señales de los protones aromáticos primero se asignaron aquellas para carbono  $^{13}\text{C}$  (Figura 16). Considerando que el desplazamiento químico para los carbonos de carbonilo de ésteres se encuentran entre 160-170 ppm entonces la señal en 166.9 ppm se asignó a  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  y la señal a frecuencias mayores en 170.2 ppm se asignó para el carbono del grupo amida  $-\text{NHCO}$ . Debido a que el desplazamiento químico característico para grupos carbamato oscila entre 150-170 ppm la señal en 153.2 ppm se asignó a  $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ . Posteriormente, mediante el diagrama gHMBC fue posible establecer las correlaciones entre los carbonos de los grupos  $-\text{NHCO}$  y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  con los protones aromáticos H6 y H3. Dichas correlaciones se muestran en el fragmento del diagrama de correlación gHMBC (Figura 17). Una vez que se identificó a los protones H6 y H3 fue posible asignar el desplazamiento químico de los átomos de  $^{13}\text{C}$  correspondientes con ayuda del diagrama gHSQC (Figura 19). El protón H4 se asignó con base a la correlación esperada con C2 y H5 se asignó por correlación con C3 y así se asignaron las señales de sus respectivos átomos de  $^{13}\text{C}$  en 133.5 y 130.6 ppm respectivamente. Dicha asignación se comprobó con el diagrama gHSQC (Figura 19).

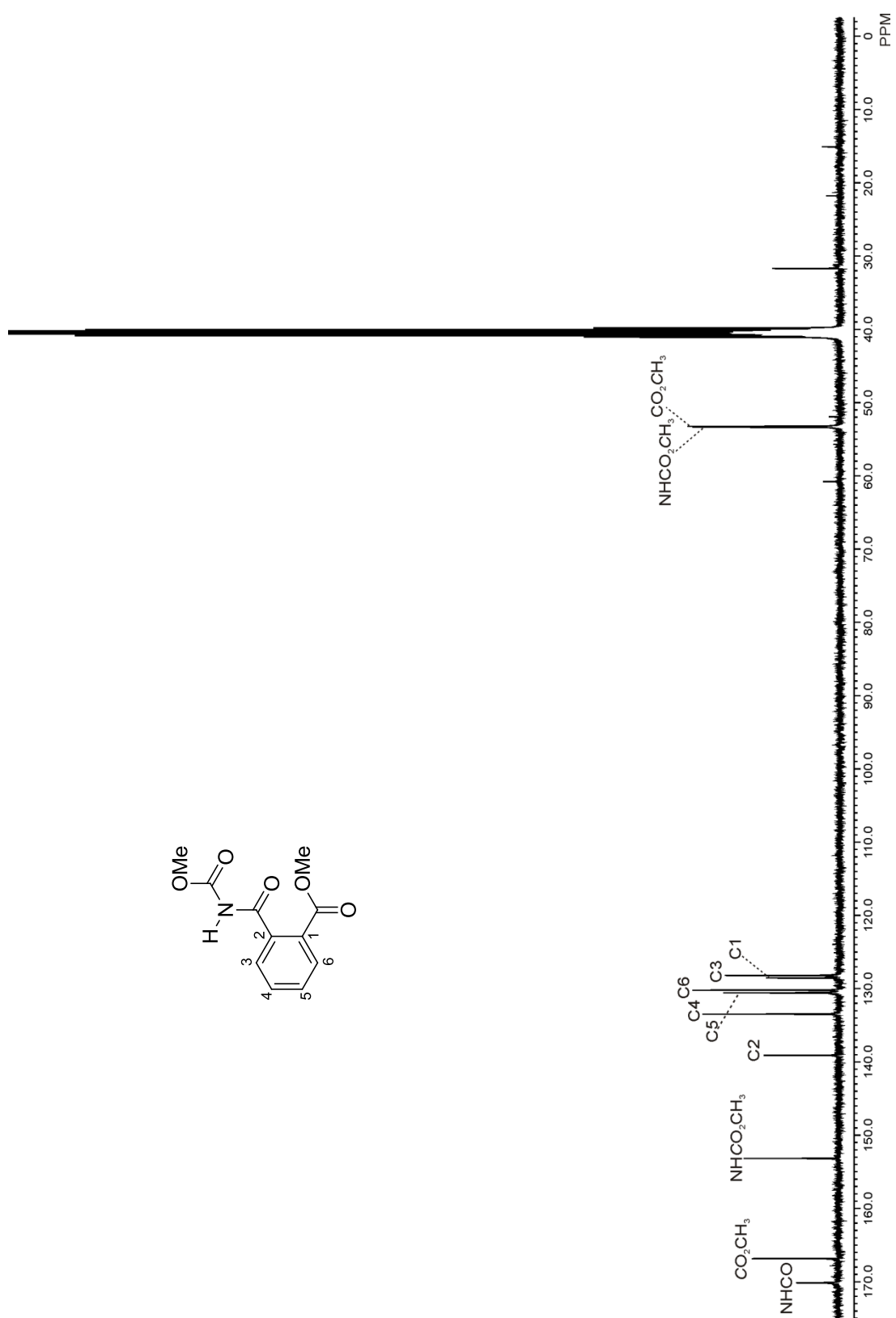
La asignación de los protones alifáticos se determinó también mediante la correlación con los carbonilos  $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$  y  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ . De esta manera, en el fragmento del diagrama de correlación gHMBC (Figura 18) se muestra la correlación a tres enlaces del carbonilo en  $-\text{NHCO}_2\text{CH}_3$  con los protones correspondientes a dicho grupo. De forma similar se hizo con el grupo  $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ . Así, la señal en 3.81 ppm se asignó a  $\text{CO}_2\text{CH}_3$  y la señal en 3.62 ppm a  $\text{NHCO}_2\text{CH}_3$ .



**Figura 14.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$ , trazo a) material de partida **60a**, trazo b) crudo de reacción de la desprotección de **60a** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  correspondiente al producto **61**.



**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **62** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz.



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de **62** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 100 MHz.

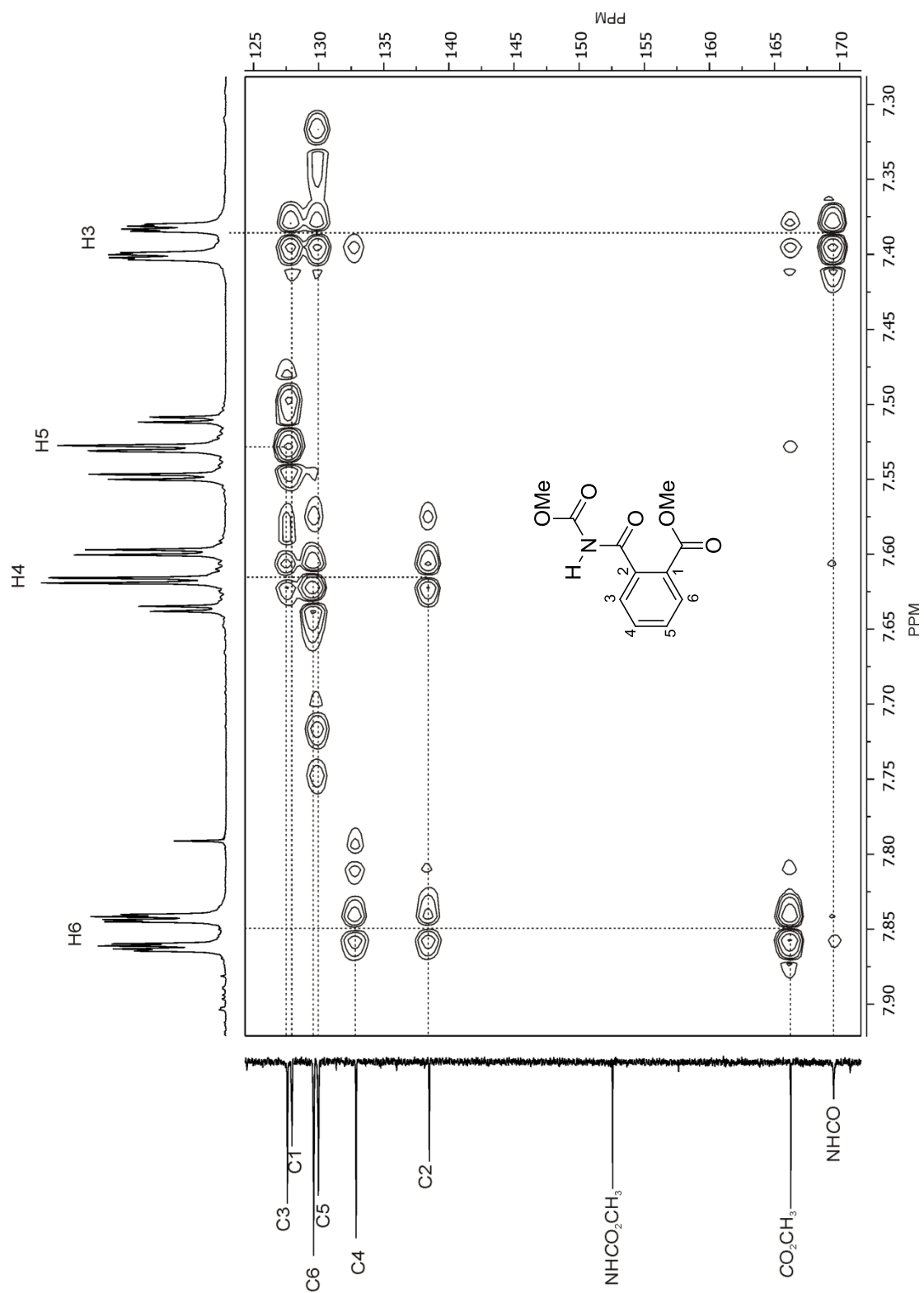
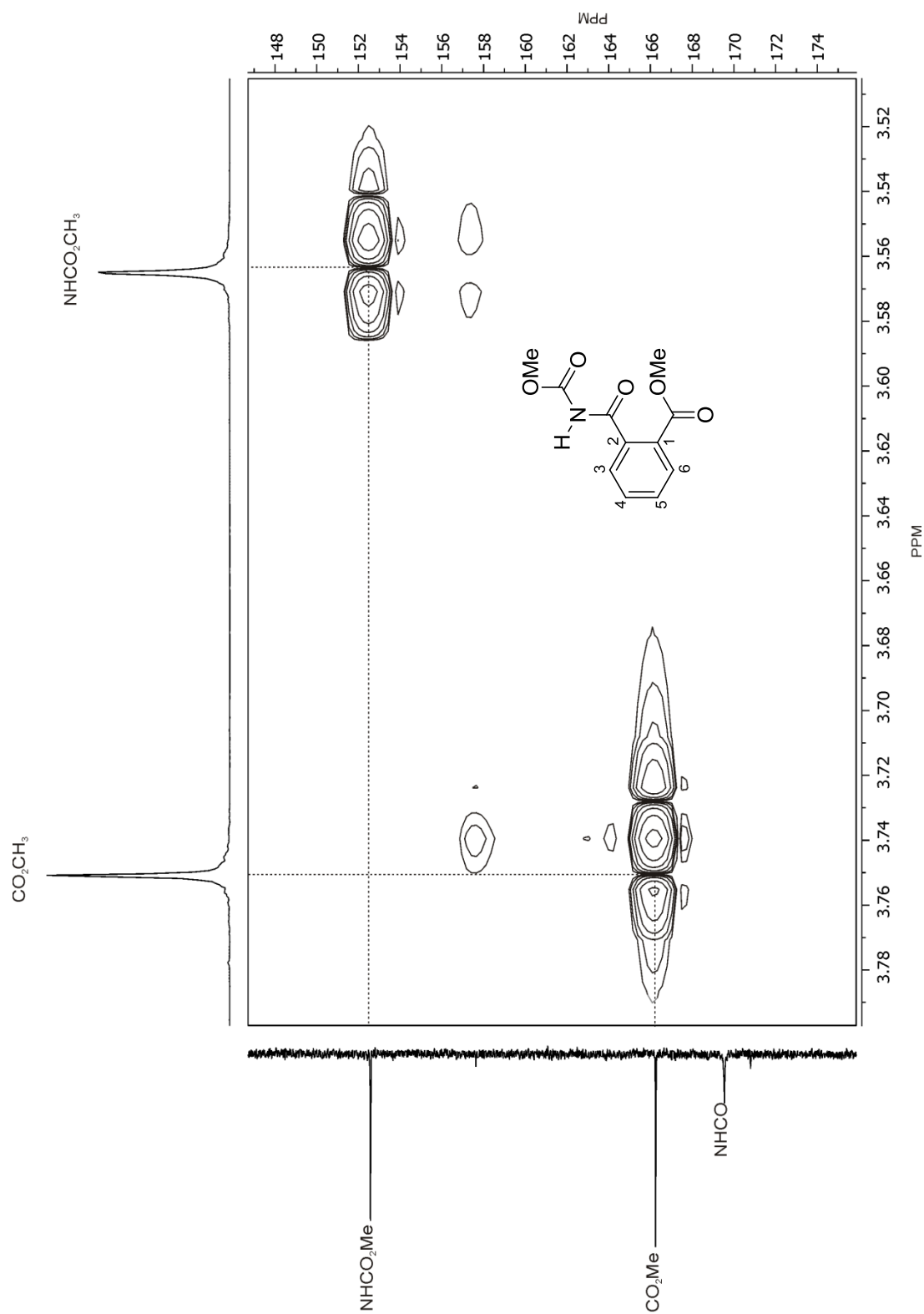
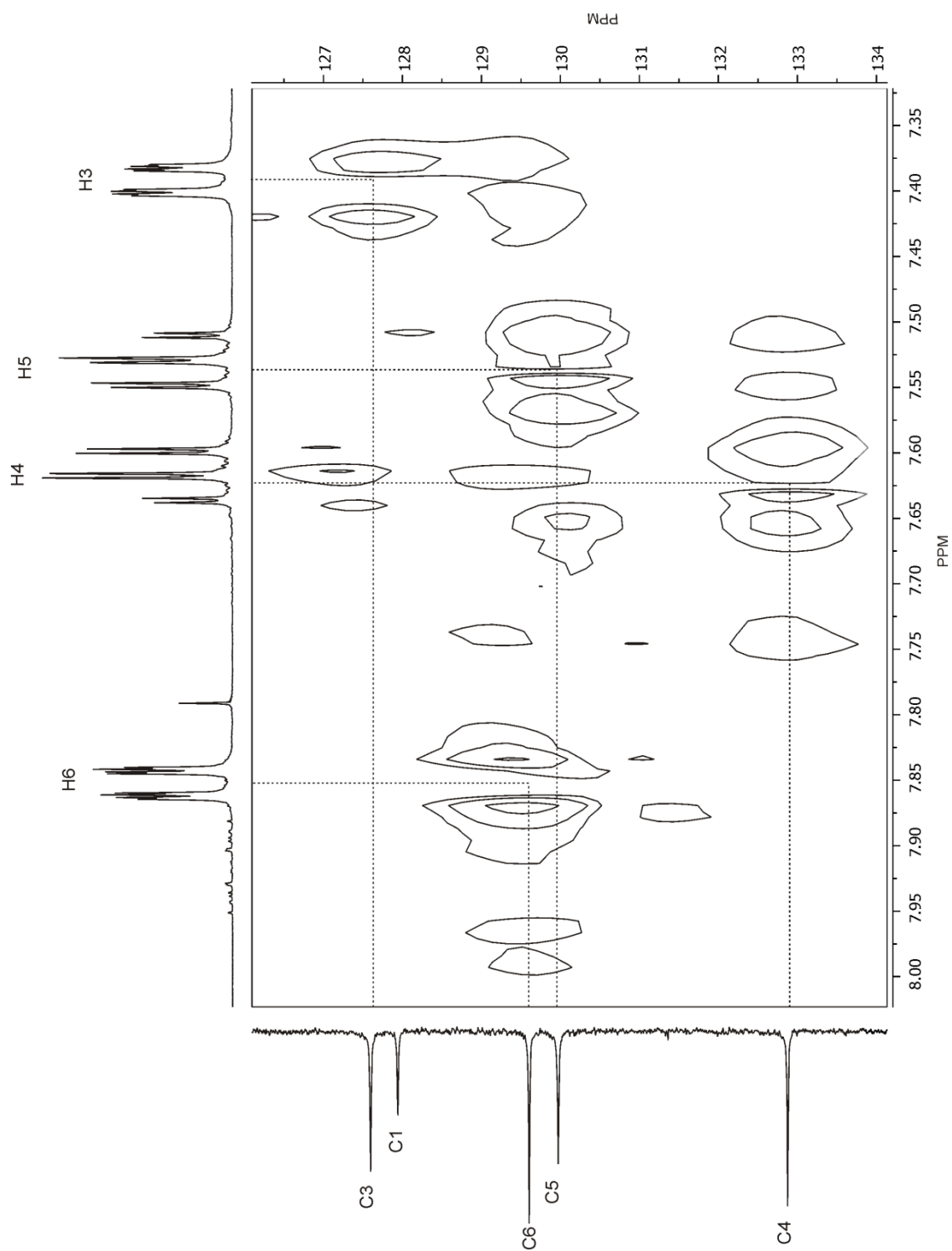


Figura 17. Fragmento de correlación gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de **62** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz.



**Figura 18.** Fragmento de correlación gHMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de **62** en  $\text{DMSO}-d_6$  a 400 MHz.





**Figura 19.** Fragmento de correlación gHSQC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de **62** en DMSO- $d_6$  a 400 MHz.

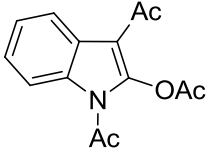
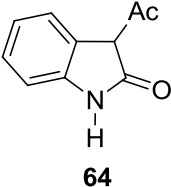
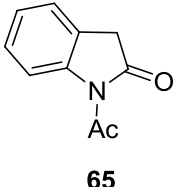
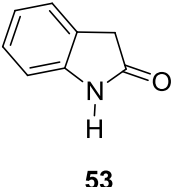
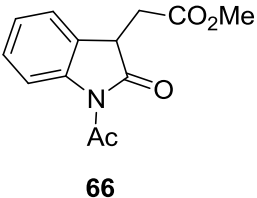
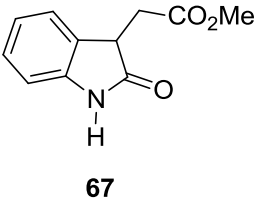
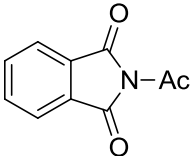
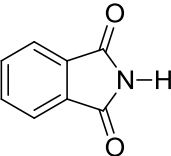
## 5.2 Remoción del grupo acetilo con *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O.

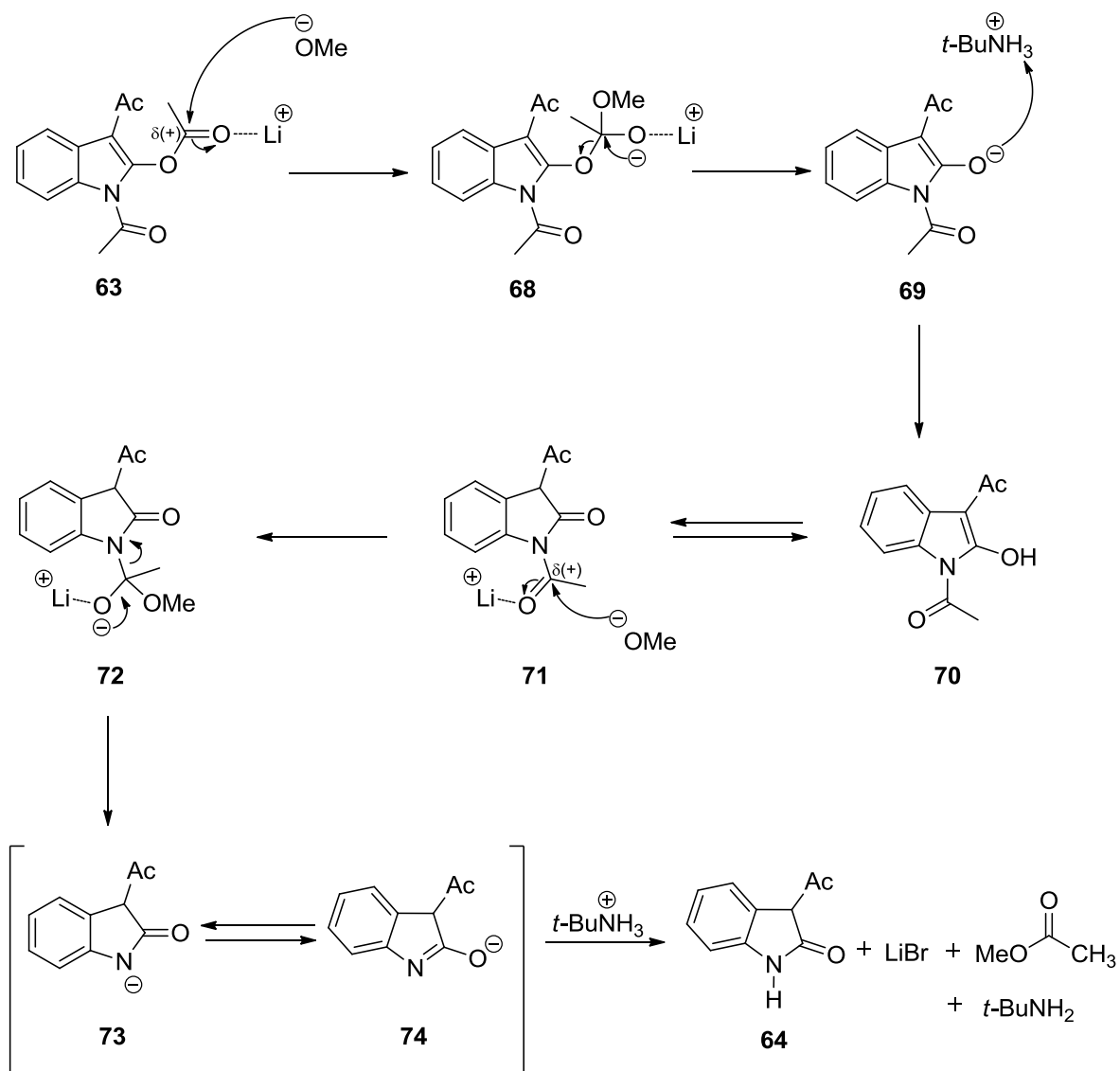
En la sección anterior se presentó la remoción de los grupos protectores carbamato en derivados indólicos, oxindólicos y en la ftalimida. En esta sección se describe la remoción del grupo protector acetilo en el indol triacetilado **63**, los oxindoles **65** y **66** y la ftalimida **60b** bajo las mismas condiciones de reacción: 30 equivalentes de *t*-BuNH<sub>2</sub>, 3 equivalentes de LiBr, 5 mL de MeOH bajo radiación de M.O. [300 Watts (100%), 60 °C, límite superior 100 PSI], obteniéndose los correspondientes productos desprotegidos **64**, **53**, **67** y **61** (Tabla 4).

El progreso de la reacción, en cada caso, se siguió por cromatografía en capa fina hasta la completa ausencia del material de partida.

Como se puede apreciar en la tabla 4 las desprotecciones se llevaron a cabo en tiempos de reacción más cortos, oscilando en un intervalo de 1-5 min, si se comparan con aquellos para la remoción de los grupos carbamato (Tabla 2, página 36), evidenciando una mayor susceptibilidad en los grupos carbonilo de amida a sufrir reacciones de sustitución nucleofílica del grupo acilo en comparación con los del carbamato (Esquema 22). De manera general las desprotecciones proceden con rendimientos moderados. Es importante señalar que la desprotección de **63** (Tabla 4, entrada 1) procede junto con la eliminación del grupo acetilo en C2 generando el enol correspondiente que se tautomeriza al oxindol **64**, también podemos observar que en el producto final se conserva el grupo acetilo de C3. En el mecanismo de reacción propuesto para la desprotección de **63** (Esquema 22) se establece que la remoción del grupo acetilo tanto en el átomo de O como en el N se lleva a cabo mediante una sustitución nucleofílica por parte del grupo metoxilo al carbonilo, previamente activado por interacción con el ión litio, proveniente del LiBr.

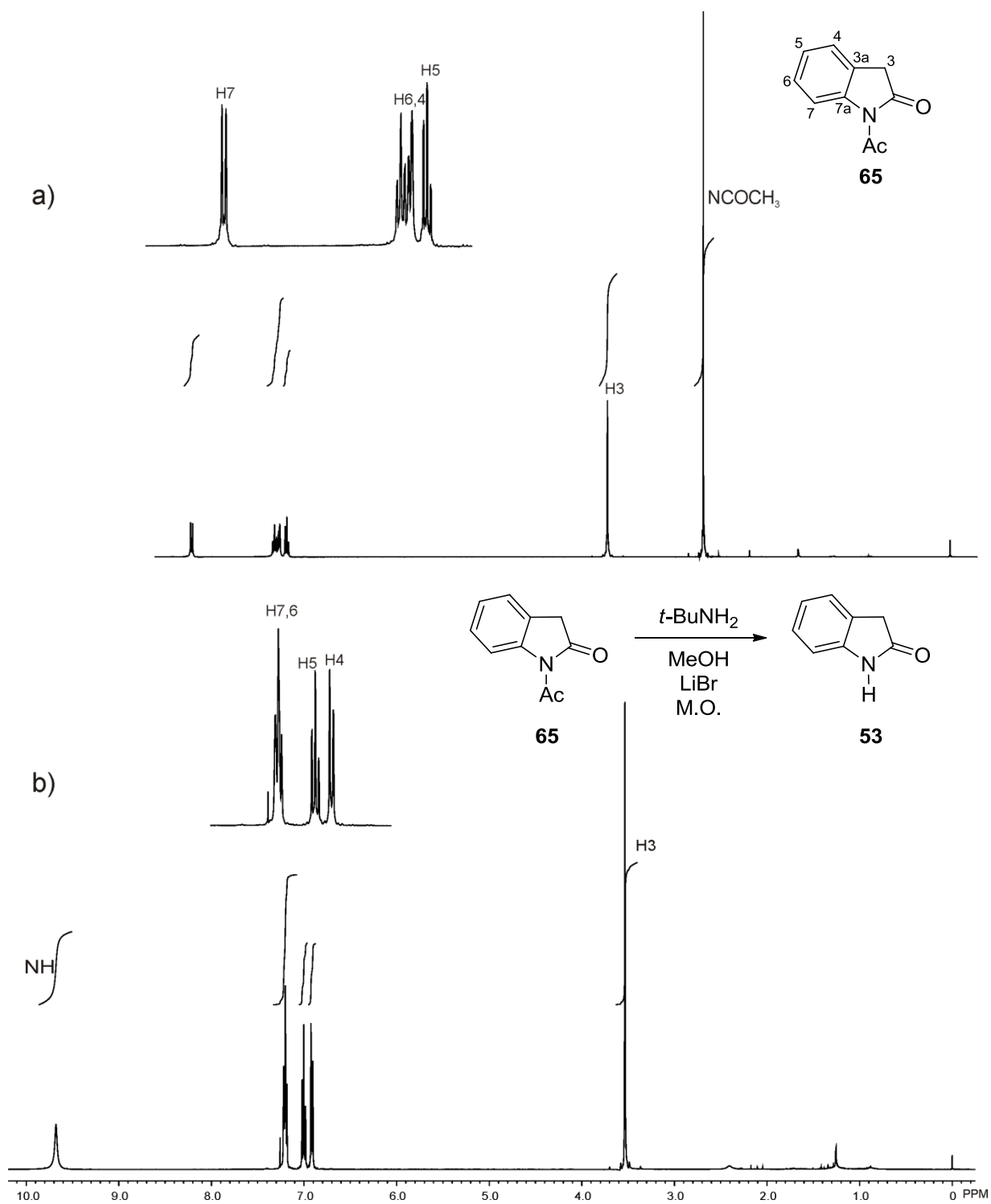
**Tabla 4.** Remoción del grupo acetilo en diferentes sustratos mediante *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O.

Entrada	Compuesto	Producto	Tiempo de irradiación (min)	Rendimiento (%)
1	 <p><b>63</b></p>	 <p><b>64</b></p>	5	61
2	 <p><b>65</b></p>	 <p><b>53</b></p>	1	42
3	 <p><b>66</b></p>	 <p><b>67</b></p>	5	34
4	 <p><b>60b</b></p>	 <p><b>61</b></p>	2	58



**Esquema 22.** Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de desprotección del indol triacetilado **63**.

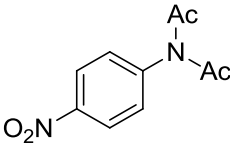
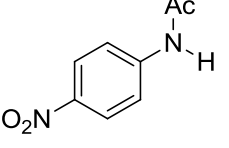
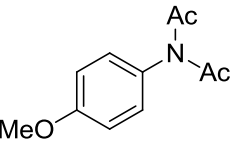
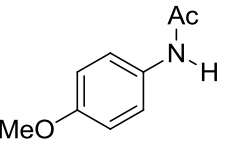
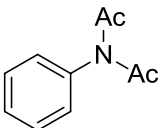
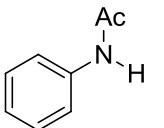
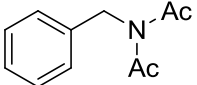
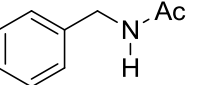
A manera de ejemplo en la figura 20 se muestra la comparación de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{DMSO}-d_6$  de muestra auténtica para **65** (Espectro a) y del crudo de reacción de desprotección de **65** (Espectro b). Se puede apreciar que la señal correspondiente al grupo acilo ( $-\text{COCH}_3$ ) de **65** en 2.65 ppm no se observa en el espectro b, lo que confirma la desprotección de dicho compuesto, de igual manera lo evidencia la presencia de una señal ancha en 9.69 ppm para el grupo NH.



**Figura 20.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ , trazo a) material de partida **65**, trazo b) crudo de reacción de la desprotección de **65** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  correspondiente al oxindol **53**.

Posteriormente las condiciones de reacción de desprotección se aplicaron a compuestos *N,N*-diacetilados, para lo cual se sometieron a desprotección las anilinas **75a-c** y a la bencilamina **77**. Así también se evaluó el efecto que los grupos electroattractores o electrodonadores, en posición *para* al anillo aromático, ejercen en la velocidad de reacción. Los resultados se muestran en la tabla 5.

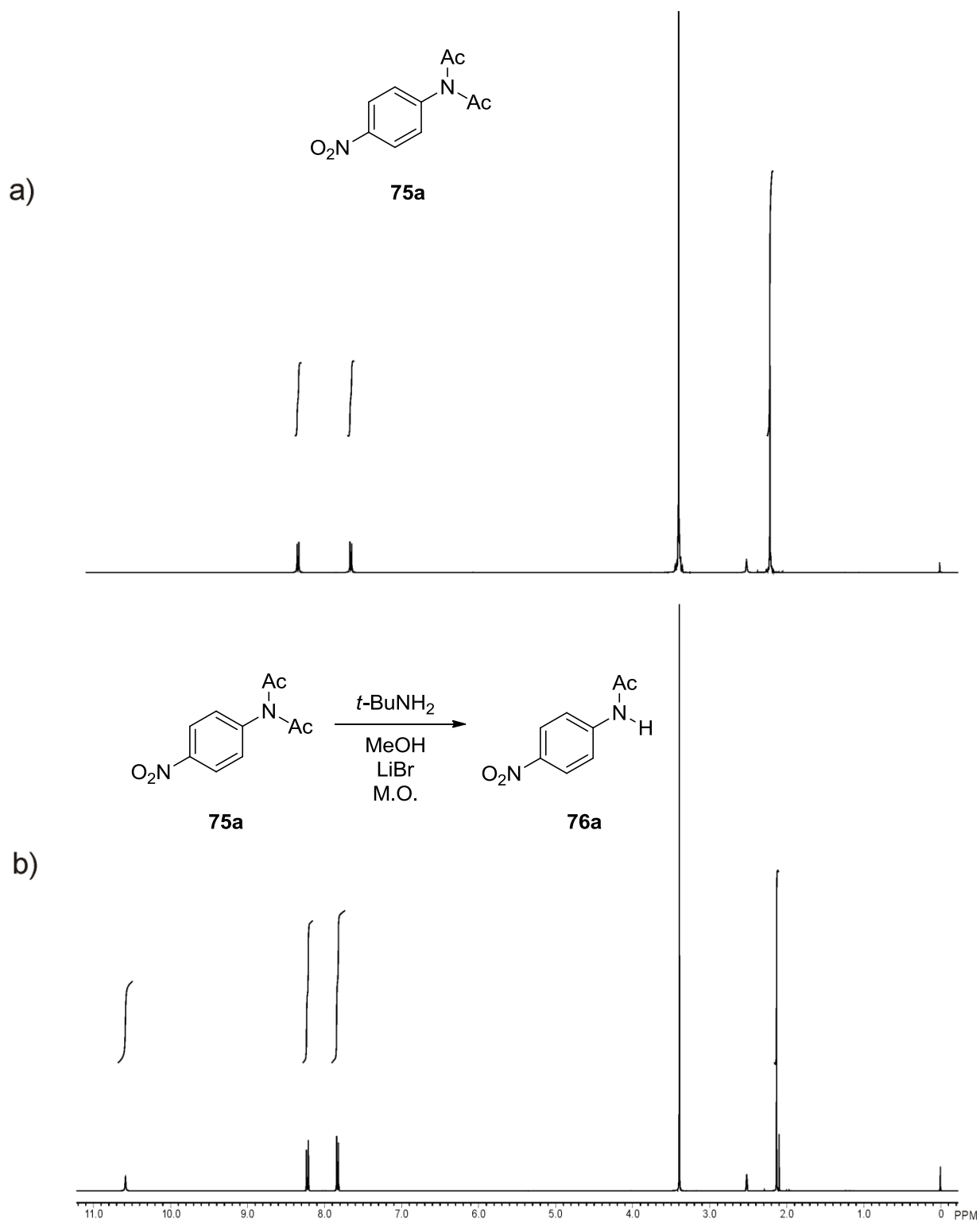
**Tabla 5.** Desprotección de los derivados *N,N*-diacetilados **75a-c** y **77** mediante *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O.

Entrada	Compuesto	Producto	Tiempo de irradiación (min)	Rendimiento (%)
1	 <b>75a</b>	 <b>76a</b>	1	75
2	 <b>75b</b>	 <b>76b</b>	1	79
3	 <b>75c</b>	 <b>76c</b>	1	82
4	 <b>77</b>	 <b>78</b>	2	81

Como se puede observar en la tabla 5, en los cuatro compuestos *N,N*-diacetilados se llevó a cabo la monodesprotección en tiempos de reacción similares. Es importante hacer notar que bajo las condiciones de reacción, la monodesprotección se ve favorecida debido a que una vez monodesprotegido el átomo de N, la *t*-BuNH<sub>2</sub> abstrae el protón del grupo –NH, generando un anión estable debido a que la carga se encuentra deslocalizada entre el anillo aromático y el grupo acetilo por efectos de resonancia, de tal forma que el ataque nucleofílico al carbono del carbonilo por parte del –OMe no se favorece. Es importante resaltar que no se observó efecto significativo en la remoción del grupo acetilo en presencia de un grupo electrodonador como el –OMe o electroatractor como el –NO<sub>2</sub> en posición *para* al anillo, ya que los tiempos de desprotección son muy cortos para **75a,b** (Tabla 5, entradas 1 y 2) y los rendimientos similares con respecto a la anilina no sustituida **75c**. Por otro lado, con la monodesprotección de la bencilamina **77** (Tabla 5, entrada 4) se evidencia que la metodología también resulta útil en la monodesprotección de aminas no aromáticas. El progreso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina hasta la transformación total del material de partida.

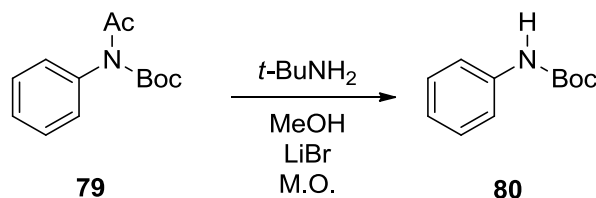
A manera de ejemplo en la figura 21 se muestra la comparación de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H en DMSO-*d*<sub>6</sub> de muestra auténtica para **75a** (Espectro a) y del crudo de reacción de desprotección de **75a** (Espectro b). En el espectro b se puede apreciar una señal en más de 10.00 ppm correspondiente al grupo NH y también una señal en 2.10 ppm correspondiente al metilo del grupo acetilo.





**Figura 21.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{DMSO-}d_6$ , trazo a) material de partida **75a**, trazo b) crudo de reacción de la desprotección de **75a** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  correspondiente a **76a**.

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, es por eso que después de analizar que el grupo acetilo se remueve más fácilmente que los grupos carbamato (Tablas 2 y 4, entradas 1-4) se tuvo especial interés en la posible selectividad en la remoción de ambos grupos funcionales, por lo que la anilina **79** se sometió a condiciones de desprotección (Esquema 23) encontrándose que luego de 30 minutos el grupo acetilo se había removido selectivamente en un 81%, obteniéndose a la anilina *N*-Boc protegida **80**.



**Esquema 23.** Remoción selectiva del grupo acetilo ante el carbamato de *terc*-butilo.

## 6. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en esta tesis se comprobó y generalizó el uso de *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O. como un método eficiente para la remoción de distintos grupos protectores carbamato, que incluyen el de metilo, etilo, bencilo y *terc*-butilo, y además el grupo acetamida en diferentes tipos de aminas como indoles, oxindoles, anilinas y bencilamina.

Dos aspectos importantes en el desarrollo de este método son: la mayor velocidad en la remoción del grupo acetilo en comparación con los grupos alcóxicarbonilo y la selectividad en la monodesprotección de anilinas y de la bencilamina *N,N*-diacetiladas. Se encontró que en las anilinas diacetiladas **75a,b** los sustituyentes en el anillo aromático -NO<sub>2</sub> y -OMe no muestran efecto significativo en la monodesprotección.

Adicionalmente, este método tiene la ventaja en: ser eficiente para la alcoholisis de ésteres, como se pudo observar en la desprotección de **52** y **63**; el bajo costo de los reactantes; el que en la mayoría de los casos las reacciones son limpias.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1. Generalidades

La purificación de los compuestos se hizo por cromatografía en columna rápida (flash) utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica en capa fina (CCF) se hizo usando placas de aluminio con sílica gel 60 F<sub>254</sub> (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm). Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro VARIAN VNMRS 400 a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl<sub>3</sub> y DMSO-*d*<sub>6</sub> como disolventes.

Para las reacciones que se llevaron a cabo con radiación de microondas se utilizó un horno de microondas de tipo multimodo *MARS 5* (Microwave Accelerated Reaction System) CEM Corporation, el cual cuenta con un magnetrón con frecuencia de 2450 MHz y una potencia de hasta 1200 Watts ± 15%, así como con una sonda sensora de presión (ESP-1500 Plus Pressure Control System) y un sensor de temperatura (RTP-300 Plus Temperature Control System).<sup>5</sup>

Las reacciones de desprotección se llevaron a cabo a una temperatura controlada de 60 °C para los distintos compuestos que se desprotegieron, excepto para el indol *N*-Boc que fue de 90 °C, a una presión de 100 PSI y con una potencia de 300 Watts ± 15%.

## 7.2. Método general para las reacciones de desprotección

A una solución del compuesto *N*-protegido apropiado (1.43 mmol) en MeOH (5 mL), se adicionó LiBr (3 equivalentes) y *t*-BuNH<sub>2</sub> (30 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó con radiación de microondas el tiempo necesario hasta la completa desaparición del material de partida, según lo observado a través de cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se enfrió durante 5 minutos a temperatura ambiente dentro del horno de microondas. Posteriormente, el MeOH y la *t*-BuNH<sub>2</sub> se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con AcOEt (50 mL). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (2 x 20 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró a vacío para dar el correspondiente compuesto desprotegido.

En algunos casos fue necesario pasar el crudo de reacción por columna cromatográfica para obtener el compuesto desprotegido puro, empleando como eluyente una mezcla de hexano-acetato de etilo con las siguientes polaridades: 3:1 para el crudo de reacción de la desprotección de **63**, 2:1 para la desprotección de **60a**, **65** y **75a** y en algunos casos se obtuvo al compuesto desprotegido mediante filtración y lavados con AcOEt como en la desprotección de **66** y **75b**.

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

## 8. REFERENCIAS

1. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. en: *Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición; John Wiley and Sons: New York, **2007**.
2. Suárez-Castillo, O. R.; Montiel-Ortega, L. A.; Meléndez-Rodríguez, M.; Sánchez-Zavala, M. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 17.
3. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225.
4. Hayes, B. L. en: *Microwave Synthesis. Chemistry at the Speed of Light*. 1 ed., Ed., CEM publishing, U. S. A. **2002**.
5. Willis, R. C. *Chem. Soc.*, **2004**, 47.
6. a) CEM Corporation. Innovators in Microwave Technology. *MARS 5 Microwave Accelerated Reaction System (Operation Manual)*, **1999**, 1. b) CEM Corporation. Innovators in Microwave Technology. *HP-500, XP-1500 Plus & OMNI Vessel Accessory Sets & Autovent Options (Instructions for use)*.
7. Disponible en: <http://cem.com/content667.html>
8. Deshpande, H. V.; Bedekar, V. A.; Gajare, S. A.; Shaikh, S. N. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 385.
9. Ravindranath, N.; Ramesh, C.; Ravinder, R. M.; Das, B. *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, *345*, 1207.
10. Wensbo, D.; Apelqvist, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1471.
11. Bose, S. D.; Lakshminarayana, V. *Synthesis*, **1999**, *1*, 66.
12. Bose, S. D.; Kiran, K. K.; Narsimha, R. A. V. *Synthetic Commun.*, **2003**, *33*, 445.
13. Shieh, C. W.; Xue, S.; McKenna, J.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5645.
14. Nayely Trejo Carbajal. *Tesis de Licenciatura*, Área Académica de Química, UAEH, **2011**.
15. Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 743.

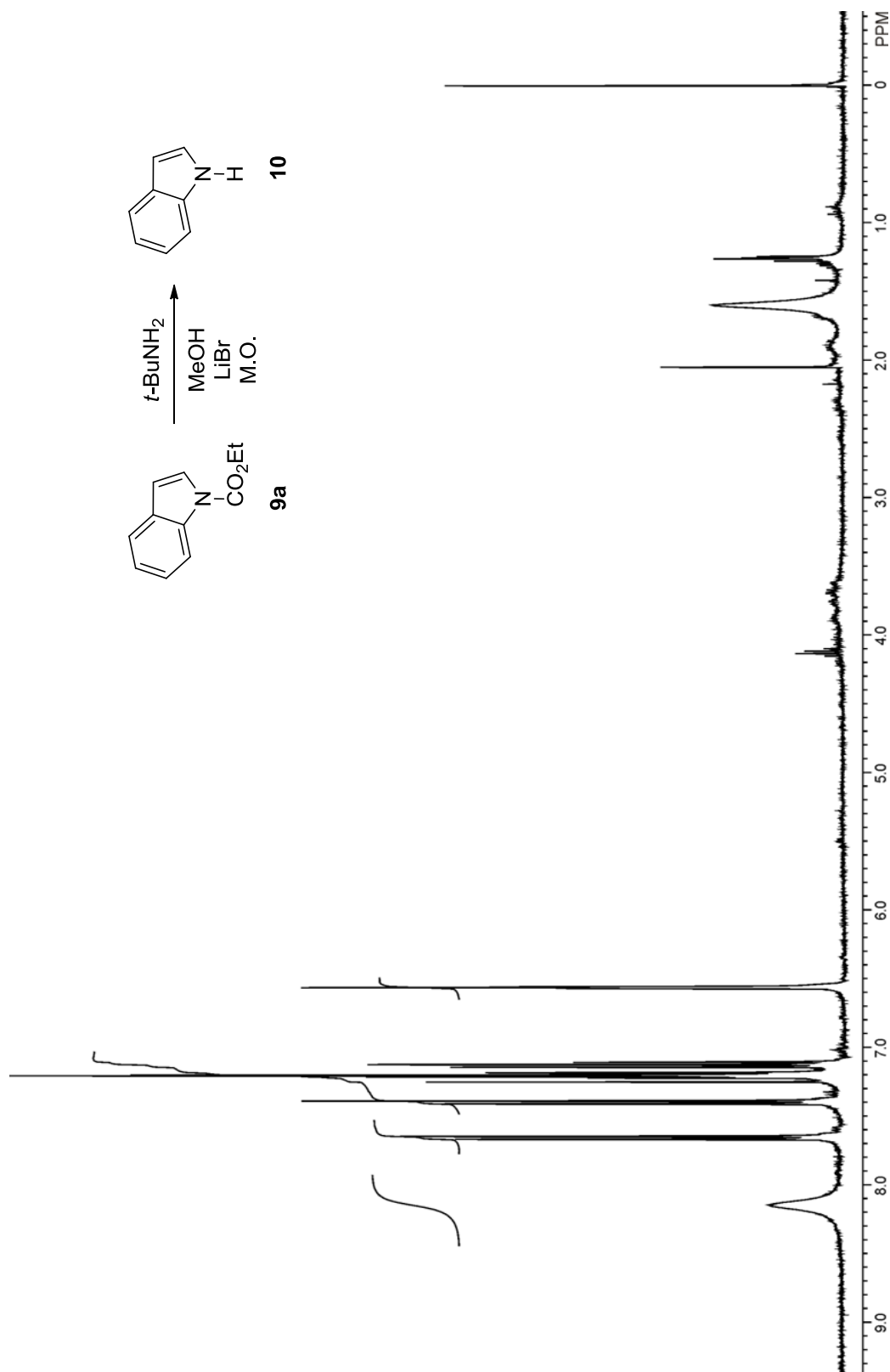
16. Ravinder, K.; Vijender, R. A.; Chinni, M. K.; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Synthetic Commun.*, **2007**, 37, 281.
17. El K., S.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 8575.
18. Bandgar, B. P.; Uppalla, L. S.; Sagar, A. D.; Sadavarte, V. S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 1163.
19. Rajabi, F.; Saidi, M. R. *Synthetic Commun.*, **2005**, 35, 483.
20. Grehn, L.; Gunnarsson, K.; Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1317.
21. Siro, J. G.; Martín, J.; García-Navío, J. L.; Remuiñan, M. J.; Vaquero, J. J. *Synlett*, **1998**, 147.
22. Ge, Y.; Hu, L. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4585.
23. Williams, A. L.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1071.
24. Choy, J.; Jaime-Figueroa, S.; Jiang, L.; Wagner, P. *Synthetic Commun.*, **2008**, 38, 3840.
25. Coudert, G.; Jacquemard, U.; Bénéteau, V.; Lefoix, M.; Routier, S.; Mérour, J. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 10039.
26. Ragnarsson, U.; Grehn, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 4, 296.
27. Ayyangar, N.; Srinivasan, K. *NCL Communication*, **1984**, 62, 1292.
28. Taguchi, T.; Takayama, K.; Isobe, M.; Harano, K. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 5, 365.
29. Luis Enrique Castelán Duarte. *Tesis de Licenciatura*, Centro de Investigaciones Químicas, UAEH, **2004**.
30. Suárez-Castillo, O. R.; Contreras-Martínez, Y. M. A.; Beiza-Granados L.; Meléndez-Rodríguez, M.; Villagómez-Ibarra, J. R.; Torres-Valencia, J. M.; Morales-Ríos, M. S.; Joshep-Nathan, P. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 8809.
31. Liotta, D.; Sunay, U.; Santiesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2605.
32. Parish, E.; Miles, H. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1223.
33. Wade, JR. L. G. en: *Química Orgánica*, quinta edición; Pearson Prentice Hall, Madrid, España, **2004**.

## 9. APÉNDICE

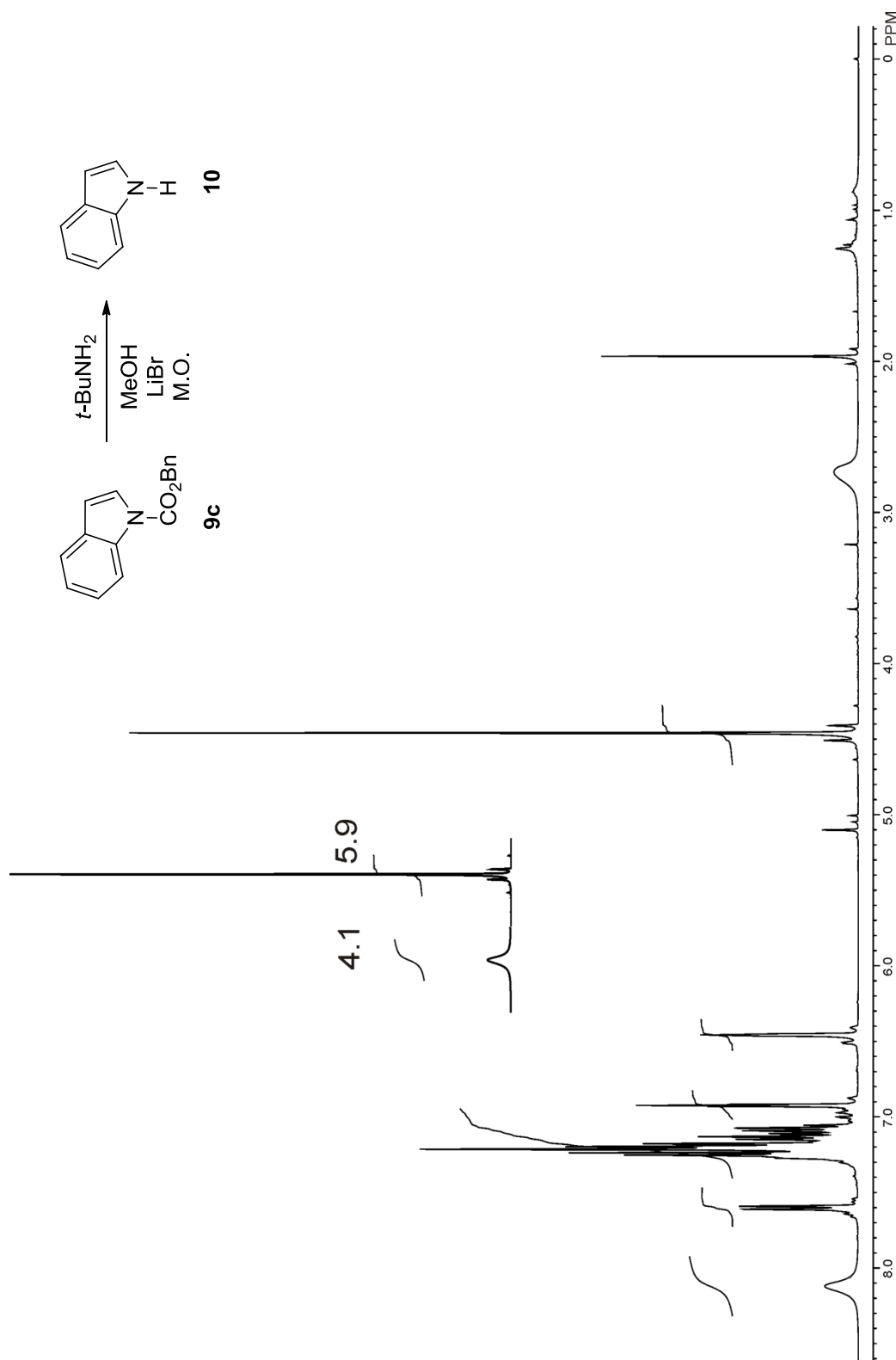
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los crudos de reacción de los distintos sustratos nitrogenados.

En el espectro donde se indica, los números sobre las integrales corresponden a la proporción de producto y material de partida.

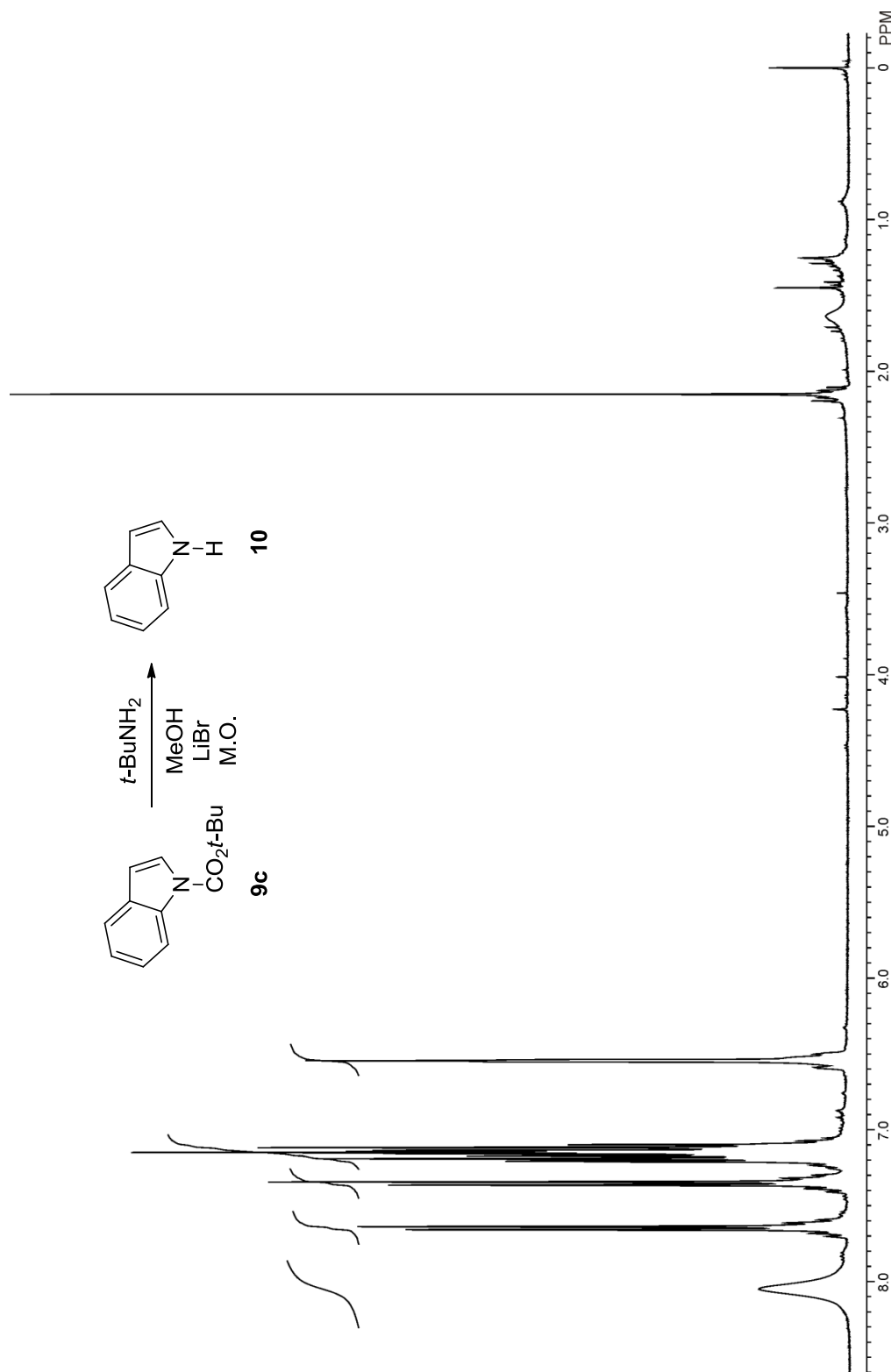




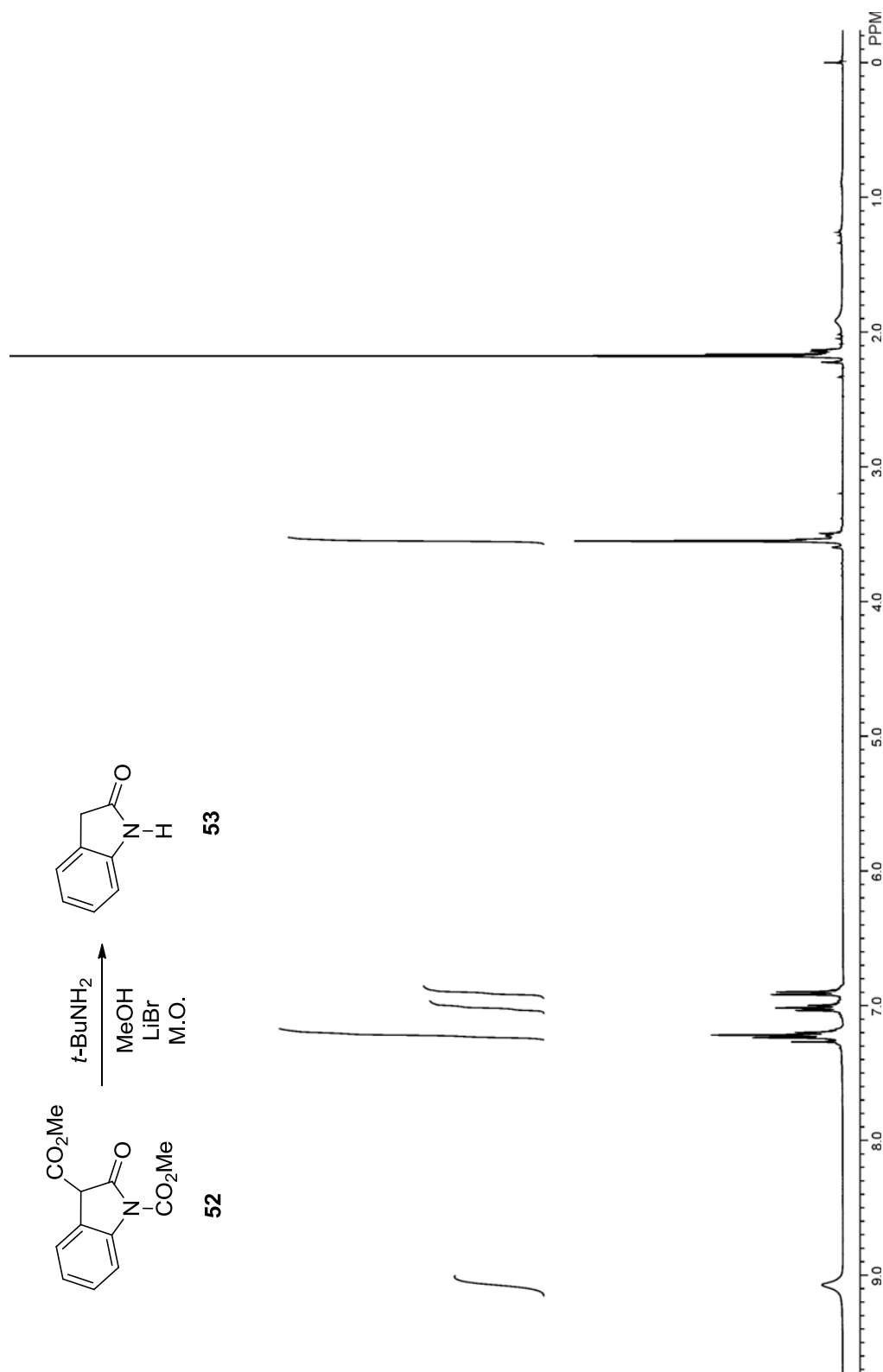
**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **9a** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 2, entrada 1).



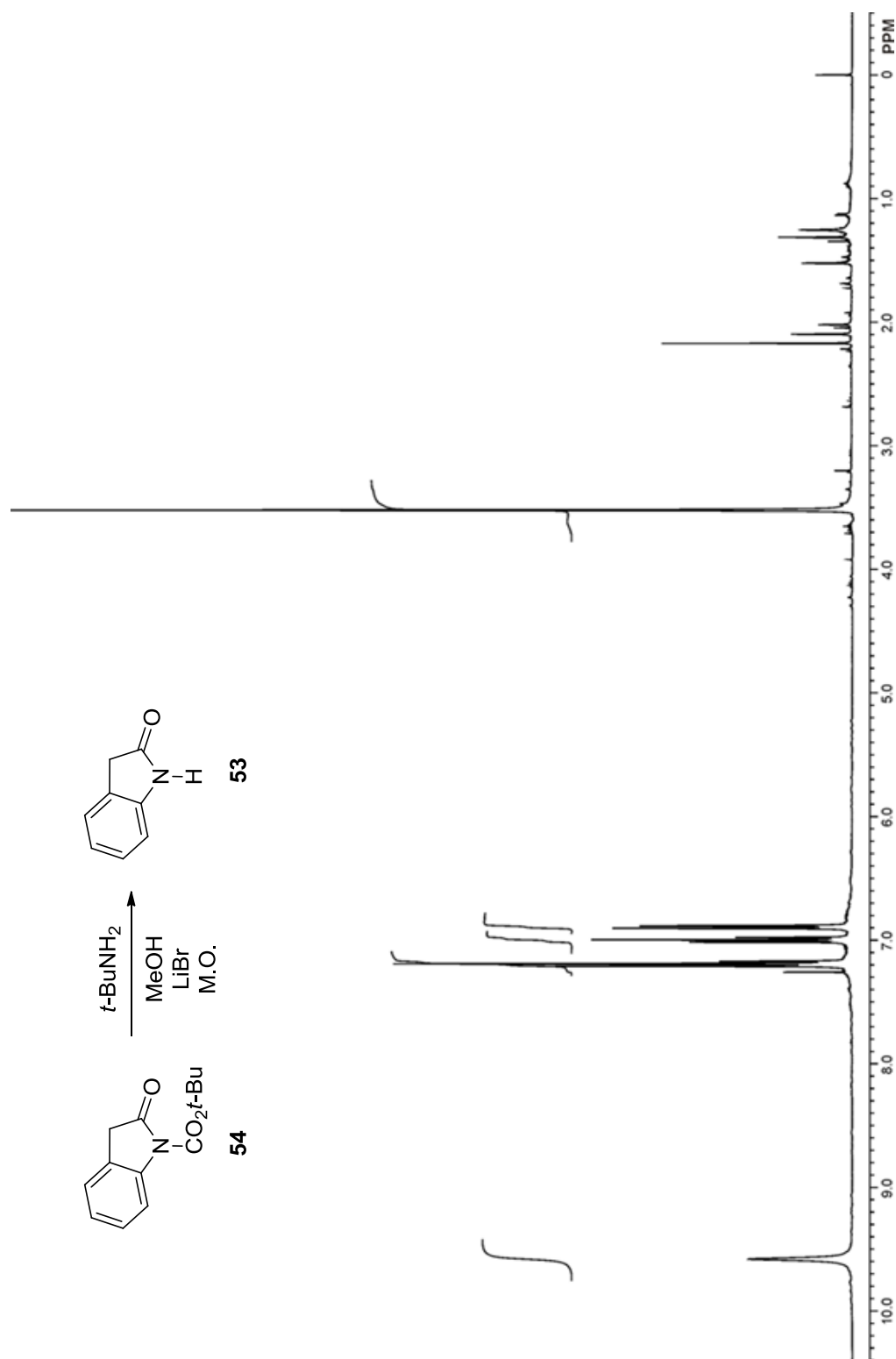
**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **9b** con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 2, entrada 2).



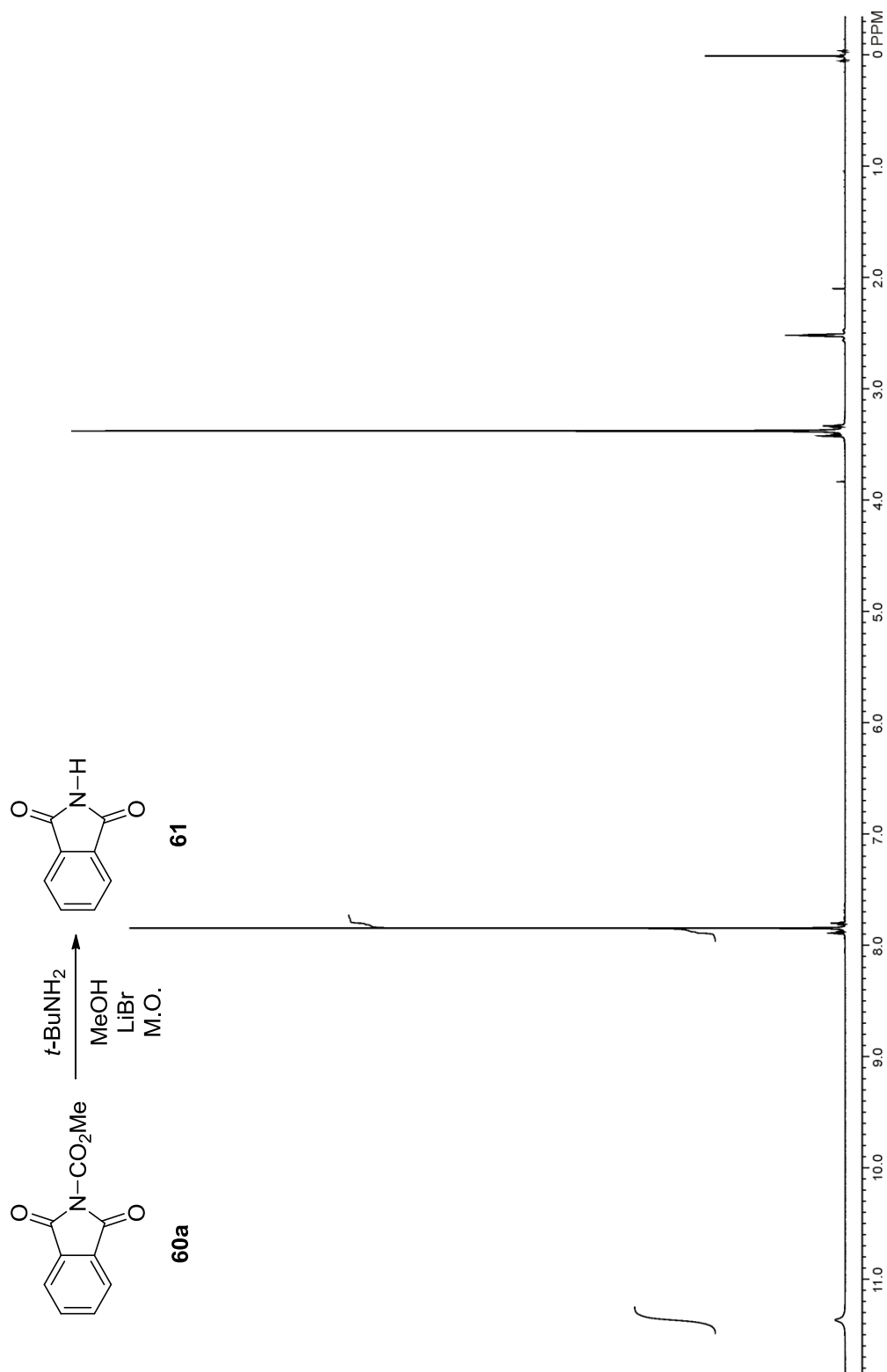
**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **9c** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 2, entrada 3).



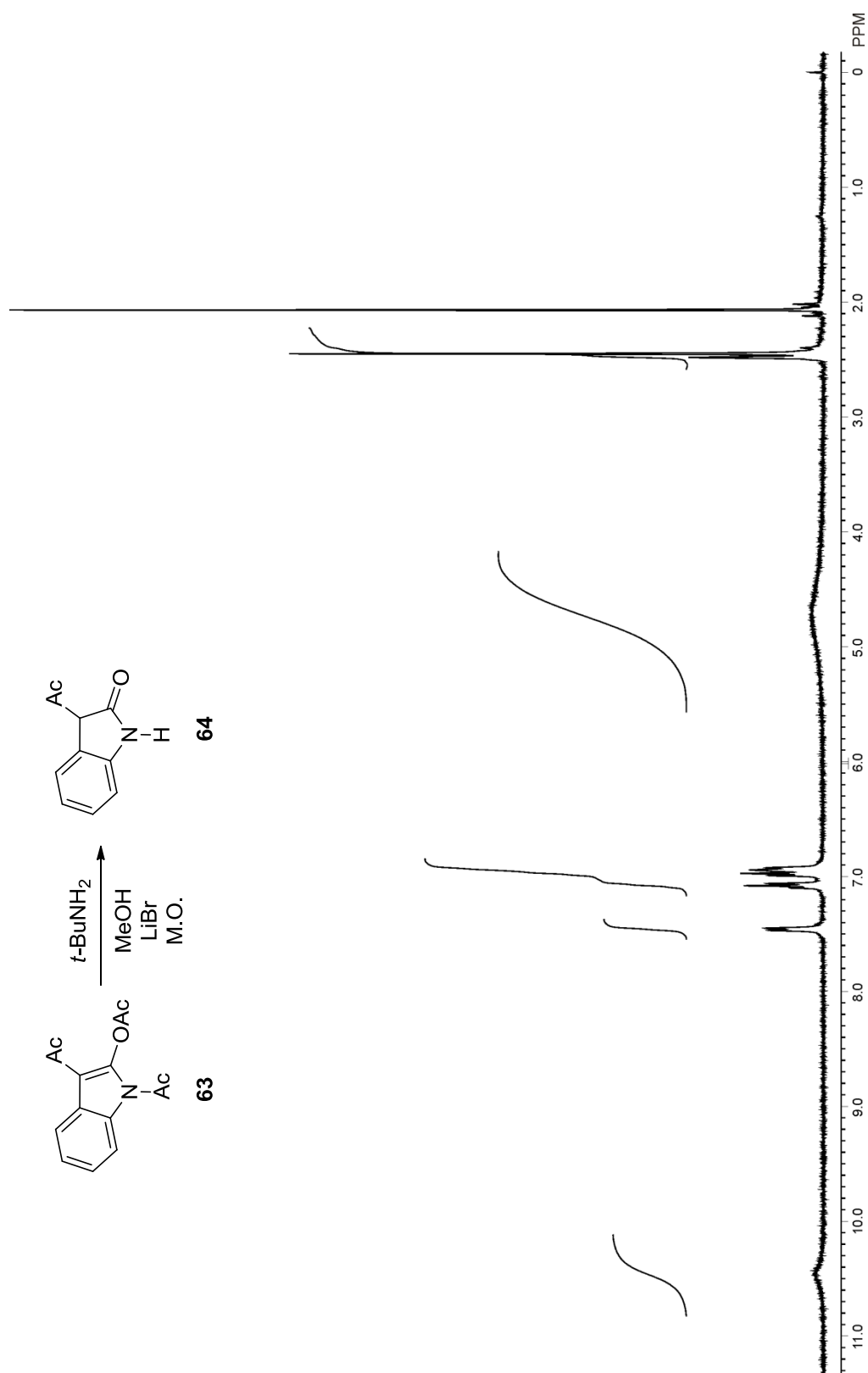
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **52** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 3, entrada 1).



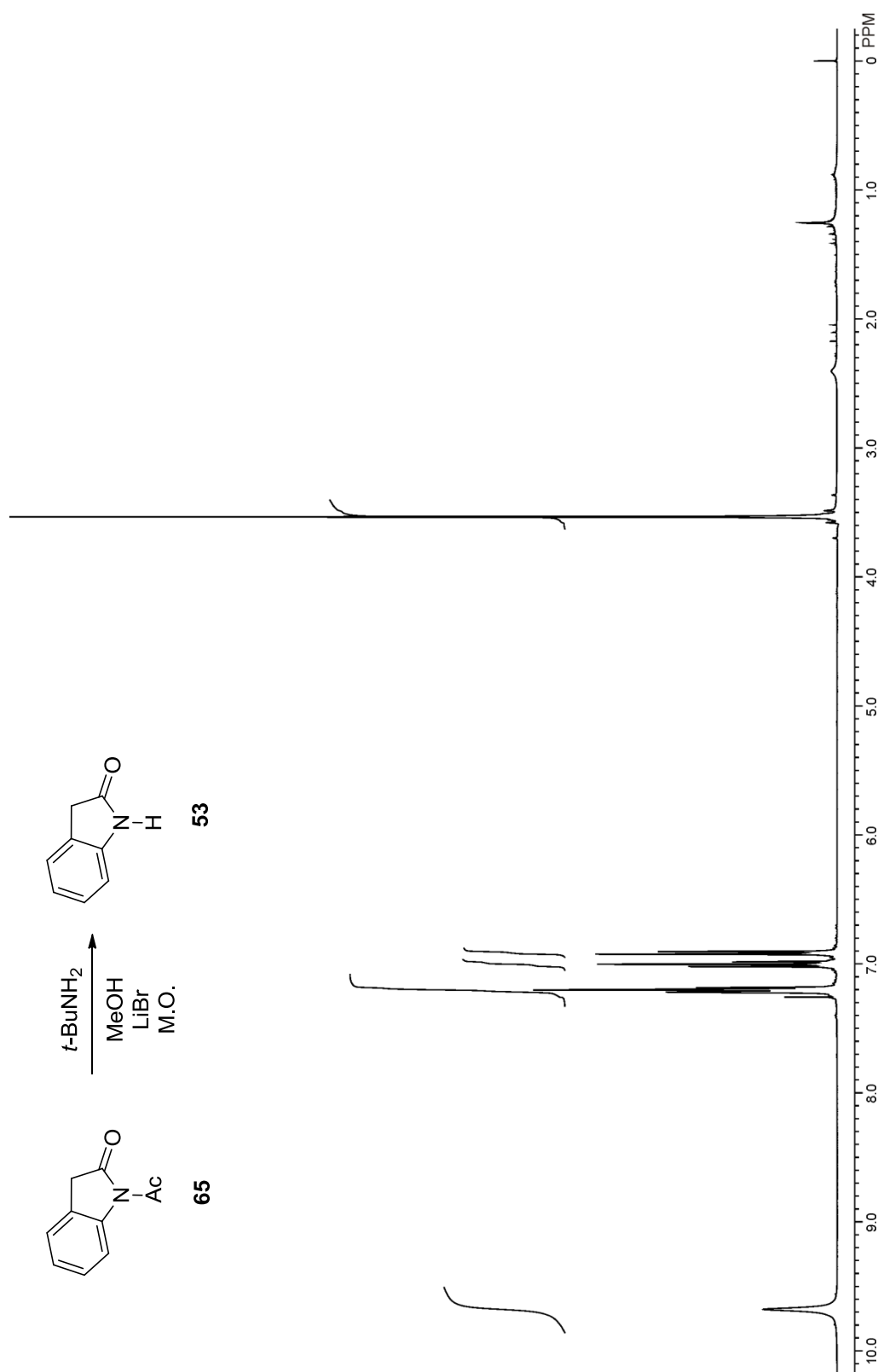
**Figura 26.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **54** con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 3, entrada 2).



**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **60a** con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. en  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.

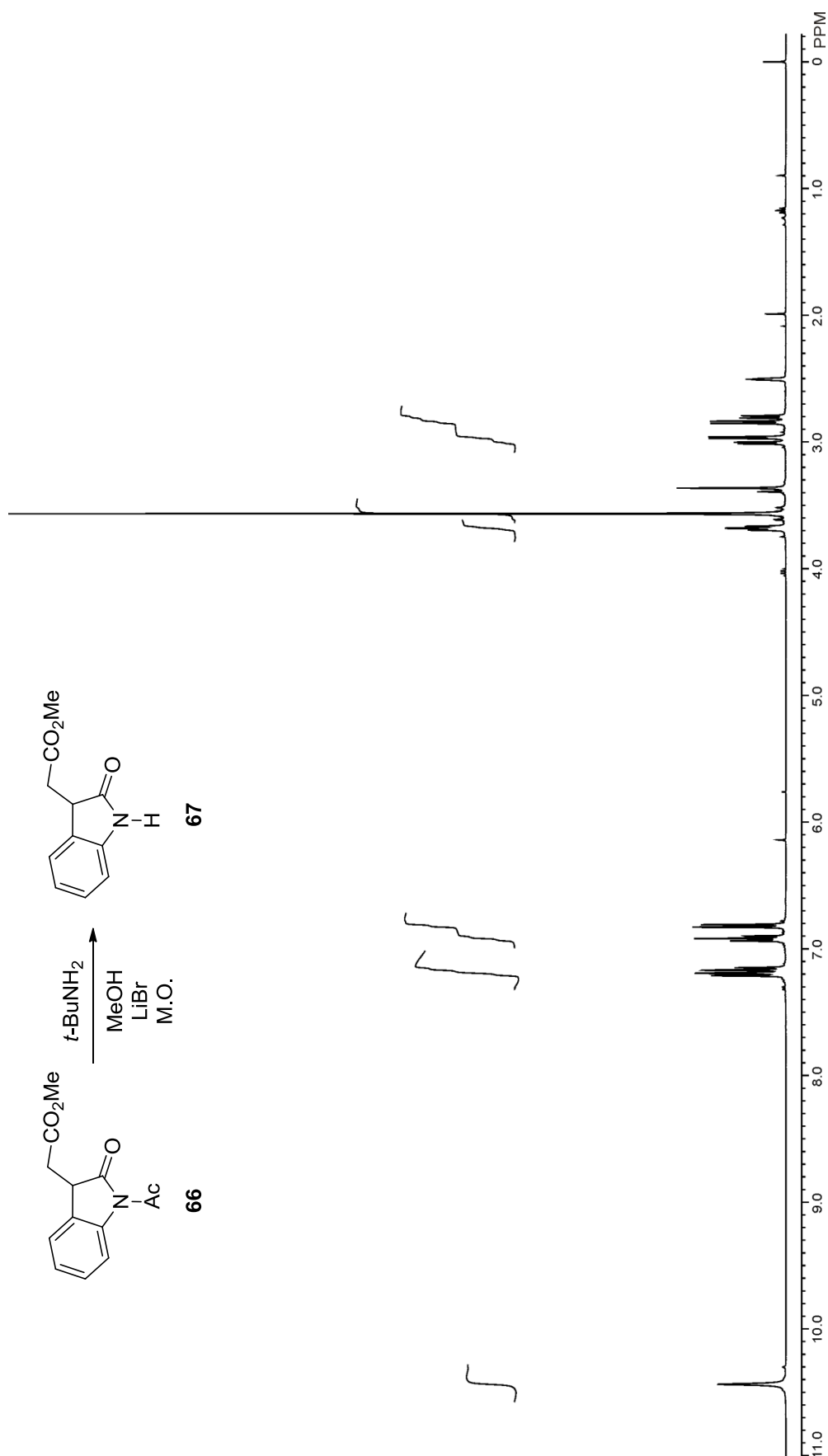


**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **63** (pasado por columna) con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz (Tabla 4, entrada 1).

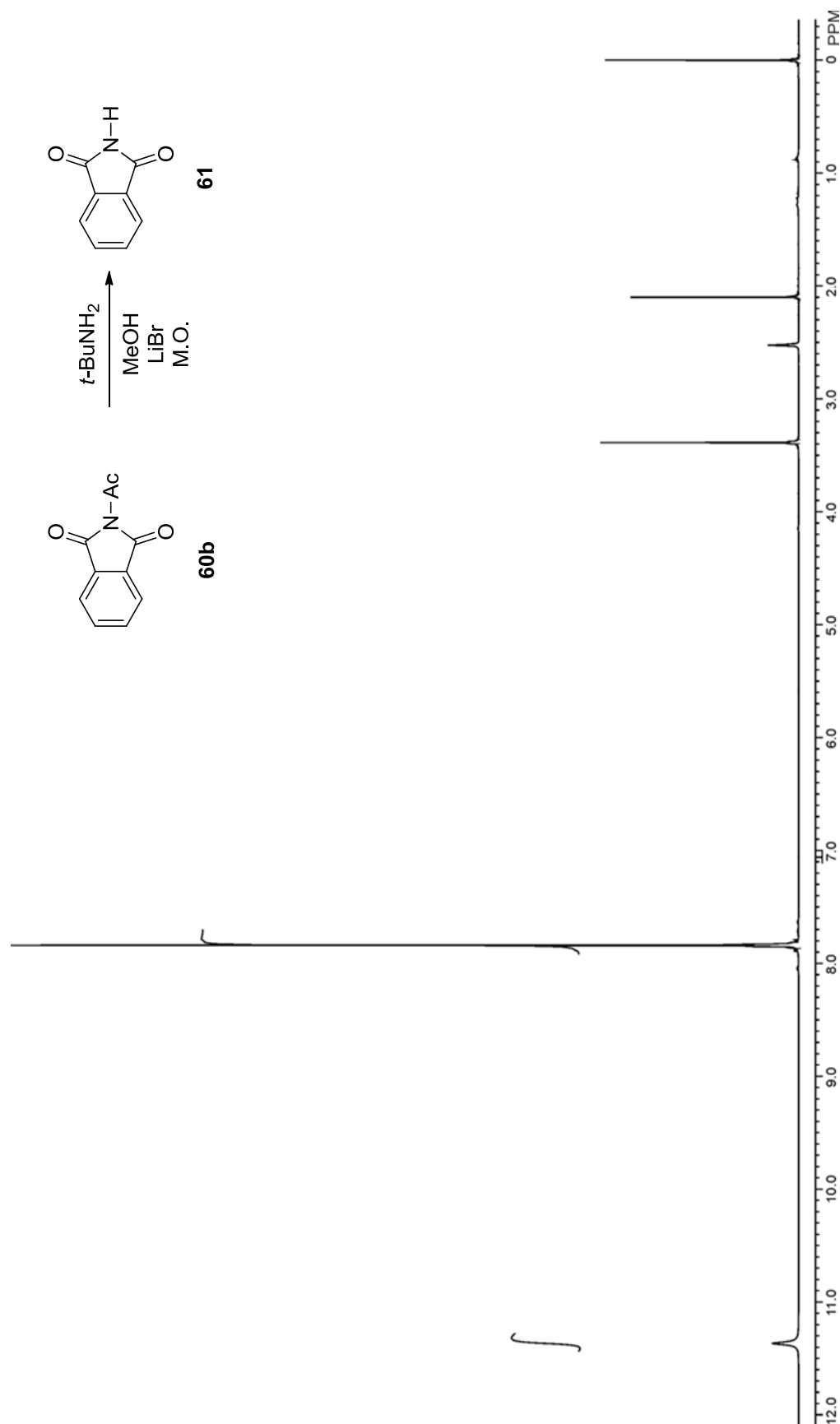


**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **65** (pasado por columna) con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 4, entrada 2).

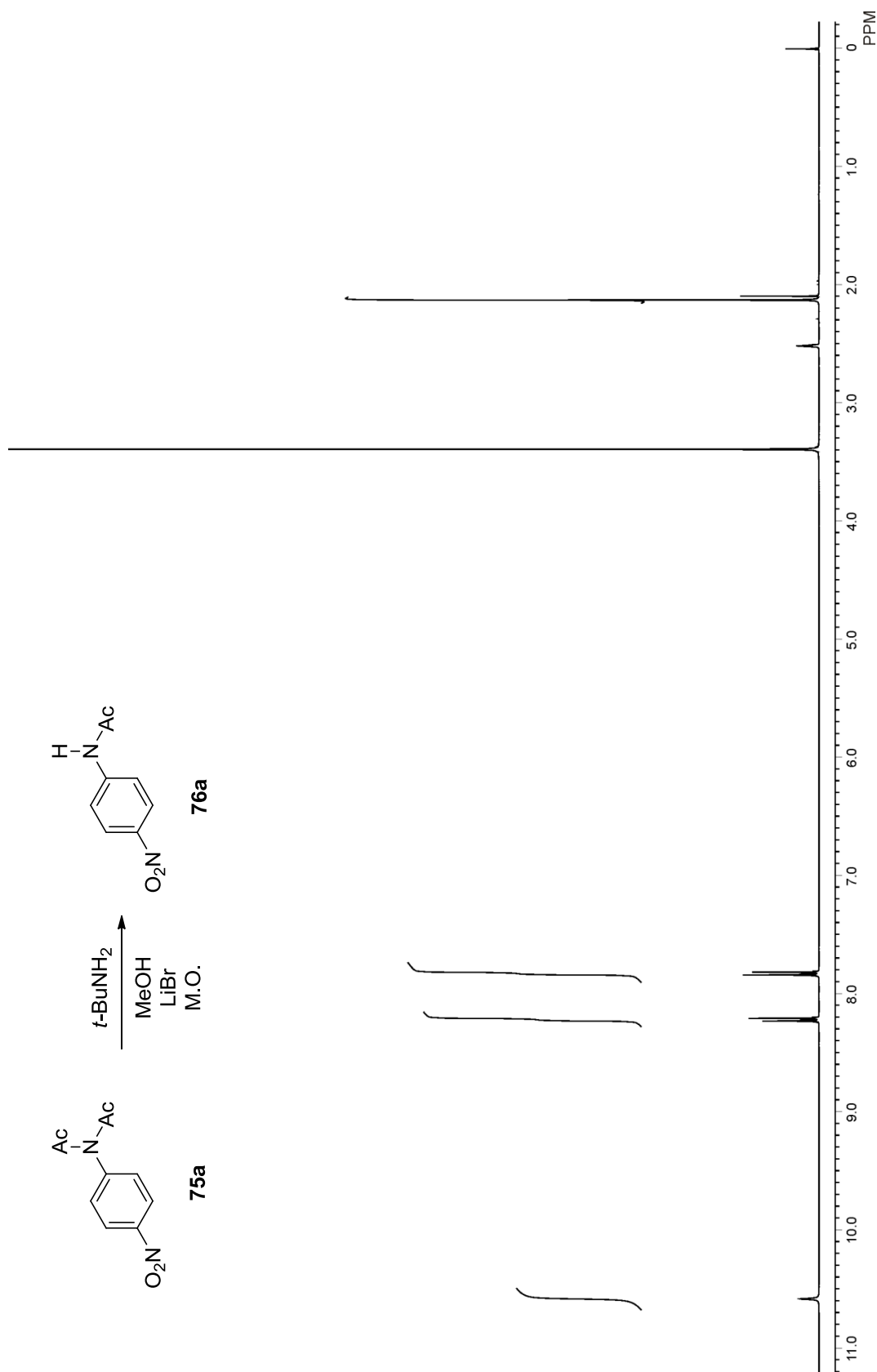




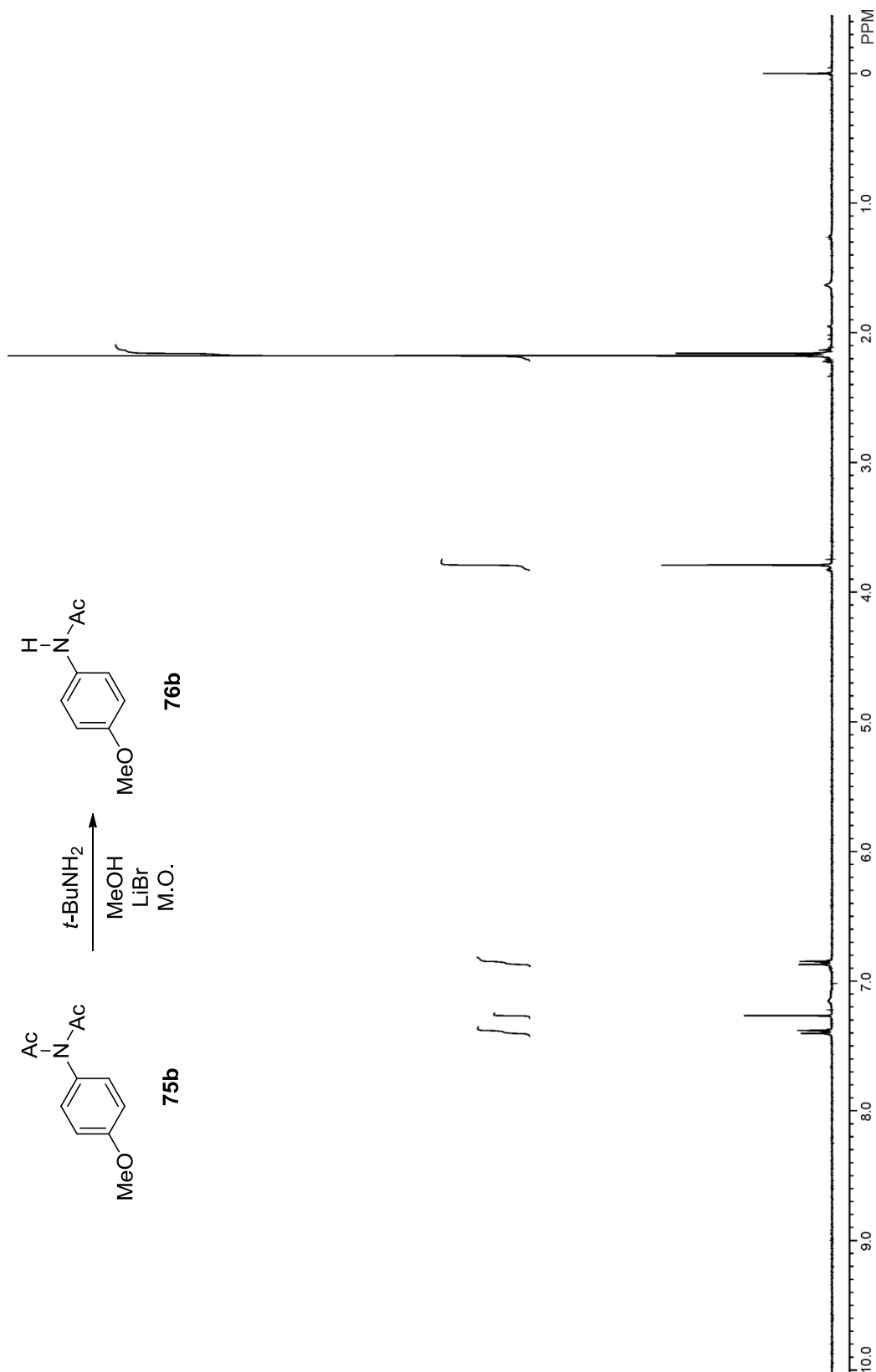
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **66** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz (Tabla 4, entrada 3).



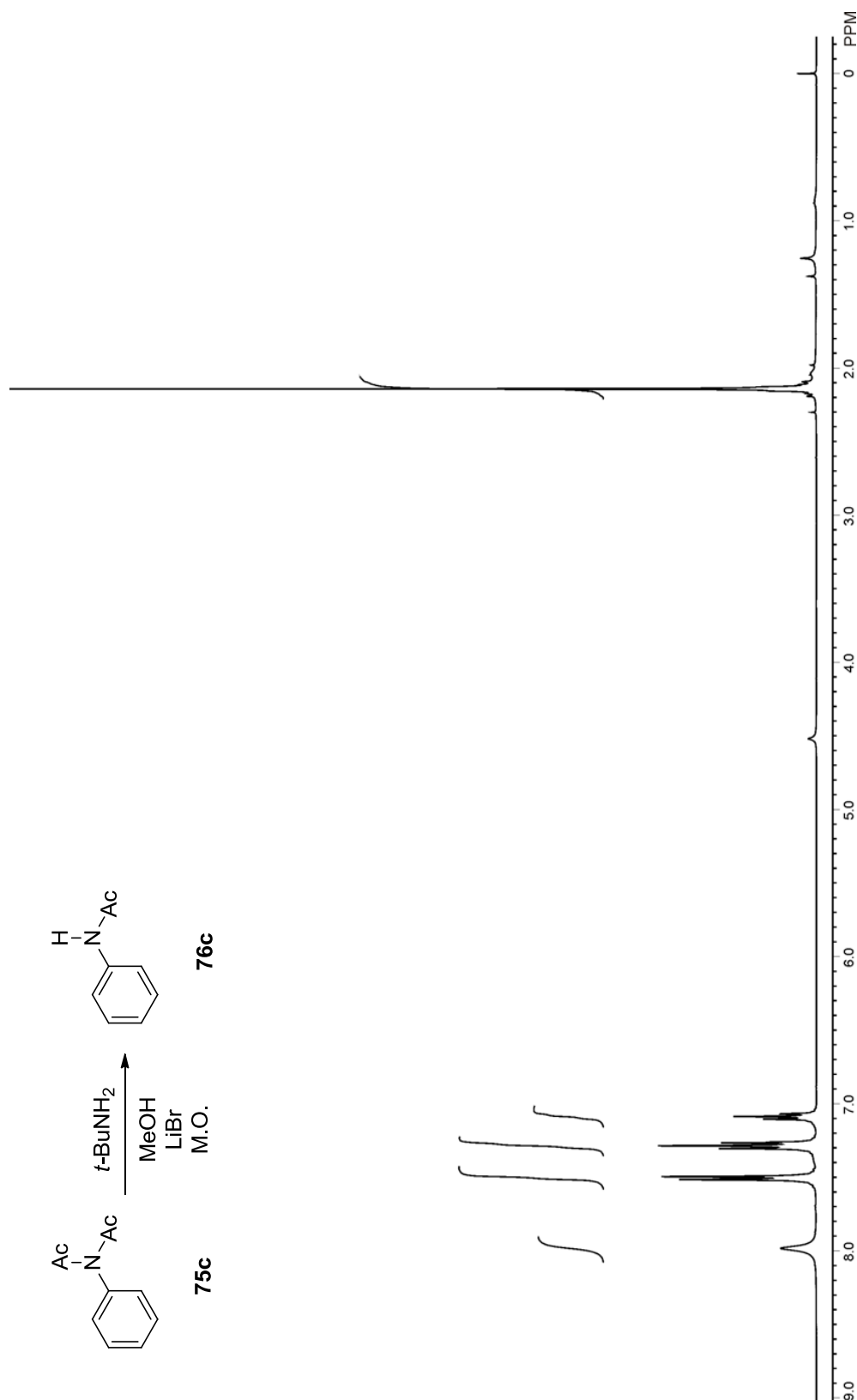
**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **60b** con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. en DMSO- $d_6$  a 400 MHz (Tabla 4, entrada 4).



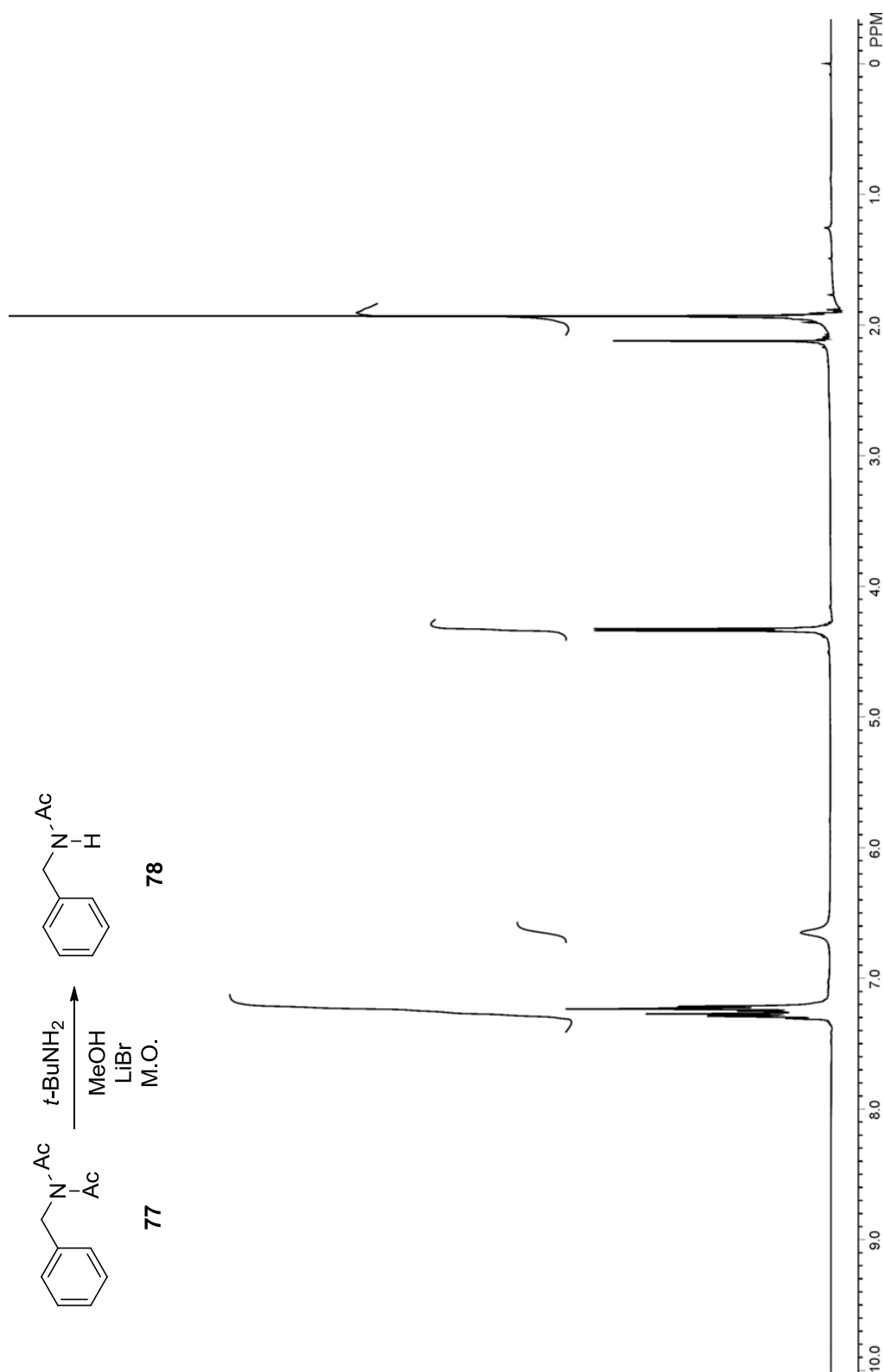
**Figura 32.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H del crudo de la reacción de desprotección de **75a** (pasado por columna) con *t*-BuNH<sub>2</sub>/MeOH/LiBr/M.O. en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 400 MHz (Tabla 5, entrada 1).



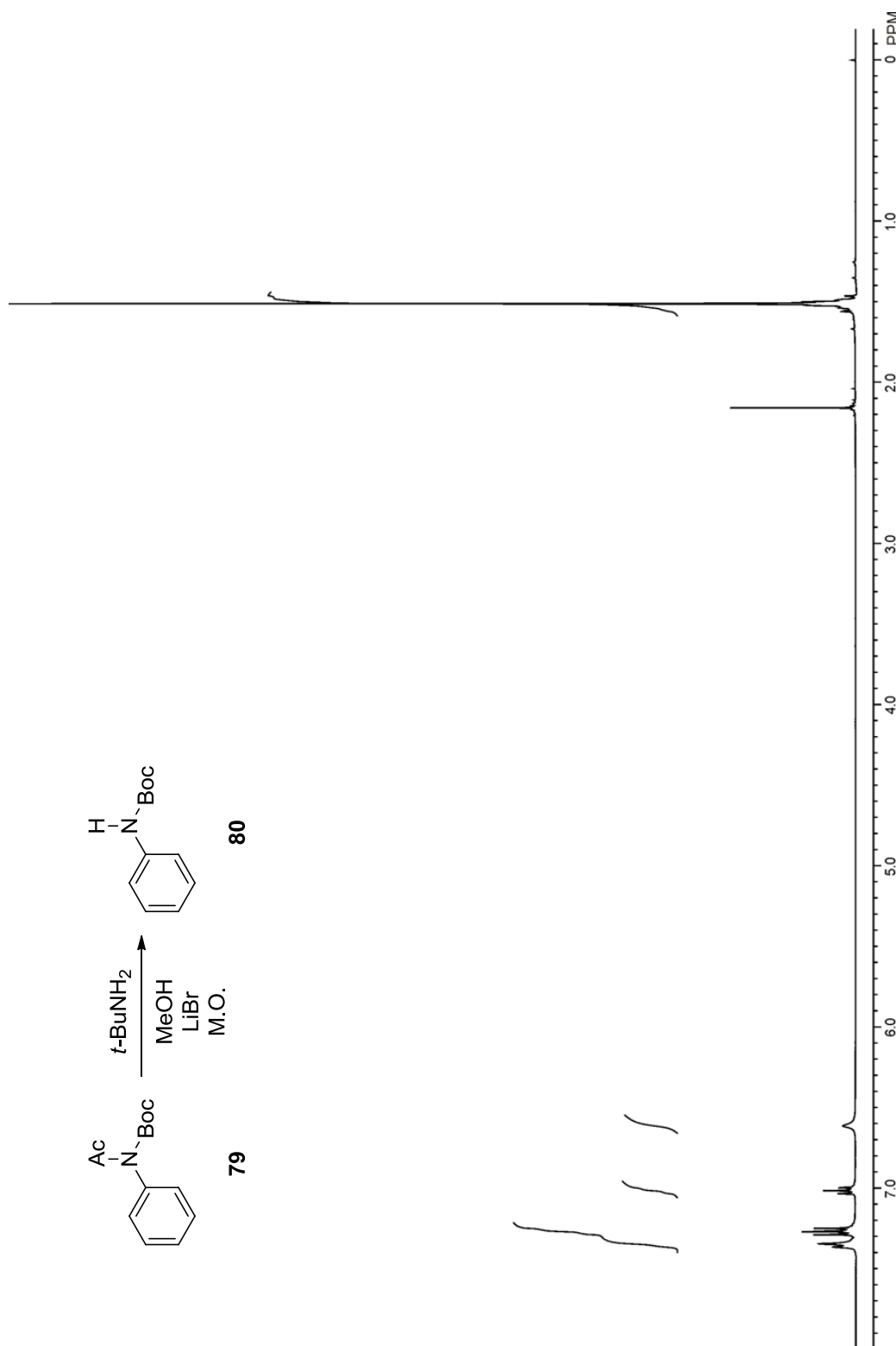
**Figura 33.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **75b** con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. n DMSO- $d_6$  a 400 MHz (Tabla 5, entrada 2).



**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **75c** con  $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/LiBr/M.O. en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 5, entrada 3).



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **77** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz (Tabla 5, entrada 4).



**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de la reacción de desprotección de **79** con  $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}/\text{M.O.}$  en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.