



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

ESTUDIO DE LA REACTIVIDAD DEL SISTEMA
 $t\text{-BuNH}_2$ /DISOLVENTE/ÁCIDO DE LEWIS Y RADIACIÓN
DE MICROONDAS EN LA HIDRÓLISIS DE ÉSTERES,
REMOCIÓN DE GRUPOS CARBAMATO,
TRANSESTERIFICACIÓN Y OBTENCIÓN DE BIODIESEL.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
DOCTOR EN QUÍMICA

P R E S E N T A:

NAYELY TREJO CARBAJAL

ASESOR:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería
Institute of Basic Sciences and Engineering
Dirección
 Dean

ICBI-AAQ/555/2016

M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO
 DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
 P R E S E N T E

Por este conducto le comunico que el Comité Revisor asignado a la alumna Nayely Trejo Carbajal del Doctorado en Química, con número de cuenta 164699, que presenta el manuscrito de tesis titulado “Estudio de la Reactividad del Sistema t-BuNH₂/Disolvente/Ácido de Lewis y Radiación de Microondas en la Hidrólisis de Ésteres, Remoción de Grupos Carbamato, Transesterificación y Obtención de Biodiesel”, después de revisar el trabajo antes referido, ha decidido autorizar la impresión del mismo hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación se registran las firmas de conformidad de los integrantes del Comité Revisor.

PRESIDENTE	Dra. Rosa Ángeles Vázquez García
SECRETARIO	Dr. Luis Enrique Castelán Duarte
VOCAL	Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo
SUPLENTE	Dra. Maricruz Sánchez Zavala

Sin otro particular, reitero a Usted la seguridad de mi atenta consideración.

ATENTAMENTE

“Amor, Orden y Progreso”

Mineral de la Reforma, Hgo. a 5 de mes de febrero de 2016



Dr. Orlando Ávila Pozos
 Director del ICBI



Ciudad del Conocimiento
 Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5
 Colonia Carboneras
 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184
 Tel. +52 771 7172000 exts 2231, Fax 2109
 direccion_icbi@uaeh.edu.mx

www.uaeh.edu.mx

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. Fue dirigida por el 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 “Hidrólisis de ésteres y monohidrólisis de diésteres mediante el uso de $t\text{-BuNH}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{disolvente}/\text{ácido de Lewis}$ y radiación de microondas” (No. De referencia 183481).

Esta tesis se llevó a cabo con una beca otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) (No. de referencia 256658).

Esta tesis dio lugar a las siguientes participaciones en congreso

“Hidrólisis de ésteres y diésteres con $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{LiBr}$ ”, L. en Q. Nayely Trejo-Carbajal, Dr. Oscar R. Suárez-Castillo, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, presentado en el marco de la 8ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, que se llevó a cabo en Puebla, Puebla, del 20 al 23 de marzo de 2012.

“Hidrólisis de ésteres y diésteres con $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{LiBr}$ ”, L. en Q. Nayely Trejo-Carbajal, Dr. Oscar R. Suárez-Castillo, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, presentado en el marco de la Cátedra Nacional de Química “Dr. Mario Molina”, celebrada en las instalaciones del Centro de Vinculación Internacional y Desarrollo Educativo *CEVIDE* de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, en la ciudad de Pachuca de Soto, Hidalgo, del 9 al 11 de mayo de 2012.

“Estudio de la reactividad del sistema $t\text{-BuNH}_2/\text{LiBr}$ y radiación de microondas en la remoción de grupos carbamato”, L. en Q. Nayely Trejo-Carbajal, Dr. Oscar R. Suárez-Castillo, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, presentado en el marco de las actividades científicas del 48º Congreso Mexicano de Química y 32º Congreso Nacional de Educación Química, celebrados en Guanajuato, Gto., del 31 de agosto al 4 de septiembre de 2013.

“Hidrólisis de ésteres con $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$ y radiación de microondas”, L. en Q. Nayely Trejo-Carbajal, Dr. Oscar R. Suárez-Castillo, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, presentado en el marco de las actividades científicas de la 10ª Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica, celebrados del 5 al 9 de mayo de 2014, en las instalaciones de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el centro histórico de San Luis Potosí.

“Conferencia: Hidrólisis y transesterificación de ésteres utilizando $t\text{-BuNH}_2$ /ácido de Lewis/MeOH/H₂O para la obtención de biodiesel”, L. en Q. Nayely Trejo-Carbajal, presentado en el Auditorio del Área Académica de Ciencias de la Tierra y Materiales de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo en la ciudad de Pachuca de Soto, Hidalgo, el día 10 de octubre de 2014.

“Transesterificación de ésteres mediante el sistema $t\text{-BuNH}_2$ /MeOH/ácido de Lewis/radiación de microondas y su aplicación en la obtención de biodiesel”, L. en Q. Nayely Trejo-Carbajal, L. en Q. Uriel Maldonado-Ortega, Dr. Oscar R. Suárez-Castillo, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, presentado en el marco de las actividades científicas del 50º Congreso Mexicano de Química y 34º Congreso Nacional de Educación Química, celebrados en Querétaro, Qro., del 7 al 10 de octubre de 2015.

DEDICATORIAS

La presente tesis la dedico a Dios por la oportunidad que me ha dado de lograr una meta más en mi vida.

A mis padres Naty y Fonsho porque me enseñaron a perseverar y no rendirme ni en las peores dificultades.

A mis hermanos Eliel y Yuli porque son uno de mis tantos motivos para seguir adelante. A mi pequeña Ivette Nahomi por inyectarnos energía a todos, te amo.

De manera especial te dedico este logro a ti mamá Ana porque eres ejemplo de fortaleza, de amor y comprensión. También a papá Chano porque sé que desde el cielo siempre me ha cuidado.

A la memoria de mi primer profesora que hace muchos años creyera en mí y me enseñara a escribir y a leer con mucha paciencia, a mi madrina Venedictina Chávez Rangel.

Ah sí casi se me olvidaba, a quien en estos momentos llena de amor mi vida y hace que cada día sea maravilloso, a mi esposo Edgar, te amo y este logro es de ambos porque ahora somos uno sólo.

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad y apoyo, no sólo en la realización de mi tesis, sino también a lo largo de mi vida, pero primero que nada:

Gracias Dios por escucharme siempre, por guiarme por el buen camino, por darme fuerzas para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaron, más aún me enseñaste a enfrentarlos sin perder nunca la dignidad pero sobre todo la calma.

De todo corazón te agradezco inmensamente a ti mi amor, gracias Edgarcin por todo tu apoyo por siempre estar para mí, por cuidarme, por tenerme mucha paciencia y darme ánimos para seguir adelante.

De igual manera agradezco a toda mi familia: gracias mami y gracias papi por creer en mí, por el ejemplo que me han dado de sacrificio y enseñarme a valorar lo que tengo, gracias por su apoyo y por sus oraciones de cada noche que sin duda hacen de mí una mejor persona. A mis hermanos, Yuleni y Eliel porque a pesar de las peleas siempre estaremos el uno para el otro y los quiero mucho ☺, a mamá Ana, a mis tías y a mi tío por sus palabras de aliento y buenos deseos, a mis primos sobre todo a Jair y Harori por hacerme compañía y por compartir momentos tan preciados conmigo. A mi cuñada Liliana por sus consejos y por compartirnos tiempo con mi sobrinita Ivette. A la familia de mi esposo, sobre todo a mis suegros (Miguel y Yolanda) por confiarme a su hijo y haber hecho de él un gran hombre.

Gracias Clau, Eve, Beto, Erick y Jazmin por todos los buenos y no tan buenos momentos que compartimos en el laboratorio durante muchos años, (tantos años que Beto hasta creía que yo era parte del inventario del labo) pero sobre todo por su amistad y que pese a mi mal genio y mi voz envidiable no huyeron de mí, gracias porque con ustedes ahí cada día fue aún mejor sobre todo cuando hacíamos nuestros propios experimentos secretos....

A todos los demás compañeros del laboratorio, Eric, Uriel; George, Jazheel, Emma y Súe, porque de ustedes también aprendemos. A los compañeros de otros laboratorios y que nos visitan de vez en cuando, Lore y Adriana. También a los compañeros y amigos que están en otras universidades pero que me apoyaron con referencias, sobre todo a John y Pio.

Gracias a los miembros del jurado por sus aportaciones para mejorar este trabajo, Dra. Rosa Ángeles, Dra. Maricruz, Dr. Luis Enrique y a todos los demás doctores que sin ser parte de mi comité aportaron su granito de arena.

De manera especial con profunda admiración y respeto al Dr. Oscar R. Suárez Castillo y a la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez, gracias por abrirme las puertas del laboratorio hace muchos años, por hacerme sentir como en casa y compartir sus conocimientos conmigo, por estar siempre pendientes de mí no sólo en la cuestión académica sino también en lo personal; sin duda mucho de lo que ahora soy es gracias a ustedes.

Gracias doctor Oscar por haberme enseñado a resolver problemas no sólo de química.

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber.”

(Albert Einstein)

LISTA DE ABREVIATURAS

α	Alfa
Ac	acetilo
AcO	acetato
β	beta
Bn	bencilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
°C	grados Celsius
Cbz	benciloxicarbonilo
ccf	cromatografía en capa fina
cm ³	centímetros cúbicos
cuant.	cuantitativo
DBTDL	dilaurato de dibutil estaño
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno
DEA	dietilamina
DMAE	dimetiletanolamina
DMC	carbonato de dimetilo
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMTMD	dimetiltrimetilenediamina
equiv	equivalentes
Et	etilo
γ	gama
h	hora (s)
K	Kelvin
kHz	kilohertz

M.O.	microondas
Me	metilo
MHz	megahertz
min	minutos
mL	mililitros
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercurio
mmol	milimol
MP	metilpiperidina
Mpa	megapascales
nm	nanómetros
PAM	resina de {[4-(hidroximetil)fenil]acetamido}metil sustituido con poliestireno/divinilbenceno 1%
<i>i</i> -Pr	isopropilo
RMN de ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN de ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
rpm	revoluciones por minuto
t.a.	temperatura ambiente
TEMED	tetrametildiaminoetano
Tf	trifluorometansulfonilo o triflilo
THF	tetrahidrofurano
TMAH	hidróxido de tetrametilamonio
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TMSOTf	trifluorometansulfonato de trimetilsililo
Ts	tosilo
W	watts
X	halógeno

ÍNDICE

	Pág.
1 INTRODUCCIÓN	1
2 ANTECEDENTES	4
2.1 Desprotección de grupos amino.	4
2.2 Desprotección de ésteres carboxílicos.	9
2.3 Desprotección de diésteres carboxílicos.	11
2.4 Transesterificación de triglicéridos para la obtención de biodiesel.	13
3 JUSTIFICACIÓN	23
4 OBJETIVO	24
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
5.1 Hidrólisis de ésteres y diésteres.	25
5.2 Transesterificación de ésteres y triglicéridos.	52
5.3 Remoción de grupos protectores carbamato.	54
6 CONCLUSIONES	64
7 PARTE EXPERIMENTAL	66
7.1 Generalidades.	66
7.2 Método general para la hidrólisis de ésteres.	67
7.3 Método general para la transesterificación de ésteres y triglicéridos.	67
7.4 Método general para la desprotección de carbamatos.	68
8 REFERENCIAS	69
9 APÉNDICE	72

1. INTRODUCCIÓN

La síntesis de moléculas polifuncionales, tales como oligonucleótidos, oligosacáridos, compuestos por diseño y en general los productos naturales requieren la correcta introducción y remoción de grupos protectores que permitan transformaciones selectivas. Por este motivo se han desarrollado un gran número de métodos de protección y desprotección de diversas funcionalidades que son de gran utilidad en la síntesis orgánica.¹

La protección de un grupo funcional es una reacción selectiva que permite la transformación química de dicho grupo con la finalidad de mantener bloqueados algunos sitios reactivos presentes en una molécula polifuncional y así poder llevar a cabo una reacción química en un sitio específico. En la síntesis de una molécula compleja es necesario seleccionar de manera adecuada los grupos protectores que se utilizarán, así como la manera en que serán removidos posteriormente ya que, entre más selectiva sea la remoción de dicho grupo más útil se vuelve el método.¹

En la actualidad se encuentran descritas diferentes metodologías para llevar a cabo reacciones de desprotección de grupos funcionales, sin embargo, un gran número de éstas implican condiciones de reacción severas y tiempos prolongados, y algunas otras requieren de reactivos específicos. Por esta razón continuamente se trabaja en el desarrollo de métodos sencillos, económicos y selectivos de protección y desprotección de grupos funcionales.

Dentro de los diferentes grupos funcionales que requieren ser protegidos están los grupos amino y ácido carboxílico. Los grupos amino generalmente se protegen mediante la formación de grupos carbamato. Los carbamatos más utilizados como grupos protectores son aquellos en donde el grupo amino está unido a los grupos *terc*-butoxicarbonilo (-Boc) y benziloxicarbonilo (-Cbz) y en menor grado a los grupos metoxicarbonilo (-CO₂Me).²

Los ácidos carboxílicos comprenden un grupo de compuestos ampliamente presentes en moléculas de origen natural y son utilizados en su forma protegida como ésteres, siendo este uno de los grupos funcionales más comunes en las transformaciones orgánicas ya que sirven como intermediarios en síntesis de productos naturales y por diseño.³

Por otro lado, se sabe que llevar a cabo reacciones químicas complejas requiere de una inversión de tiempo muy grande, por lo que con el fin de llevar a cabo las transformaciones químicas en periodos de tiempo cortos la síntesis orgánica se ha apoyado y favorecido de los adelantos logrados en las nuevas tecnologías como lo es el uso de la radiación de microondas como fuente de energía.⁴

Las microondas son un tipo de radiación electromagnética no ionizante, es decir no causan cambios en la estructura molecular pero producen movimiento molecular por migración de iones o rotación de dipolos, lo cual genera fricción y colisiones moleculares provocando que el material se caliente.⁵ Debido a que en el caso de la irradiación con microondas se pueden utilizar recipientes que no absorban este tipo de radiación, por ejemplo vasos de teflón, la interacción con las moléculas de los reactivos se lleva a cabo directamente en el interior del medio de reacción evitando la disipación de calor, obteniendo un calentamiento localizado de forma instantánea⁴ que se da desde adentro hacia afuera del medio, por lo que los tiempos de reacción disminuyen significativamente con respecto a los obtenidos mediante calentamiento convencional.

También se sabe que en este siglo nuestro planeta está enfrentando serios problemas como lo son el calentamiento global y la disminución de las reservas de petróleo.^{6a} Es por esto que la comunidad científica se ha dado a la tarea de buscar nuevas fuentes de energía, siendo una de las alternativas la producción de biocombustible.^{6b} En el presente trabajo se estableció una metodología sencilla y eficiente promovida por microondas para la hidrólisis de ésteres y desprotección de grupos carbamato. Esta metodología también resultó de utilidad para llevar a cabo transesterificaciones y se evaluó su uso en la obtención de biodiesel al aplicarla en la transesterificación de triglicéridos contenidos en aceites comerciales.

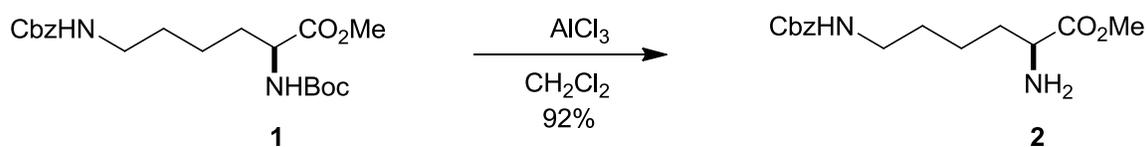
2. ANTECEDENTES

Como se mencionó anteriormente los grupos protectores juegan un papel central en la síntesis orgánica moderna ya que facilitan la construcción de moléculas complejas con diversos grupos funcionales.^{7,8}

2.1. Desprotección de grupos amino.

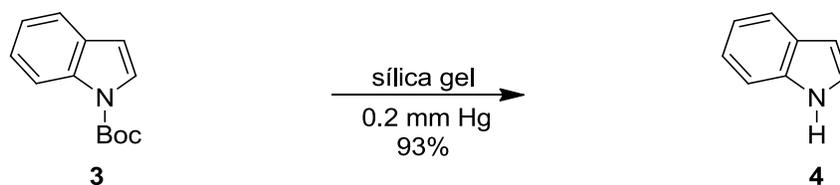
Los grupos amino se protegen comúnmente mediante la formación de compuestos conocidos como carbamatos o uretanos, los cuales una vez cumplida su función deben ser fácilmente removidos de la molécula.

Los ácidos de Lewis son catalizadores ampliamente usados en la síntesis orgánica, algunos particularmente en la desprotección de aminas como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSI, TMSOTf, TiCl_4 , SnCl_4 , AlCl_3 y $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. Bose y Lakshminarayana⁹ llevaron a cabo la desprotección selectiva de aminas primarias y secundarias *N*-Boc protegidas por tratamiento con $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ a temperatura ambiente. En estas condiciones de reacción los ésteres y grupos protectores sensibles a ácidos y bases mostraron resistencia a la desprotección. Además, se observó buena quimioselectividad al eliminar selectivamente los grupos Boc en presencia de grupos *tert*-butildimetilsililo (TBS), grupos acetato (AcO) y grupos benciloxycarbonilo (Cbz). Los derivados con grupos *N*-Boc unidos a un centro estereogénico dieron como resultado las correspondientes aminas con retención de configuración. Así, cuando el aminoéster *N*-Boc protegido **1** se trató con $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ se obtuvo el aminoéster **2** con 92% de rendimiento (Esquema 1).



Esquema 1. Desprotección de aminas con AlCl_3 .

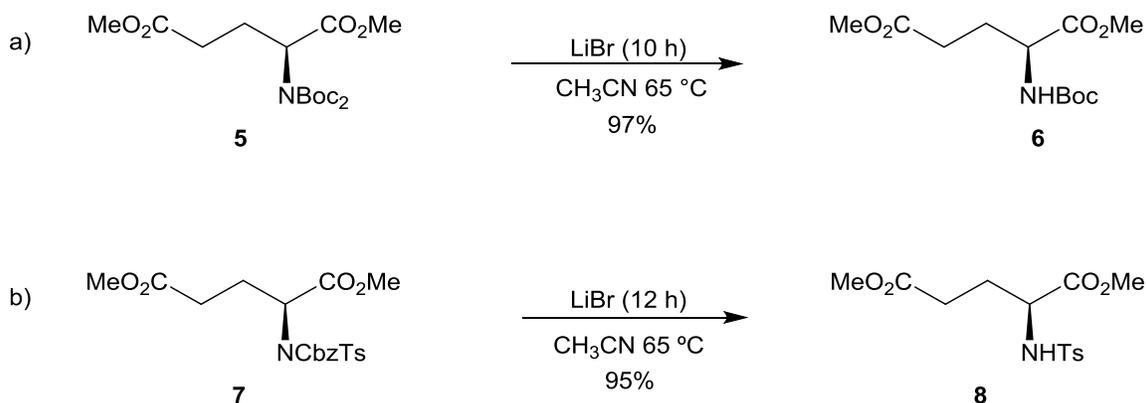
Wensbo y Apelqvist¹⁰ llevaron a cabo la remoción de grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc) en carbamatos de indoles y anilinas preadsorbiendo el sustrato en sílica gel, calentando suavemente y reduciendo la presión del sistema a 0.2 mmHg, con lo cual se obtuvieron rendimientos del 80 al 94% de los compuestos desprotegidos. Los autores descubrieron que los grupos amino que se desprotegen en estas condiciones de reacción deben ser parte de un sistema aromático o estar en conjugación con uno, ya que en aminas alifáticas no se llevó a cabo dicha desprotección. Como ejemplo, cuando el indol *N*-Boc protegido (**3**) se trató bajo las condiciones de reacción indicadas se obtuvo el indol (**4**) con 93% de rendimiento (Esquema 2).



Esquema 2. Desprotección de aminas aromáticas mediante sílica gel.

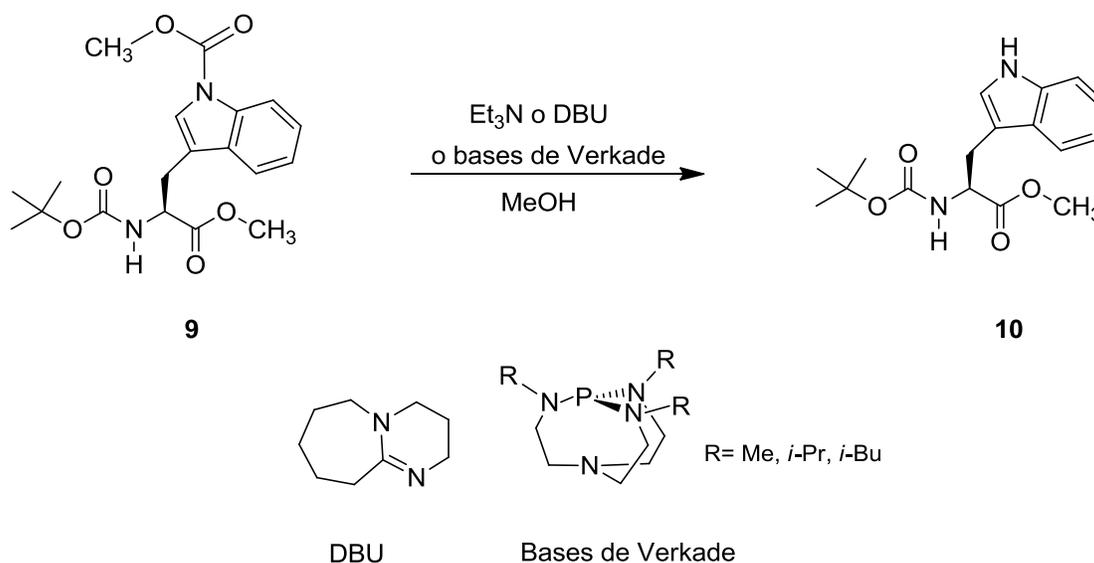
Hernández y colaboradores¹¹ desarrollaron un método para la remoción selectiva de grupos protectores alcóxicarbonilo (Boc, Cbz) en compuestos *N,N*-dicarbamoil-amino protegidos utilizando LiBr en acetonitrilo, obteniendo altos rendimientos (Esquema 3, inciso a).

Este método resultó particularmente útil para la remoción selectiva del grupo Cbz en aminas *N,N*-Ts, Cbz diprotegidas (Esquema 3, inciso b).



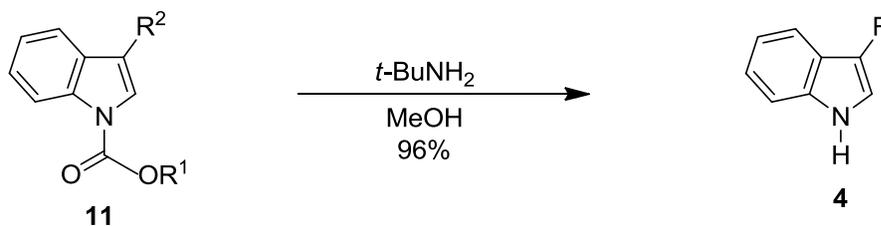
Esquema 3. Desprotección selectiva de aminas con LiBr.

Chung y colaboradores¹² describen un método para la remoción selectiva de grupos carbamato en aminas aromáticas mediante metanólisis y cantidades catalíticas de base como NaOMe, DBU, Et₃N y de Verkade (proazafosfatranos), observando que la desprotección se acelera cuando están presentes grupos electroattractores en la molécula. Bajo estas condiciones de reacción los grupos carbamato de aminas alifáticas no se ven afectados (Esquema 4).



Esquema 4. Desprotección de aminas mediante metanólisis y el uso de diferentes bases.

En nuestro grupo de investigación hemos desarrollado un método eficiente y sencillo para la remoción de grupos carbamato de Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu y Bn en indoles mediante el uso de *t*-BuNH₂/MeOH (Esquema 5).¹³

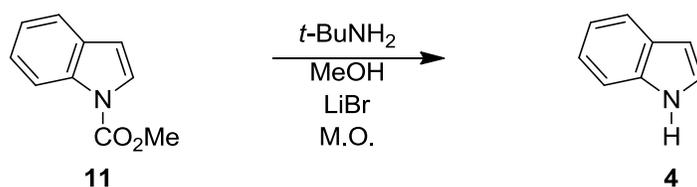


R¹ = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn

R² = R = H, CH₂CO₂Me, CH(CO₂Me)₂, CO₂Me, etc.

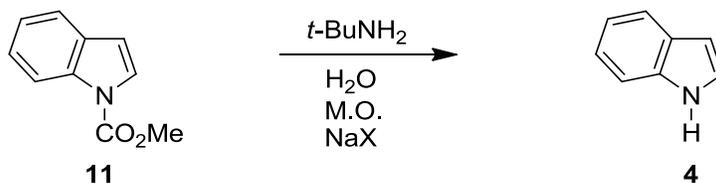
Esquema 5. Desprotección de indoles *N*-protegidos con diferentes grupos alcoxycarbonilo usando *t*-BuNH₂/MeOH.

Esta metodología también se aplicó en la desprotección del indol utilizando LiBr como catalizador, así como radiación de microondas, con el fin de comparar los tiempos de reacción obtenidos mediante esta técnica con respecto de aquellos que se obtienen con calentamiento convencional. Se observó que cuando la reacción se lleva a cabo con tres equivalentes de LiBr bajo reflujo, la reacción procede de manera cuantitativa en 1 h, mientras que mediante irradiación con microondas (M.O.), bajo las mismas condiciones, el tiempo de reacción disminuye a 15 min (Esquema 6).



Esquema 6. Desprotección del 1-metoxicarbonilindol usando $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}$ e irradiación con microondas.

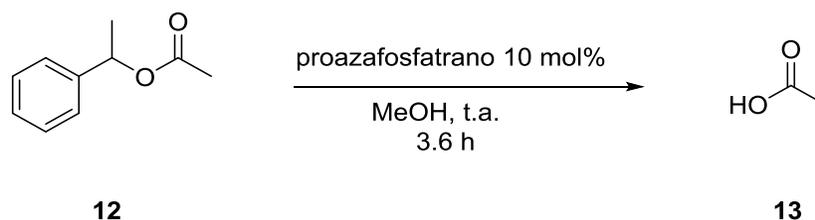
También se utilizaron diferentes sales del tipo NaX ($\text{X} = \text{I}, \text{Cl}, \text{Br}$ y F) y agua como disolvente para diseñar una metodología menos agresiva para el medio ambiente. Con esto se obtuvieron rendimientos de reacción cuantitativos en tiempos de 20 a 10 min (Esquema 7).¹⁴



Esquema 7. Desprotección del 1-metoxicarbonilindol usando $t\text{-BuNH}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{sales}$ del tipo NaX e irradiación con microondas.

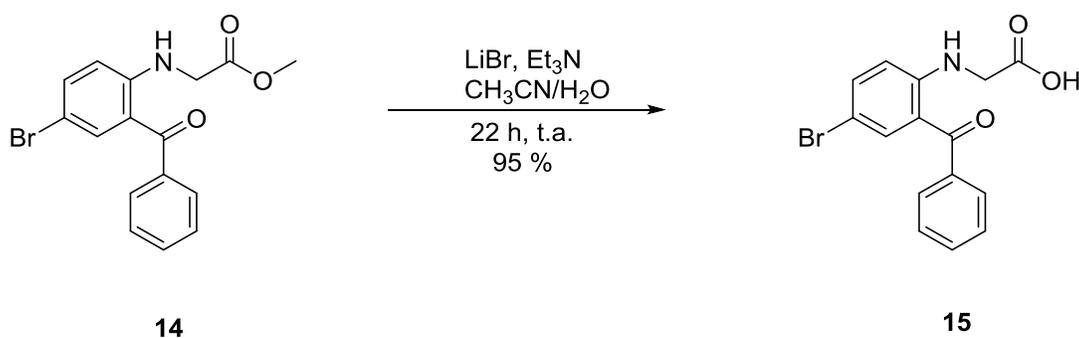
2.2. Desprotección de ésteres carboxílicos.

Ilankumaran y Verkade¹⁵ llevaron a cabo la hidrólisis de ésteres utilizando como catalizadores proazafosfatranos. Así, cuando el éster **12** se hizo reaccionar en MeOH se obtuvo el ácido acético (**13**) en buenos rendimientos (Esquema 8).



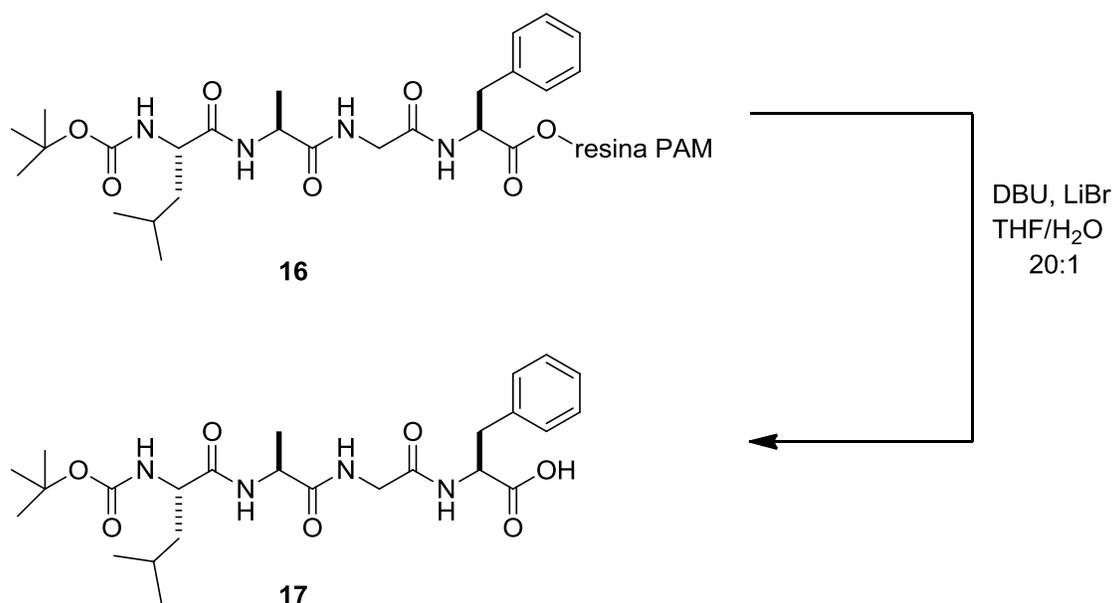
Esquema 8. Desprotección de ésteres mediante proazafosfatranos.

Mattson¹⁶ y colaboradores proponen una metodología utilizando Et₃N/LiBr en CH₃CN/H₂O, la cual se aplica a ésteres activados o que incorporen un heteroátomo en posición α o β con respecto al grupo carbonilo (Esquema 9).



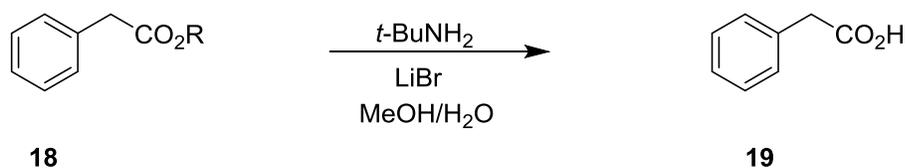
Esquema 9. Desprotección de ésteres utilizando Et₃N/LiBr.

Seebach¹⁷ y colaboradores describieron el uso de DBU y LiBr como catalizadores altamente eficientes para la reacción de saponificación. Estas condiciones de reacción se utilizaron en sustratos enolizables con centros estereogénicos en posición α al grupo carbonilo. Así cuando el péptido soportado sobre la resina PAM **16** se trató con DBU y LiBr en una mezcla de THF/H₂O, el péptido **17** se removió de la resina sin epimerización y con alto rendimiento (Esquema 10).

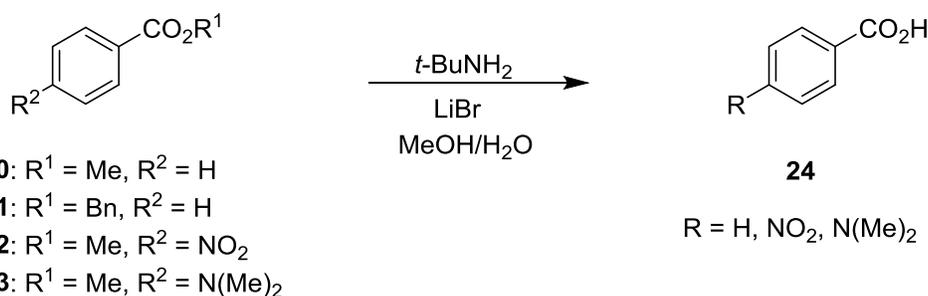


Esquema 10. Desprotección de péptidos con DBU/LiBr.

Al igual que en el caso de las desprotecciones de grupos carbamato, en nuestro grupo de investigación se ha explorado la hidrólisis de ésteres utilizando el sistema *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O. Esta técnica se aplicó a ésteres carboxílicos alifáticos y aromáticos obteniendo en ambos casos altos rendimientos de reacción (Esquema 11).¹⁸



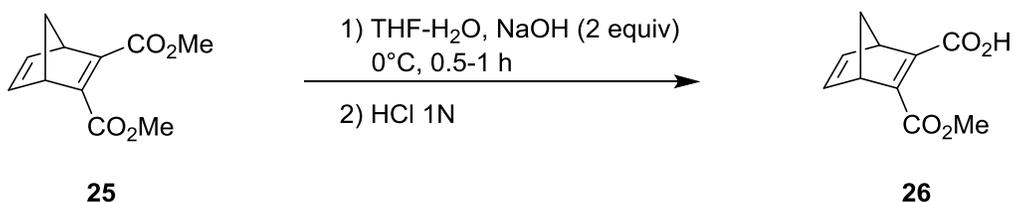
R = Et, Me, *i*-Pr, *t*-Bu, Bn, alilo



Esquema 11. Hidrólisis de ésteres carboxílicos alifáticos y aromáticos con *t*-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O.

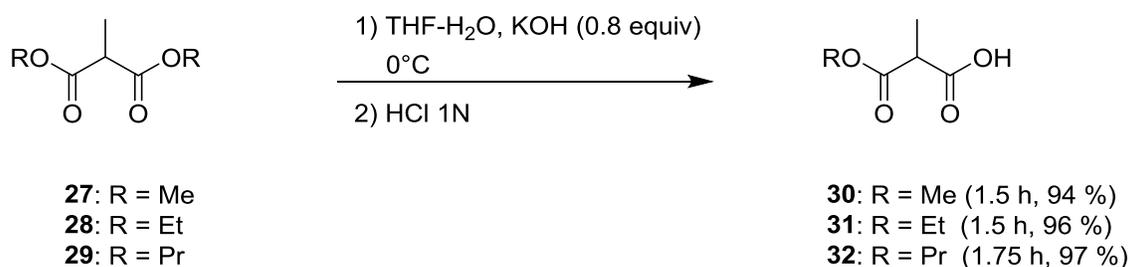
2.3. Desprotección de diésteres carboxílicos.

Niwayama¹⁹ describió un método mediante el cual se lleva a cabo la monohidrólisis selectiva de diésteres simétricos por reacción en dos fases (THF-H₂O) y a baja temperatura, obteniendo buenos rendimientos. Así, cuando el diéster-bicíclico **25** se hizo reaccionar bajo las condiciones que se muestran en el esquema 12 se obtuvo el monoéster **26** con rendimiento cuantitativo (Esquema 12).



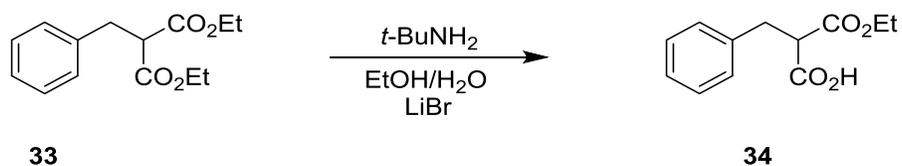
Esquema 12. Monodesprotección selectiva mediante saponificación.

Posteriormente Niwayama²⁹ y colaboradores modificaron esta técnica para la monohidrólisis de diésteres malónicos y sus análogos, como se muestra en el esquema 13 para la monohidrólisis de **27-29** en **30-32**. Los cambios hechos a dicha técnica incluyen el uso de KOH y la disminución en la cantidad de base utilizada (0.8 equiv) (Esquema 13).



Esquema 13. Monodesprotección selectiva por hidrólisis con KOH.

En nuestro grupo de investigación también se ha llevado a cabo la hidrólisis de diésteres carboxílicos utilizando *t*-BuNH₂/LiBr/EtOH/H₂O, obteniendo el producto de monohidrólisis **34** en altos rendimientos (Esquema 14), en este caso se cambió el MeOH por EtOH para evitar productos de transesterificación.¹⁸



Esquema 14. Hidrólisis de diésteres con $t\text{-BuNH}_2/\text{LiBr}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$.

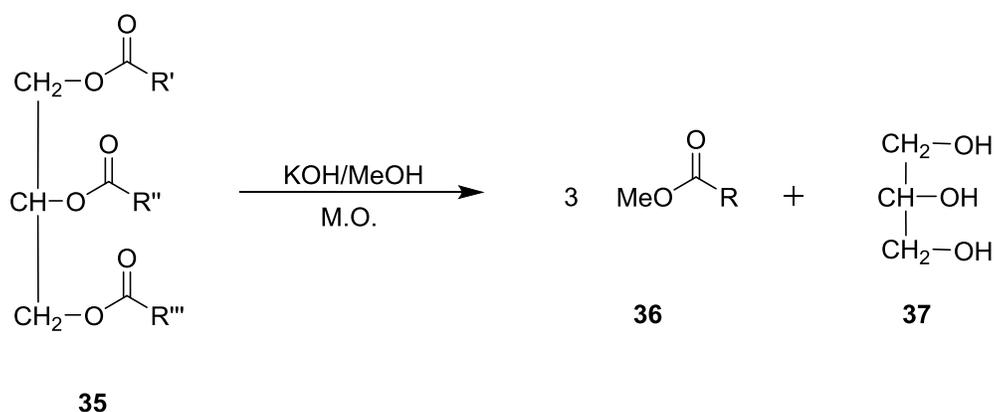
2.4. Transesterificación de triglicéridos para la obtención de biodiesel.

En la actualidad nuestro planeta enfrenta serios problemas de contaminación ambiental atribuidos principalmente al uso irracional y excesivo de los combustibles fósiles, ya que la producción de la energía que se necesita para desarrollar la vida cotidiana de la sociedad está basada en el petróleo. Durante el proceso de combustión del petróleo se generan gases contaminantes como el CO_2 , el cual es uno de los gases causantes del efecto invernadero. Esto, aunado a los altos precios de los combustibles fósiles, ha llevado a la comunidad científica a buscar fuentes de energía limpias y renovables. Actualmente se propone que el biodiesel representa una alternativa viable para sustituir los combustibles derivados del petróleo debido a que tiene las ventajas de ser biodegradable, renovable y no tóxico.^{6a,b}

El biodiesel se puede definir como ésteres metílicos de ácidos grasos de cadena larga provenientes de una materia prima renovable, tales como aceites vegetales o grasas animales. Estos aceites o grasas se someten a una reacción de transesterificación en presencia de un catalizador y MeOH para producir glicerol y los ésteres de metilo correspondientes que forman el biodiesel.

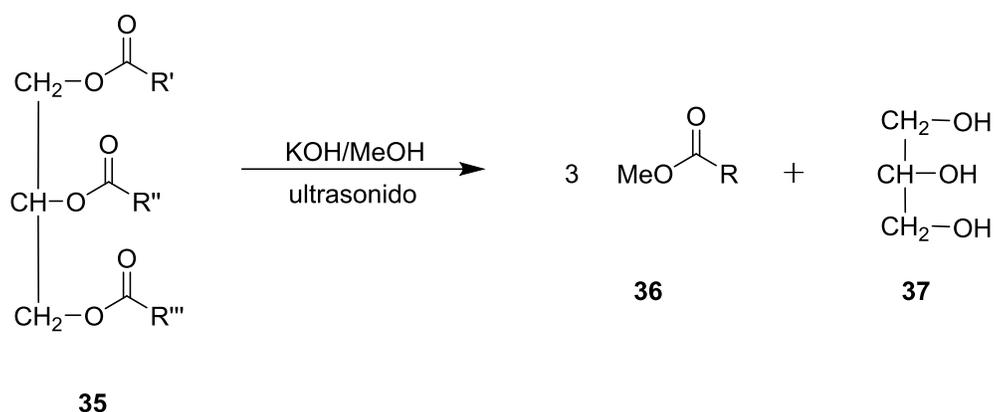
En la literatura se encuentran descritas diferentes metodologías para la obtención de biodiesel, algunas se mencionan a continuación.

Azcan y Danisman²⁰ transesterificaron el aceite de semillas de algodón en presencia de metanol, KOH y reflujo con radiación de microondas (Esquema 15). Las condiciones de reacción que encontraron óptimas para este proceso fueron utilizando una mezcla de metanol: aceite en proporción 6:1 y 1.5% (peso/peso) de KOH a una temperatura de 333 K e irradiación con microondas de 1200 W durante 8 minutos, con lo que obtuvieron el 92% de rendimiento. A pesar de que la técnica arrojó excelentes resultados, la separación del biodiesel de la mezcla de reacción no resultó tan sencilla ya que tuvieron que centrifugarla durante 10 minutos a 2000 rpm para poder separar el biodiesel del glicerol. Además, adicionaron sílica gel y llevaron a cabo una filtración para poder retirar las trazas del catalizador presentes en el producto.



Esquema 15. Transesterificación del aceite de semillas de algodón con KOH/MeOH utilizando radiación de microondas (M.O.).

Por su parte Kumar y colaboradores²¹ realizaron la transesterificación de aceite de soya utilizando KOH en metanol, obteniendo buenos rendimientos cuando sometieron la mezcla de reacción a una frecuencia baja de ultrasonido (28-40 kHz).



Esquema 16. Transesterificación de aceite de soya con KOH/MeOH utilizando ultrasonido.

Por otro lado, se sabe que los ácidos de Lewis son buenos catalizadores de las reacciones de transesterificación. Sin embargo, en la literatura se describen tiempos de reacción prolongados debido principalmente a la baja solubilidad en metanol tanto de los aceites como de algunos ácidos de Lewis.²²

Einloft y colaboradores²³ llevaron a cabo la reacción de metanólisis del aceite de salvado de arroz utilizando diferentes catalizadores de ácidos próticos y de Lewis, como ácido sulfúrico (H₂SO₄), cloruro de estaño dihidratado (SnCl₂·2H₂O), 2-etilhexanoato de estaño [(SnC₈H₁₅O₂)₂], óxido de dibutil estaño [(C₄H₉)₂SnO] o dilaurato de dibutil estaño [(C₄H₉)₂Sn(C₁₂H₂₃O₂)₂] conocido comercialmente como DBTDL, siendo este último el mejor catalizador para dicha reacción, dando un rendimiento de 69% en 4 h (Tabla 1).

Tabla 1. Metanólisis del aceite de salvado de arroz a 60 °C con diferentes catalizadores.

Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Composición (%) (palmítico, oleico, linoleico)			Rendimiento (%)
1	DBTDL	2	25.5	34.5	40.0	19
2		4	24.8	45.8	29.4	69
3	(SnC ₈ H ₁₅ O ₂) ₂	2	20.6	53.0	26.4	24
4		4	45.0	32.6	22.3	1
5	(C ₄ H ₉) ₂ SnO	2	16.3	49.5	34.2	20
6		4	14.1	49.1	36.8	14
7	(SnCl ₂ ·2H ₂ O)	2	22.5	40.7	32.8	0.5
8		4	19.6	44.3	36.1	0.6
9	H ₂ SO ₄	2	16.4	48.4	35.2	26
10		4	16.3	39.9	43.8	37

Kouzu y colaboradores²⁴ llevaron a cabo la transesterificación de ésteres de aceites vegetales con metanol en presencia de cal viva como catalizador en fase sólida para la obtención de biodiesel.

La piedra caliza fue triturada para obtener un tamaño de partícula que osciló entre 1 y 1.7 mm y posteriormente fue calcinada a 1173 K, representando esto último la principal limitante del método debido al alto consumo de energía para preparar el catalizador. Una vez obtenido el catalizador, se llevó a cabo la transesterificación de aceite de colza en metanol a 333 K a presión atmosférica obteniendo rendimientos de hasta el 97% una vez que el método fue optimizado. De igual manera se observó que al incrementar el tamaño de partícula del catalizador el rendimiento de la reacción disminuye (Figura 1).²⁴

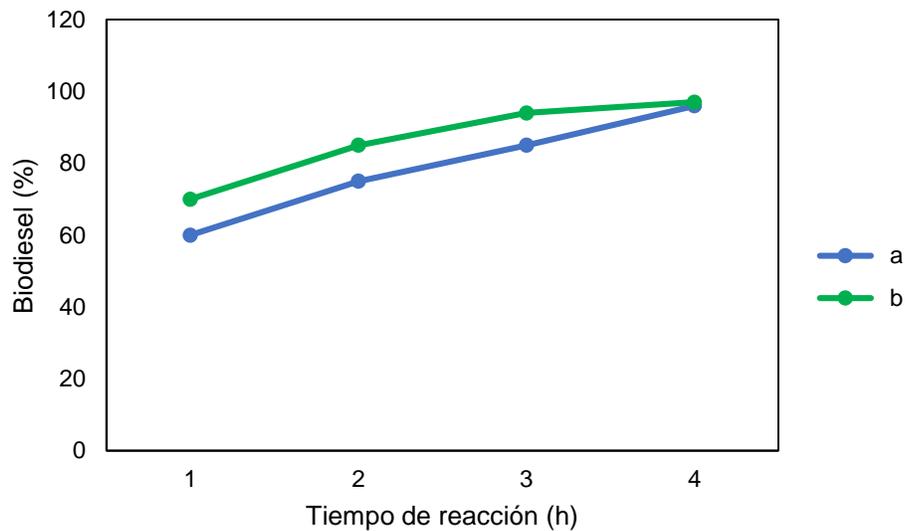


Figura 1. Influencia del tamaño de partícula del catalizador en la obtención de biodiesel a) tamaño de partícula de 2.8 a 4 mm; b) tamaño de partícula de 1 a 1.7 mm.

Hou y colaboradores²² llevaron a cabo la transesterificación de aceite de soya utilizando ácidos de Lewis como $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_2$, $\text{Cd}(\text{OOCCH}_3)_2$ y $\text{Zn}(\text{OOCCH}_3)_2$ en metanol fase subcrítica (Tabla 2), los mejores resultados los obtuvieron con $\text{Pb}(\text{OOCCH}_3)_2$ (73% de rendimiento en 30 minutos de calentamiento). La principal limitante de esta metodología es generar las condiciones subcríticas del metanol ya que para lograrlas la mezcla de reacción se sometió a una temperatura de 200 °C y una presión de 2 megapascales (Mpa), lo cual sólo se logra en una autoclave.

Tabla 2. Transesterificación del aceite de soya en fase subcrítica de MeOH (200 °C, 2 Mpa) utilizando diferentes catalizadores.

Entrada	Catalizador	Rendimiento (%)
1	Zn(OOCCH ₃) ₂	69
2	Pb(OOCCH ₃) ₂	73
3	Cd(OOCCH ₃) ₂	57

También, Yin y colaboradores²⁵ desarrollaron una metodología para llevar a cabo la transesterificación del aceite de soya utilizando metanol en fase subcrítica.

Para llevar a cabo la transesterificación requirieron de un reactor sellado a presión de 250 cm³ de volumen. La proporción de metanol:aceite de soya que utilizaron fue de 24:1 con 0.1% (peso/peso) de KOH y utilizando CO₂ o hexano como codisolventes con la finalidad de disminuir la temperatura y presión del sistema. Cuando no utilizaron un codisolvente las condiciones subcríticas con las que obtuvieron mejores resultados fueron a 350 °C y presión de 20-32 Mpa (90% de rendimiento en 30 minutos). Por el contrario, al adicionar CO₂ como codisolvente obtuvieron 98% de transformación al cabo de 20 minutos con una temperatura de 160 °C y 10 Mpa de presión. A pesar de esta considerable disminución de temperatura y presión, la metodología sigue utilizando condiciones de reacción drásticas (Figura 2).

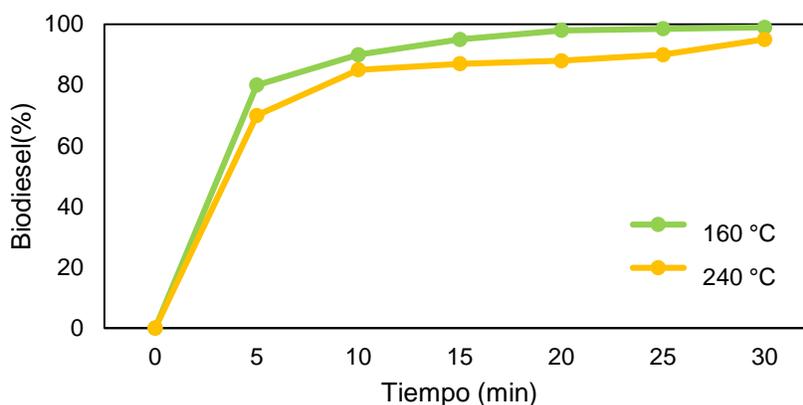


Figura 2. Comparación de los rendimientos de reacción obtenidos a 160 °C y 240 °C al adicionar CO₂ como codisolvente a la reacción de transesterificación del aceite de soya.

La síntesis de biodiesel mediante la transesterificación de aceites vegetales también se ha llevado a cabo utilizando la catálisis básica heterogénea. Así, Kim y colaboradores²⁶ utilizaron Na/NaOH/ γ -Al₂O₃ para producir biodiesel a partir de aceite de soya en metanol obteniendo resultados casi similares a los que se obtienen cuando se utiliza un catalizador homogéneo como el NaOH/H₂O (Figura 3).

Para la obtención de su sistema catalítico, primero llevaron a cabo un pretratamiento de la γ -Al₂O₃ a 550 °C durante 12 h con la finalidad de eliminar especies químicas adsorbidas en la superficie. Posteriormente, el soporte se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó el NaOH calentándose y agitándose nuevamente el sistema a 320 °C durante 3 h bajo atmósfera de nitrógeno. Pasado este tiempo se adicionó Na y el calentamiento y agitación se mantuvieron durante 1 h más. Esta etapa es la que hace poco rentable la metodología que propone Kim y colaboradores.

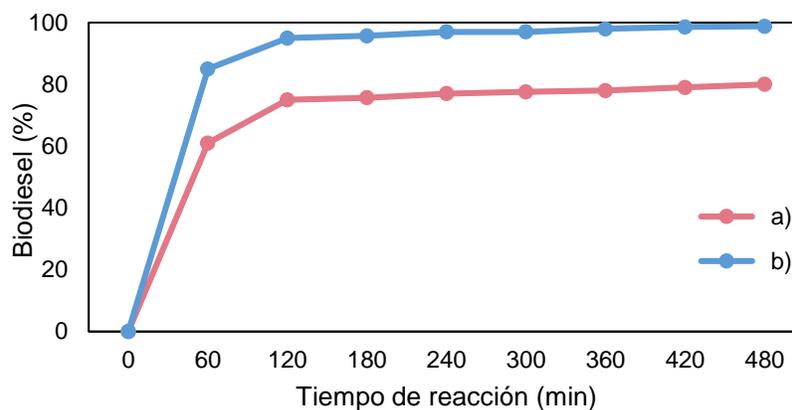


Figura 3. Comparación de los rendimientos de reacción obtenidos a) utilizando Na/NaOH/ γ -Al₂O₃ y b) con NaOH.

Por su parte Perin y colaboradores²⁷ llevaron a cabo la transesterificación de aceite de ricino utilizando catálisis ácida (SiO₂/50% H₂SO₄) o catálisis básica (Al₂O₃/50% KOH) bajo condiciones de calentamiento convencional y radiación de microondas, siendo esta última técnica la que dio los mejores resultados en cuanto a tiempos y rendimientos de reacción (Tabla 3). Sin embargo, la transesterificación implica condiciones de reacción severas y su metodología resulta poco reproducible, ya que utilizan un horno de microondas casero (Panasonic model Píccolo NN-S42BK).

Tabla 3. Transesterificación del aceite de ricino bajo diferentes condiciones de reacción.

Entrada	Catalizador	Tiempo	Condiciones de reacción	Rendimiento (%)
1	SiO ₂ /50% H ₂ SO ₄	48 h	Agitación/t.a.	78
2	SiO ₂ /50% H ₂ SO ₄	3 h	Agitación/60 °C	95
3	SiO ₂ /50% H ₂ SO ₄	30 min	M.O. (40 W)	95
4	Al ₂ O ₃ /50% KOH	1.5 h	Agitación/t.a.	95
5	Al ₂ O ₃ /50% KOH	1 h	Agitación/60 °C	95
6	Al ₂ O ₃ /50% KOH	5 min	M.O. (40 W)	95

Las reacciones de transesterificación también se pueden llevar a cabo utilizando aminas como catalizadores. Sin embargo, los resultados encontrados en la literatura son pocos.

A manera de ejemplo, Peter y colaboradores²⁸ llevaron a cabo la transesterificación del aceite de canola, aceite de girasol, aceite de coco y aceite de visón, utilizando aminas como catalizadores. Las aminas que se utilizaron fueron *N,N*-dimetiltrimetilenediamina (DMTMD), 4-metilpiperidina (4-MP), dietilamina (DEA), dimetiletanolamina (DMAE), tetrametildiaminoetano (TEMED) e hidróxido de tetrametilamonio (TMAH) al 25% en metanol. En la tabla 4 se muestra una comparación de los resultados que se obtuvieron con las aminas que resultaron útiles para la transesterificación de aceites. Los mejores resultados los obtuvieron con el aceite de canola y utilizando TMAH como catalizador, con una relación de masa de aceite:MeOH:TMAH igual a 72:25:3 a 65 °C (Entrada 4, Tabla 4). Después de 15 minutos de reacción los triglicéridos se transformaron en ésteres de metilo, no observándose la formación de diglicéridos y sólo se detectó una pequeña cantidad de monoglicéridos que al incrementar el tiempo de reacción también se convirtieron en ésteres de metilo (Figura 4). De igual manera observaron que las aminas incrementan la solubilidad de los aceites en metanol.²⁸

Tabla 4. Transesterificación del aceite de canola utilizando aminas y bajo diferentes condiciones de reacción.

Entrada	Catalizador	Relación de masas (aceite:MeOH:catalizador)	Temperatura (°C)	Tiempo (min)	Rendimiento (%)
1	DMTMD	46:46:8	100	45	50
2	4-MP	66:17:17	65	90	60
3	DEA	79:14:7	100	30	55
4	TMAH	72:25:3	65	15	80

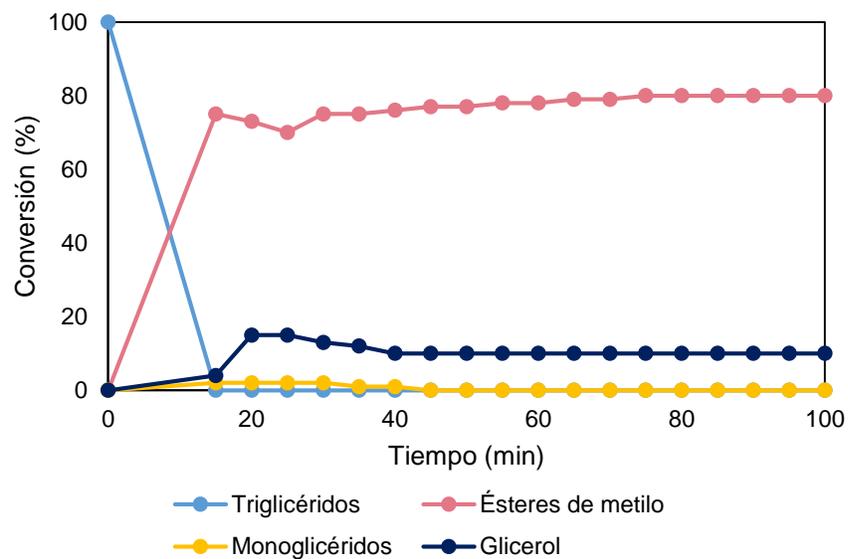


Figura 4. Metanólisis del aceite de canola con TMAH a 65 °C.

La metodología que se propone en el presente trabajo para la obtención de biodiesel cobra relevancia debido a que las condiciones de reacción son suaves y el desarrollo experimental es fácil de llevar a cabo.

3. JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó anteriormente, los grupos protectores carbamato y éster son de gran importancia en química orgánica ya que permiten la síntesis de moléculas complejas. Sin embargo, los métodos que se conocen para su remoción son de uso limitado debido a que se aplican en sustratos específicos y en algunos casos implican condiciones de reacción severas y tiempos prolongados. Es por esto que en el presente proyecto se ha desarrollado una metodología para la remoción de grupos protectores carbamato así como para la hidrólisis de ésteres y diésteres carboxílicos tanto en derivados indólicos como en otros compuestos orgánicos utilizando *t*-BuNH₂/MeOH/H₂O/ácido de Lewis como catalizador (LiBr, LiClO₄, MgCl₂, ZnCl₂, CsCl, CeCl₃ y CuBr₂ y sales del tipo NaX, X = I, Br, Cl y F) bajo condiciones de calentamiento convencional y utilizando irradiación con microondas con el fin de llevar a cabo las transformaciones en condiciones suaves, tiempos cortos y con buenos rendimientos.

Debido a que nuestro planeta se encuentra inmerso en grandes problemas como resultado del uso irracional de los recursos naturales, sobre todo de los no renovables, se buscan alternativas que permitan contrarrestar dichos problemas. En este trabajo, las condiciones óptimas de hidrólisis de ésteres encontradas se aplicaron en la hidrólisis y transesterificación de triglicéridos para obtener biodiesel que pueda ser utilizado como combustible alternativo al petróleo.

4. OBJETIVO

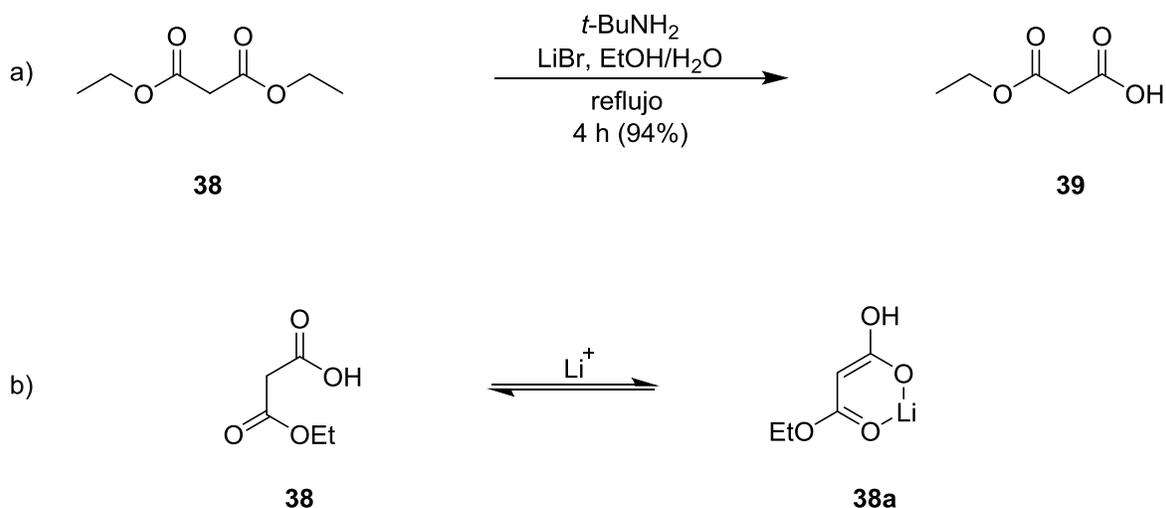
Desarrollar una metodología eficiente para la remoción de grupos protectores carbamato en derivados indólicos, hidrólisis de ésteres y monohidrólisis de diésteres carboxílicos mediante el uso de *t*-BuNH₂/ácido de Lewis/MeOH/H₂O e irradiación con microondas, y aplicarla en la transesterificación de ésteres y aceites comerciales para obtener biodiesel.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Hidrólisis de ésteres y diésteres.

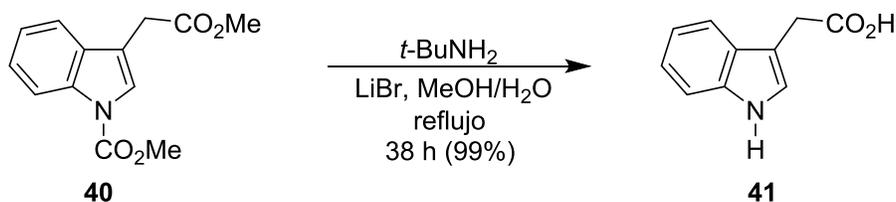
En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la hidrólisis de ésteres utilizando *t*-BuNH₂/MeOH/LiBr mediante calentamiento convencional obteniendo los correspondientes ácidos carboxílicos con buenos rendimientos. Con la finalidad de seguir evaluando los alcances de esta metodología el presente proyecto de investigación se inició con la reacción de hidrólisis del malonato de dietilo (**38**) utilizando *t*-BuNH₂ (10 equiv)/LiBr (3 equiv)/MeOH/H₂O bajo condiciones de calentamiento convencional durante 4 h de reacción obteniendo el monoéster-monoácido **39** con un rendimiento de 94% (Esquema 17, inciso a).

Aunque la selectividad para la monohidrólisis de malonatos no es clara, Niwayama y colaboradores proponen que las interacciones hidrofóbicas inter- y/o intramoleculares forman agregados, en los cuales puede prevenirse una hidrólisis adicional.²⁹ Otra posibilidad es que el monoéster-monoácido pudiera formar un enolato quelato (**38a**) estabilizado por el catión usado en la reacción (Li⁺) y de esta forma evitar la hidrólisis de ambos ésteres (Esquema 17, inciso b).³⁰ En el apéndice se presentan los espectros de RMN de ¹H del material de partida **38** (Figura 5) y del crudo de la reacción donde se evidencia la presencia del ácido **39** (Figura 6).



Esquema 17. Hidrólisis del malonato de dietilo (**38**).

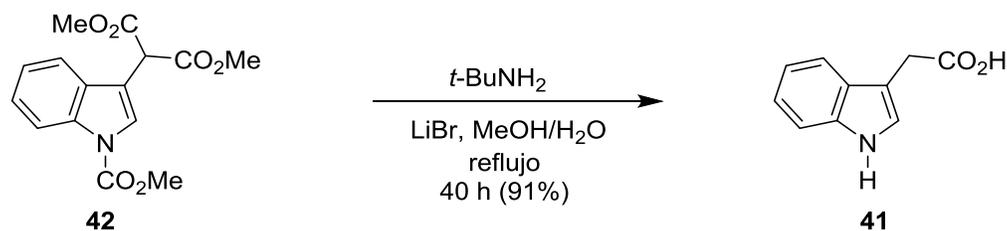
También se llevó a cabo la hidrólisis de los derivados indólicos **40**, **42** y **46** (Esquemas 18-21). La hidrólisis de **40** procedió en 38 h dando el correspondiente ácido carboxílico **41** con un rendimiento del 99% (Esquema 18). La evidencia se muestra en el espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción (Figura 7).



Esquema 18. Hidrólisis del éster **40**.

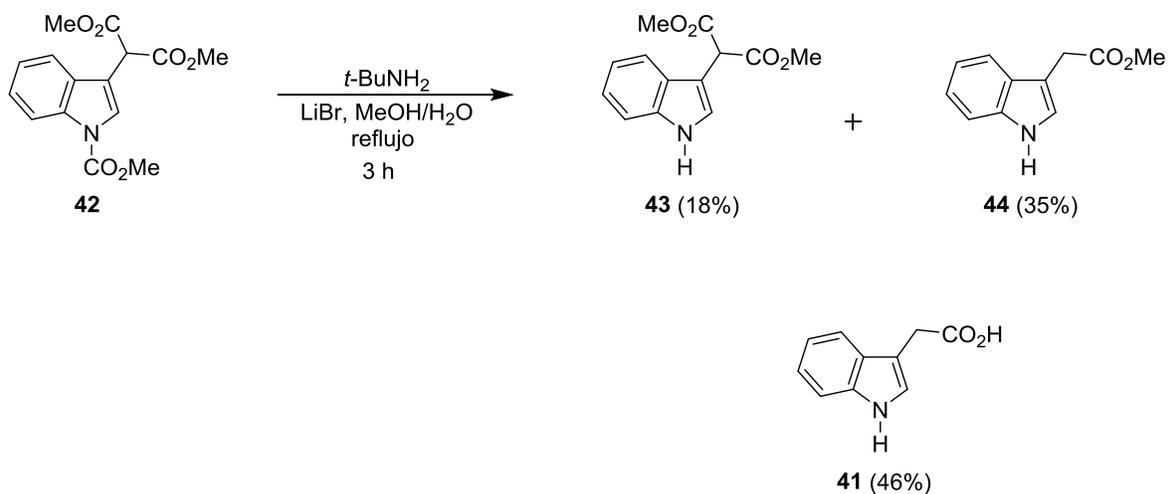
La hidrólisis del indolmalonato **42** procedió en 40 h obteniéndose el ácido carboxílico **41** con rendimiento del 91%, lo que indica que en este caso, además de la reacción de hidrólisis también se llevó a cabo la monodescarboxilación (Esquema 19).

El espectro del crudo de la reacción se muestra en la figura 8 del apéndice.



Esquema 19. Hidrólisis de **42** a 40 h de reacción.

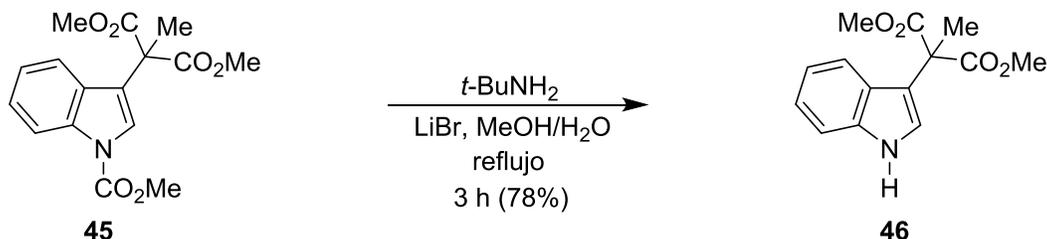
Para evidenciar lo anterior, la hidrólisis de **42** se siguió mediante cromatografía en capa fina observándose la formación de los compuestos **41**, **43** y **44** en 46%, 18% y 35% de rendimiento, respectivamente (Esquema 20), de tal forma que a las 4 h de reacción ya no se detectó el malonato **43**. Los espectros de RMN de ^1H de los productos de la reacción se muestran en las figuras 9 y 10.



Esquema 20. Hidrólisis de **42** a 3 h de reacción.

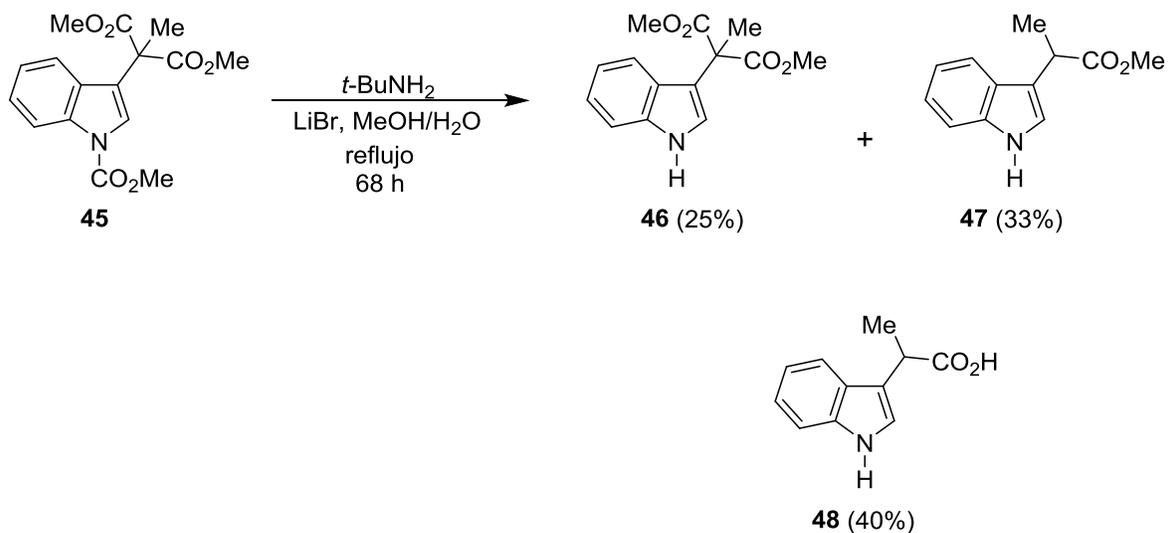
Con base en el resultado anterior y con la finalidad de evidenciar la importancia del protón ácido de la posición C8 en el mecanismo de reacción de hidrólisis, se sintetizó el derivado indólico **45** y se sometió a las mismas condiciones de reacción (Esquema 21). Se observó que a las 3 h de reacción el malonato metilado **45** se desprotegió en el átomo de nitrógeno obteniéndose **46** en 78% de rendimiento y no

hubo formación del derivado hidrolizado como se aprecia en el espectro de RMN de ^1H del crudo de reacción (Figura 11). Lo cual indica que el protón ácido de la posición C8 juega un papel importante para que procedan las reacciones de hidrólisis y monodescarboxilación.



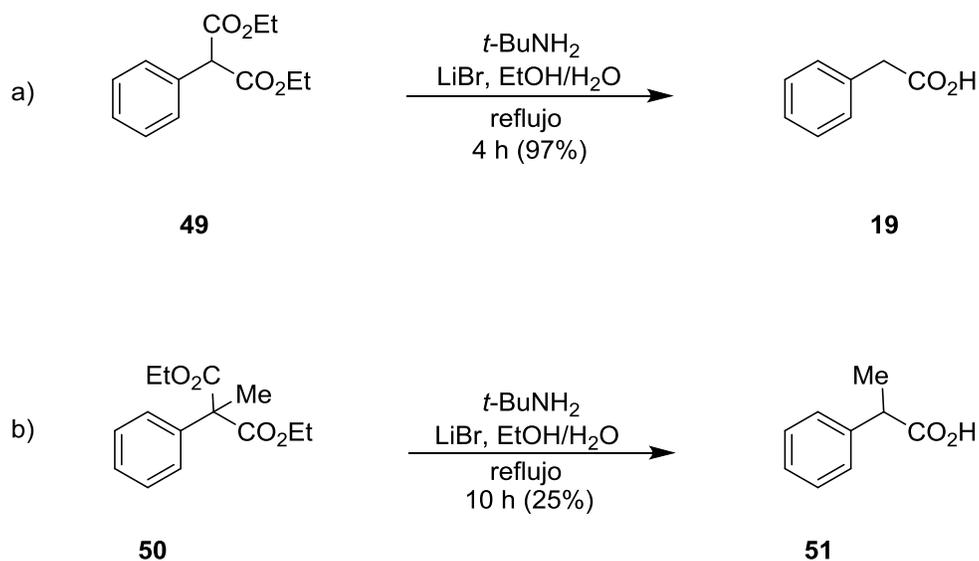
Esquema 21. Hidrólisis de **45** bajo las mismas condiciones de reacción que **42**.

Posteriormente, para evidenciar si la reacción de hidrólisis de ésteres se puede llevar a cabo en el compuesto **45** el tiempo de reacción se incrementó a 68 h observándose la formación del producto de hidrólisis y descarboxilación **48** en 40% de rendimiento (Esquema 22), el cual se recuperó de la fase acuosa una vez extraída la reacción (Figura 13). De la fase orgánica se aislaron los productos **46** y **47** en 25% y 33% de rendimiento, respectivamente (Figuras 11 y 12). Por lo tanto, se hace evidente que los protones α al grupo malonato juegan un papel importante en la reacción de hidrólisis, ya que en el derivado indólico **45** en donde esa posición se encuentra ocupada por el grupo metilo la reacción requiere de tiempos mayores (68 h, 40%) que cuando se tiene un hidrógeno como en el caso de **42** (40 h, 91%)



Esquema 22. Hidrólisis de **45** a 68 h de reacción.

Un resultado similar se obtuvo cuando el malonato **50**¹⁸ se hidrolizó bajo reflujo durante 10 h obteniéndose el producto de hidrólisis y descarboxilación **51** con un 25% de rendimiento, el cual se recuperó de la fase acuosa una vez extraída la reacción y de la fase orgánica se recuperó material de partida sin reaccionar (Esquema 23, inciso b). En este caso no fue posible aislar el monoéster debido al tiempo de reacción. En las figuras 14 y 15 se muestran los espectros de RMN de ¹H de **50** y **51**.

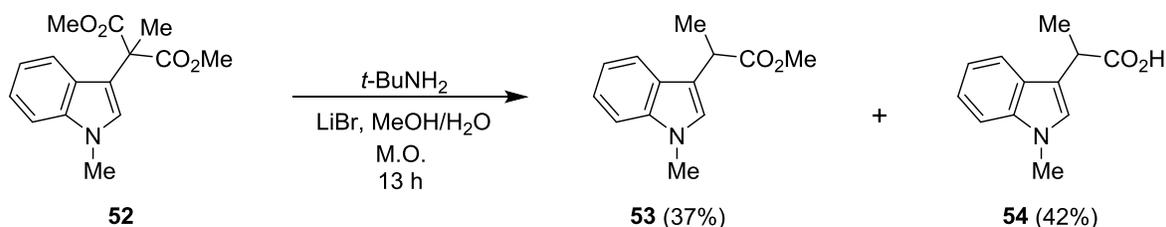


Esquema 23. a) Hidrólisis de **49** bajo condiciones de reflujo¹⁸; b) hidrólisis de **50** bajo condiciones de reflujo (10 h).

Así se tiene que en el derivado indólico **42** con un protón α en el grupo malonato la reacción de hidrólisis procede en un tiempo de 40 h con un 91% de rendimiento, comparado con el derivado indólico **45** que tiene el grupo metilo en dicha posición y para el cual la hidrólisis procede con un tiempo de 68 h y un rendimiento del 40%. La misma reactividad se observó en los análogos malonato de fenilo **49**, el cual se hidrolizó en 4 h en el compuesto **19** dando un rendimiento del 97% (Esquema 23, inciso a)¹⁸ y el malonato α -metilado **50**, cuya reacción de hidrólisis procedió en 10 h obteniéndose el ácido **51** en sólo 25% de rendimiento (Esquema 23, inciso b), lo cual hace evidente que en estos sistemas el protón α es importante para que la reacción de hidrólisis proceda de manera favorable. Este resultado es indicativo de que la reacción de hidrólisis pudiera llevarse a cabo mediante una sustitución nucleofílica del grupo acilo en el éster junto con aquella donde se esté dando lugar a la formación de una cetena.³¹

Posteriormente, para no involucrar la desprotección del carbamato en el derivado indólico **45** y disminuir así los tiempos de reacción, se preparó el derivado *N*-metilado **52** y se llevó a cabo su hidrólisis utilizando irradiación con microondas,

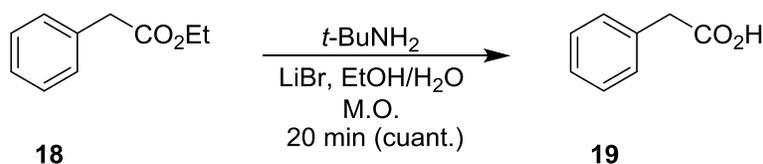
mostrando como era de esperar un comportamiento similar al del compuesto **45**, dando como productos el monoéster **53** con un rendimiento de 37%, junto con el producto de hidrólisis y descarboxilación **54** con un rendimiento de 42% en 13 h de reacción (Esquema 24).



Esquema 24. Hidrólisis de **52** usando radiación de microondas.

En las figuras 16-18 se muestran los espectros de RMN de ^1H tanto del material de partida **52** como del monoéster **53** y del ácido **54**.

En nuestro grupo de investigación también se llevó a cabo la hidrólisis de **18** bajo condiciones de reflujo mediante calentamiento convencional en un tiempo de 2 h.¹⁸ Con la finalidad de reducir el tiempo de reacción, la hidrólisis de **18** se llevó a cabo utilizando calentamiento mediante irradiación con microondas (M.O.) obteniendo el ácido carboxílico **19** (Esquema 25) con un rendimiento cuantitativo en sólo 20 minutos.

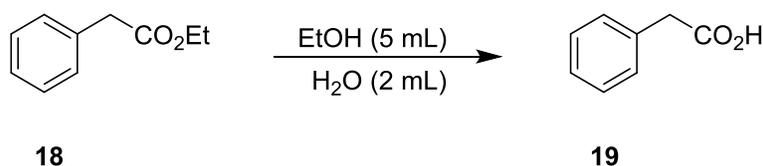


Esquema 25. Hidrólisis de **18** usando radiación de microondas.

Una vez establecido el tiempo de hidrólisis para **18**, se utilizaron las sales NaCl y NaI como catalizadores bajo diferentes condiciones de reacción como se muestra en la tabla 5. Se observó que el LiBr y el NaCl dieron resultados similares en tiempos de reacción iguales, también se comprobó que la *t*-BuNH₂ es indispensable para que la reacción proceda con buenos rendimientos.

De los resultados mostrados en la tabla 5 se determinó que las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de hidrólisis de **18** corresponden a las de las entradas 2 y 3; con 10 equiv de *t*-BuNH₂ y 3 equiv de LiBr o NaCl como catalizador en EtOH/H₂O (2.5:1) obteniéndose el producto de hidrólisis con rendimientos cuantitativos y tiempos de reacción cortos.

Tabla 5. Hidrólisis de **18** bajo diferentes condiciones de reacción utilizando 5 mL de EtOH y 2 mL de H₂O.



Entrada	<i>t</i> -BuNH ₂ (equiv)	Ácido de Lewis (3 equiv)	Calentamiento	Tiempo	Rendimiento (%)
1	10	LiBr	reflujo	2 h	cuant.
2	10	LiBr	M.O. (90 °C)	20 min	cuant.
3	10	NaCl	M.O. (90 °C)	20 min	99
4	10	NaI	M.O. (90 °C)	20 min	94
5	-----	LiBr	reflujo	5 h	12
6	-----	NaCl	reflujo	5 h	6
7	-----	LiBr	M.O. (90 °C)	2 h	6
8	-----	NaCl	M.O. (90 °C)	2 h	3

Posteriormente, se decidió disminuir la cantidad de EtOH a 2 mL (sólo la necesaria para disolver el compuesto orgánico) y aumentar la cantidad de H₂O a 5 mL.

Los resultados se muestran en la tabla 6, en donde se observa que el tiempo de reacción disminuye considerablemente en comparación con el mostrado en la tabla 5 (Entrada 2, Tabla 5 vs Entrada 1, Tabla 6). Con base en estos resultados se decidió llevar a cabo la reacción de hidrólisis de **18** a temperatura ambiente obteniéndose el ácido **19** en rendimiento cuantitativo y en tan sólo 10 min de reacción (Entrada 2, Tabla 6).

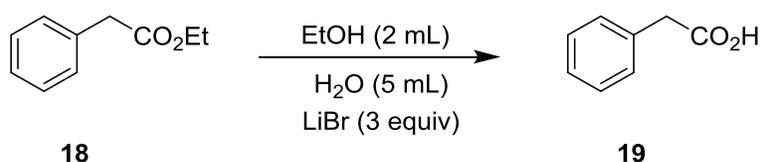
Debido a este resultado se decidió investigar la cantidad mínima de *t*-BuNH₂ que se requiere, ya que los resultados de las entradas 3-6 hacen evidente que la *t*-BuNH₂ es indispensable para que la reacción proceda de forma eficiente. Así, los resultados de las entradas 7-18 muestran que con 1 equiv de amina la reacción procede satisfactoriamente. Por ejemplo, al comparar las entradas 12 y 17 (Tabla 6) se observa que bajo condiciones de reflujo y en el mismo tiempo de reacción (3 h) el rendimiento es cuantitativo al usar 1 equiv de amina (Entrada 12), mientras que con 0.5 equiv es del 77% (Entrada 17). Un resultado similar se observó cuando la reacción se llevó a cabo bajo irradiación con microondas (Entrada 15 vs Entrada 18, Tabla 6) o a temperatura ambiente (Entrada 8 vs Entrada 16, Tabla 6), evidenciando nuevamente que la presencia de *t*-BuNH₂ acelera la reacción.

Por otro lado, también se observó que el uso de radiación de microondas, como método de calentamiento, disminuye los tiempos de reacción en comparación con aquellos obtenidos mediante calentamiento bajo reflujo (Entrada 12 vs Entrada 15, Tabla 6).

Adicionalmente, al analizar los resultados de las tablas 5 y 6 se hace evidente que la cantidad de agua es un factor importante que favorece la reacción, de tal forma que al aumentar la proporción de H₂O en la mezcla MeOH/H₂O o EtOH/H₂O, de 2.5:1 (Tabla 5) a 1:2.5 (Tabla 6) la velocidad de reacción se incrementa, dando lugar a menores tiempos de reacción, la cantidad de *t*-BuNH₂ requerida disminuye considerablemente y no se afecta la eficiencia de la reacción.

De acuerdo con los resultados mostrados en la tabla 6, las condiciones óptimas para llevar a cabo la reacción de hidrólisis de **18** utilizando MeOH/H₂O o EtOH/H₂O (1:2.5) son las que corresponden a las entradas 7, 10 y 14, llevadas a cabo a temperatura ambiente, mediante calentamiento bajo reflujo y radiación de microondas, respectivamente, obteniéndose excelentes rendimientos.

Tabla 6. Hidrólisis de **18** bajo diferentes condiciones de reacción utilizando 2 mL de EtOH, 5 mL de H₂O y 3 equiv de LiBr.



Entrada	t-BuNH ₂ (equiv)	Calentamiento	Tiempo	Rendimiento (%)
1	10	M.O. (90 °C)	1 min	cuant.
2	10	t.a.	10 min	cuant.
3	-----	t.a.	3 h	25
4	-----	t.a.	8 h	26
5	-----	reflujo	15 h	27
6	-----	M.O. (120 °C)	4 h	43
7	1	t.a.	1:30 h	89
8	1	t.a.	2 h	89
9	1	t.a.	3 h	91
10	1	reflujo	1:30 h	98
11	1	reflujo	2 h	98
12	1	reflujo	3 h	cuant.
13	1	M.O. (120 °C)	15 min	94
14	1	M.O. (120 °C)	20 min	97
15	1	M.O. (120 °C)	25 min	cuant.
16	0.5	t.a.	2:30 h	70
17	0.5	reflujo	3 h	77
18	0.5	M.O. (120 °C)	1 h	91

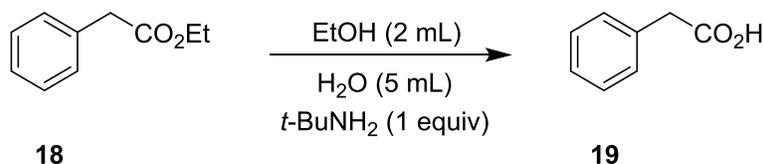
Posteriormente se decidió evaluar la importancia del LiBr bajo estas nuevas condiciones de reacción. En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos, donde se puede observar que la disminución de LiBr en el medio de reacción conlleva a una disminución en el rendimiento (Entradas 5-8, Tabla 7). Sin embargo, esta disminución no es tan drástica como aquella cuando se disminuye o no está presente la *t*-BuNH₂ en el medio de reacción (Entrada 6, Tabla 6 vs Entrada 8, Tabla 7).

Una vez establecidas las mejores condiciones para esta reacción (Entrada 6, Tabla 7) también se evaluaron el NaCl y NaI (Entradas 9 y 10, Tabla 7) observándose nuevamente rendimientos similares a los obtenidos con LiBr.

Con base en los resultados mostrados en las tablas 6 y 7 es evidente que al utilizar EtOH/H₂O en proporción 1:2.5 la presencia de *t*-BuNH₂ es indispensable para que la reacción de hidrólisis proceda con buenos rendimientos y en tiempos de reacción cortos, no siendo así para el LiBr o las sales de NaCl o NaI.

En las figuras 19 y 20 se muestran los espectros de RMN de ¹H del material de partida **18** y del ácido **19**.

Tabla 7. Hidrólisis de **18** bajo diferentes condiciones de reacción utilizando 2 mL de EtOH, 5 mL de H₂O y 1 equiv de *t*-BuNH₂.

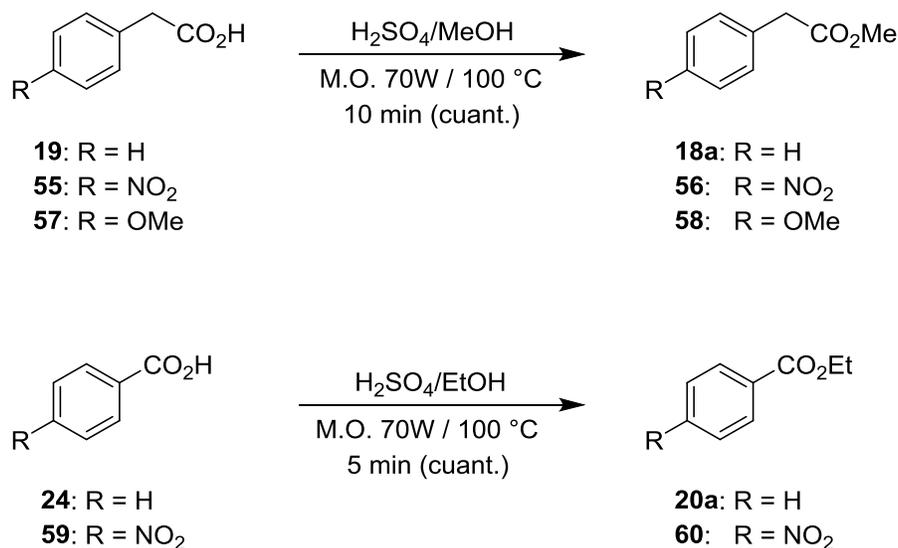


Entrada	Ácido de Lewis	Equiv. de ácido de Lewis	Calentamiento	Tiempo	Rendimiento (%)
1	LiBr	1	reflujo	1:30 h	95
2	LiBr	1	reflujo	2 h	96
3	LiBr	1	reflujo	3 h	98
4	LiBr	1	M.O. (120 °C)	20 min	96
5	LiBr	1	M.O. (120 °C)	25 min	97
6	LiBr	0.1	M.O. (120 °C)	20 min	95
7	LiBr	0.05	M.O. (120 °C)	20 min	91
8	LiBr	-----	M.O. (120 °C)	20 min	90
9	NaCl	0.1	M.O. (120 °C)	20 min	95
10	NaI	0.1	M.O. (120 °C)	20 min	80

Cabe mencionar que para los resultados mostrados en las tablas 5-7 no es necesario emplear algún método de purificación, ya que en los casos donde la reacción no es cuantitativa, la materia prima se recupera de la fase orgánica y el producto de hidrólisis es recuperado de la fase acuosa una vez que la reacción es extraída.

Con la finalidad de continuar con la evaluación de la eficiencia del sistema *t*-BuNH₂/MeOH o EtOH/H₂O/NaCl e irradiación con microondas en la hidrólisis de

ésteres, se sintetizaron los compuestos **18a**, **20a**, **56**, **58** y **60** mediante técnicas descritas en la literatura³² (Esquema 26).

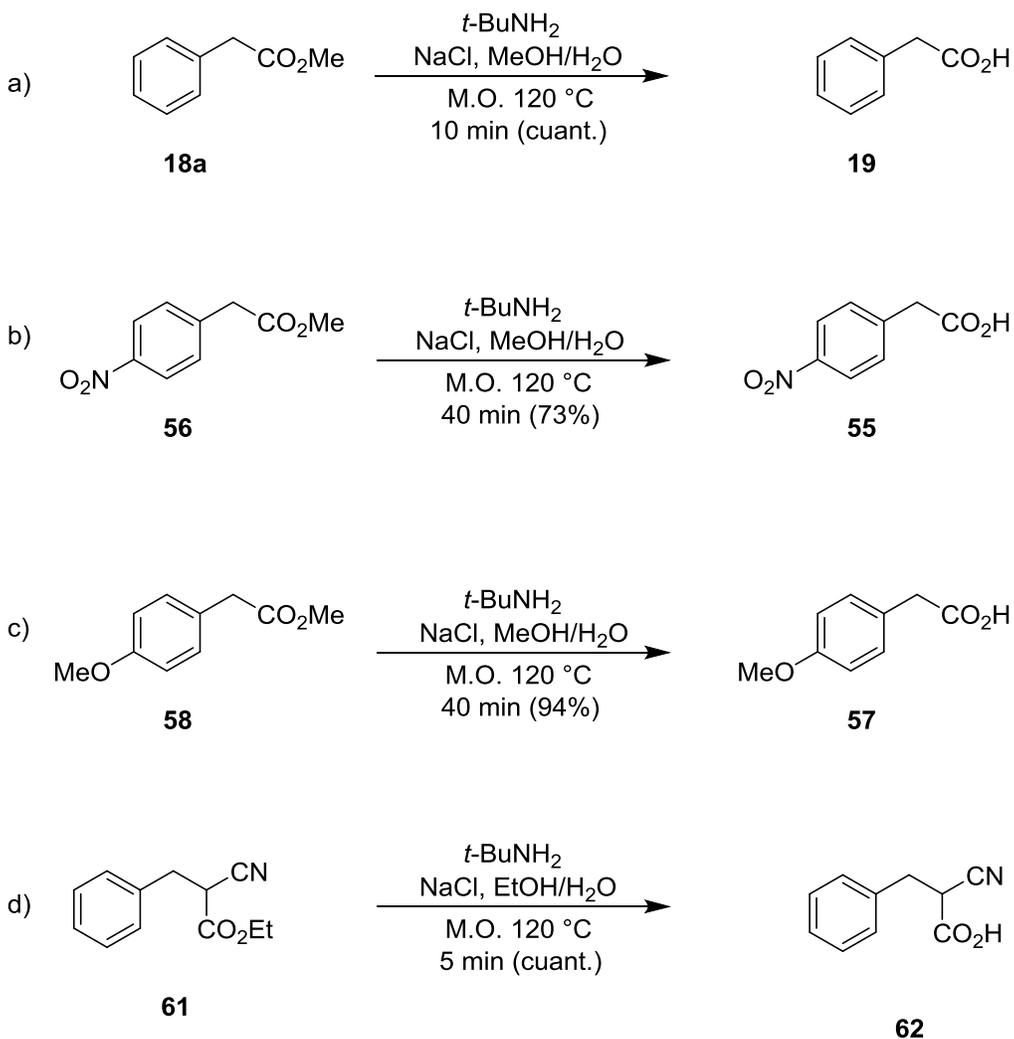


Esquema 26. Síntesis de los ésteres **18a**, **20a**, **56**, **58** y **60**.

Posteriormente cada uno de los ésteres se trató con 1 equiv de *t*-BuNH₂, 0.1 equiv de NaCl, MeOH o EtOH/H₂O (1:2.5) bajo irradiación con microondas a 120 °C.

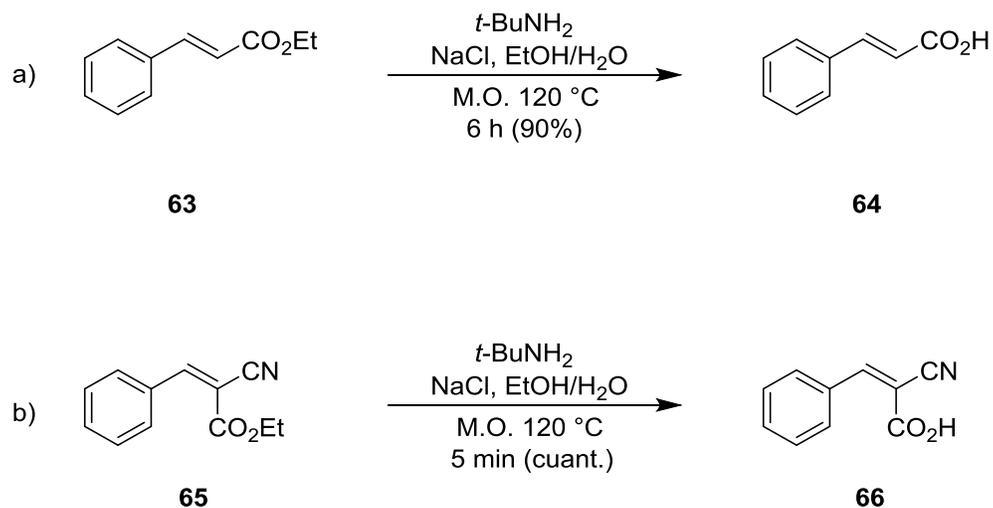
Los resultados obtenidos muestran que para **18a** la reacción de hidrólisis ocurre en tan sólo 10 min con un rendimiento cuantitativo, mientras que para **56**, en donde se tiene un grupo electroattractor (NO₂) en posición *para*, la reacción procedió con 73% de rendimiento en un tiempo de 40 min (Esquema 27, incisos a y b), resultado contrario a lo que se esperaba para este compuesto, lo cual posiblemente se debe a la poca solubilidad de **56**. Debido a este resultado se decidió hidrolizar el éster **58** que contiene un grupo electrodonador (OMe) en posición *para*. La hidrólisis de **58** procedió con 94% de rendimiento en 40 min según lo esperado si se compara con el tiempo de hidrólisis para **18a** (10 min, cuant.).

Estos resultados sugieren que la acidez de los protones α al grupo carbonilo del éster pueden estar influyendo en el proceso de hidrólisis. En el caso del α -ciano éster **61**, el tiempo de hidrólisis fue menor que para el α -feniléster **18a**. Esto podría deberse a que el grupo -CN es un grupo electrotractor más fuerte que el anillo aromático y hace que el protón en posición α sea más ácido,³³ lo cual podría favorecer la formación de una cetena como intermediario de reacción.³¹



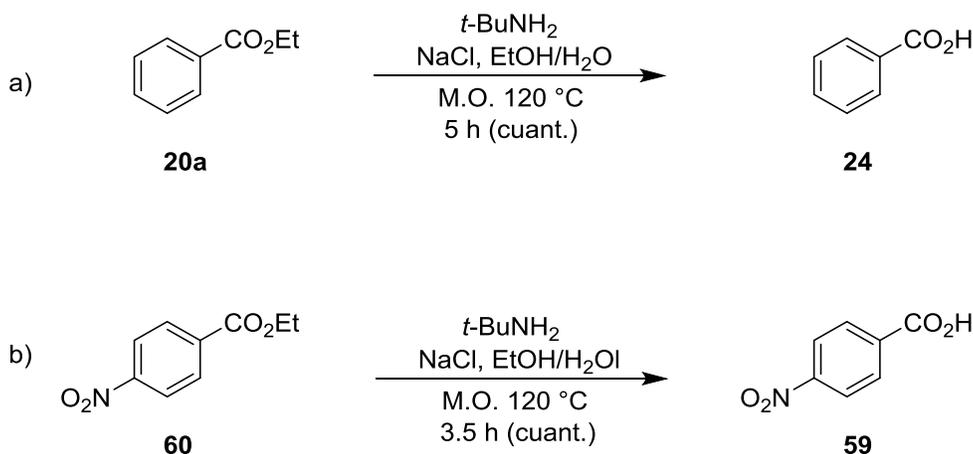
Esquema 27. Hidrólisis de los ésteres **18a**, **56**, **58** y **61**.

La influencia del grupo -CN como grupo electroattractor³³ también se evidenció en la hidrólisis del cinamato de etilo (**63**), en donde se obtuvo el ácido cinámico después de 6 h de reacción (Esquema 28, inciso a) comparado con el α -ciano cinamato de etilo (**65**), donde el tiempo de reacción fue de sólo 5 min (Esquema 28, inciso b). Cabe mencionar que el grupo olefínico presente en la molécula no se vio afectado bajo estas condiciones de reacción.



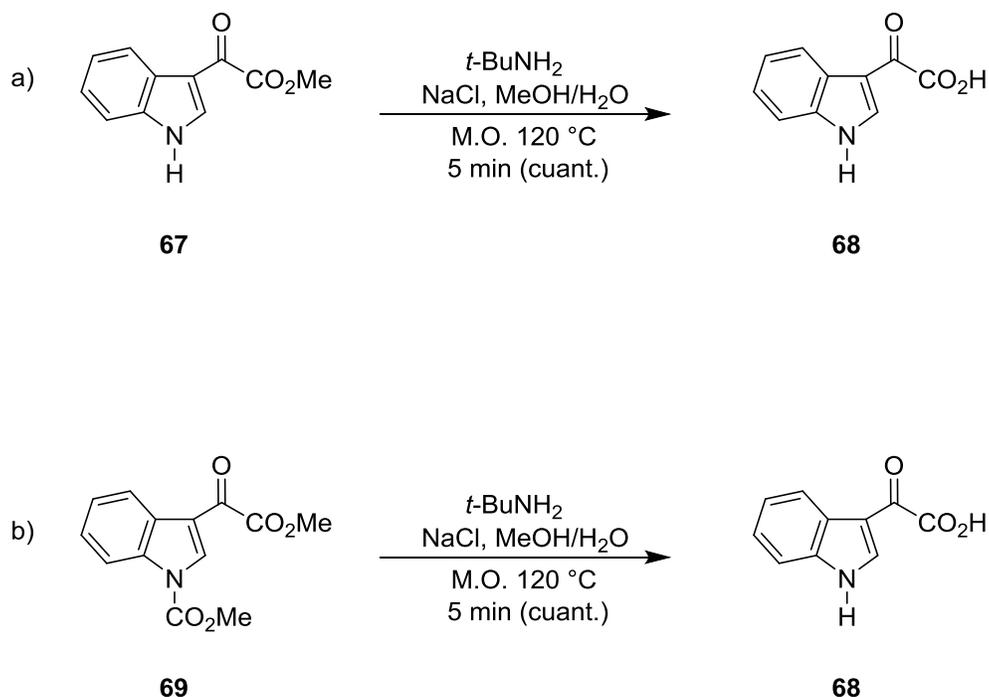
Esquema 28. Hidrólisis del cinamato de etilo **63** y del α -ciano cinamato de etilo **65**.

Por otro lado, también se llevó a cabo la reacción de hidrólisis de los ésteres aromáticos **20a** y **60**, obteniéndose en ambos casos un rendimiento cuantitativo, pero registrando diferentes tiempos de reacción, siendo menor para **60** (3.5 h vs 5 h) que contiene el grupo electroattractor (NO_2) en posición *para* (Esquema 29). En las figuras 21-36 se muestran los espectros de RMN de ^1H de los ésteres **18a**, **20a**, **56**, **58**, **60**, **61**, **63** y **65** y sus correspondientes productos de reacción.



Esquema 29. Hidrólisis de los ésteres **20a** y **60**.

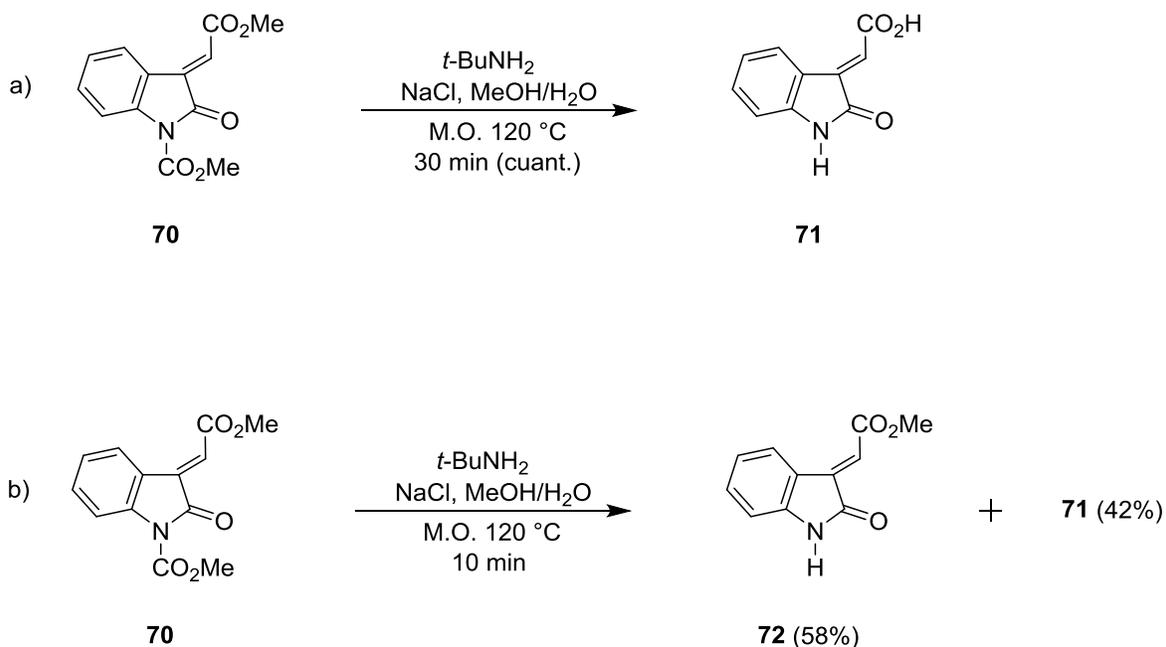
Para evaluar los alcances de la metodología propuesta, se llevó a cabo la hidrólisis de los diferentes ésteres de derivados indólicos **67**, **69**, **70** y **73** (Esquemas 30-32). La hidrólisis del α -cetoéster **67** se llevó a cabo utilizando las condiciones ya establecidas, obteniendo el ácido carboxílico **68** con rendimiento cuantitativo en 5 min de reacción (Esquema 30, inciso a). La hidrólisis del α -cetoéster **69** en donde ahora el átomo de nitrógeno está protegido con un grupo carbamato, también procedió en 5 min obteniéndose a **68** en rendimiento cuantitativo (Esquema 30, inciso b). El seguimiento de la hidrólisis de **69** por cromatografía en capa fina (ccf) mostró que la desprotección del grupo carbamato procede junto con la hidrólisis del éster, de tal forma que a los 2 min de irradiación se observa la presencia de los dos productos. Por lo tanto, mediante las condiciones de reacción usadas no es posible aislar a **67** como único producto (Esquema 30). En las figuras 37 y 40 se muestran los espectros de RMN de ^1H de los ésteres **67** y **69** y su correspondiente producto de hidrólisis **68**.



Esquema 30. Hidrólisis de los ésteres **67** y **69**.

Con base en los resultados anteriores y al observar que la metodología propuesta para la hidrólisis de ésteres arrojaba excelentes resultados con derivados indólicos, entonces se prepararon los ésteres **70** y **73** y se sometieron bajo las condiciones de hidrólisis ya establecidas.

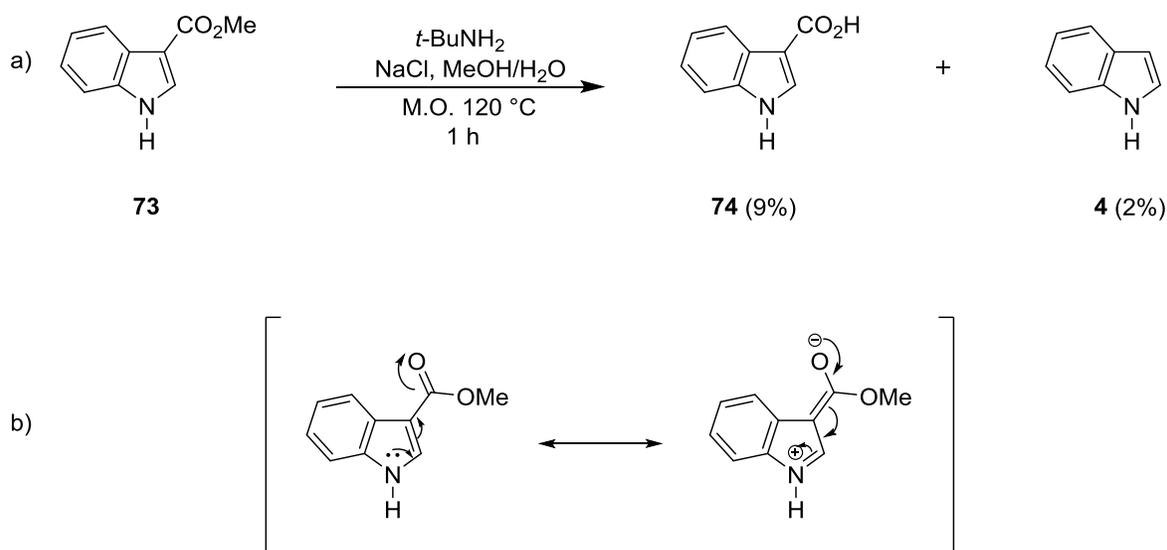
La hidrólisis de **70** procedió en 30 min, obteniéndose el ácido **71** en rendimiento cuantitativo (Esquema 31, inciso a). La reacción de **70** se siguió por ccf observándose después de 10 min de irradiación dos manchas importantes. Así, al detener la reacción a los 10 min, fue posible aislar el producto de desprotección **72** en un 58% de rendimiento junto con **71** en 42% (Esquema 31, inciso b). En las figuras 41-43 se muestran los espectros del material de partida **70** y de los productos de hidrólisis y de desprotección **71** y **72**, respectivamente.



Esquema 31. Hidrólisis y desprotección del derivado indólico **70**.

Por otro lado, el éster **73** se trató bajo las condiciones de reacción ya establecidas, sin embargo, después de 1 h de irradiación sólo fue posible obtener el ácido **74** en 9% de rendimiento, junto con 2% del producto de descarboxilación,³⁴ el indol (**4**) (Esquema 32, inciso a). Cabe señalar que el porcentaje restante correspondió a material de partida sin reaccionar.

Es posible que el éster **73** sea difícil de hidrolizar debido a las estructuras de resonancia que presenta, lo que dificulta el ataque de los nucleófilos al grupo carbonilo (Esquema 32, inciso b).



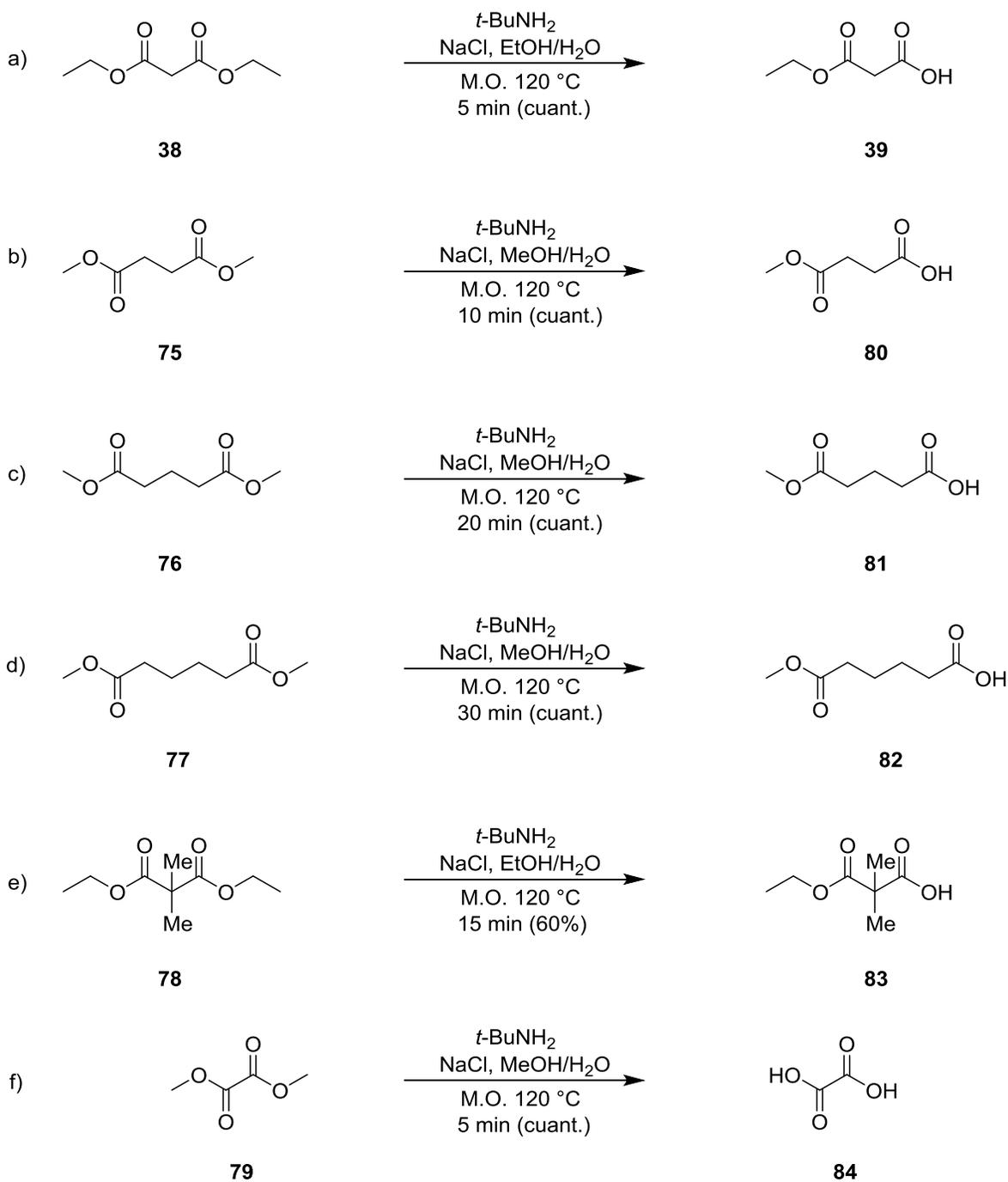
Esquema 32. a) Tratamiento del éster **73** con $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$ y M.O.
b) Estructuras resonantes del éster **73**.

Los espectros de RMN de ^1H del tratamiento de **73** bajo las condiciones de hidrólisis establecidas se muestran en las figuras 44-46.

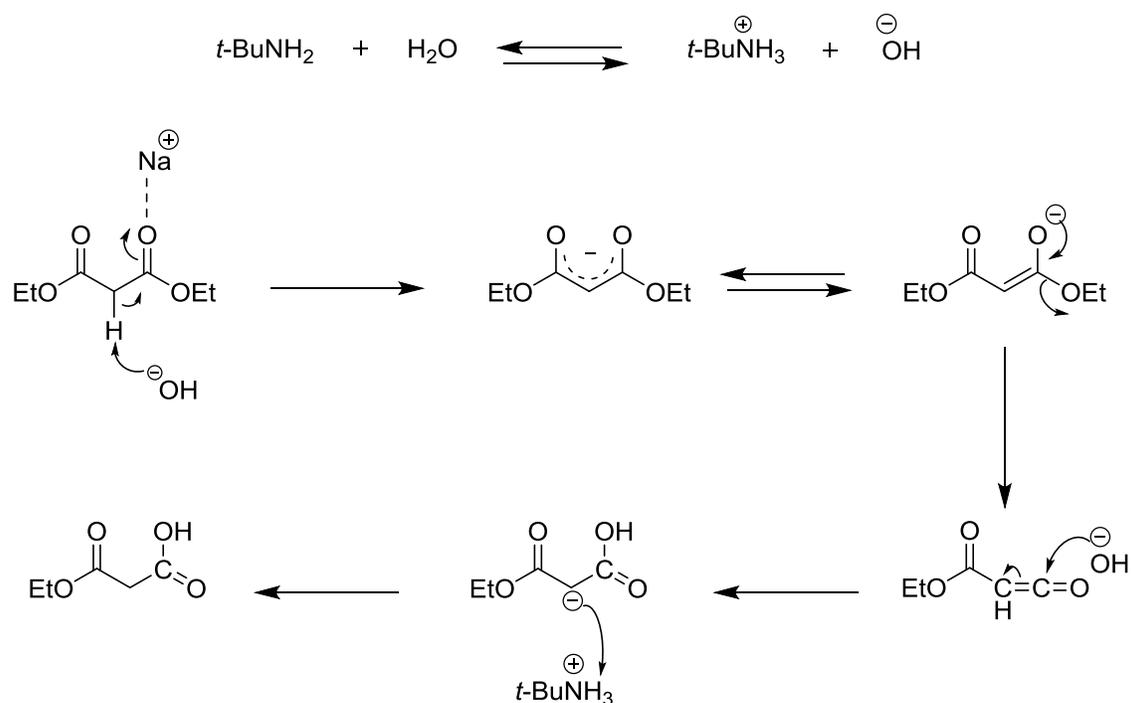
Para continuar con la evaluación de la eficiencia del sistema $t\text{-BuNH}_2/(\text{MeOH o EtOH})/\text{H}_2\text{O}/\text{NaCl}$ e irradiación con microondas en la hidrólisis de ésteres, los diésteres **38**, **75-79** se trataron con 1 equiv de $t\text{-BuNH}_2$, 0.1 equiv de NaCl, $(\text{MeOH o EtOH})/\text{H}_2\text{O}$ (1:2.5) bajo irradiación con microondas a $120\text{ }^\circ\text{C}$ (Esquema 33). Los resultados obtenidos muestran que para el caso de los diésteres **38**, **75-78** la hidrólisis procede sólo para uno de los grupos éster, dando lugar a la formación del producto monoéster-monoácido. Así, para el diéster **38** la reacción de monohidrólisis ocurre en sólo 5 min, obteniéndose el monoéster-monoácido **39** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 33, inciso a), mientras que para **75**, en dónde se tiene un grupo $-\text{CH}_2$ adicional entre los dos ésteres, el tiempo se incrementa a 10 min (Esquema 33, inciso b). El incremento en el tiempo de reacción es más evidente conforme se incrementa la cadena hidrocarbonada en el diéster, de tal forma que para el diéster **77** el tiempo de hidrólisis aumenta a 30 min (Esquema 33,

inciso d). El posible mecanismo de reacción para la monohidrólisis de **38**, **75-77** se muestra en el esquema 34 en donde se propone que la acidez del protón en posición α al carbonilo promueve la monohidrólisis. Con la finalidad de evaluar la influencia, en el mecanismo de reacción, de los protones ácidos en posición α al carbonilo se decidió sintetizar y posteriormente hidrolizar el diéster **78** considerando que debido a que no tiene protones α , sino sustituyentes Me, es de esperar que la hidrólisis proceda en mayor tiempo. Así, cuando se llevó a cabo la hidrólisis de **78** se obtuvo el monoéster-monoácido **83** en sólo 60% de rendimiento en un tiempo de 15 min (Esquema 33, inciso e). Este tiempo es mayor que cuando no se tiene bloqueada la posición α , como es el caso del diéster **38** en donde el rendimiento es cuantitativo en sólo 5 min de reacción.

Por otro lado, con la finalidad de hacer más evidente la influencia de dichos protones α al carbonilo se hidrolizó el dimetil oxalato **79**, en este caso también se esperaba un tiempo de reacción prolongado. Sin embargo, al tratar a **79** bajo las condiciones de reacción ya establecidas ambos grupos éster se hidrolizan obteniéndose el ácido oxálico (**84**) en rendimiento cuantitativo y en tiempo de reacción igual al de la monohidrólisis del diéster **38** (Esquema 33, inciso f). Por supuesto que este resultado es debido a la influencia que el grupo carbonilo en posición α ejerce sobre aquel grupo carbonilo que se está hidrolizando. En las figuras 47-57 se muestran los espectros de RMN de ^1H de los diésteres **38**, **75-78** y de ^{13}C del oxalato **79**, así como de sus correspondientes productos de reacción.

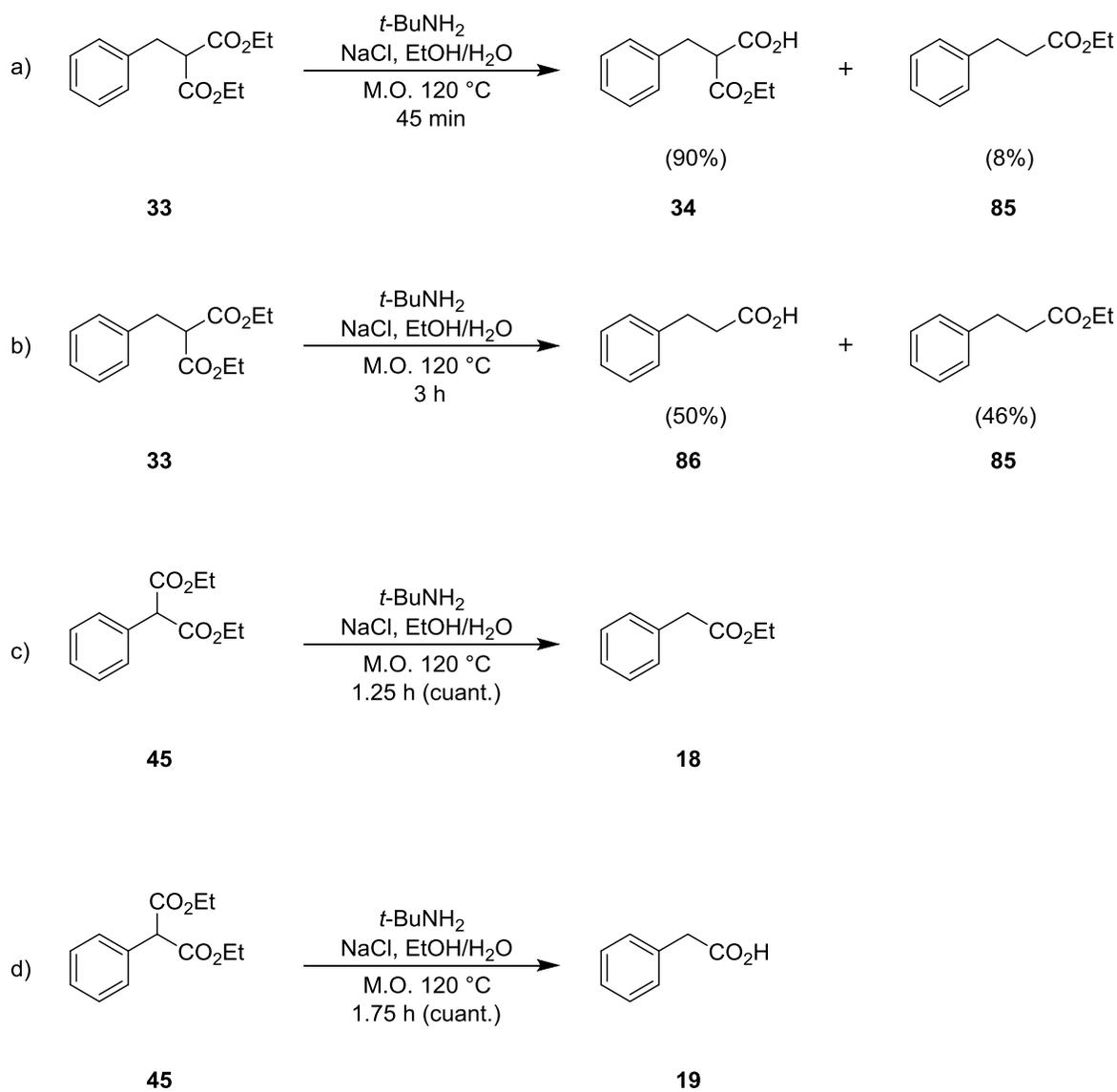


Esquema 33. Monohidrólisis de los diésteres **38**, **75-78** y dihidrólisis de **79**.

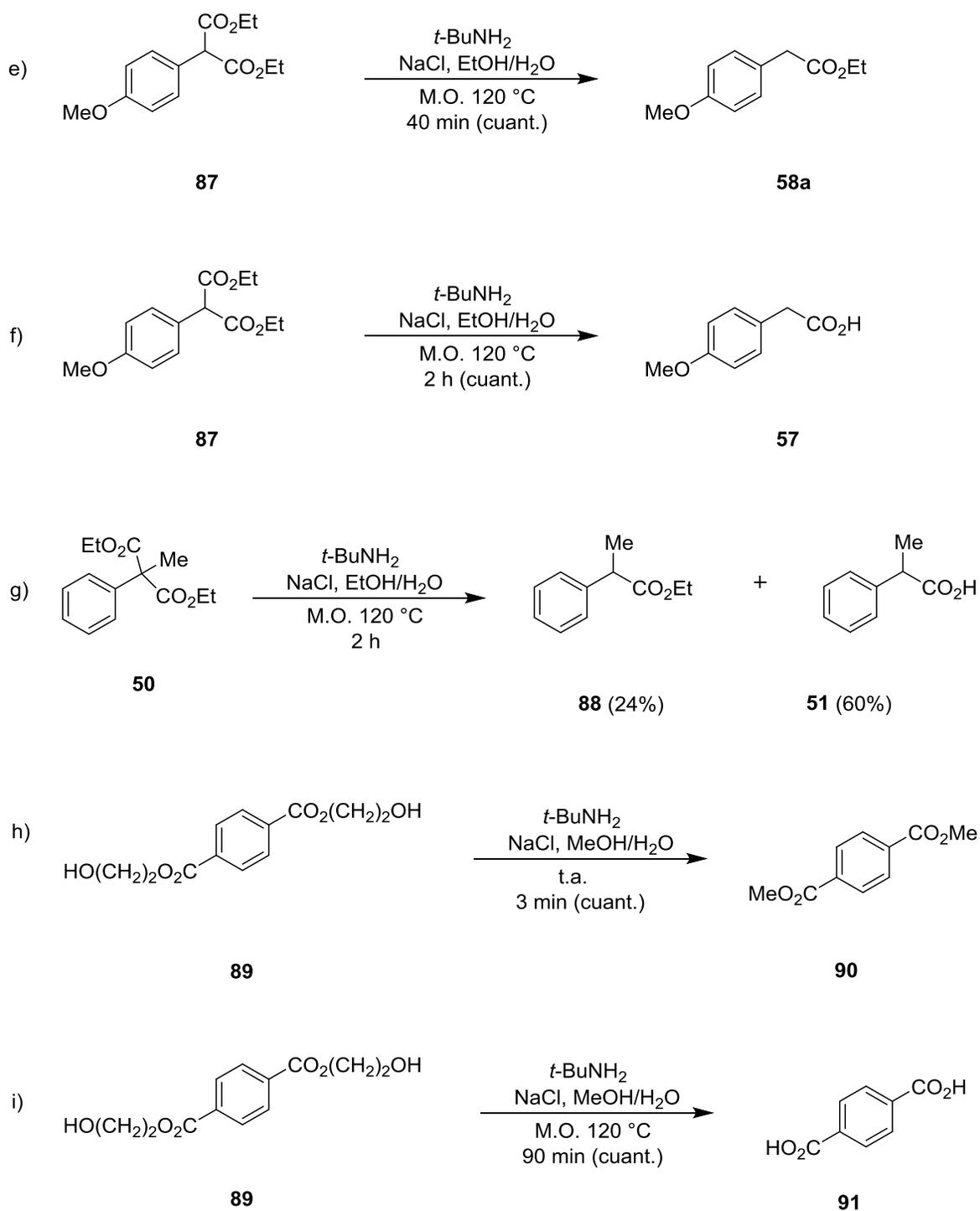


Esquema 34. Mecanismo de reacción propuesto para la monohidrólisis de los diésteres **38**, **75-77**.

Con base en los resultados obtenidos con los diésteres **38**, **75-77**, en donde se observó únicamente el producto de monohidrólisis, se decidió extender la aplicación de la metodología para hidrolizar los diésteres **33**, **45**, **87**, **50** y **89** (Esquema 35).



Esquema 35. Hidrólisis de los diésteres 33, 45, 50, 87 y 89.



Esquema 35 (continuación). Hidrólisis de los diésteres 33, 45, 50, 87 y 89.

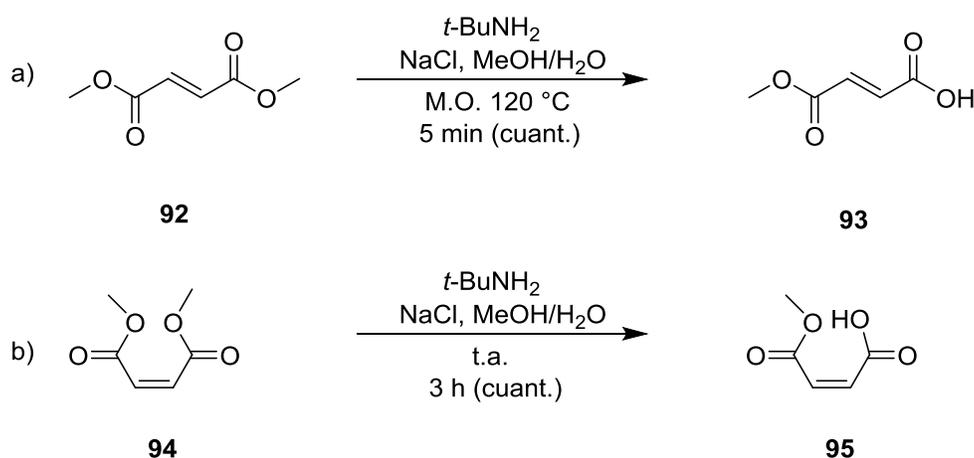
En la hidrólisis del diéster **33** fue posible obtener después de 45 min de irradiación, el producto monoéster-monoácido **34**, recuperado de la fase acuosa, con 90% de rendimiento junto con 8% del producto monodescarboxilado **85**, extraído de la fase orgánica (Esquema 35, inciso a). Al incrementar el tiempo de hidrólisis a 3 h se obtuvo el producto monodescarboxilado e hidrolizado **86** en 50% de rendimiento y el éster monodescarboxilado **85** incrementó su rendimiento a 46% (Esquema 35, inciso b). Estos resultados sugerían que esta metodología se podría generalizar a cualquier sustrato para obtener los correspondientes monoésteres-monoácidos del tipo de **34**. Sin embargo, al tratar los diésteres **45**, **87** y **50** bajo las mismas condiciones de reacción, no fue posible obtener los productos de monohidrólisis. En su lugar se obtuvieron los productos de monodescarboxilación **18** y **58a** (Esquema 35, incisos c y e) de manera cuantitativa y al incrementar el tiempo de reacción los productos obtenidos fueron los correspondientes monoácidos **19** y **57** (Esquema 35, incisos d y f). Cabe señalar que este resultado es similar al que se obtiene al aplicar la metodología desarrollada por Krapcho.³⁵

Para el diéster **50**, en donde se tiene un grupo Me en posición α , se observó al cabo de 2 h de reacción, la formación del producto de descarboxilación **88**, el cual se recuperó de la fase orgánica de la mezcla de reacción, en 24% de rendimiento, mientras que de la fase acuosa fue posible recuperar el producto monodescarboxilado-hidrolizado **51** en 60% de rendimiento (Esquema 35, inciso g). En este caso la reacción avanzó de manera lenta, por lo que a pesar de incrementar el tiempo de reacción los rendimientos no mejoraron de manera considerable. Este último resultado confirma también la importancia de los protones ácidos en posición α al grupo carbonilo, ya que al estar bloqueada esa posición la reacción procede de forma más lenta (Esquema 35, inciso g).

También se llevó a cabo la reacción de hidrólisis para el diéster **89**. En este caso al adicionar la *t*-BuNH₂ a la mezcla de reacción, se formó un precipitado de color blanco, el cual al caracterizarlo se observó que correspondió al producto de transesterificación **90** (Esquema 35, inciso h). Por otro lado, al llevar a cabo la reacción bajo irradiación con microondas, se obtuvo el producto de hidrólisis **91**,

después de 90 min de reacción y con rendimiento cuantitativo (Esquema 35, inciso i). Los espectros de RMN de ^1H de los diésteres **33**, **45**, **50**, **87** y **89**, así como de los correspondientes productos de reacción se muestran en las figuras 58-72.

De igual manera la metodología se aplicó para la hidrólisis de los diésteres α,β -insaturados **92** y **94** (Esquema 36). En el caso del dimetilfumarato **92** se obtuvo el monoéster-monoácido **93** en sólo 5 minutos de reacción con rendimiento cuantitativo y no se observó isomerización ya que el producto siguió siendo el isómero *trans* (Esquema 36, inciso a). Sin embargo, la reacción con el maleato de dimetilo **94** no fue posible llevarla a cabo utilizando irradiación con microondas, ya que se observó una mezcla de productos, aún con tiempos de irradiación cortos (3 min). Por este motivo la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 3 h con lo cual se evitó la conversión del isómero *cis* en *trans*. Bajo estas condiciones sí fue posible obtener el producto monoéster-monoácido *cis* **95** (Esquema 36, inciso b). Los espectros de RMN de ^1H , tanto de los materiales de partida **92** y **94** como de los correspondientes productos de reacción **93** y **95** se muestran en las figuras 73-76.

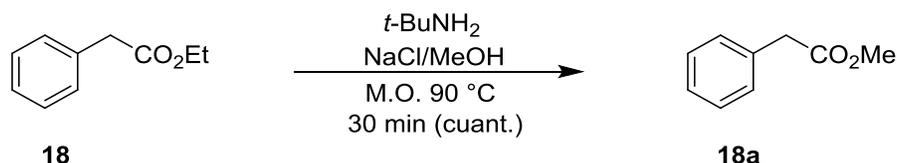


Esquema 36. Hidrólisis de los diésteres α,β -insaturados **92** y **94**.

5.2. Transesterificación de ésteres y triglicéridos.

Habiendo observado que las reacciones de hidrólisis de ésteres y diésteres se llevaron a cabo fácilmente con el sistema *t*-BuNH₂/MeOH/NaCl o EtOH/H₂O/NaCl, se decidió explorar el uso de ésta metodología para llevar a cabo reacciones de transesterificación en monoésteres con la finalidad de aplicarla, posteriormente, en la transesterificación de triglicéridos contenidos en aceites comerciales y así obtener biodiesel.

Así, se llevó a cabo la reacción de transesterificación de **18** utilizando 1 equiv de *t*-BuNH₂/0.1 equiv de NaCl y 5 mL de MeOH mediante irradiación con microondas a 90 °C, obteniendo el producto transesterificado en sólo 30 min (Esquema 37). Los espectros de RMN de ¹H correspondientes al material de partida **18** y producto de reacción **18a** se muestran en la figura 77.

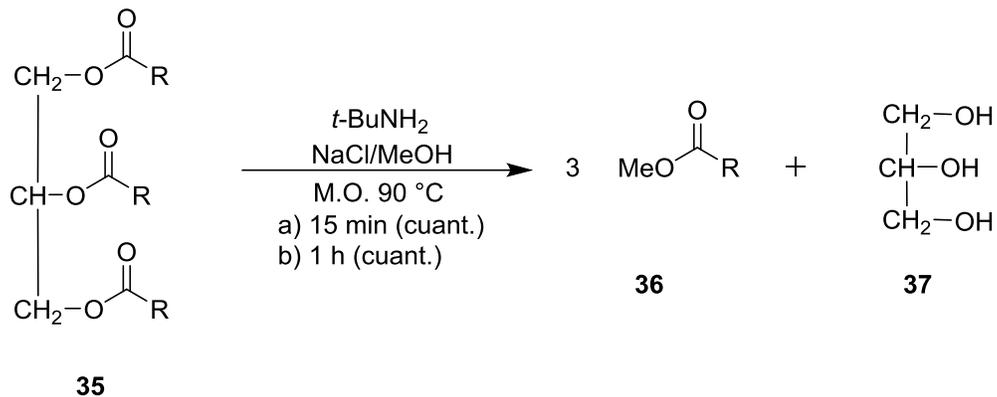


Esquema 37. Aplicación del sistema *t*-BuNH₂/MeOH/NaCl e irradiación con M.O. para llevar a cabo reacciones de transesterificación.

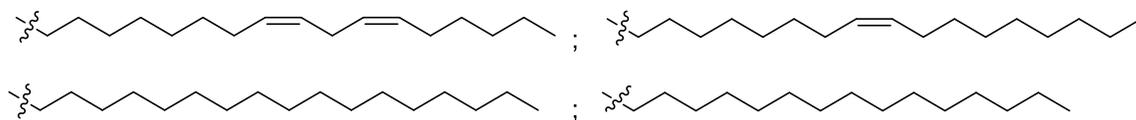
Esta metodología se aplicó a la transesterificación de aceites comerciales para obtener biodiesel (Figura 78). Los aceites que se utilizaron fueron aceite de maíz cuya marca comercial es aceite patrona y el aceite de canola de marca comercial capullo.

Al utilizar el aceite de maíz la transesterificación fue más rápida ya que requirió sólo 15 min para obtener una conversión total a biodiesel (Esquema 38, inciso a), mientras que el aceite de canola requirió de 1 h para obtener el mismo rendimiento que con el aceite de maíz (Esquema 38, inciso b). Esto puede deberse a la cantidad y tipo de ácidos grasos que forman los triglicéridos de cada aceite. Cabe mencionar

que la remoción del glicerol del biodiesel se llevó a cabo mediante decantación. Los espectros de RMN de ^1H de los aceites de maíz y canola, así como del biodiesel y glicerol obtenidos se muestran en las figuras 79-83 respectivamente.



Donde R puede ser:



- a) para aceite de maíz marca patrona
 b) para aceite de canola marca capullo

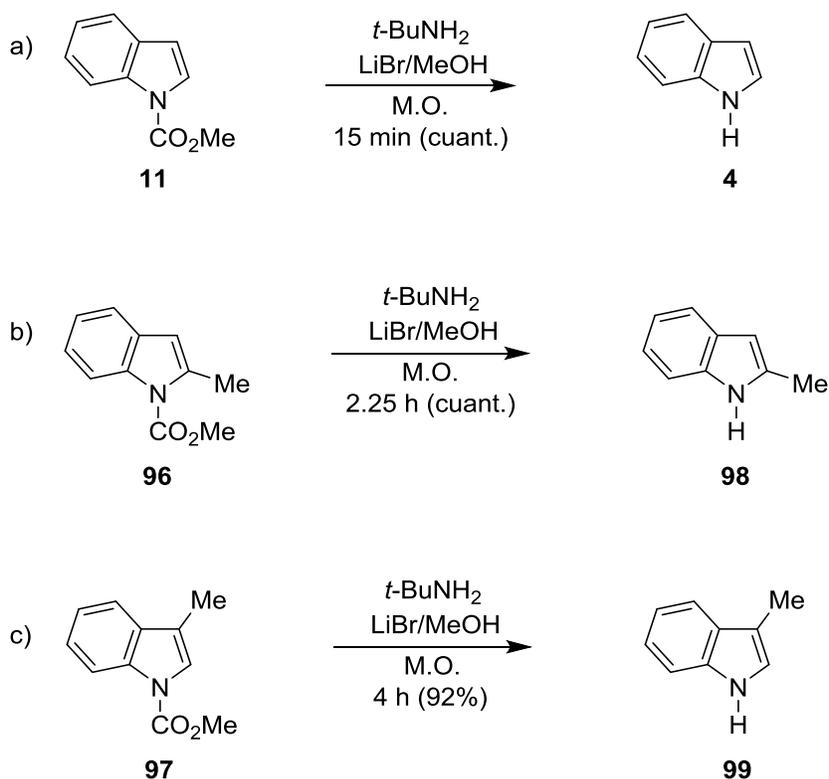
Esquema 38. Aplicación del sistema $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{NaCl}$ e irradiación con M.O. en la transesterificación de aceites comerciales para obtener biodiesel.



Figura 78. Biodiesel obtenido del aceite de maíz y del aceite de canola.

5.3. Remoción de grupos protectores carbamato.

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la remoción del grupo *N*-carbometoxilo en el indol **11** utilizando *t*-BuNH₂/MeOH/LiBr e irradiación con microondas obteniendo al indol *N*-desprotegido **4** en 15 min y con un rendimiento cuantitativo.¹⁴ Con la finalidad de evaluar cómo se afecta la velocidad de la reacción de desprotección se decidió tratar a los derivados *N*-carbometoxilados del 2-metilindol (**96**) y del 3-metilindol (**97**) bajo las condiciones ya establecidas obteniendo los correspondientes índoles desprotegidos **98** y **99** (Esquema 39, incisos b y c). Los espectros de RMN de ¹H, tanto de los materiales de partida **96** y **97** como de los correspondientes productos de reacción **98** y **99** se muestran en las figuras 84-87.



Esquema 39. Desprotección de los derivados *N*-carbometoxilados del indol y del 2- y 3-metilindol (**11**, **96** y **97**).

Con base en los resultados que se muestran en el esquema 39 se concluye que la presencia de un sustituyente metilo (electrodonador) en el indol disminuye la velocidad de la reacción de desprotección. También es evidente que la posición del sustituyente es importante ya que cuando el grupo metilo está en la posición 2, la desprotección ocurre más rápido que cuando está en posición 3 [2.25 h (cuant.) vs 4 h (92%) respectivamente].³⁶ Esta reactividad diferente entre **11**, **96** y **97** se explica con base en las estructuras resonantes que presentan los derivados del indol, como se evidencia en la figura 88, ya que al quedar la carga parcial negativa sobre C3 y tener en esa posición un sustituyente electrodonador, hace que dicho sustrato sea menos estable y por lo tanto requiera mayor tiempo de reacción. En las figuras 84-87 se muestran los correspondientes espectros de RMN de ¹H de los materiales de partida y de los crudos de reacción de desprotección del 2- y 3-metilindol.

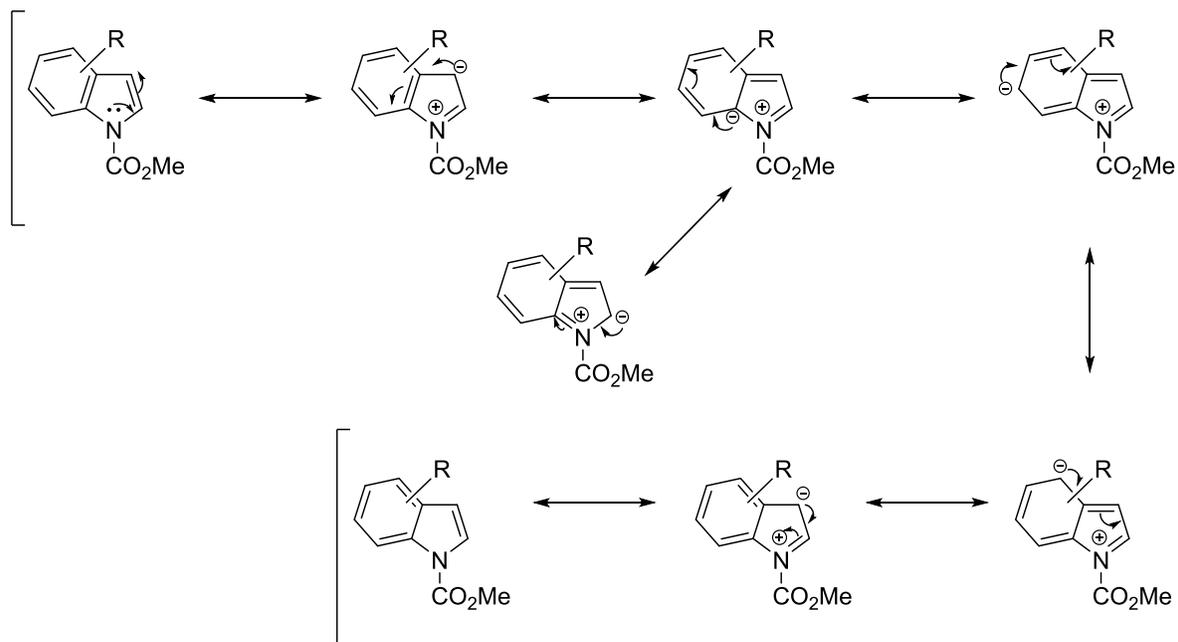
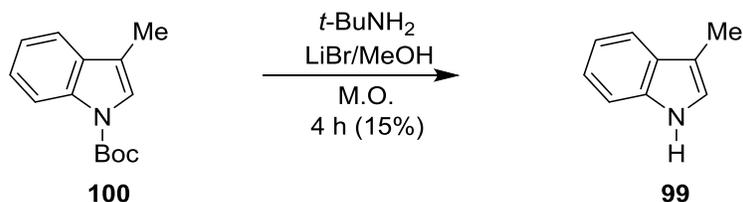


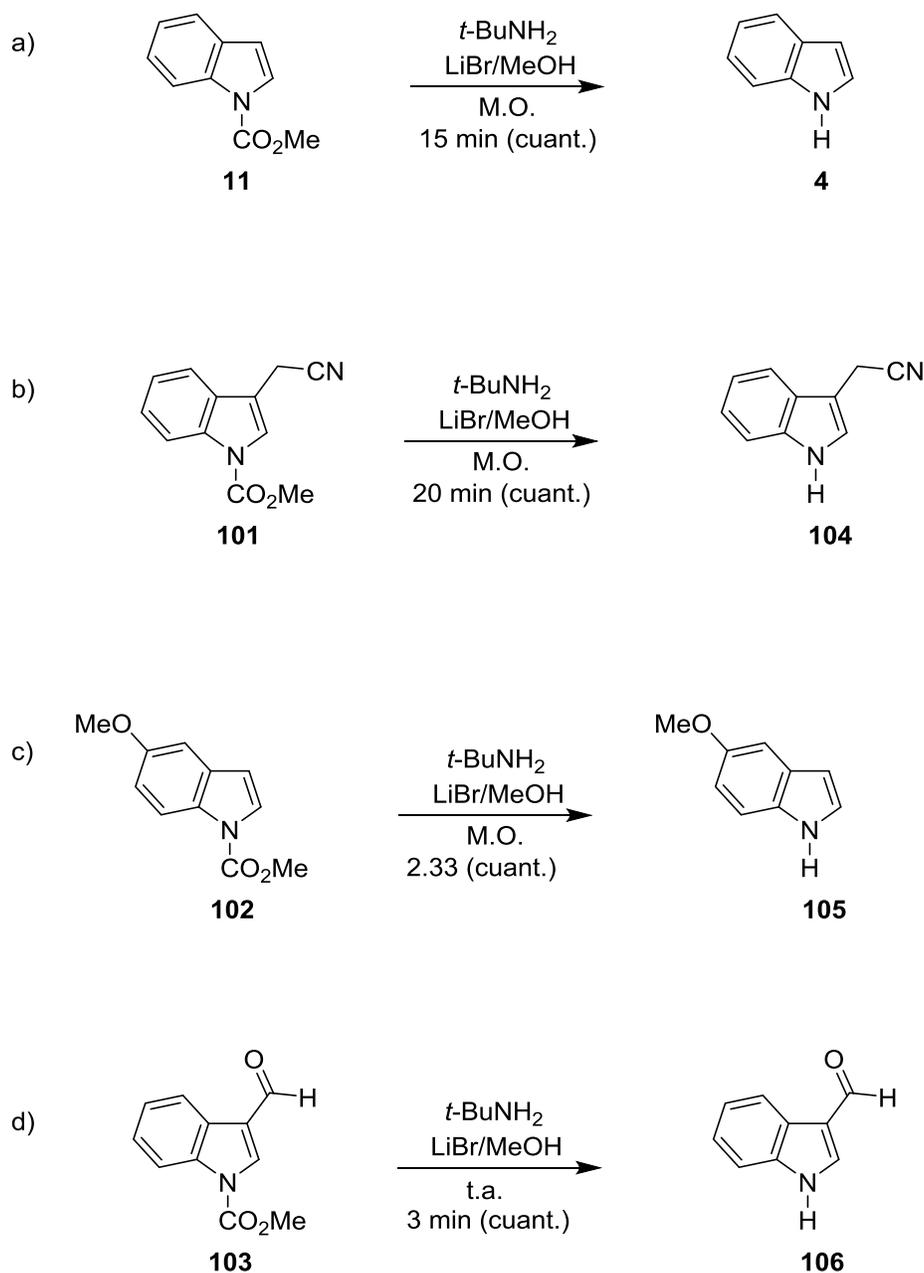
Figura 88. Estructuras resonantes de derivados indólicos.

Por otro lado, con la finalidad de evaluar si el tamaño del grupo protector afecta la velocidad de reacción de la desprotección, se sintetizó el derivado *N*-Boc protegido del 3-metilindol **100** que se trató bajo las mismas condiciones de reacción, se observó que el tamaño del grupo protector afecta de manera considerable el rendimiento de la reacción de desprotección ya que a mayor tamaño del grupo protector el rendimiento disminuye [**97** (92%), esquema 39 vs **100** (15%), esquema 40]. En las figuras 89 y 90 se muestran los espectros de RMN de ^1H del material de partida **100** y del producto de desprotección **99** una vez purificado en columna cromatográfica.



Esquema 40. Desprotección del 3-metilindol *N*-Boc protegido **100**.

Así también se prepararon los derivados indólicos *N*-protegidos **101** y **102** con la finalidad de evaluar el efecto de un grupo electroatractor ($-\text{CH}_2\text{CN}$) y un electrodonador ($-\text{OMe}$) presentes en la molécula del indol, observando que la reacción de desprotección ocurre en menor tiempo cuando se encuentra presente un grupo electroatractor [Esquema 41, **101** (20 min, cuant.) vs **102** (2.33 h, cuant.) y Esquema 39, **97** (4 h, 92%)]. Con base en este resultado se preparó el derivado indólico **103** conteniendo en la posición 3 un grupo carbonilo, el cual es un grupo fuertemente electroatractor, observando que la reacción de desprotección ocurre en sólo 3 min, con rendimiento cuantitativo y sin necesidad de utilizar irradiación de microondas ni calentamiento convencional (Esquema 41, inciso d), corroborando así que efectivamente la presencia de un grupo electroatractor en C3, en la molécula acelera de manera considerable la remoción del grupo carbamato. En las figuras 91-96 se muestran los espectros de RMN de ^1H de los materiales de partida y de los correspondientes crudos de las reacciones de desprotección de **101-103** respectivamente.

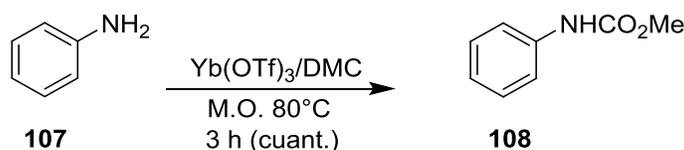


Esquema 41. Desprotección de los derivados *N*-carbometoxilados del indol **11**, **101-103**.

Con la finalidad de continuar con la evaluación de la eficiencia en la remoción de carbamatos del sistema *t*-BuNH₂/MeOH/LiBr e irradiación con microondas, se sintetizó la anilina *N*-carbometoxilada (**108**) al tratar a la anilina (**107**) con carbonato de dimetilo (DMC) y triflato de yterbio (Yb(OTf)₃) como catalizador.³⁷ Esta reacción

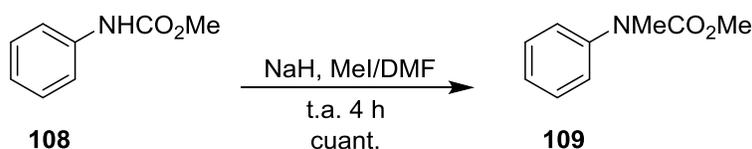
se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo durante 8 h obteniendo a **108** en 30% de rendimiento. Debido al bajo rendimiento la reacción se llevó a cabo en un tubo cerrado calentando a 90 °C durante 8 h lográndose obtener a **108** en 70% de rendimiento. Después, se decidió llevar a cabo la reacción bajo irradiación con microondas obteniendo a **108** en rendimiento cuantitativo en sólo 3 h de reacción (Esquema 42).

Posteriormente, la anilina **108** se trató con 30 equiv de *t*-BuNH₂ y 3 equiv de LiBr en MeOH bajo irradiación con microondas durante 2 h. Sin embargo, no se observó la desprotección del grupo amino y sólo se recuperó el material de partida. Este resultado podría deberse a la presencia del protón ácido unido al átomo de nitrógeno. En la figura 97 se muestra el espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción que corresponde a **108**.



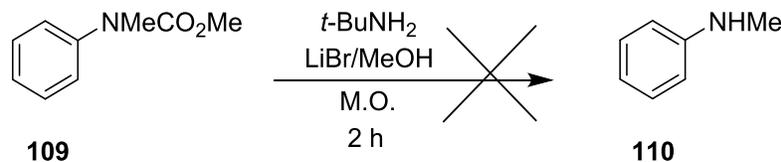
Esquema 42. Obtención de la anilina *N*-carbometoxilada (**108**) mediante irradiación con microondas.

Posteriormente, se obtuvo la anilina protegida y metilada en el átomo de nitrógeno **109** a partir de **108** mediante metilación con MeI y NaH en dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente durante 4 h obteniendo a **109** en rendimiento cuantitativo (Esquema 43).



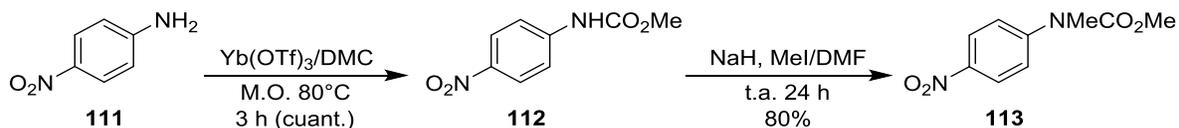
Esquema 43. Obtención de la anilina *N*-carbometoxilada **109**.

Una vez obtenido el carbamato de la anilina *N*-metilada (**109**), ésta se trató bajo las mismas condiciones de desprotección que para **108** (Esquema 44). La reacción de desprotección tampoco procedió recuperándose el material de partida **109** sin reaccionar como se observa en el espectro de RMN de ^1H (Figura 98).



Esquema 44. Reacción de desprotección de **109**.

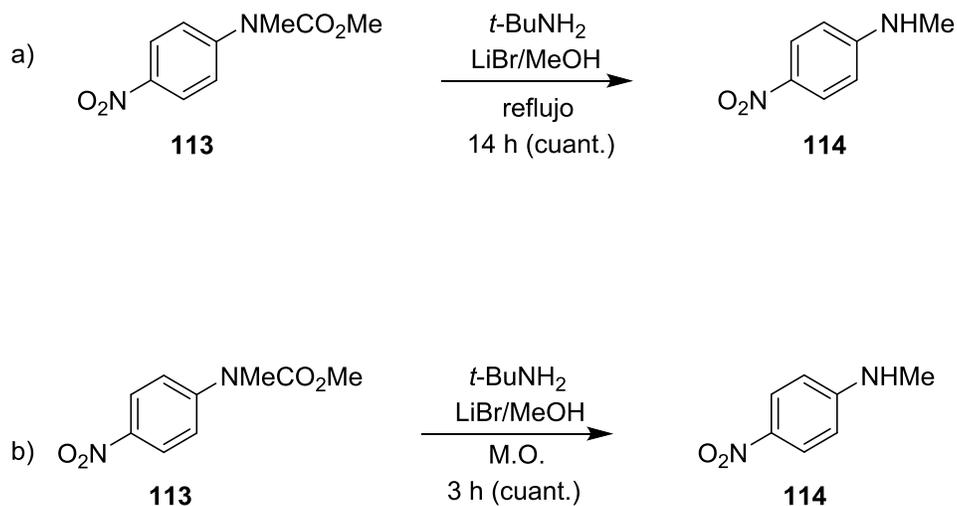
Con la finalidad de evaluar si la presencia de un grupo electroattractor como el grupo $-\text{NO}_2$ favorece la reacción de desprotección, la anilina **113** se sintetizó a partir de la nitroanilina (**111**) como se muestra en el esquema 45.



Esquema 45. Obtención de la anilina *N*-carbometoxilada **113**.

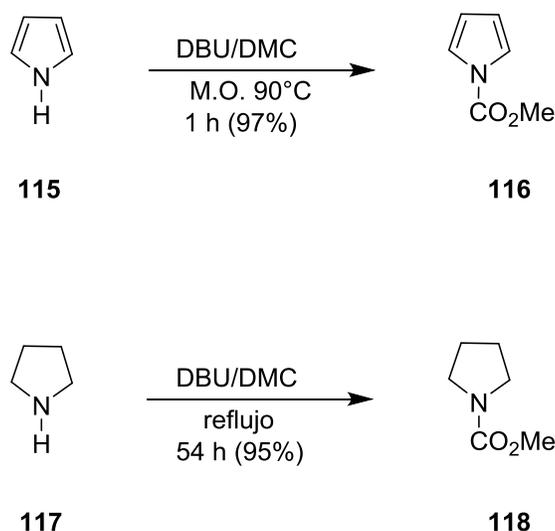
Posteriormente, la desprotección de **113** se llevó a cabo bajo las condiciones ya descritas observándose que dicha desprotección ocurre en 3 h y de manera cuantitativa (Esquema 46, inciso b). Previamente esta reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reflujo en un tiempo de 14 h con un rendimiento similar (Esquema 46, inciso a), por lo que se concluye que la radiación de microondas acelera de manera considerable la desprotección.

En las figuras 99 y 100 se muestran los espectros de RMN de ^1H del material de partida y del crudo de la reacción.



Esquema 46. Desprotección del derivado *N*-carbometoxilado de la anilina **113**; a) mediante condiciones de reflujo; b) mediante irradiación con microondas.

Por otro lado, se llevó a cabo la síntesis del pirrol protegido **116** y la pirrolidina protegida **118**, mediante técnicas descritas en la literatura (Esquema 47).³⁸ Esto con la finalidad de evaluar la selectividad de la metodología de desprotección frente a una amina aromática y una alifática.



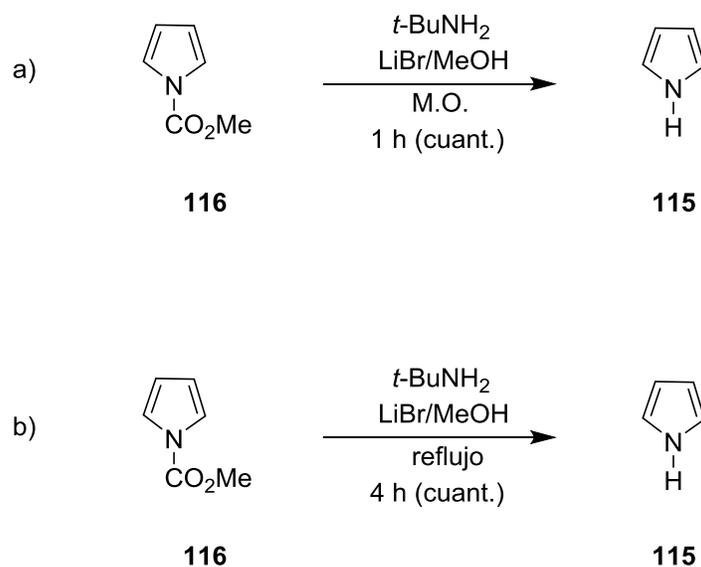
Esquema 47. Obtención del pirrol *N*-carbometoxilado **116** y de la pirrolidina *N*-carbometoxilada **118**.

La desprotección de **116** y **118** se llevó a cabo bajo las condiciones de reacción ya establecidas usando radiación de M.O., observándose que la desprotección de **116** ocurre en 1 h de reacción, mientras que la de **118** ocurre en 45 min, ambas con rendimiento cuantitativo (Esquemas 48 y 49, incisos a).

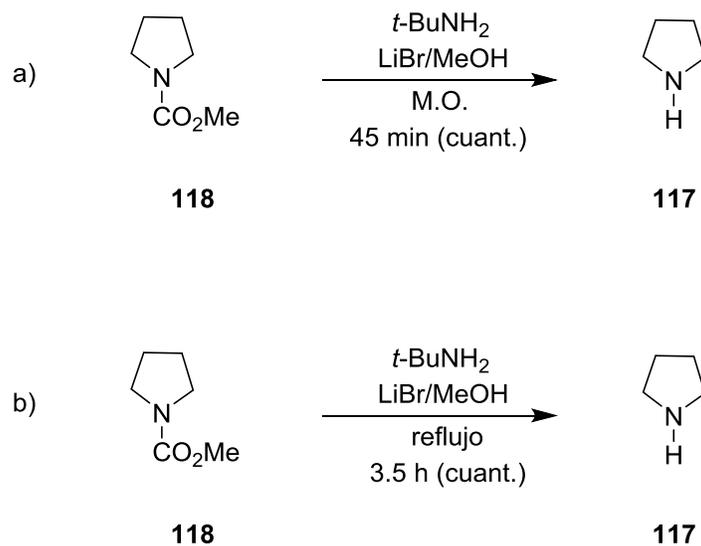
Este resultado es interesante debido a que la pirrolidina **118** siendo una amina secundaria se desprotege en un tiempo similar al del pirrol protegido **116** que es una amina aromática.

Las reacciones de desprotección de **116** y **118** también se llevaron a cabo bajo condiciones de reflujo obteniendo rendimientos similares en un tiempo de 4 h para **116** y 3.5 h para **118** (Esquemas 48 y 49, incisos b), corroborando nuevamente que la radiación de microondas acelera la reacción de desprotección de manera considerable.

En las figuras 101-104 se muestran los espectros de RMN de ^1H del material de partida y del crudo de la reacción de la desprotección de **116** y **118**, respectivamente.

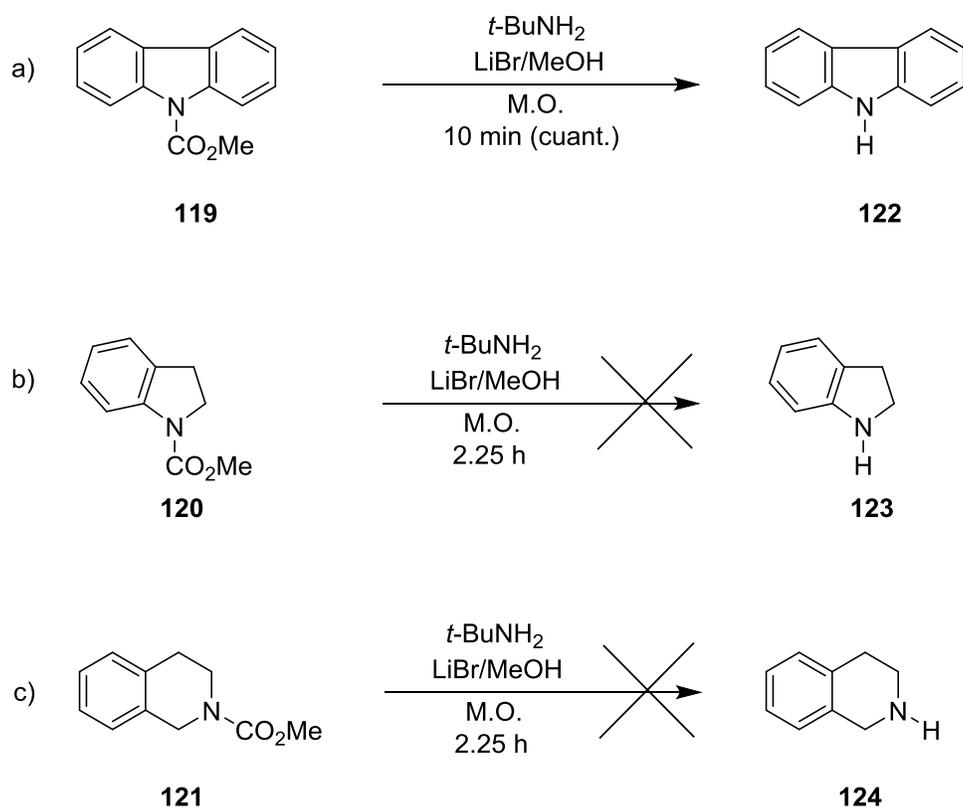


Esquema 48. Desprotección del pirrol *N*-carbometoxilado **116**; a) mediante irradiación con microondas, b) mediante calentamiento bajo reflujo.



Esquema 49. Desprotección de la pirrolidina *N*-carbometoxilada **118**; a) mediante irradiación con microondas, b) mediante calentamiento bajo reflujo.

Con base en los resultados mostrados anteriormente, se decidió llevar a cabo la desprotección de los compuestos **119-121**. Se pudo observar que mientras que la desprotección del derivado del carbazol **119** se lleva a cabo en sólo 10 min (Esquema 50, inciso a) los compuestos derivados de la carbolina **120** y la tetrahidroisoquinolina **121** no procede aun irradiando por tiempos de reacción prolongados (Esquema 50, incisos b y c). Los resultados permitieron concluir que en estos tipos de compuestos heterocíclicos la remoción del grupo carbamato ocurre cuando el grupo amino forma parte del sistema aromático, lo que hace que la metodología propuesta sea selectiva. En las figuras 105-108 se muestran los espectros de RMN de ^1H de las materias primas **119-121** y del producto de desprotección **122**.



Esquema 50. Tratamiento de los carbamatos **119-121** con $t\text{-BuNH}_2/\text{MeOH}/\text{LiBr}$ e irradiación con M.O.

6. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos en este trabajo, se establecieron dos metodologías simples y eficientes una para la hidrólisis de ésteres utilizando el sistema *t*-BuNH₂/(MeOH o EtOH)/H₂O/ácido de Lewis bajo condiciones de calentamiento tradicional o con radiación de microondas y la otra para la remoción del grupo protector metoxicarbonilo usando *t*-BuNH₂/MeOH/ácido de Lewis bajo radiación de microondas. También se comprobó que la *t*-BuNH₂ y el ácido de Lewis aceleran considerablemente tanto la reacción de hidrólisis de ésteres como la de desprotección de carbamatos. En la reacción de hidrólisis, de los diferentes ácidos de Lewis utilizados los que mejor catalizaron la reacción fueron el LiBr y el NaCl, siendo este último el que se eligió para las condiciones óptimas debido a su alta eficiencia (rendimientos cuantitativos) y al bajo costo que le confiere a la metodología. De igual manera se estableció que al incrementar la cantidad de H₂O en el medio y disminuir la cantidad de alcohol (H₂O:EtOH, 2.5:1), la reacción se lleva a cabo en tiempos de reacción menores que cuando la proporción se invierte (H₂O:EtOH, 1:2.5), haciendo al método propuesto, además de eficiente, amigable con el ambiente. La metodología mostró ser particularmente interesante en la hidrólisis de diésteres ya que en algunos casos se pueden obtener los productos monoésteres-monoácidos y en otros los productos de hidrólisis y descarboxilación. Así también, resultó interesante observar que en las reacciones de hidrólisis de ésteres la *t*-BuNH₂ incrementa la solubilidad del compuesto orgánico con la fase acuosa. Cabe resaltar que para obtener el producto de manera pura no fue necesario utilizar ningún método de purificación adicional.

Con respecto a las reacciones de desprotección de carbamatos, en estudios previos se demostró que el LiBr es el ácido de Lewis más eficiente para llevar a cabo la desprotección, por los tiempos de reacción cortos y rendimientos cuantitativos que se obtuvieron, lo cual también se confirmó en las desprotecciones llevadas a cabo en este trabajo. Se concluyó que en compuestos heterocíclicos de anillos fusionados como indoles, indolinas, carbazoles y tetrahidroisoquinolinas, para que la remoción del grupo carbamato se lleve a cabo es necesario que el átomo de nitrógeno protegido se encuentre formando parte del sistema aromático, de lo contrario la desprotección no ocurre, esta característica hace que la metodología sea selectiva.

Por otro lado, el sistema *t*-BuNH₂/MeOH/NaCl bajo radiación de microondas también resultó ser eficiente para llevar a cabo reacciones de transesterificación de ésteres.

De particular interés resulta su uso en la transesterificación del aceite de maíz y de canola para obtener biodiesel en rendimiento cuantitativo y de manera sencilla, ya que el glicerol que es el subproducto de la reacción se elimina por simple decantación.

La metodología propuesta en este trabajo es versátil ya que permite 1) la hidrólisis de ésteres y diésteres, 2) la transesterificación de aceites para obtener biodiesel y 3) la remoción del grupo protector metoxicarbonilo. Presenta ventajas como:

- el bajo costo de los reactivos utilizados
- las reacciones son limpias
- se obtienen rendimientos cuantitativos
- las condiciones de reacción no son drásticas
- la técnica es fácil de desarrollar.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1. Generalidades.

La purificación de los compuestos se llevó a cabo por cromatografía en columna rápida (flash)³⁹ 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 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 de ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro VARIAN VNMRS 400, a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃, o DMSO-*d*₆ como disolventes.

Para las reacciones que se llevaron a cabo con radiación de microondas se utilizó un horno de microondas de tipo monomodal de la compañía CEM Corporation, CEM Discover System.⁴⁰

Las reacciones de hidrólisis de ésteres se llevaron a cabo a una temperatura controlada de 120 °C con una potencia de 80 watts, agitación y flujo de aire. Para las reacciones de transesterificación se manejó una temperatura de 90 °C con una potencia de irradiación de 45 watts, agitación y flujo de aire.

Por otro lado, las reacciones de desprotección se llevaron a cabo a una temperatura controlada de 60 °C con una potencia de 30 watts utilizando agitación y flujo de aire.

7.2. Método general para la hidrólisis de ésteres.

El éster adecuado (0.6 mmol) se disolvió en MeOH o EtOH (2 mL), se agregó H₂O (5 mL) y los equivalentes correspondientes de ácido de Lewis y *t*-BuNH₂ (ver tablas 5-7). La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas, el tiempo necesario hasta la conversión completas según lo observado a través de ccf. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con AcOEt (50 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (5 x 20 mL) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). La fase acuosa se acidificó con solución de HCl al 10% hasta pH = 1, se extrajo con AcOEt (3 x 25 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Las fases orgánicas se juntaron y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener de manera pura el ácido carboxílico correspondiente.

NOTA: con la finalidad de evitar la transesterificación las reacciones de hidrólisis de ésteres de metilo se llevaron a cabo utilizando MeOH, mientras que los ésteres de etilo se hidrolizaron en EtOH. En el caso de ésteres de etilo, cuando la hidrólisis se lleva a cabo con H₂O:MeOH en proporción 1:2.5 se observa el compuesto transesterificado en trazas. Sin embargo, cuando se invierte la proporción (H₂O:MeOH, 2.5:1) ya no se observan productos de transesterificación.

7.3. Método general para la transesterificación de ésteres y triglicéridos.

El éster o aceite adecuado (0.6 mmol, 1.5 mL) se disolvió en MeOH (5 mL) y se adicionaron 0.1 equiv de NaCl y 1 equiv de *t*-BuNH₂. La mezcla de reacción se calentó utilizando radiación de microondas (60 °C), el tiempo necesario hasta la conversión completa según lo observado a través de ccf. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el MeOH se evaporó a presión reducida obteniendo como residuo dos fases que corresponden a los ésteres de ácidos grasos y al glicerol. Los ésteres se extrajeron con AcOEt (5 x 10 mL) y se separaron del glicerol mediante decantación. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (3 x

20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y el AcOEt se evaporó obteniendo de forma pura el biodiesel.

7.4. Método general para la desprotección de carbamatos.

El derivado *N*-protegido (1.43 mmol) se disolvió en MeOH (5 mL) y se adicionaron 3 equiv de LiBr y 30 equiv de *t*-BuNH₂. La mezcla de reacción se calentó mediante irradiación con microondas (60 °C), el tiempo necesario hasta la conversión completa según lo observado a través de ccf. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a vacío y el sólido se lavó con 50 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL) y posteriormente con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener de manera pura el producto de desprotección, en los casos donde la reacción procedió de manera cuantitativa o bien si se obtienen diferentes productos estos se separan mediante cromatografía en columna flash.

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

8. REFERENCIAS

1. Pearson, A. J.; Roush, W. R. en *Handbook of reagents for organic synthesis. Activating agents and Protecting groups*; Wiley: New York, **1999**.
2. Jarowicki, K.; Kocieński, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1589.
3. Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. en *Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición; John Wiley and Sons: New York, **2007**.
4. a) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225. b) Willis, R. C. *Chem. Soc.* **2004**, *47*.
5. a) Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Ganguly, S. N.; Sharma, A. H.; Banik, B. K. *Synthesis*, **2002**, *11*, 1578. b) Mazo, P. C.; Restrepo, G.; Ríos, L. A. en *Ingeniería Química*, **2007**, *451*, 70.
6. a) Nolasco, S. H.; *el sudcaliforniano*, **2010**, *64*. b) Sharma, Y.C.; Singh, B.; Upadhyay, S.N. *Fuel*, **2008**, *87*, 2355–2373.
7. Krapcho, A. P. *Synthesis*, **1982**, 893-914.
8. Marcaccini, S.; Pepino, R.; Cruz pozo, M.; Basurto, S.; García-Valverde, M.; Torroba, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3999-4001.
9. Bose, D. S.; Lakshminarayana, V. *Synthesis*, **1999**, *66*.
10. Apelqvist, T.; Wensbo, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *37*, 1471.
11. Hernández, J. N.; Ramírez, M. A.; Martín, V. S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 743.
12. Chung, W. S.; Xue, S.; McKenna, J.; Prasad, K.; Repič, O.; Blacklock, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5645.
13. Suárez-Castillo, O. R.; Montiel-Ortega, L. A.; Meléndez-Rodríguez, M.; Sánchez-Zavala, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 17.
14. Trejo-Carbajal, N. En *Remoción del grupo metoxicarbonilo en el indol con t-BuNH₂/ácido de Lewis y radiación de microondas*. Tesis de licenciatura, Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma, Hidalgo, **2011**.
15. Ilankumaran, P.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3086-3089.

16. Mattsson, S.; Dahlström, M.; Karlsson, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2497-2499.
17. Seebach, D.; Thaler, A.; Blaser, D.; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1102-1118.
18. Fragoso-Vazquez, M. J. En *desprotección de ésteres y diésteres carboxílicos con t-BuNH₂/LiBr/MeOH/H₂O/LiBr*. Tesis de doctorado, Área Académica de Química, Instituto de Ciencias Básicas e Ingenierías, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Mineral de la Reforma, Hidalgo, **2009**.
19. Niwayama, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5834-5836.
20. Azcan, N.; Danisman, A., *Fuel*, **2007**, *86*, 2639-2644.
21. Kumar-Singh, A.; D. Fernando, S.; Hernández, R., *Energy & Fuels*, **2007**, *21*, 1161-1164.
22. Hou, X.; Qi, Y.; Qiao, X.; Wang, G.; Qin, Z.; Wang, J., *Corea J. Chem. Eng.* **2007**, *24* (2), 311-313.
23. Einloft, S.; O. Magalhães, T.; Donato, A.; Dullius, J.; Ligabue, R., *Energy & Fuels*, **2008**, *22*, 671-674.
24. Kouzu M.; Hidaka J.; Komichi Y.; Nakano H.; Yamamoto M., *Fuel*, **2009**, *88*, 1983-1990.
25. Yin, J-Z.; Xiao, M.; Song, J-B., *Energy Conversion and Management*, **2008**, *49*, 908-912.
26. Kim, H.; Kang, B.; Kim, M.; Park, Y.; Kim, D.; Lee, J.; Lee, K., *Catalysis Today*, **2004**, *93-95*, 315-320.
27. Perin, G.; Álvaro, G.; Westphal, E.; Viana, L. H.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; D'Oca, M. G. M., *Fuel*, **2008**, *87*, 2838-2841.
28. Čerče, T.; Peter, S.; Weidner, E., *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 9535-9541.
29. Niwayama, S.; Cho, H.; Lin, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4434-4436.
30. Mason, J.; Shaun, S. *Synlett*, **2013**, *24*, 1391-1394.
31. a) Emerson, D.; Titus, R.; González, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5301-5307.
b) Witzeman, J. S.; Nottingham, W. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1713-1718.
c) Campbell, D. S.; Lawrie, C. W. *Chemical Communications*, **1971**, 355-356.

32. Yang, Q.; Wang, X.; Li, Z.; Sun, L.; You, Q. *Synthetic Communications*, **2008**, *38*, 4107-4115.
33. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
34. Vandersteen, A. A.; Mundle, S. O. C.; Kluger, R. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6505-6509.
35. Poon, Po. S.; Banerjee, A. K.; Laya, M. S. *Journal of Chemical Research*, **2011**, 67-73.
36. Morales-Ríos, M. S.; Espiñeira, J.; Joseph-Nathan, P. *Magn. Reson. Chem.* **1987**, *25*, 911-918.
37. Curini, M.; Epifano, F.; Maltese, F.; Rosati, O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4895-4897.
38. Shieh, W. C.; Dell, S.; Repič, O. *Org. Lett.* **2001**, *26*, 4279-4281.
39. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
40. a) CEM Corporation. Innovators in Microwave Technology. *MARS 5 Microwave Accelerated Reaction System (Operation Manual)*, **1999**, 1. b) Robinson, J.; Kingman, S.; Licence, P.; Smith, A.; Dimitrakis, G.; Obermayer, D.; Kappe, C. O. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12*, 4750-4758.

9. APÉNDICE

Espectros de RMN de ^1H de los materiales de partida y productos de las reacciones descritas en el presente trabajo.

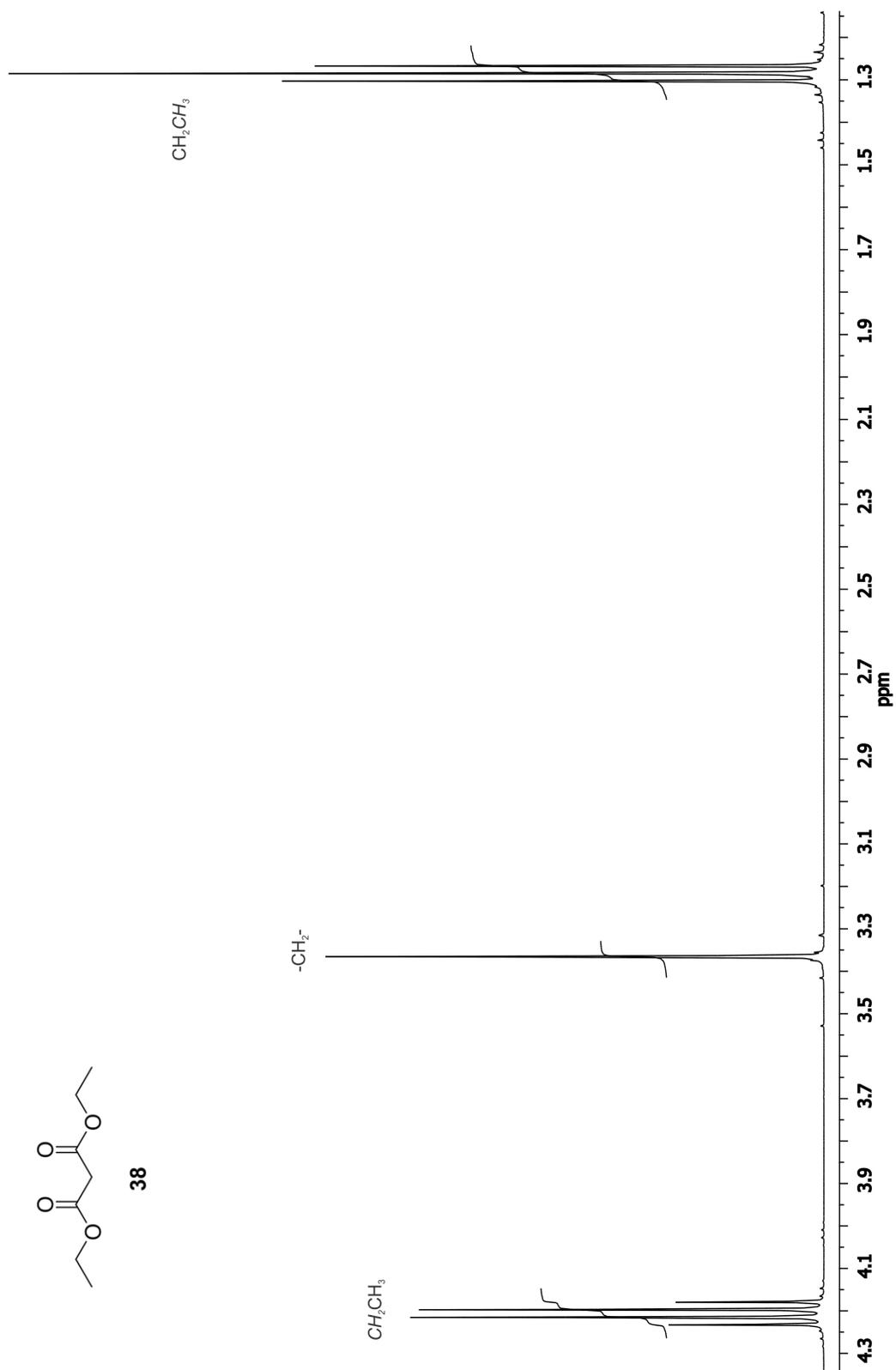


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H del malonato **38** a 400 MHz en CDCl_3 .

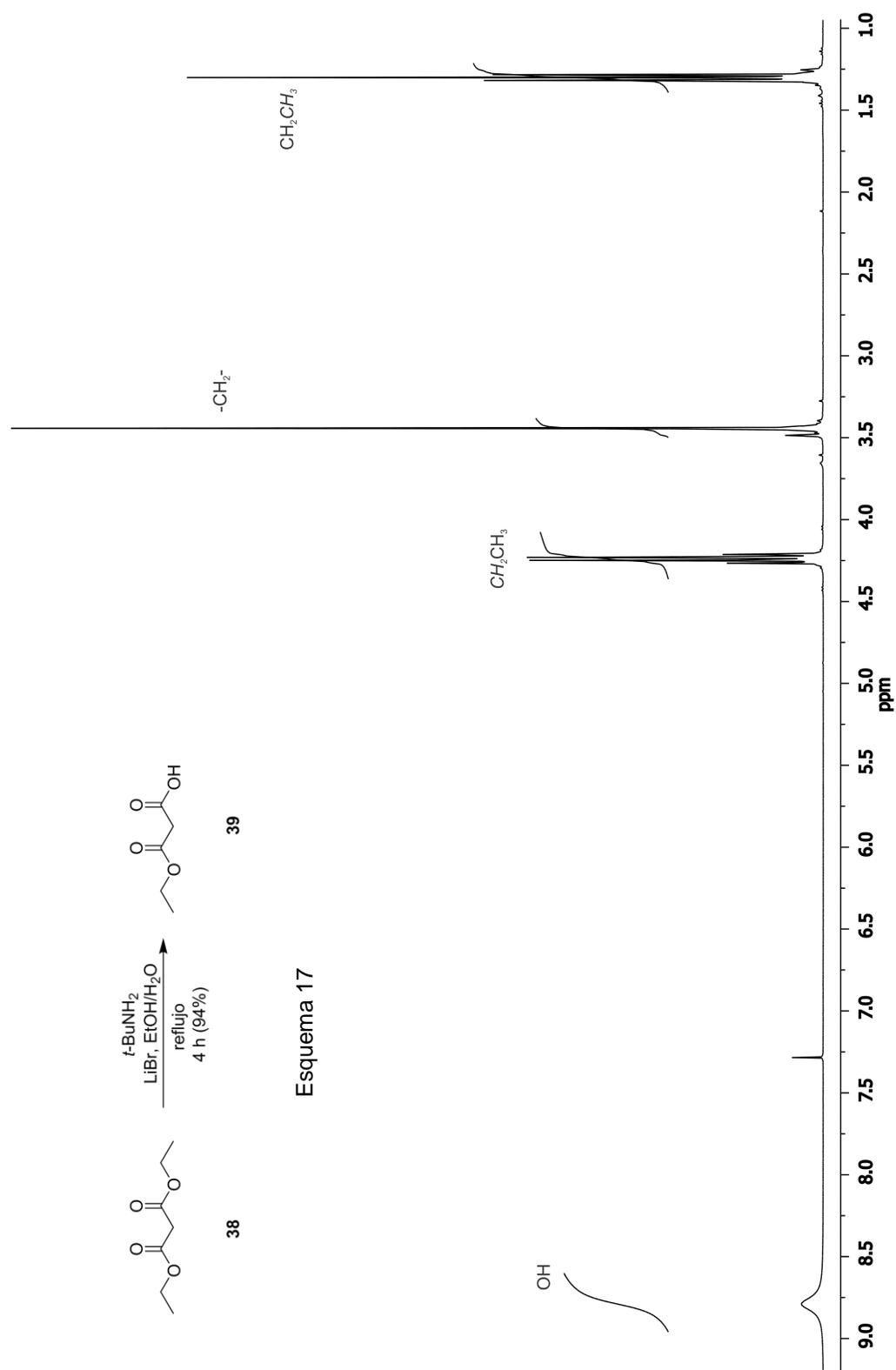


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de **38** a 400 MHz en CDCl_3 .

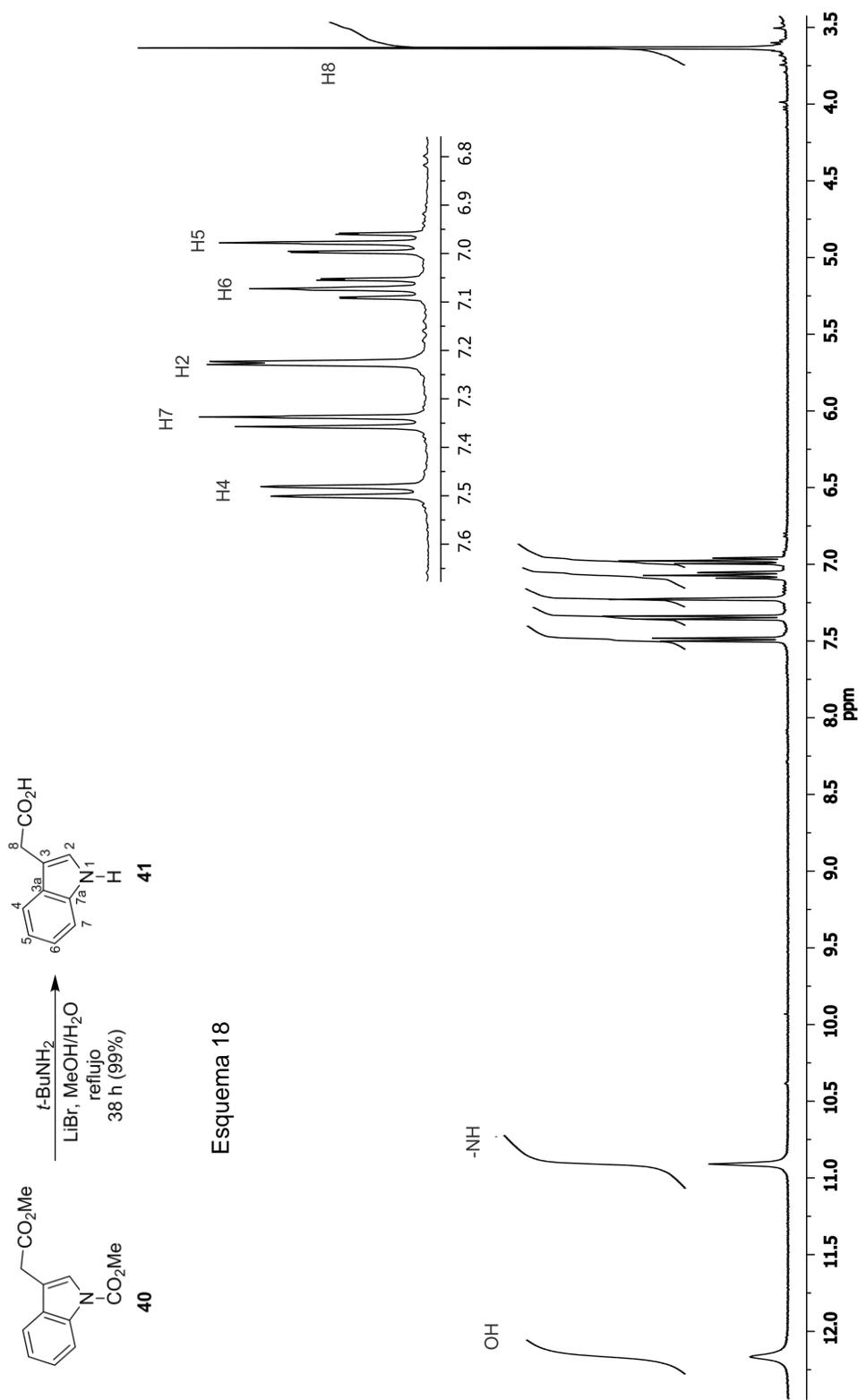
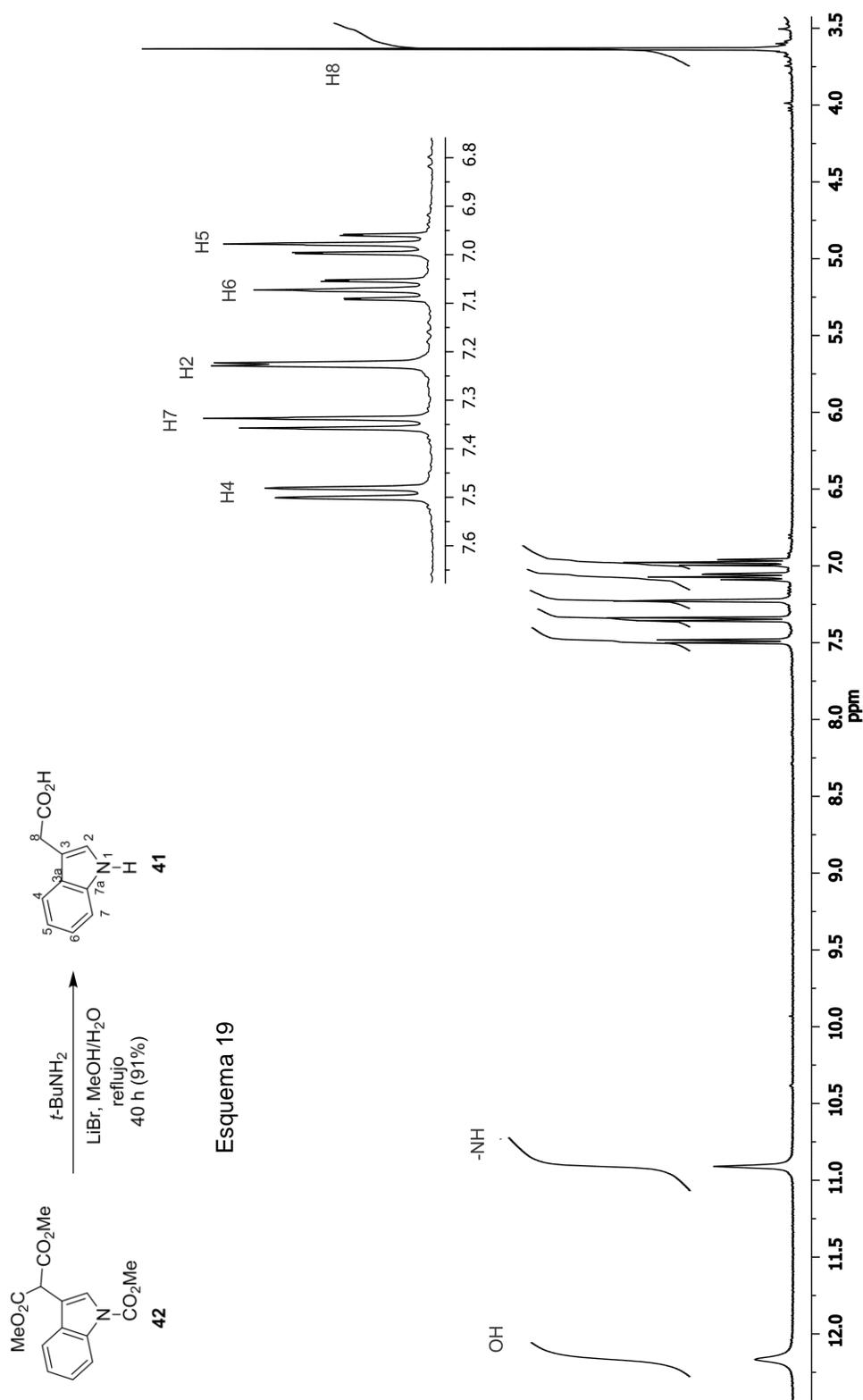
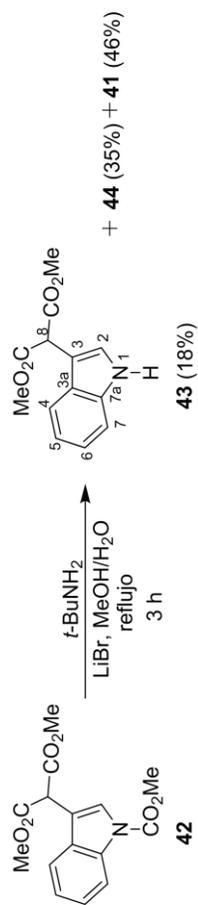


Figura 7. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **40** a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$.





Esquema 20

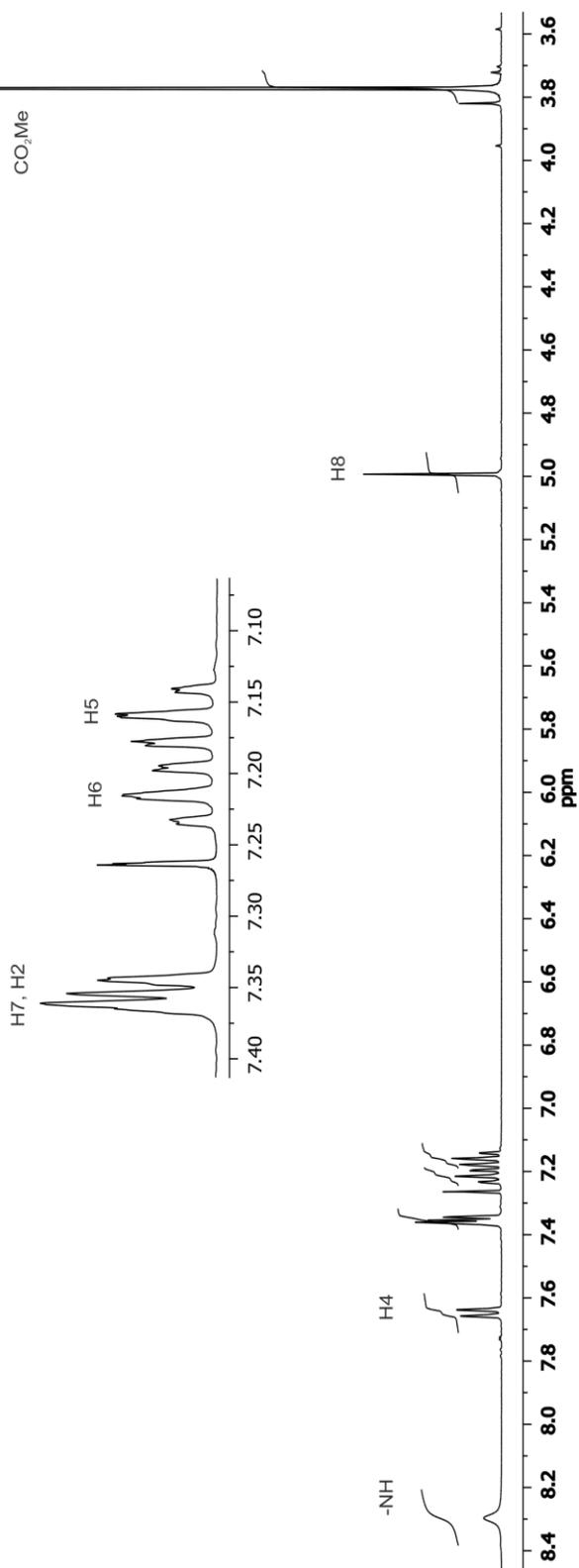


Figura 9. Espectro de RMN de ^1H de 43 a 400 MHz en CDCl_3 .

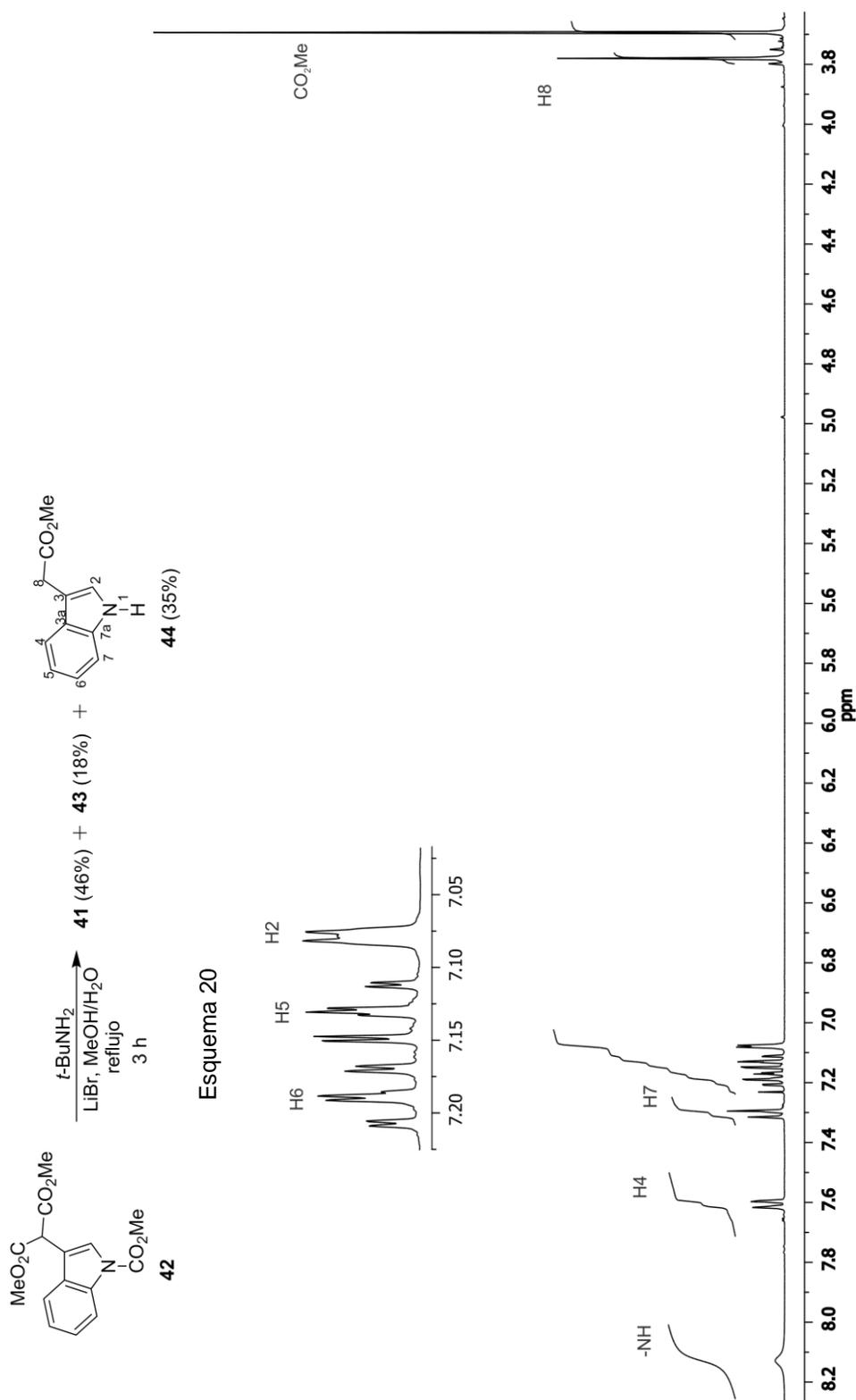


Figura 10. Espectro de RMN de ¹H de **44** a 400 MHz en CDCl₃.

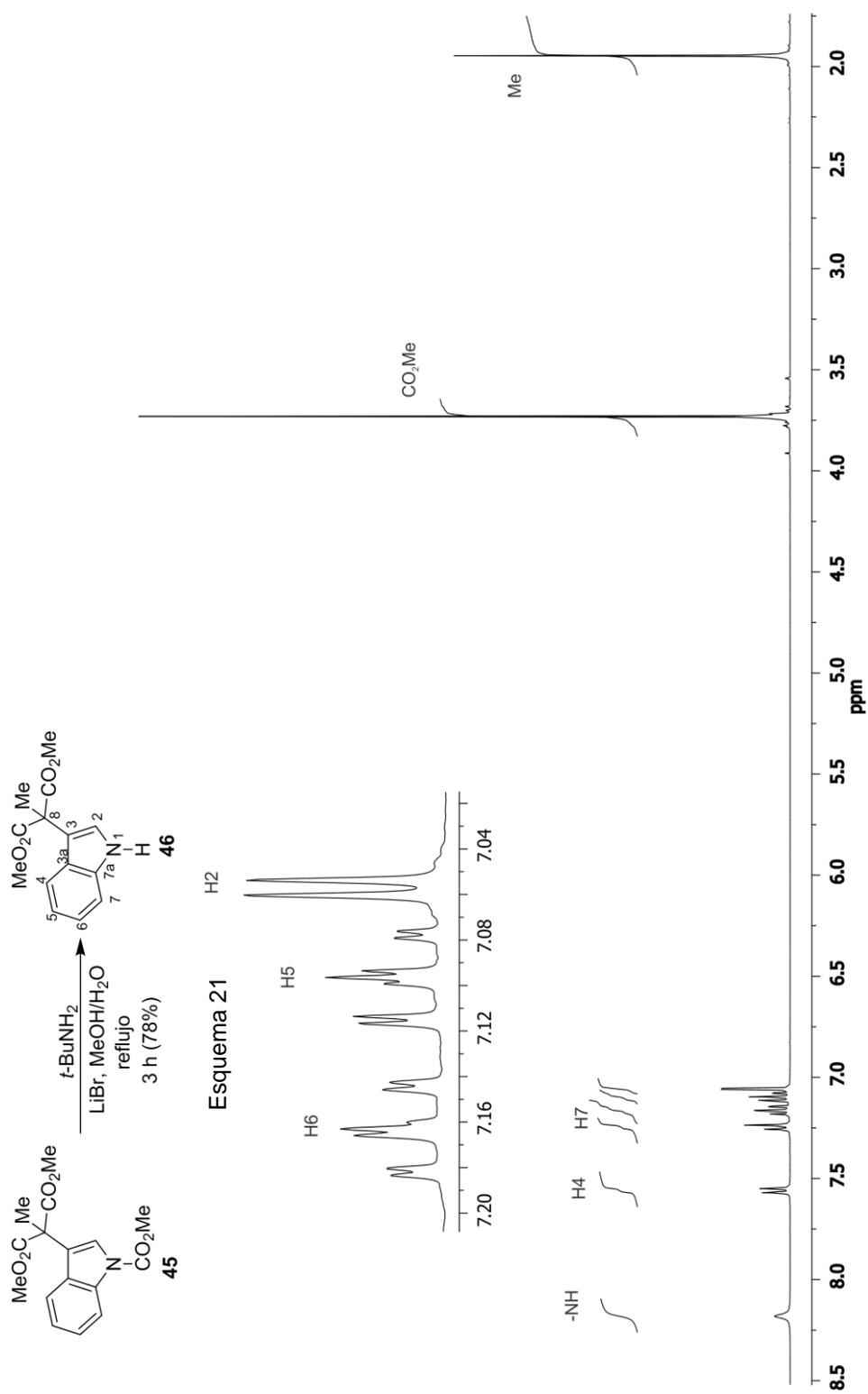


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H de la desprotección de **45** a 400 MHz en CDCl_3 .

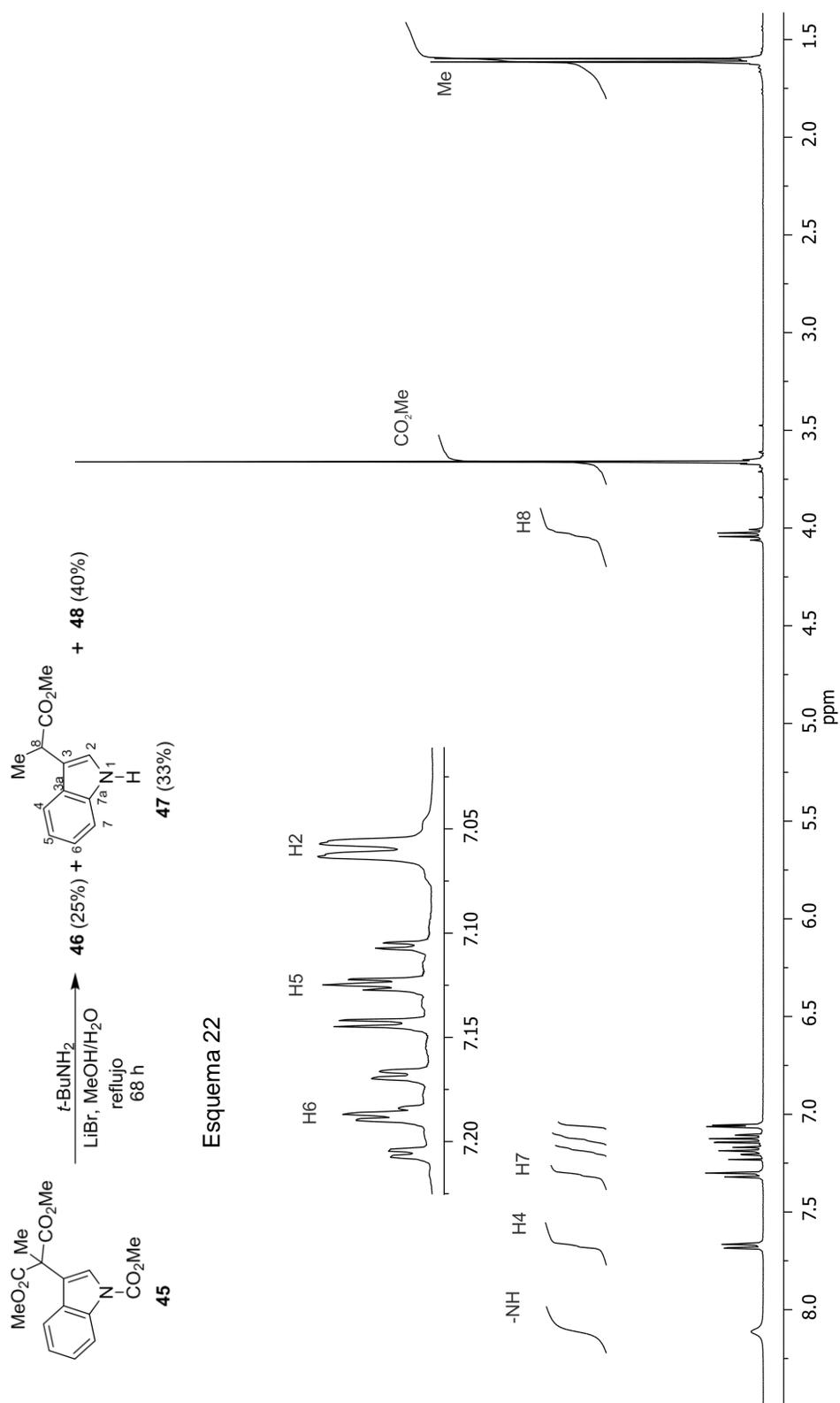


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H de **47** a 400 MHz en CDCl_3 .

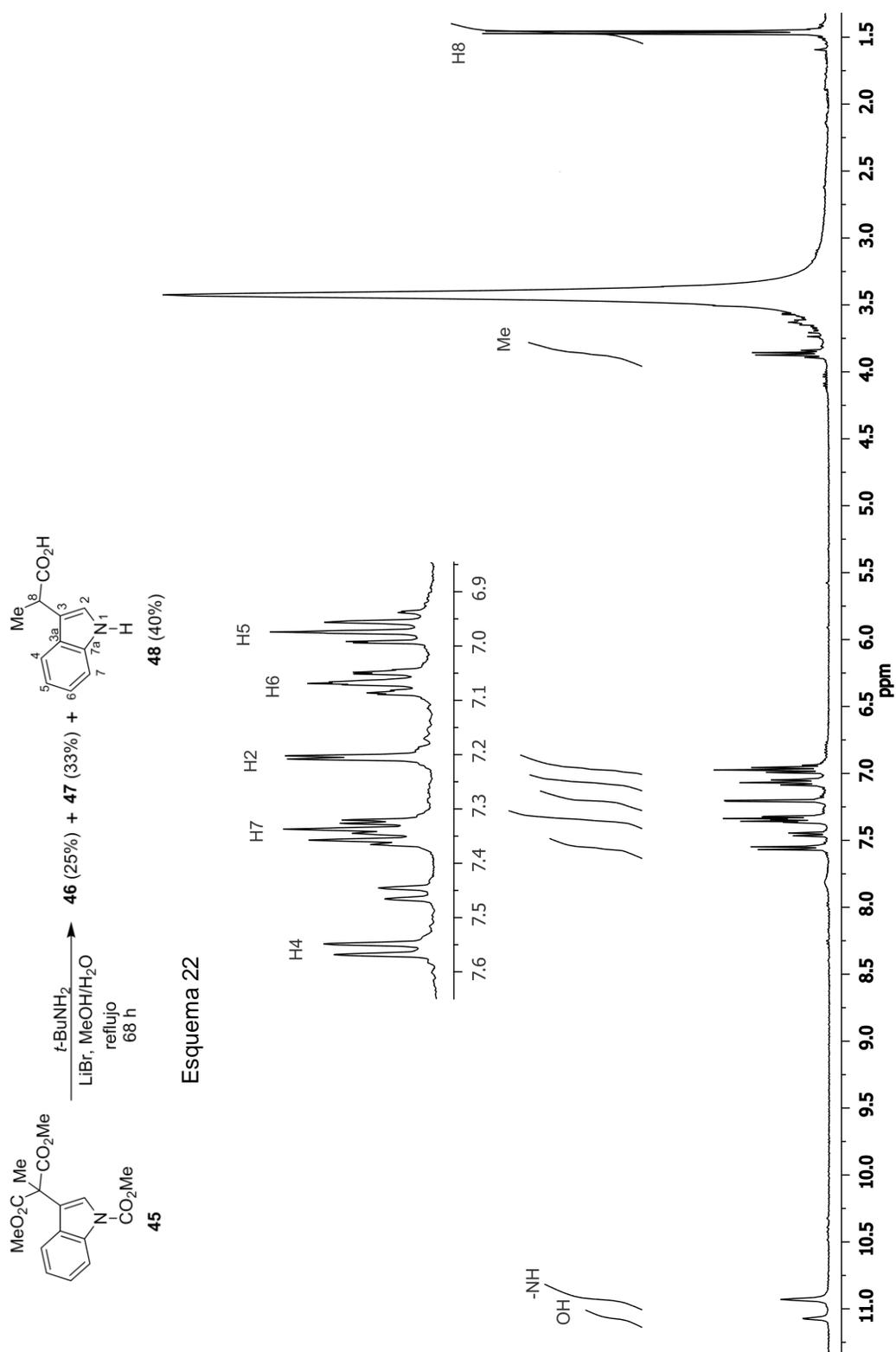
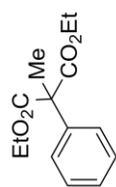


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H de 48 a 400 MHz en DMSO-*d*₆.



50

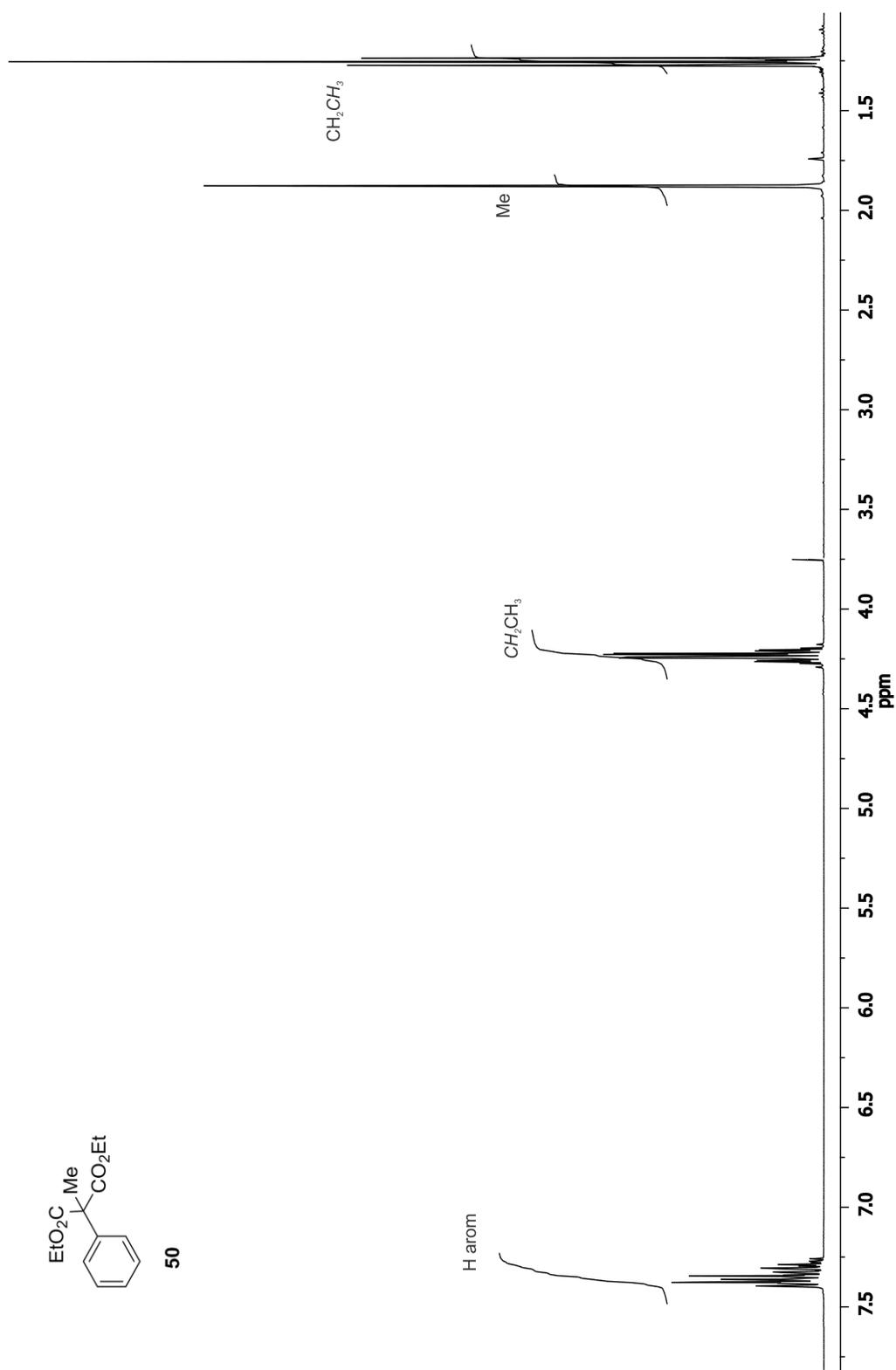
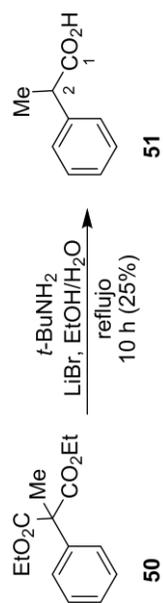


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H de **50** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 23, Inciso b)

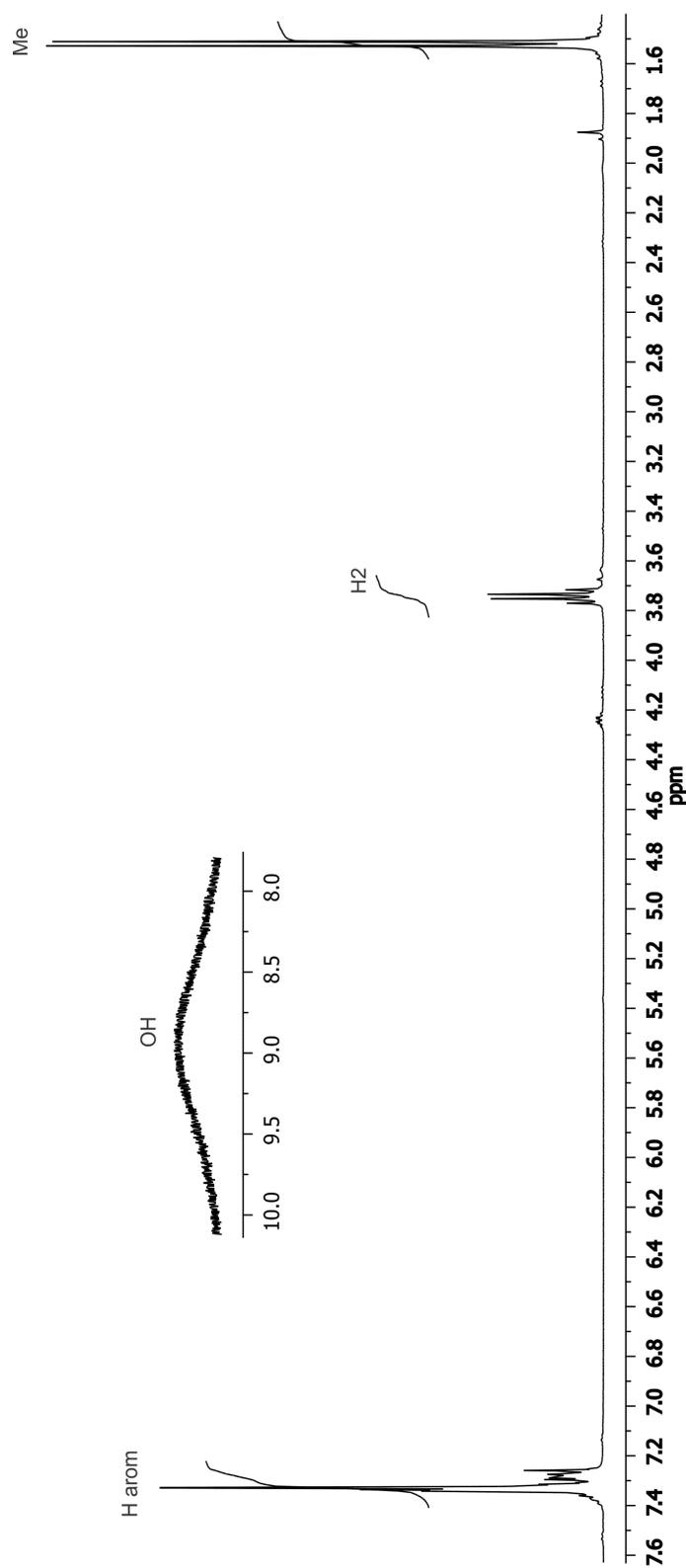


Figura 15. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la hidrólisis de **50** a 400 MHz en DMSO-*d*₆.

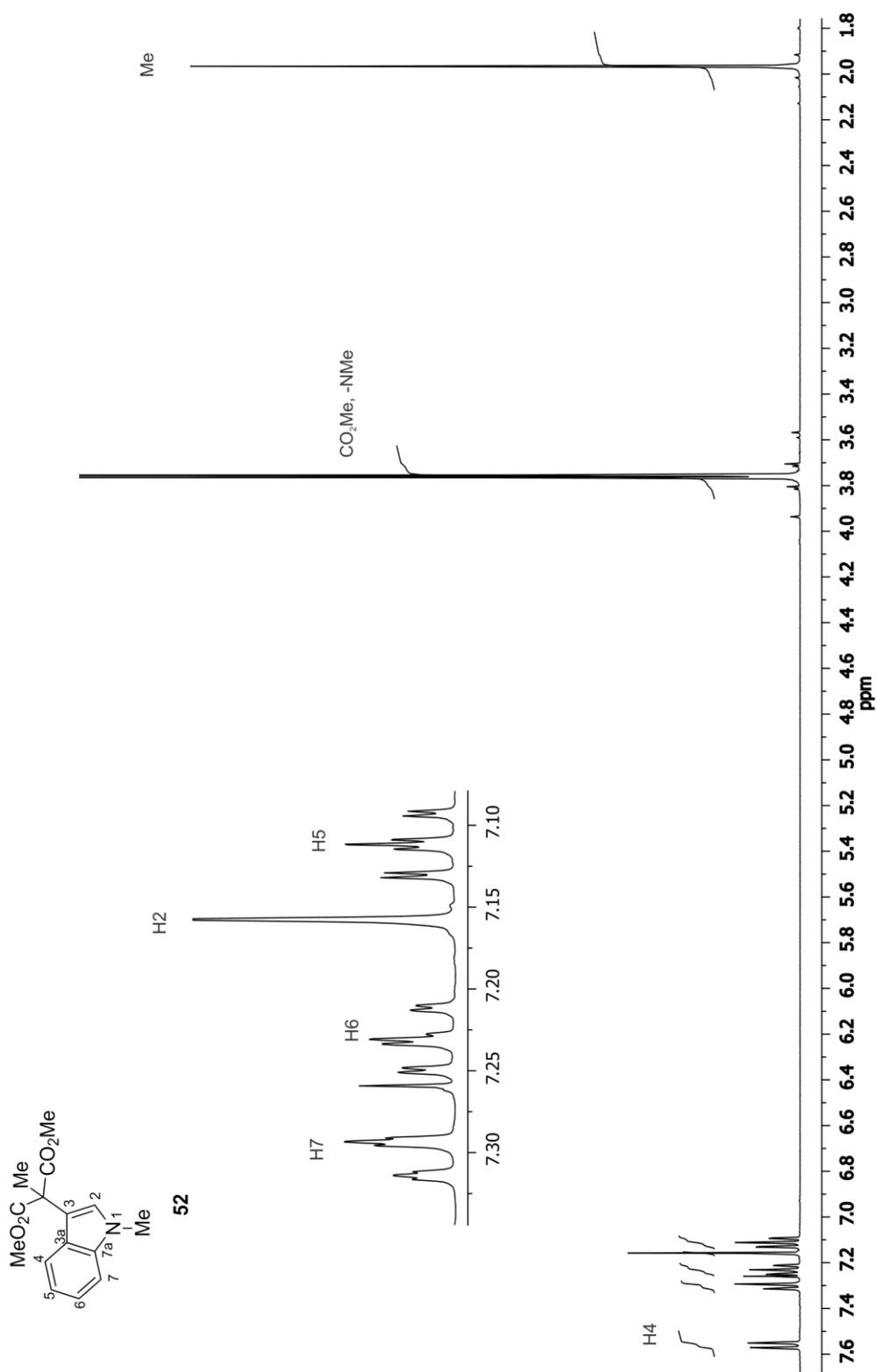


Figura 16. Espectro de RMN de ¹H de **52** a 400 MHz en CDCl₃.

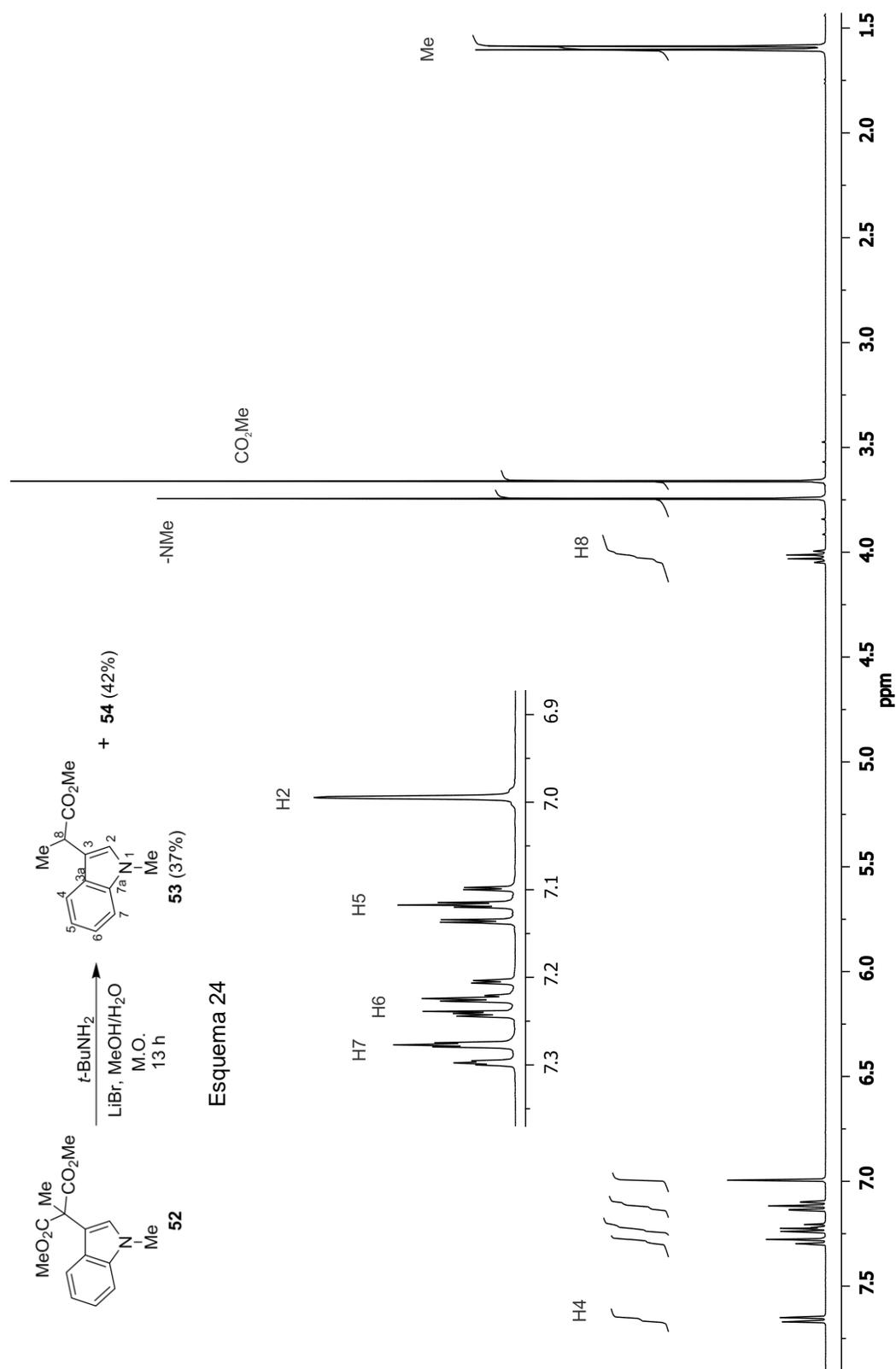


Figura 17. Espectro de RMN de ^1H de **53** a 400 MHz en CDCl_3 .

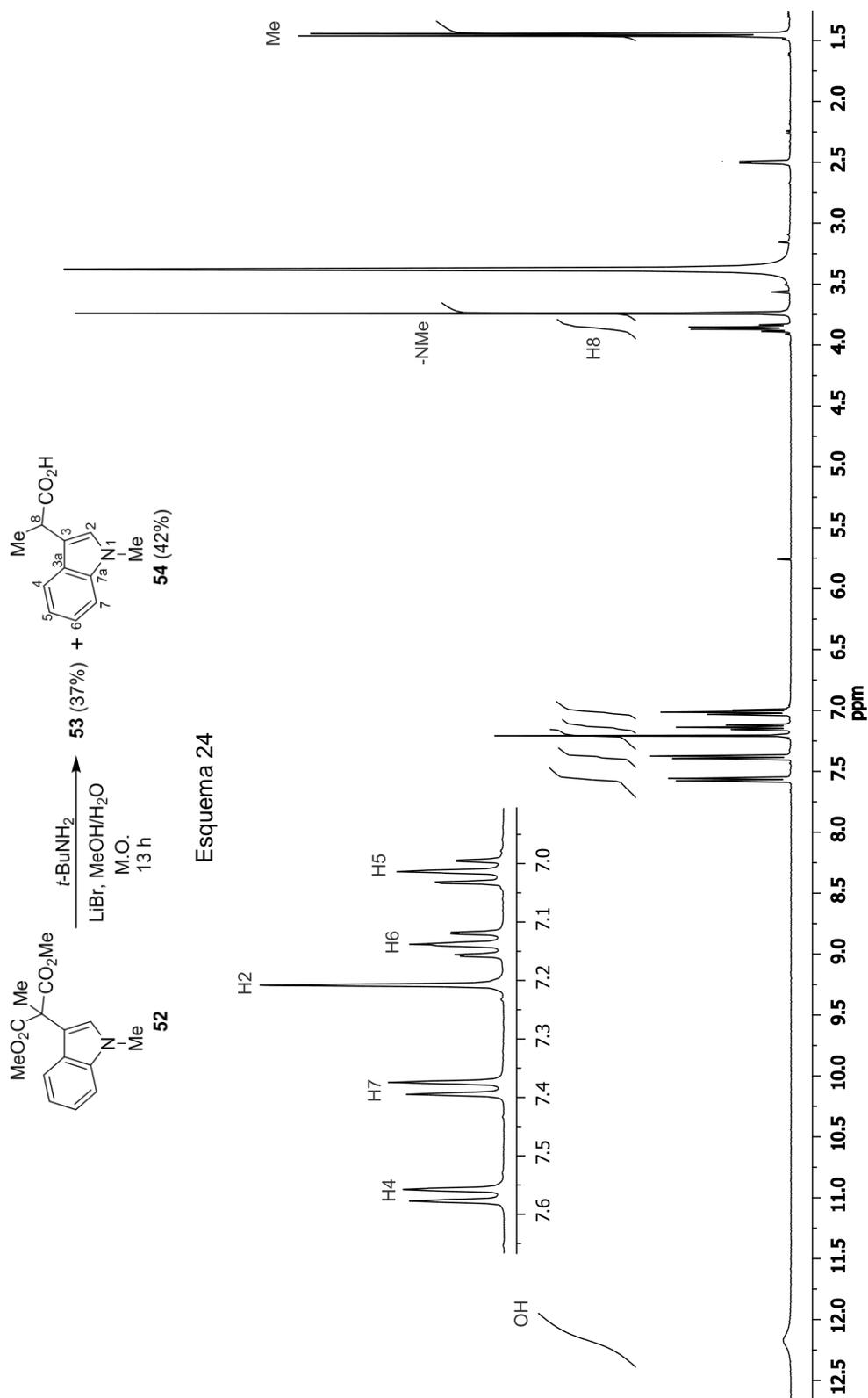


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de **54** a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$.

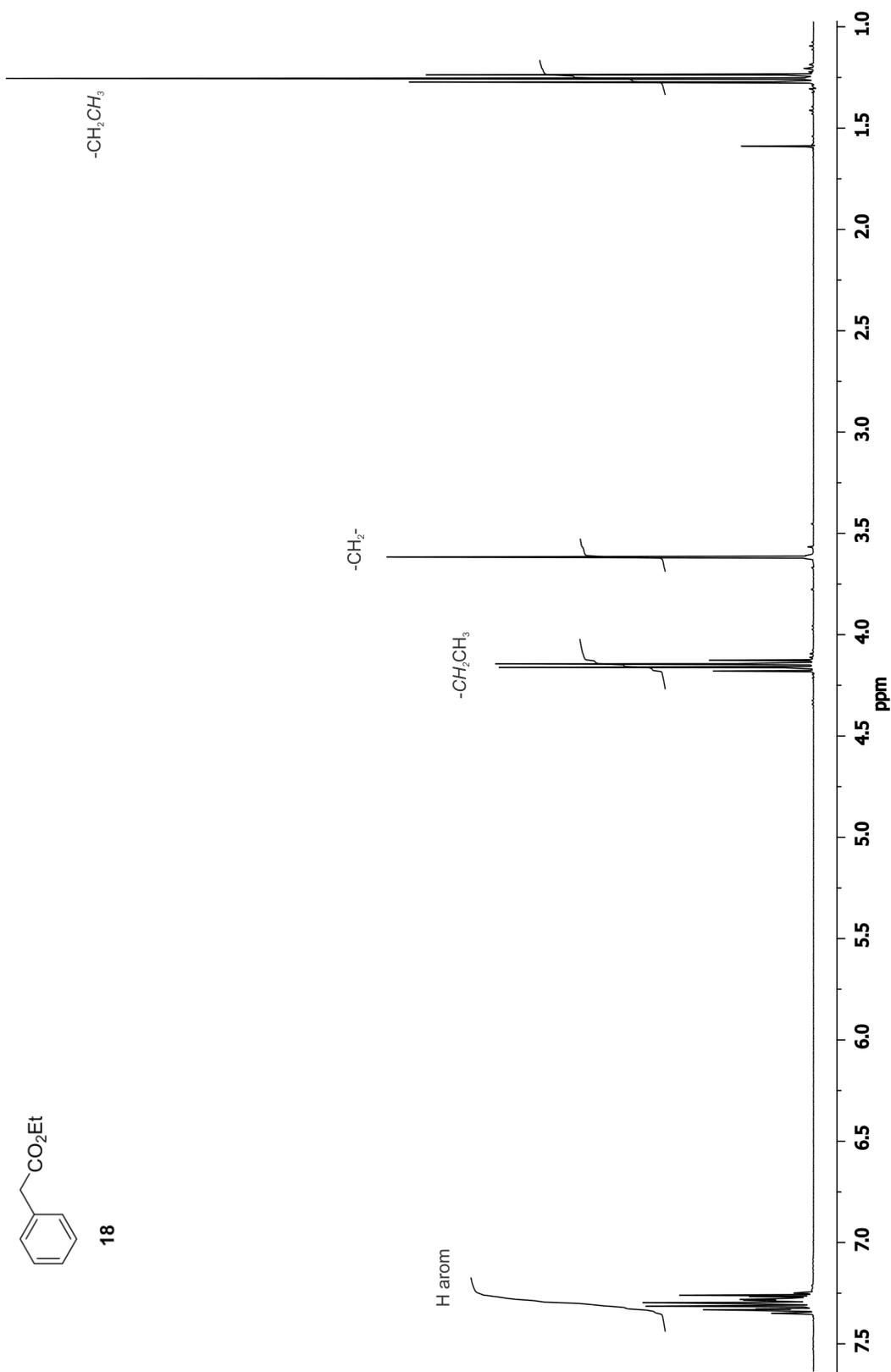


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H del éster **18** a 400 MHz en CDCl_3 .

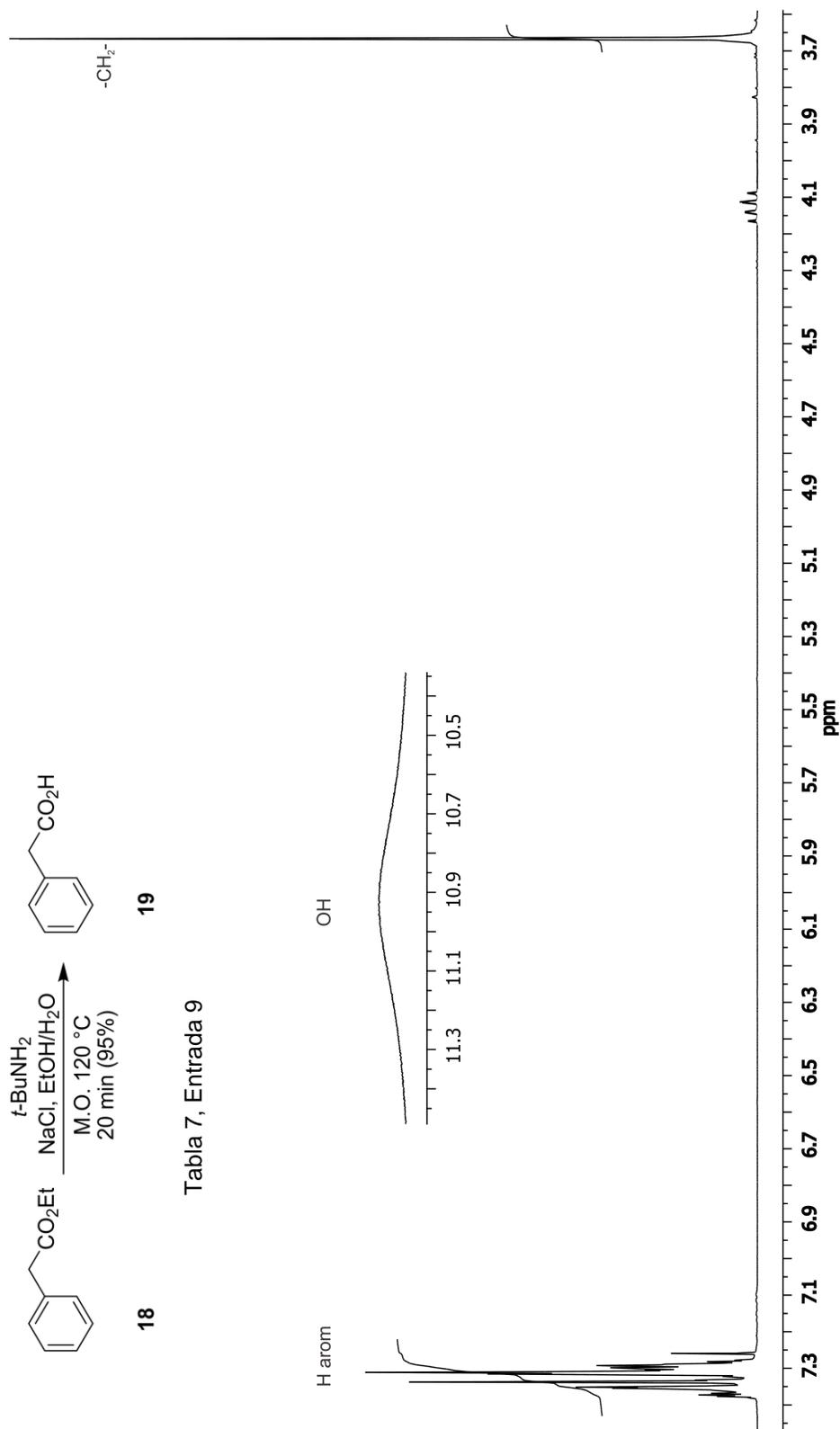
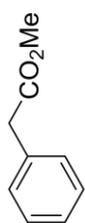


Figura 20. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **18** a 400 MHz en CDCl₃.



18a

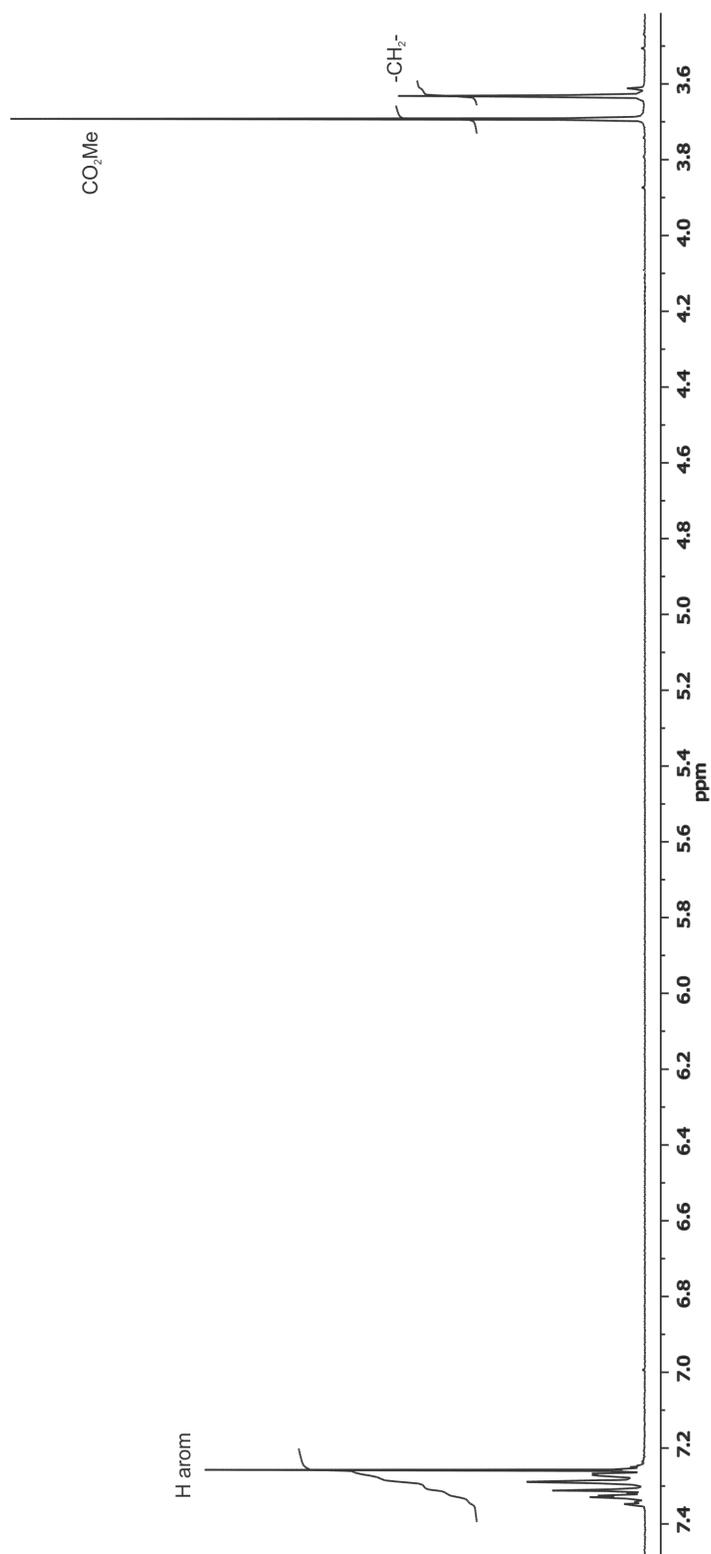
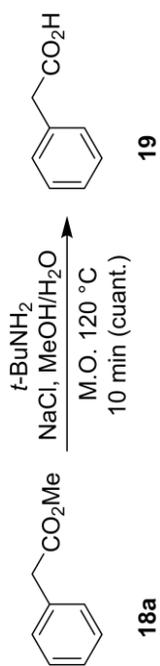


Figura 21. Espectro de RMN de ^1H de **18a** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 27, Inciso a)

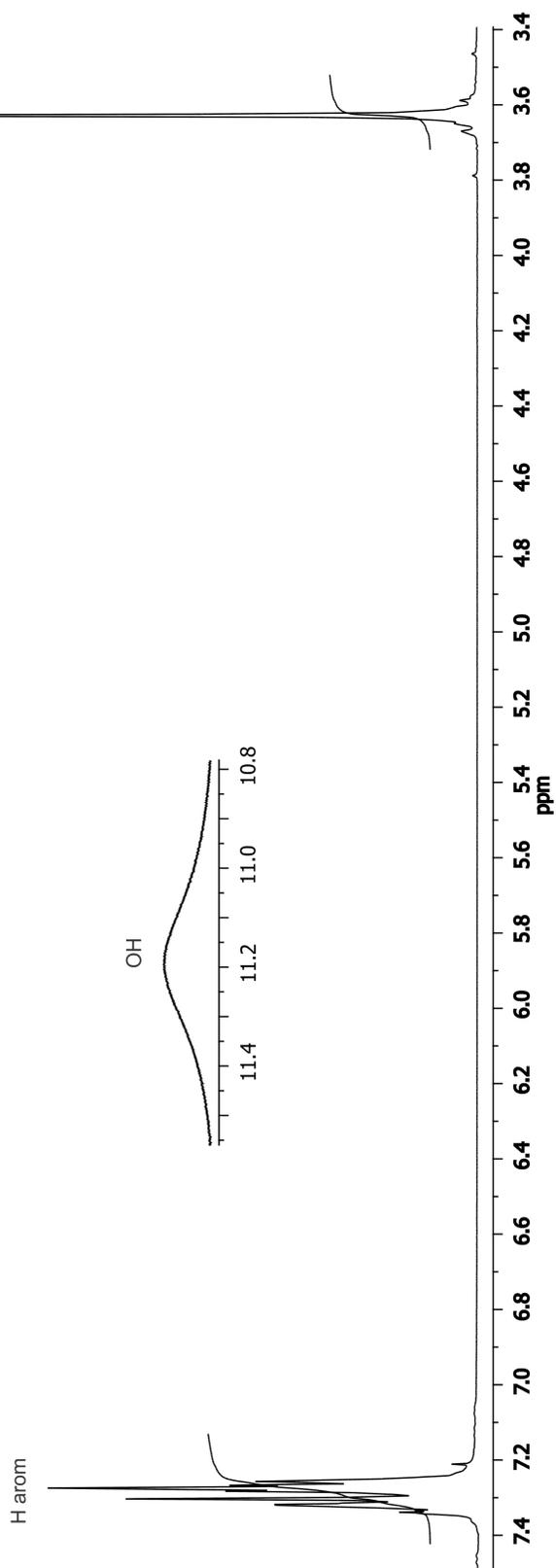
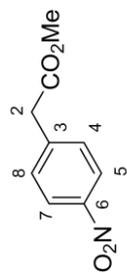


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **18a** a 400 MHz en CDCl_3 .



56

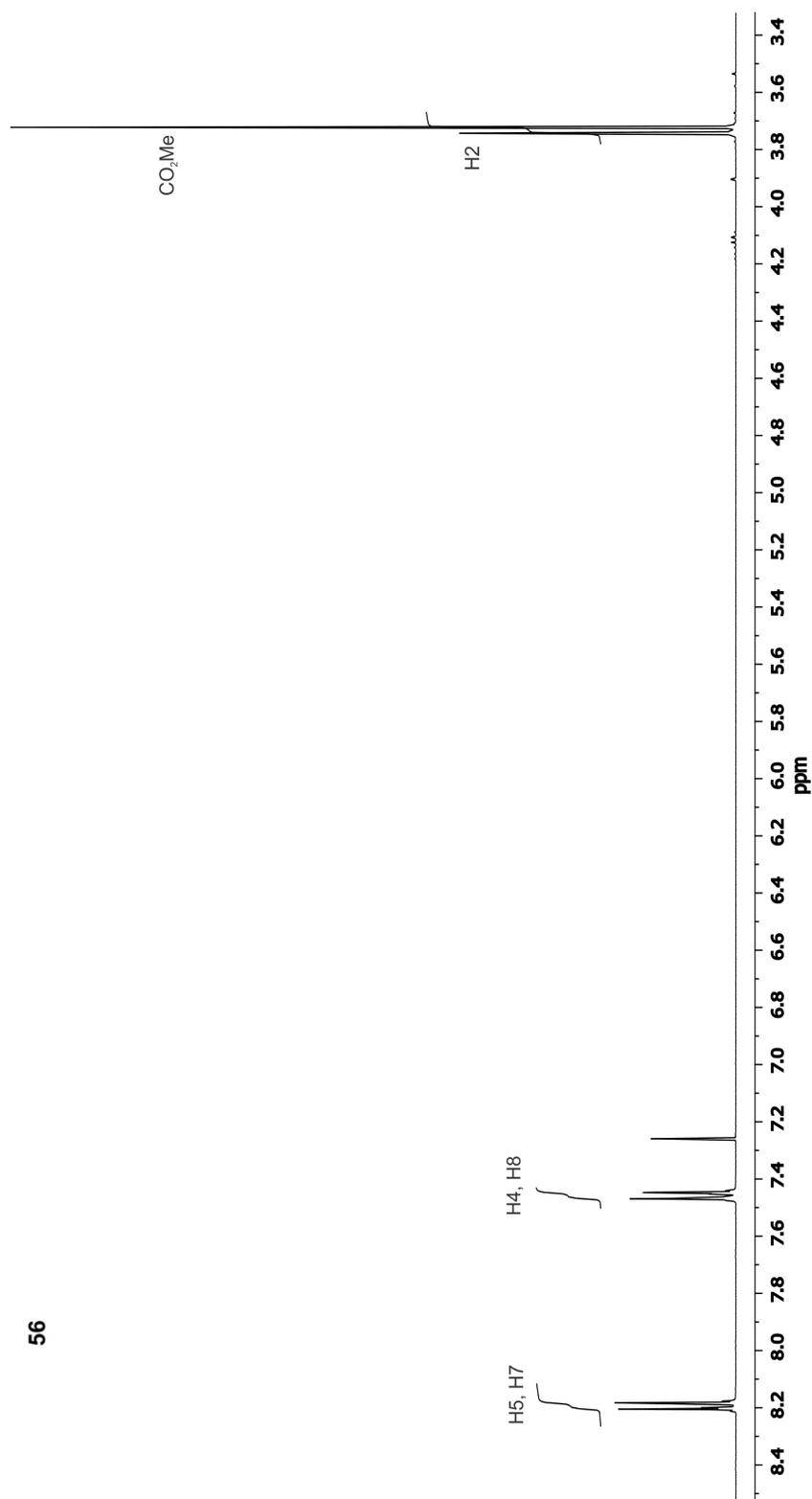


Figura 23. Espectro de RMN de ¹H del éster **56** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 27, Inciso b)

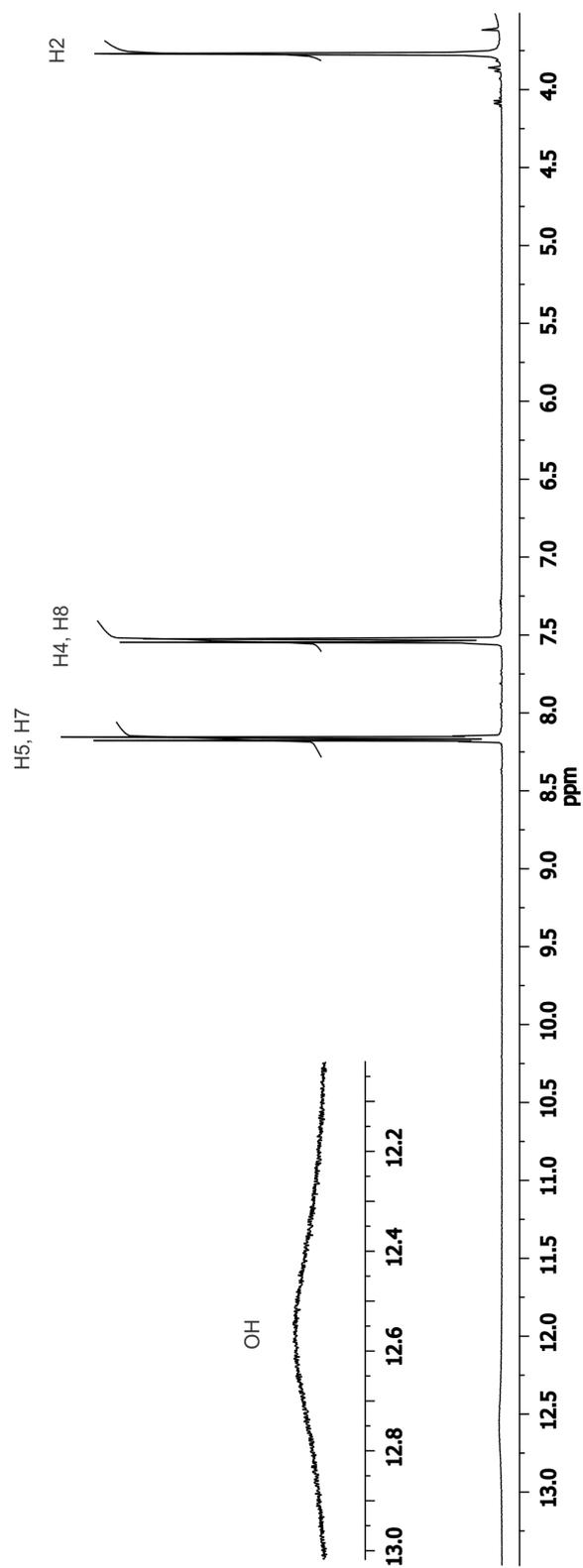


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **56** a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$.

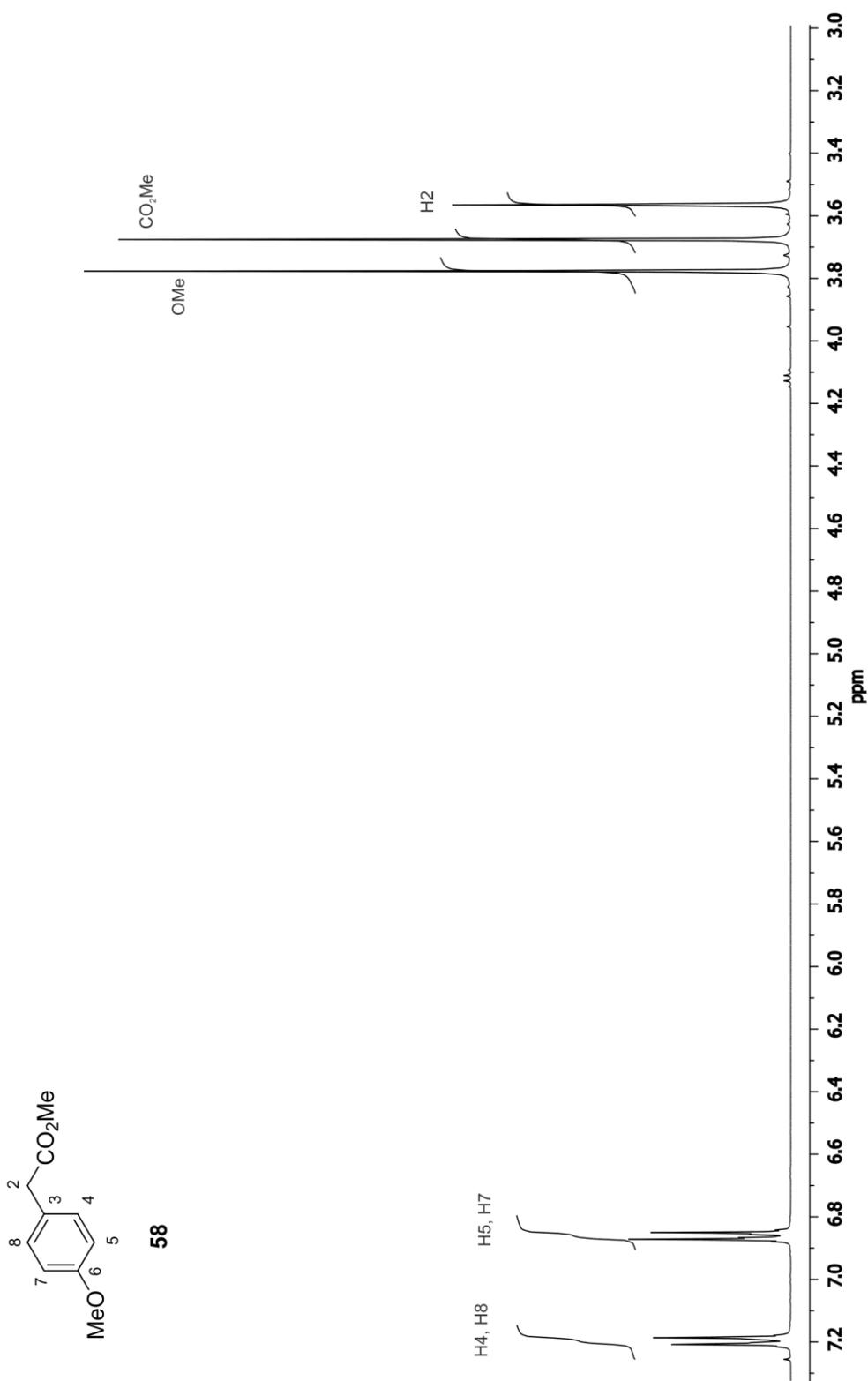


Figura 25. Espectro de RMN de ¹H del éster **58** a 400 MHz en CDCl₃.

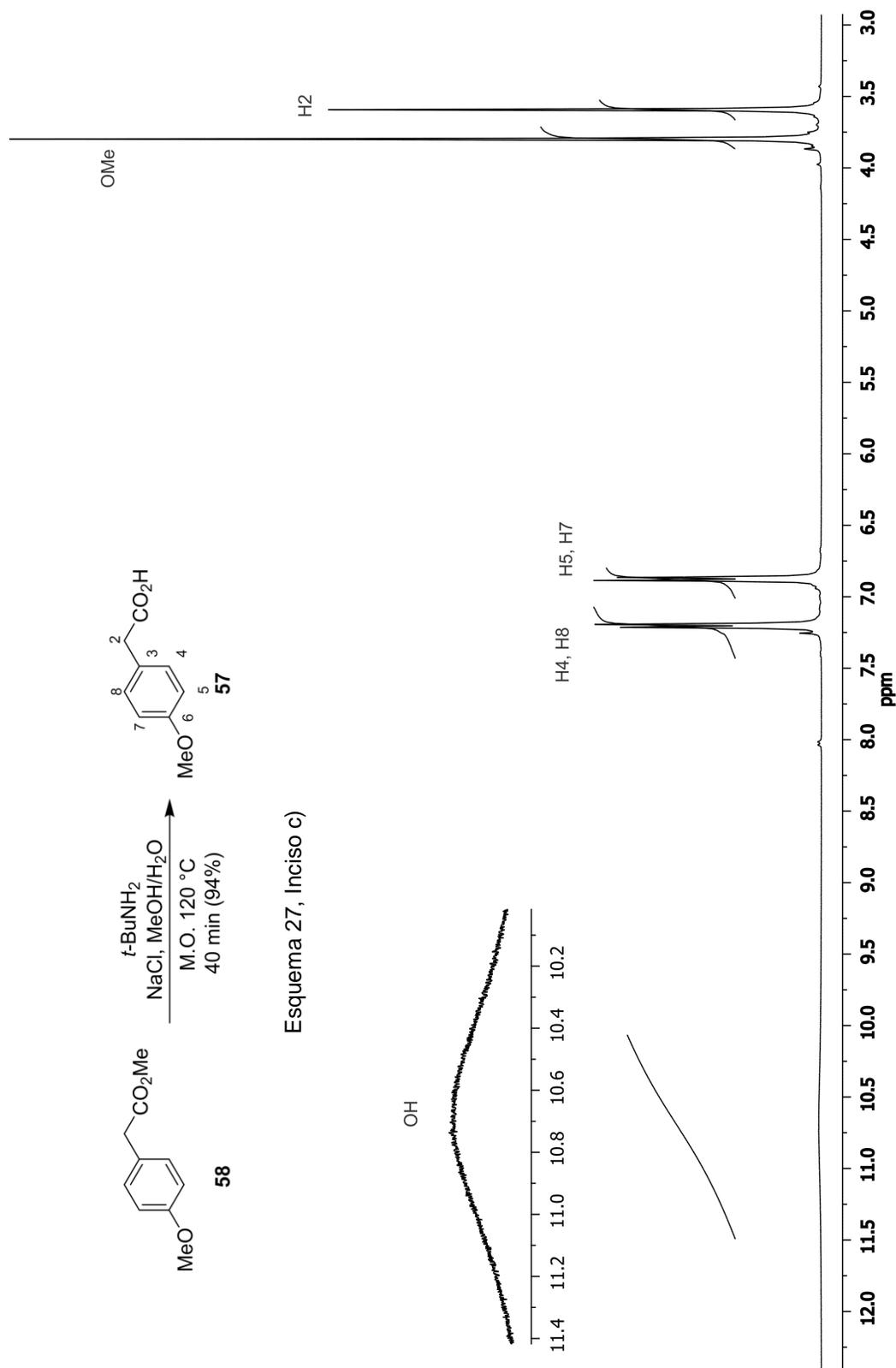


Figura 26. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **58** a 400 MHz en DMSO-d₆.

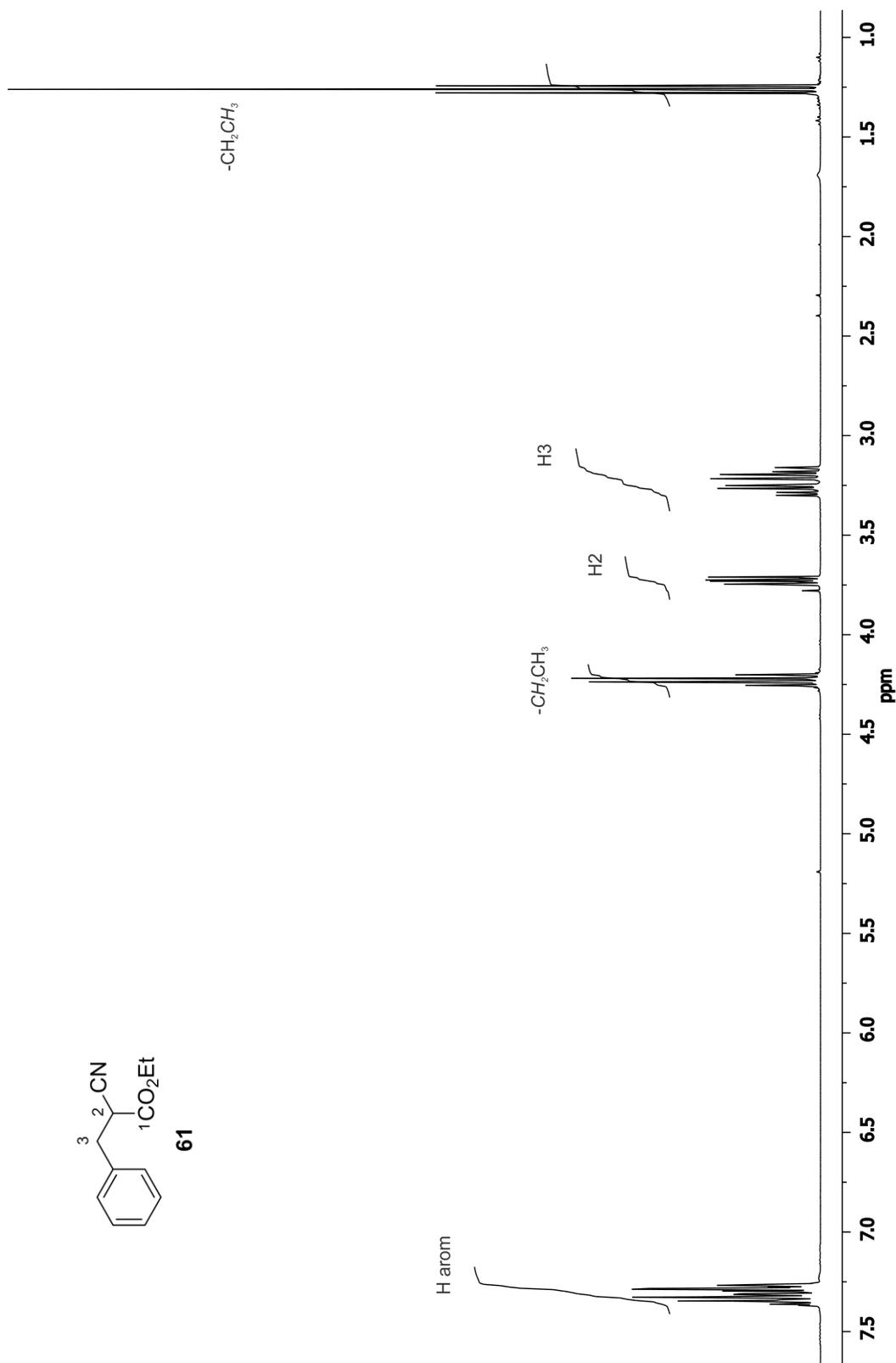


Figura 27. Espectro de RMN de ¹H del éster **61** a 400 MHz en CDCl₃.

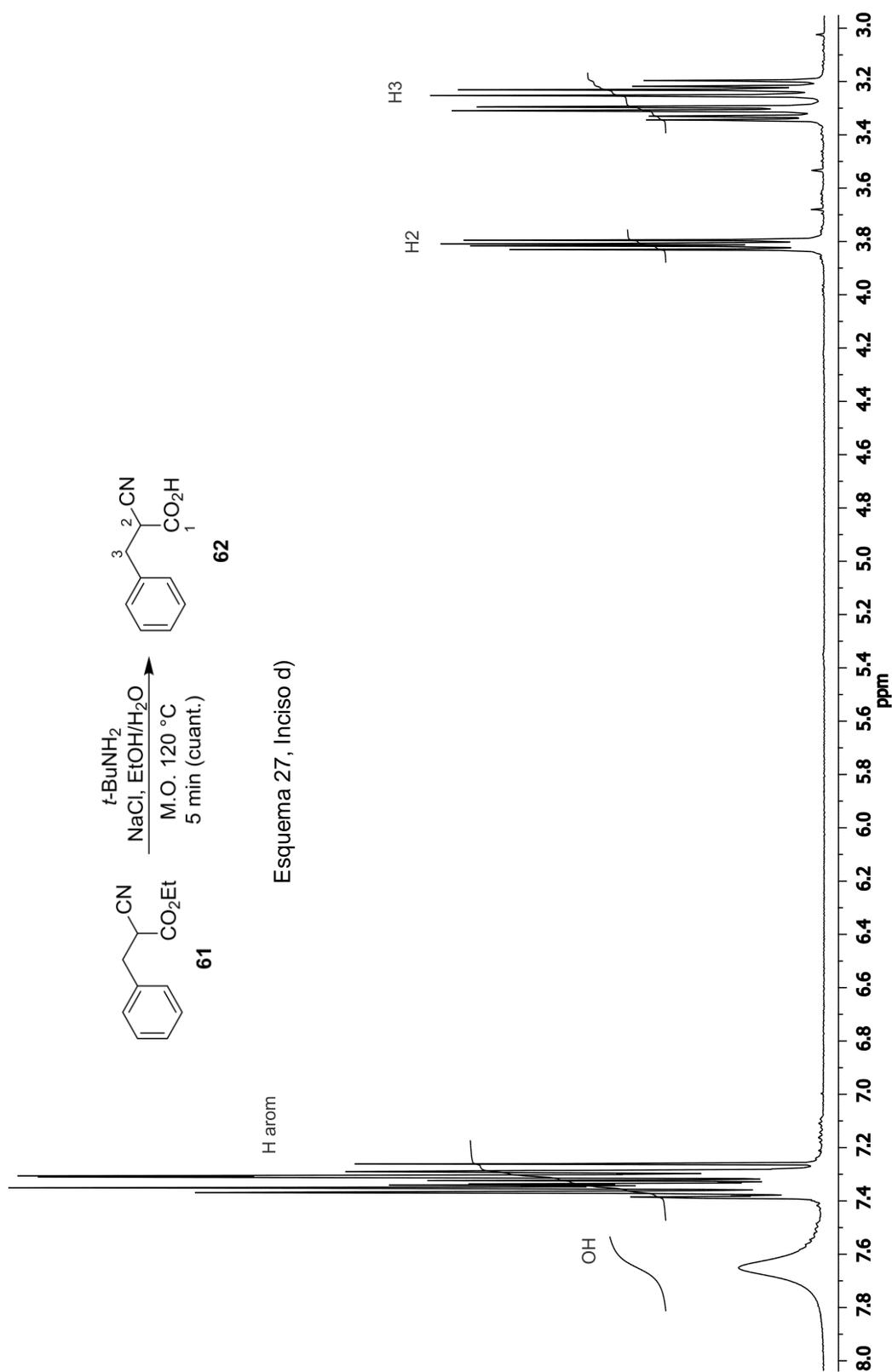


Figura 28. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **61** a 400 MHz en DMSO-*d*₆.

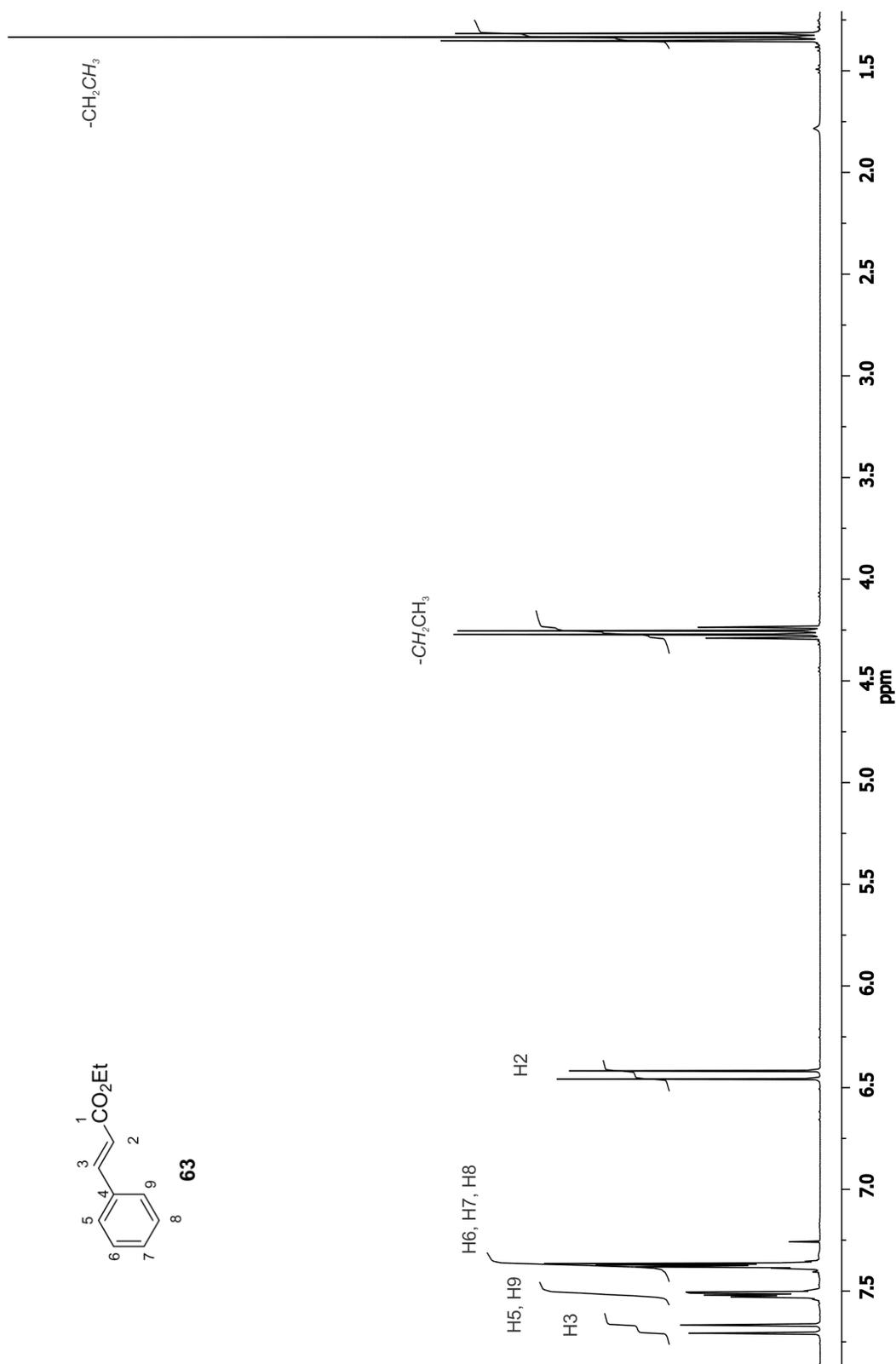


Figura 29. Espectro de RMN de ^1H de **63** a 400 MHz en CDCl_3 .

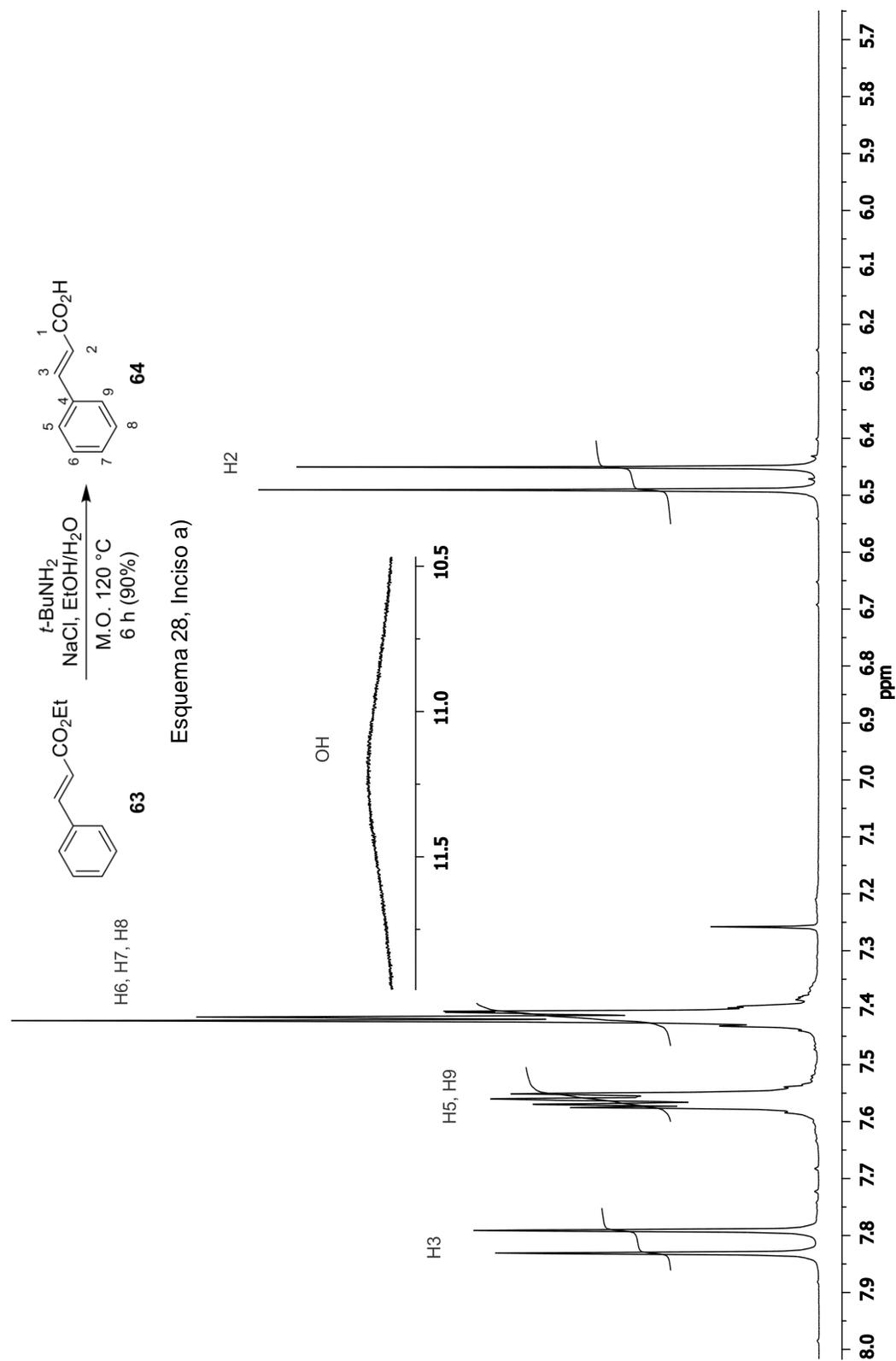


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **63** a 400 MHz en CDCl₃.

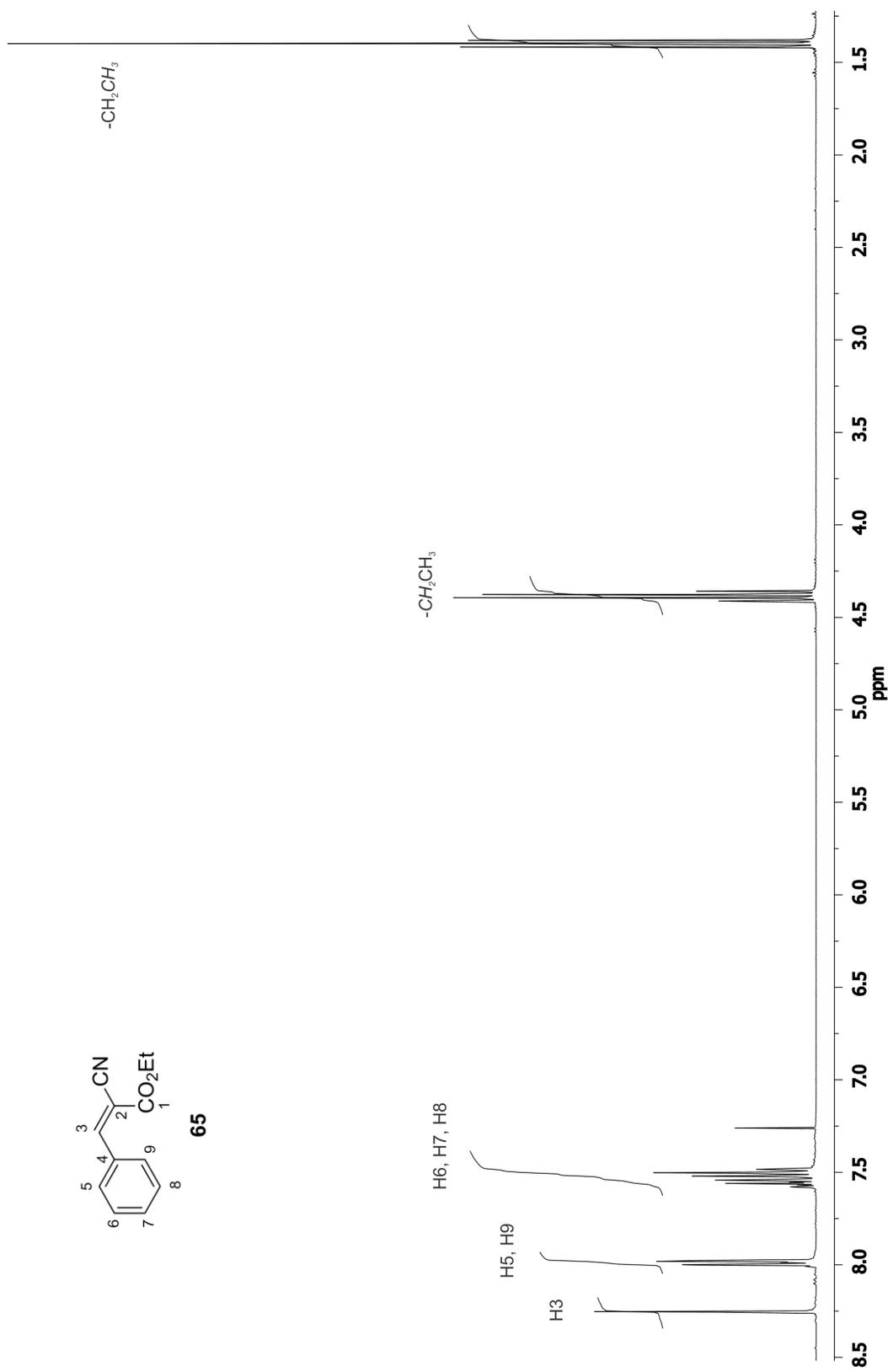
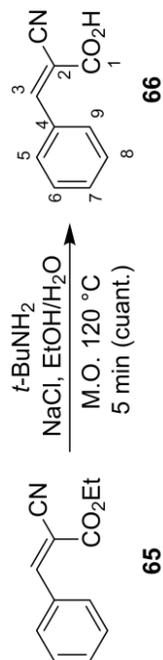


Figura 31. Espectro de RMN de ^1H de **65** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 28, Inciso b)

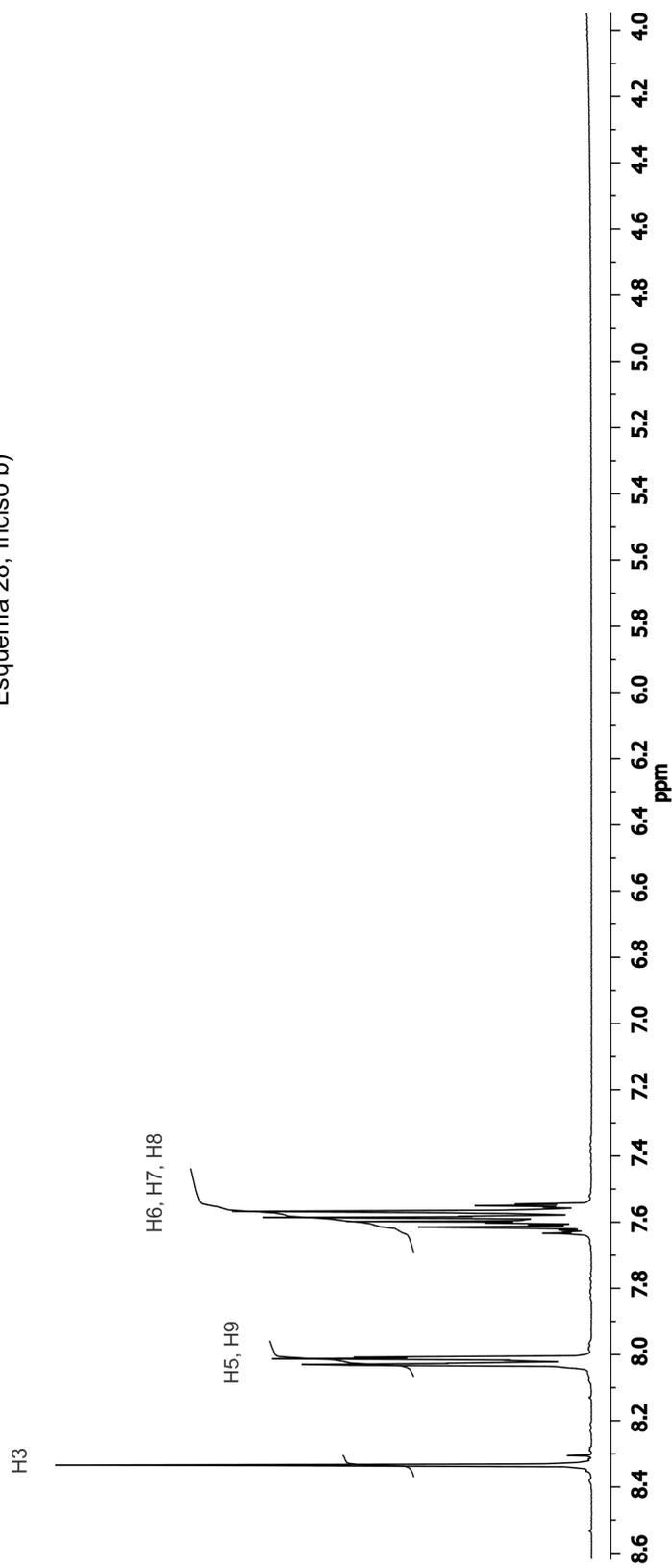


Figura 32. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **65** a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$.

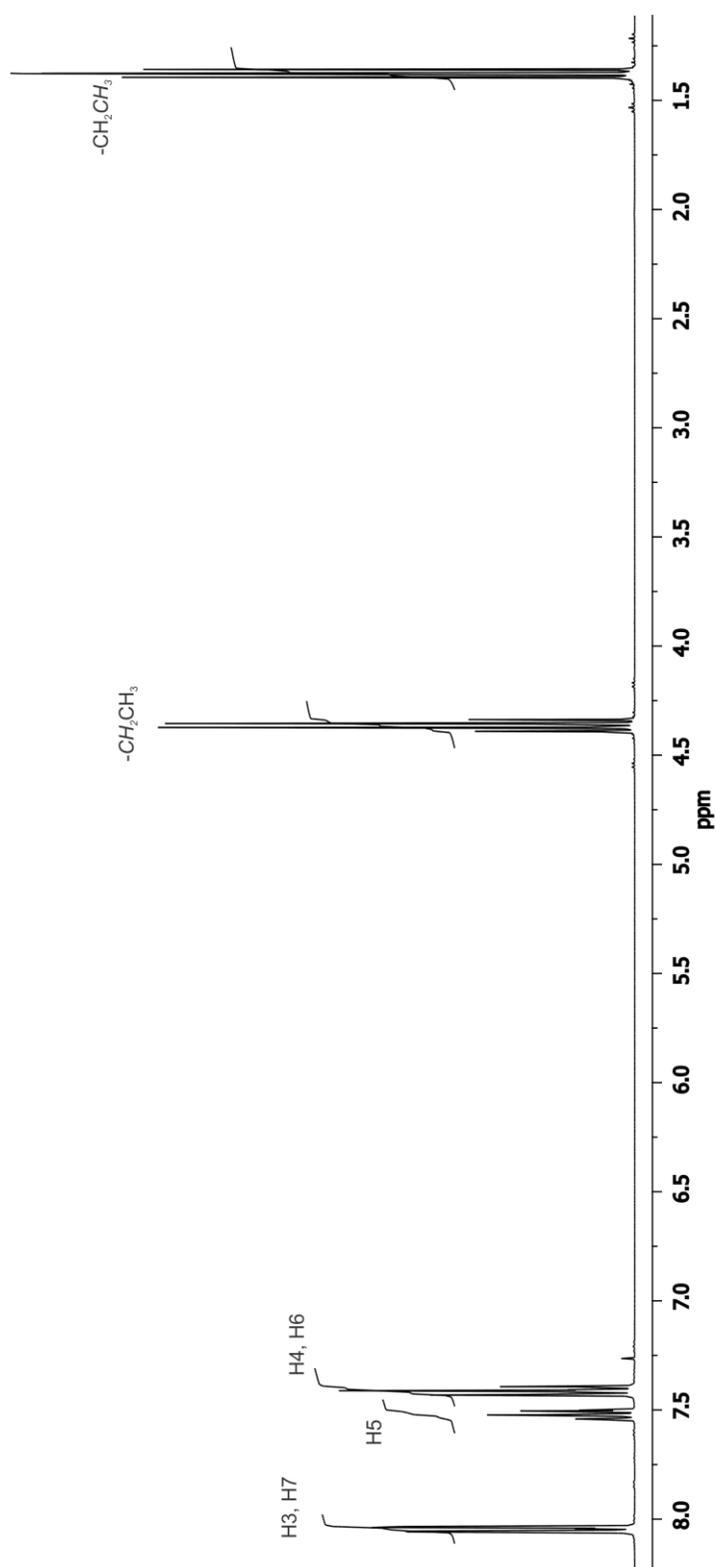
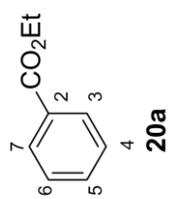


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H de **20a** a 400 MHz en CDCl_3 .

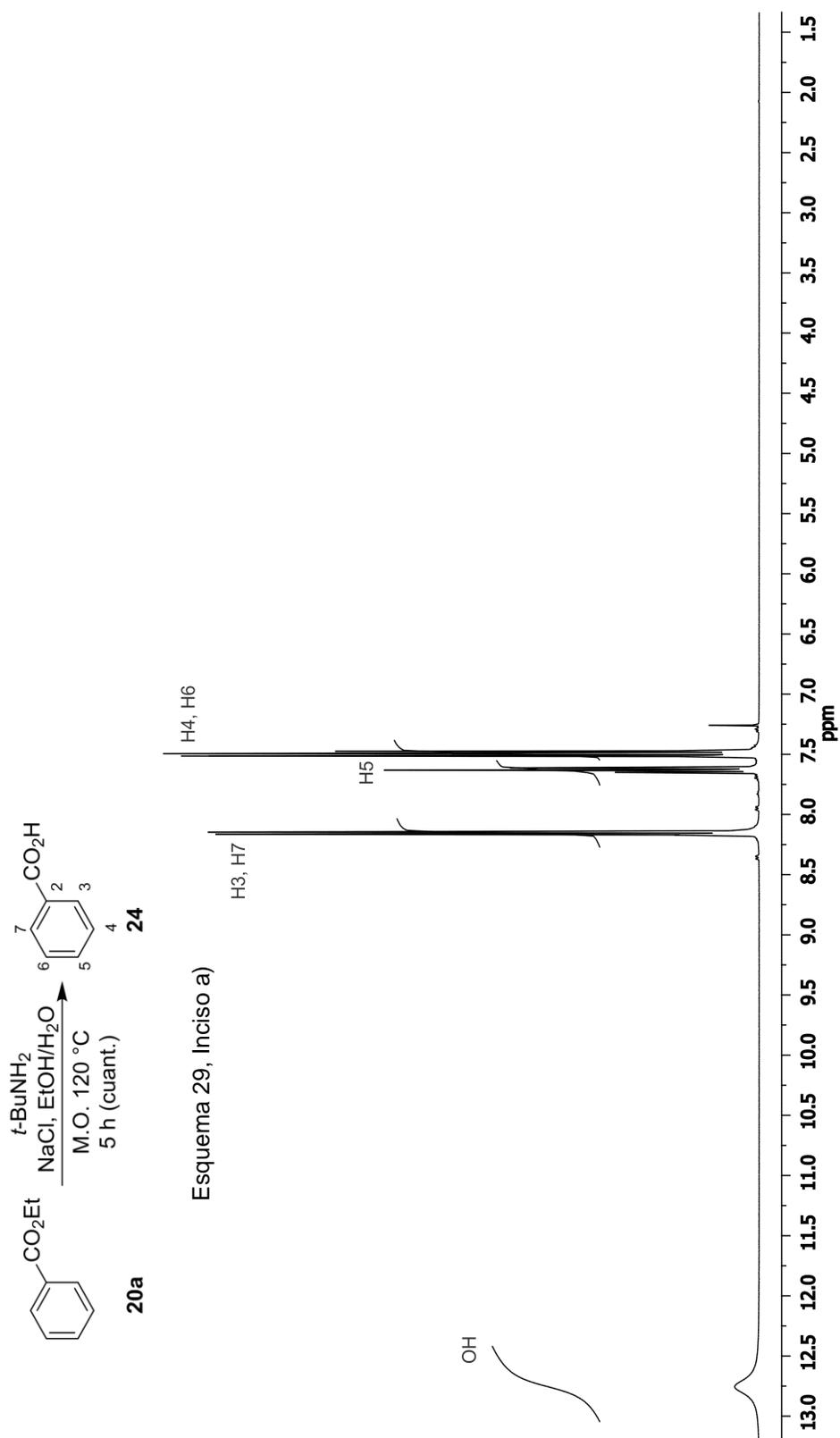


Figura 34. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **20a** a 400 MHz en CDCl_3 .

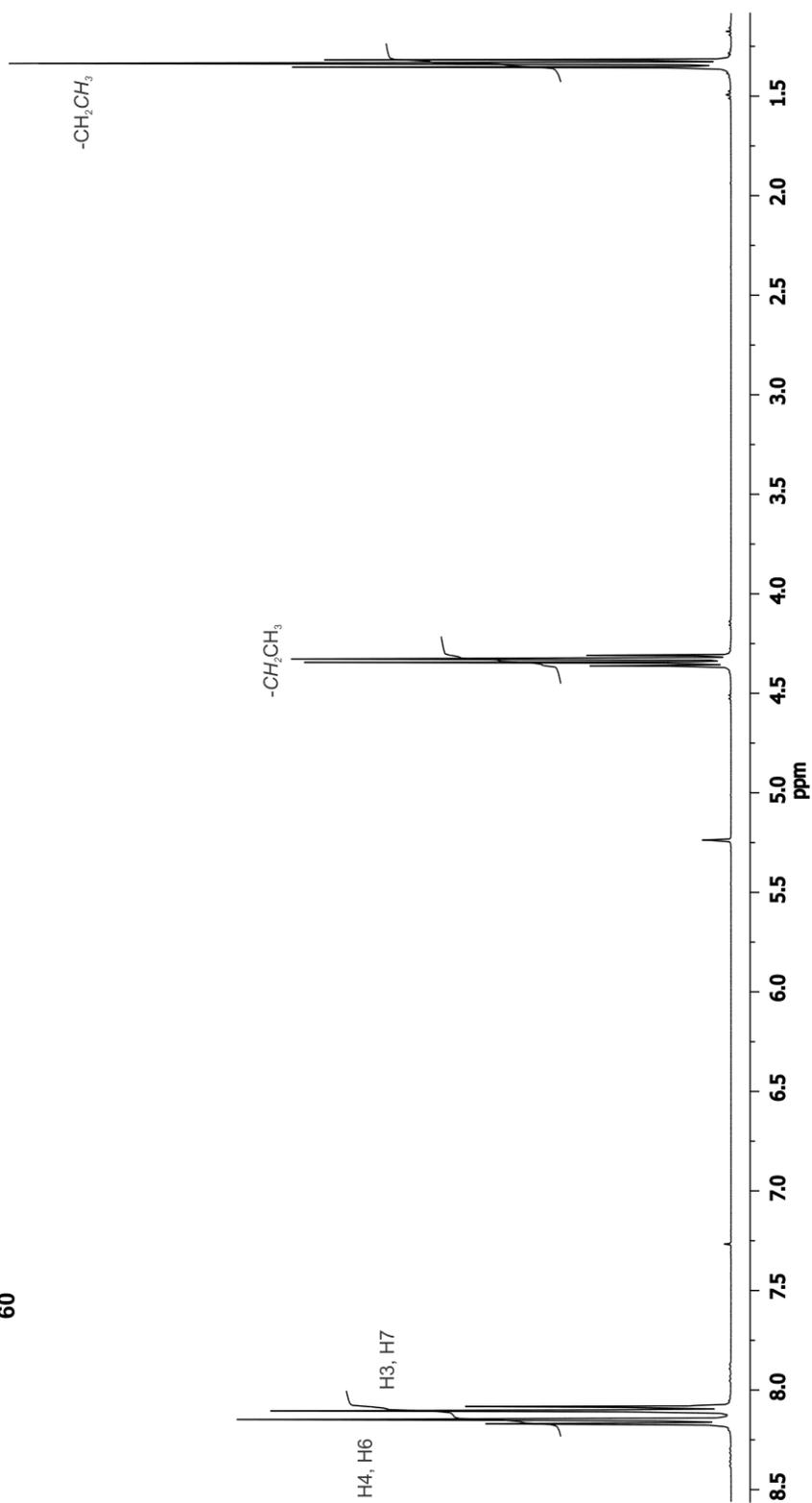
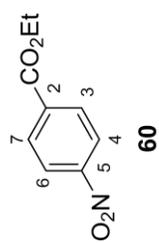


Figura 35. Espectro de RMN de ¹H de 60 a 400 MHz en CDCl₃.

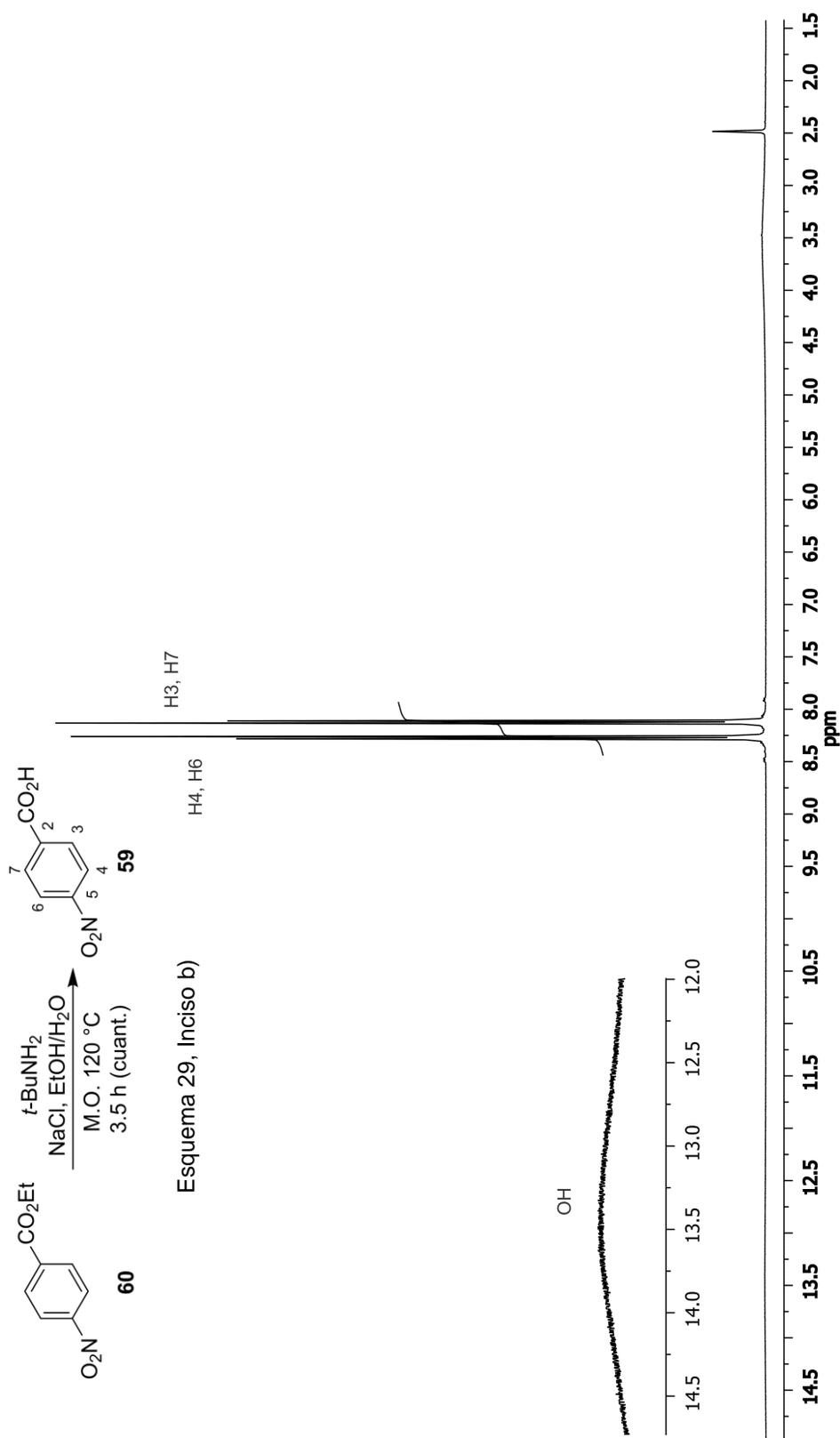


Figura 36. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **60** a 400 MHz en DMSO-d₆.

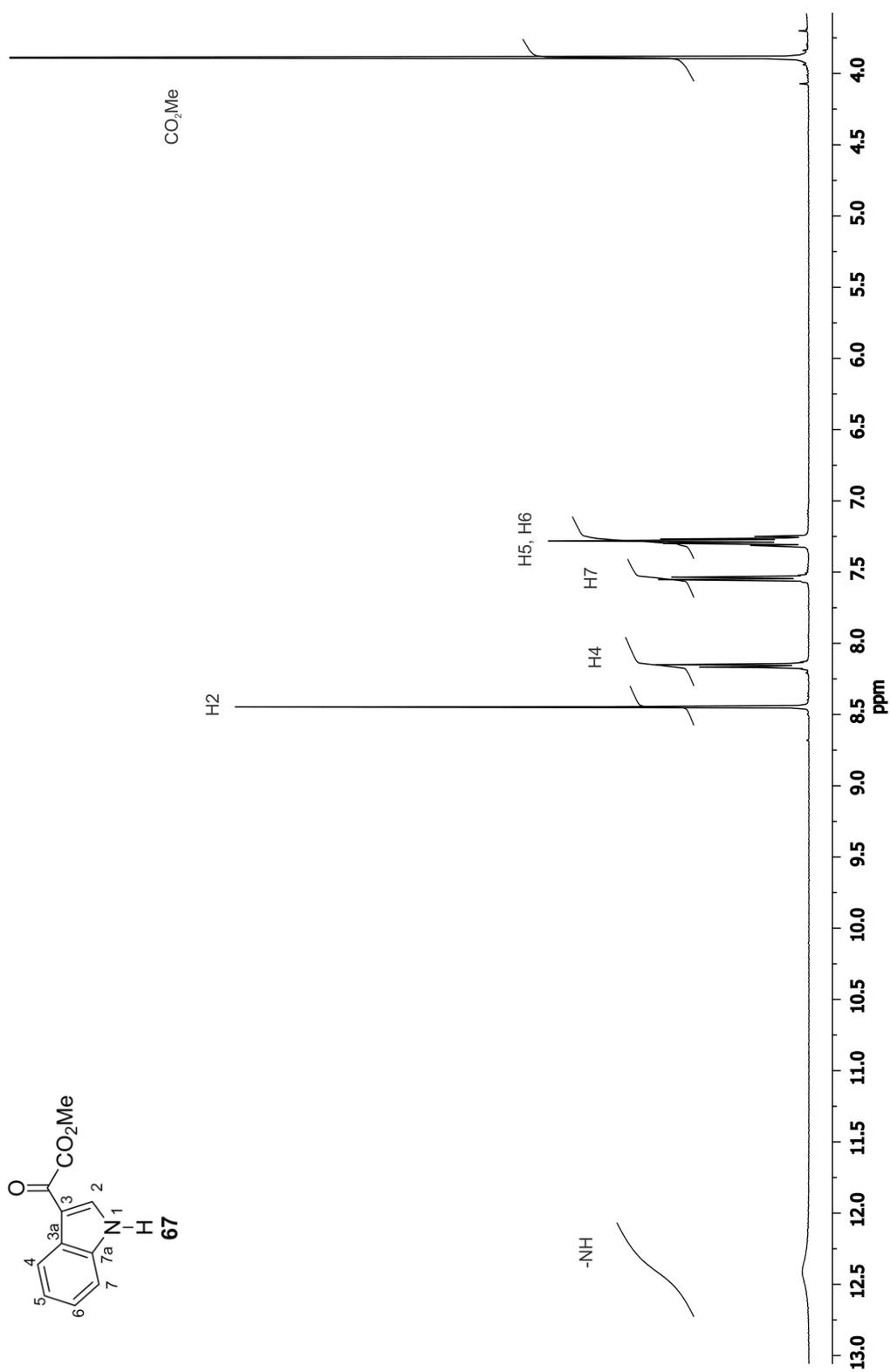
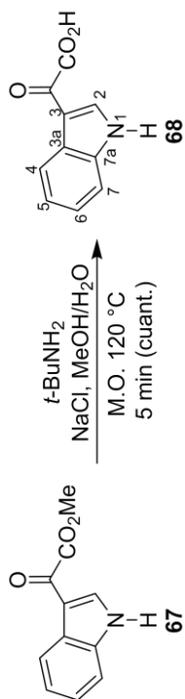


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H de **67** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 30, Inciso a)

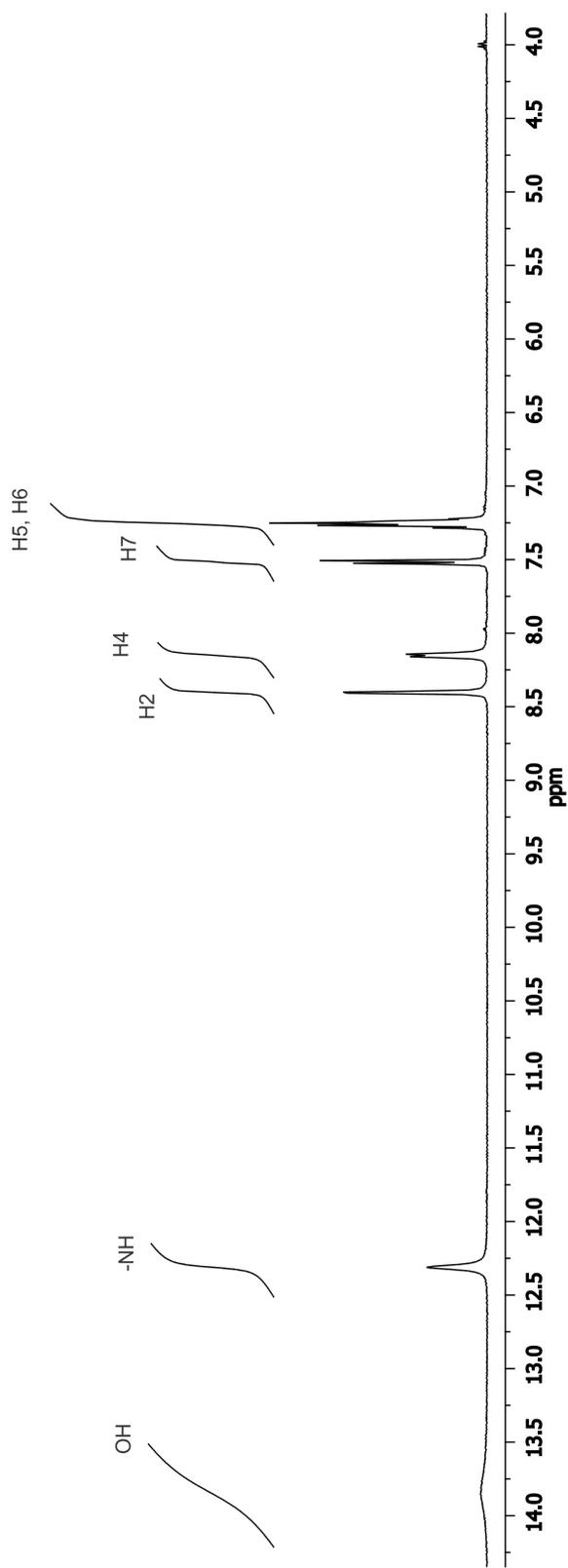


Figura 38. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **67** a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

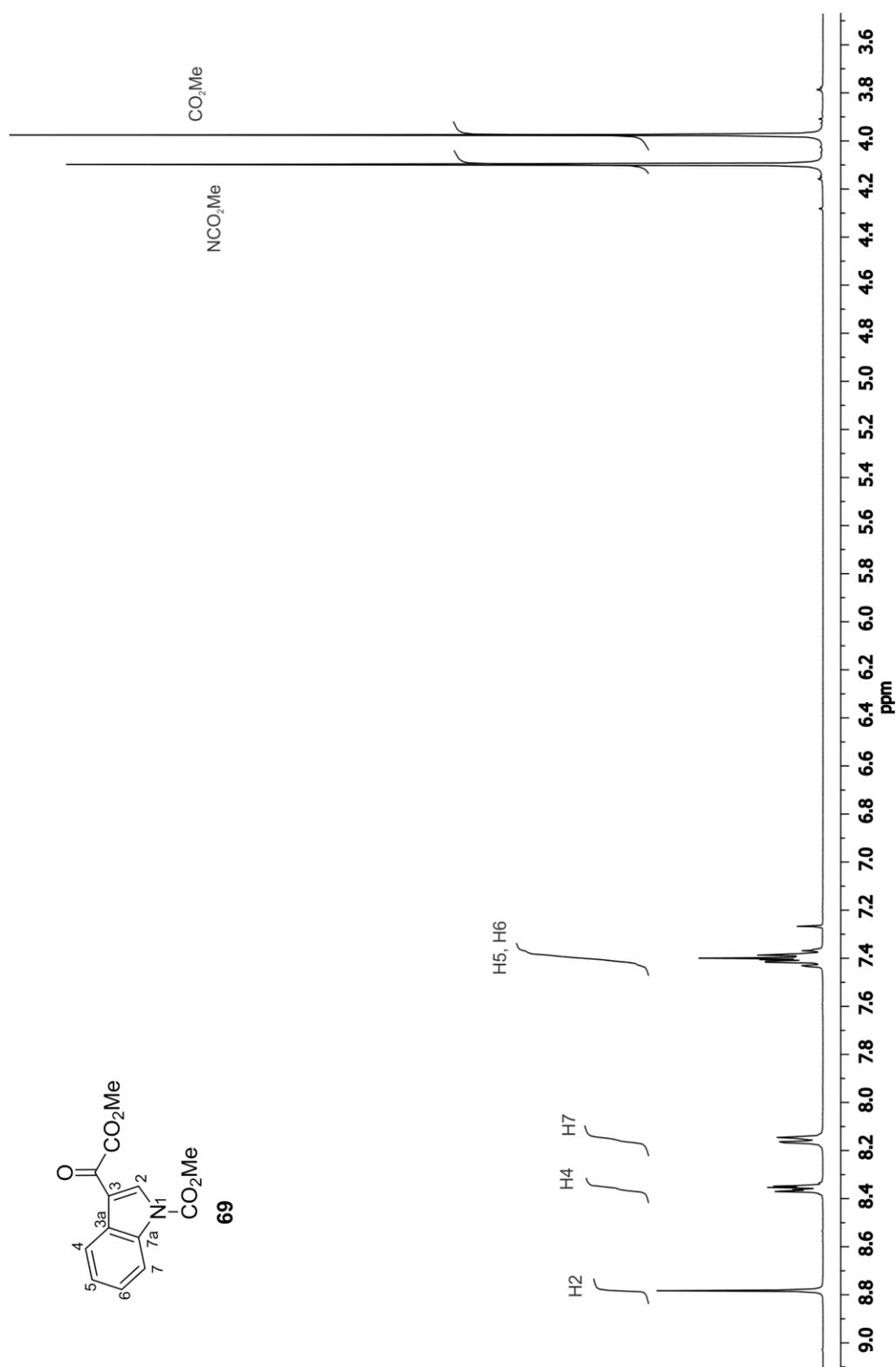


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H de **69** a 400 MHz en CDCl_3 .

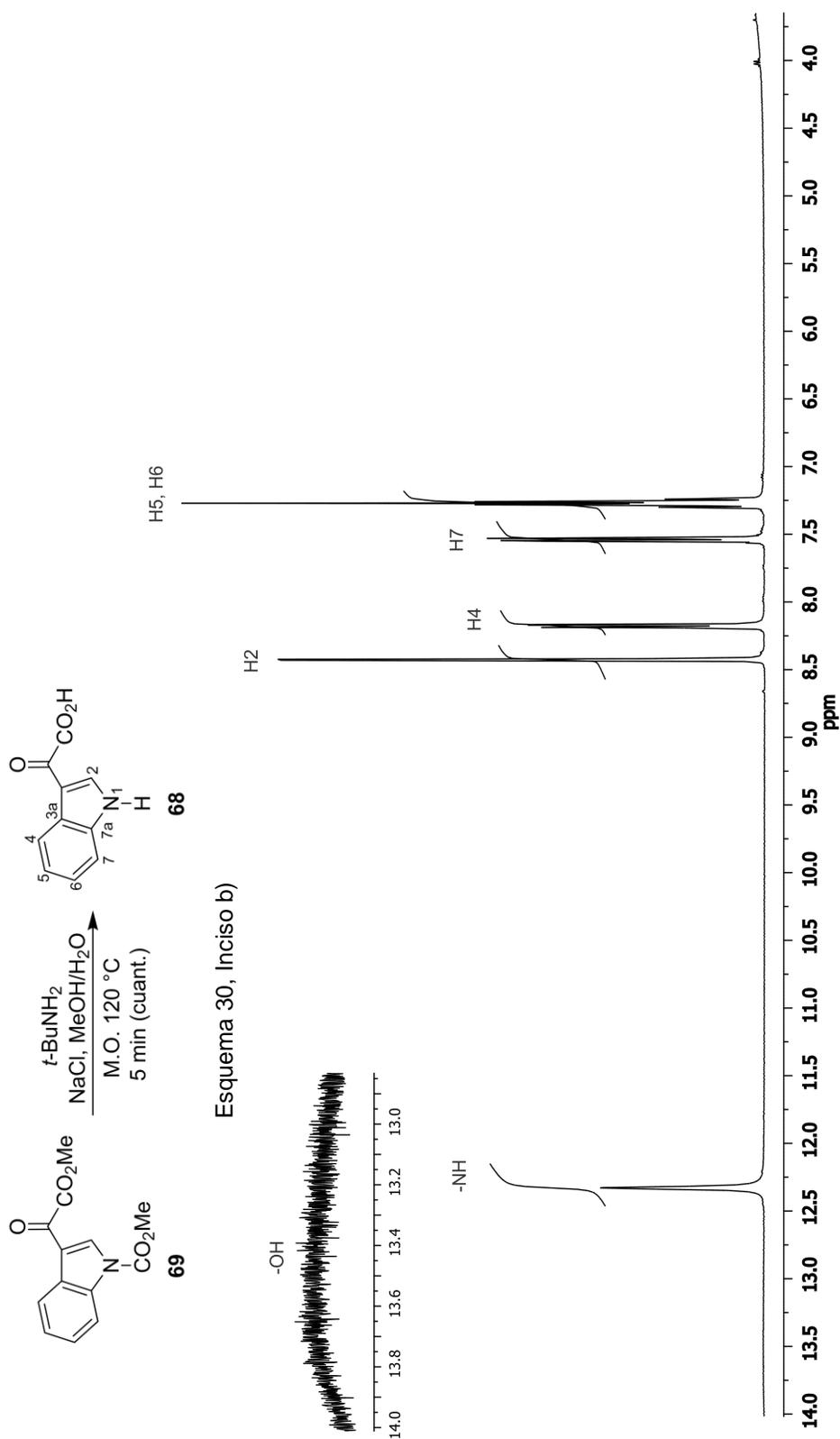


Figura 40. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **69** a 400 MHz en DMSO-*d*₆.

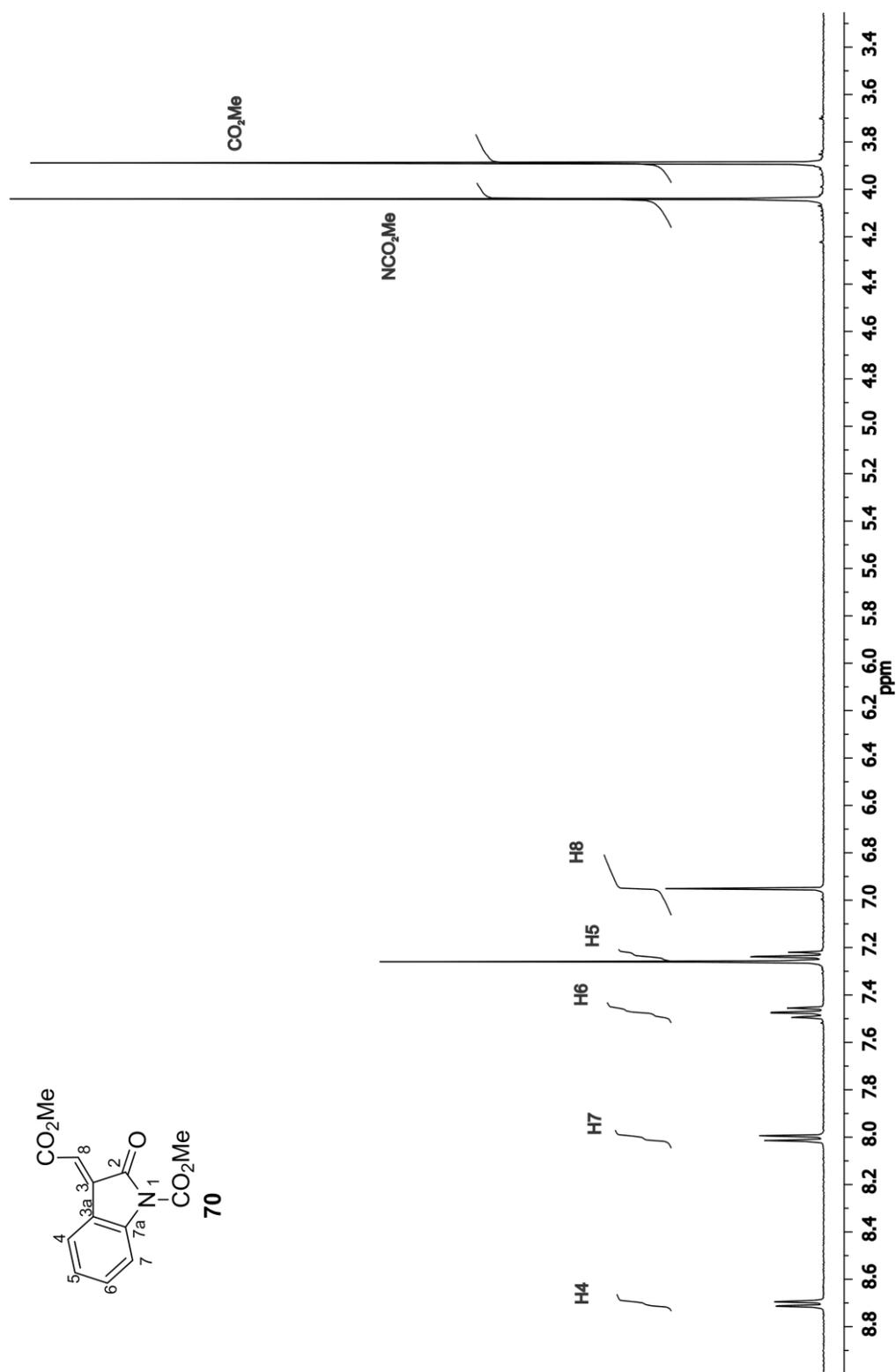
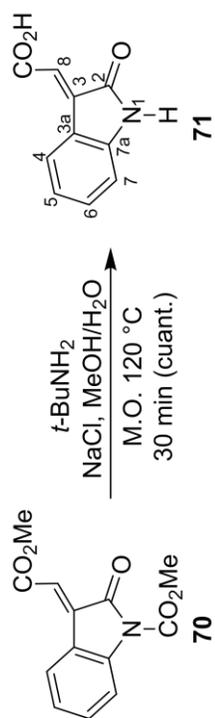


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H de **70** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 31, Inciso a)

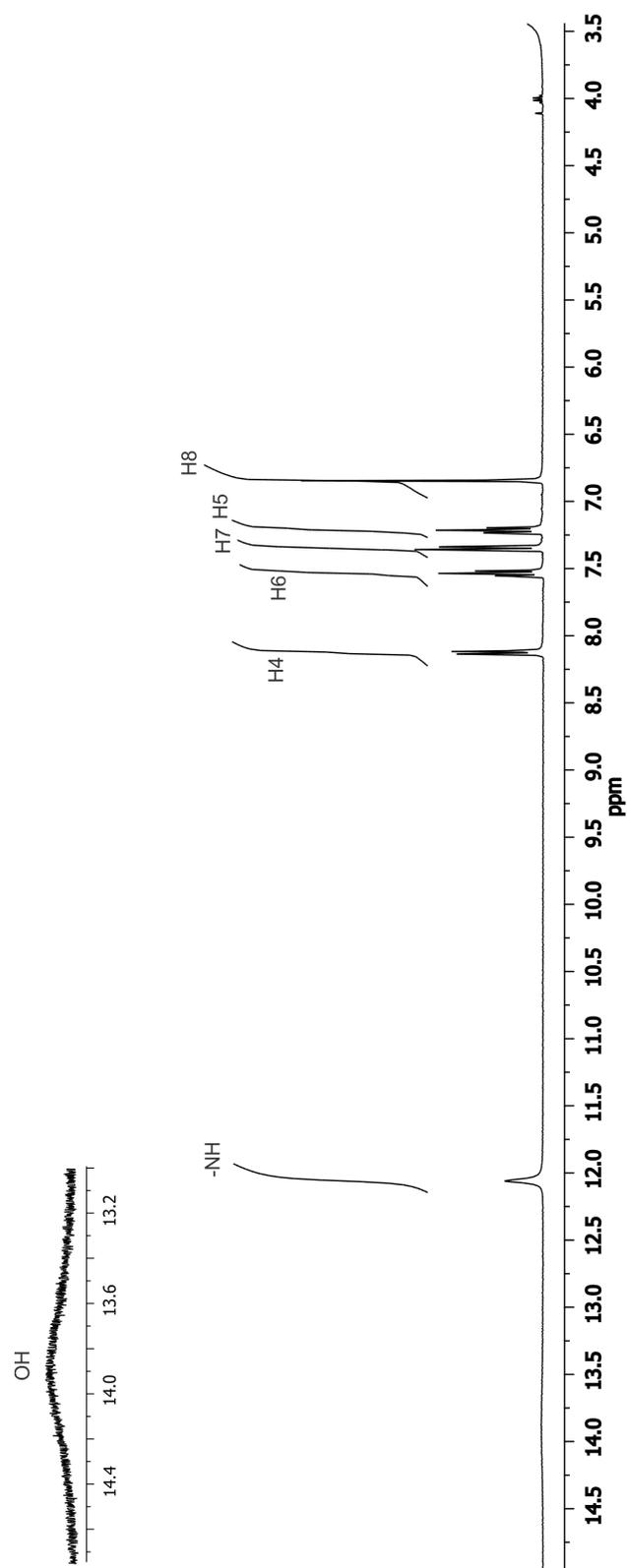
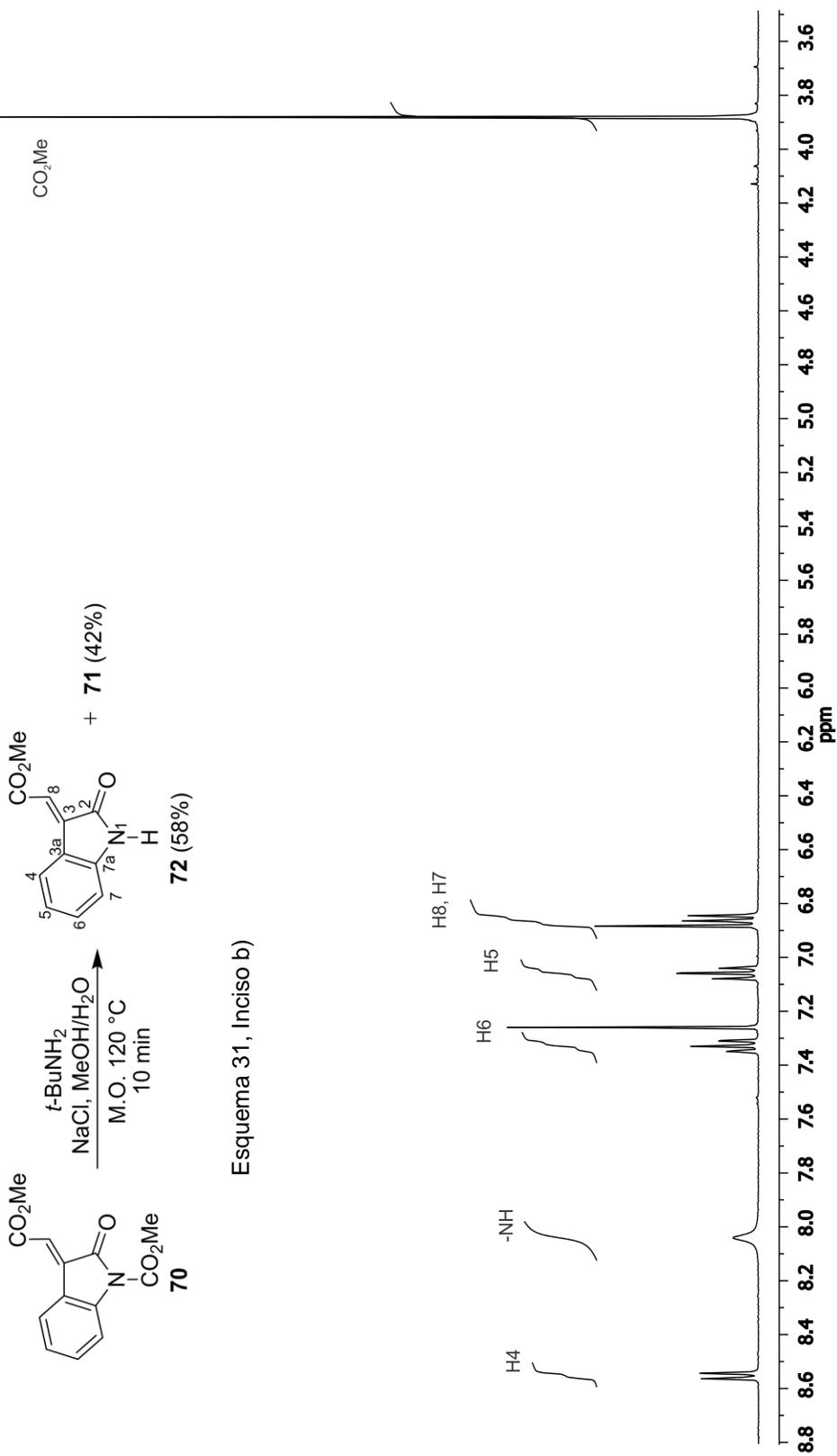


Figura 42. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **70** a 400 MHz en DMSO-d_6 .



Esquema 31, Inciso b)

Figura 43. Espectro de RMN de ^1H de **72** a 400 MHz en CDCl_3 .

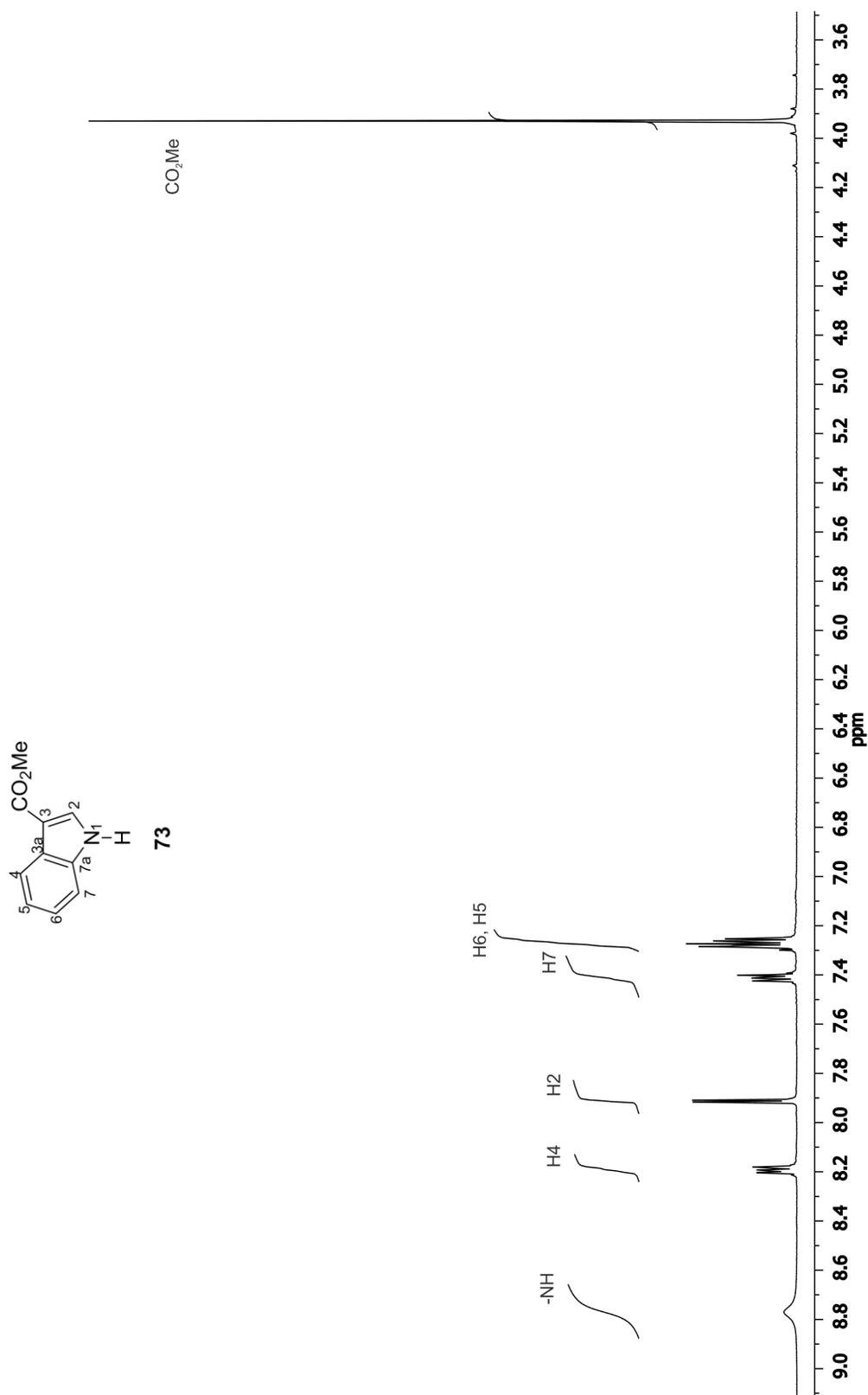
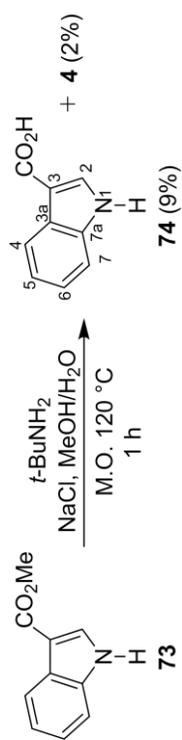


Figura 44. Espectro de RMN de ¹H de **73** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 32

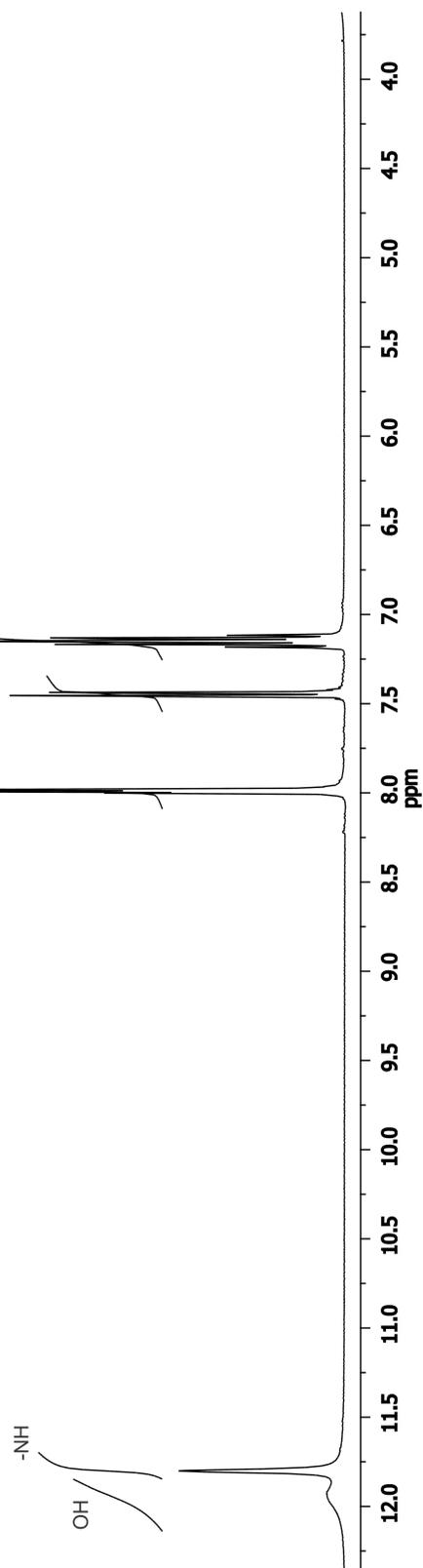
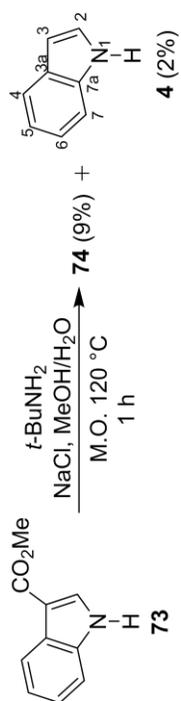


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H de **74** a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.



Esquema 32

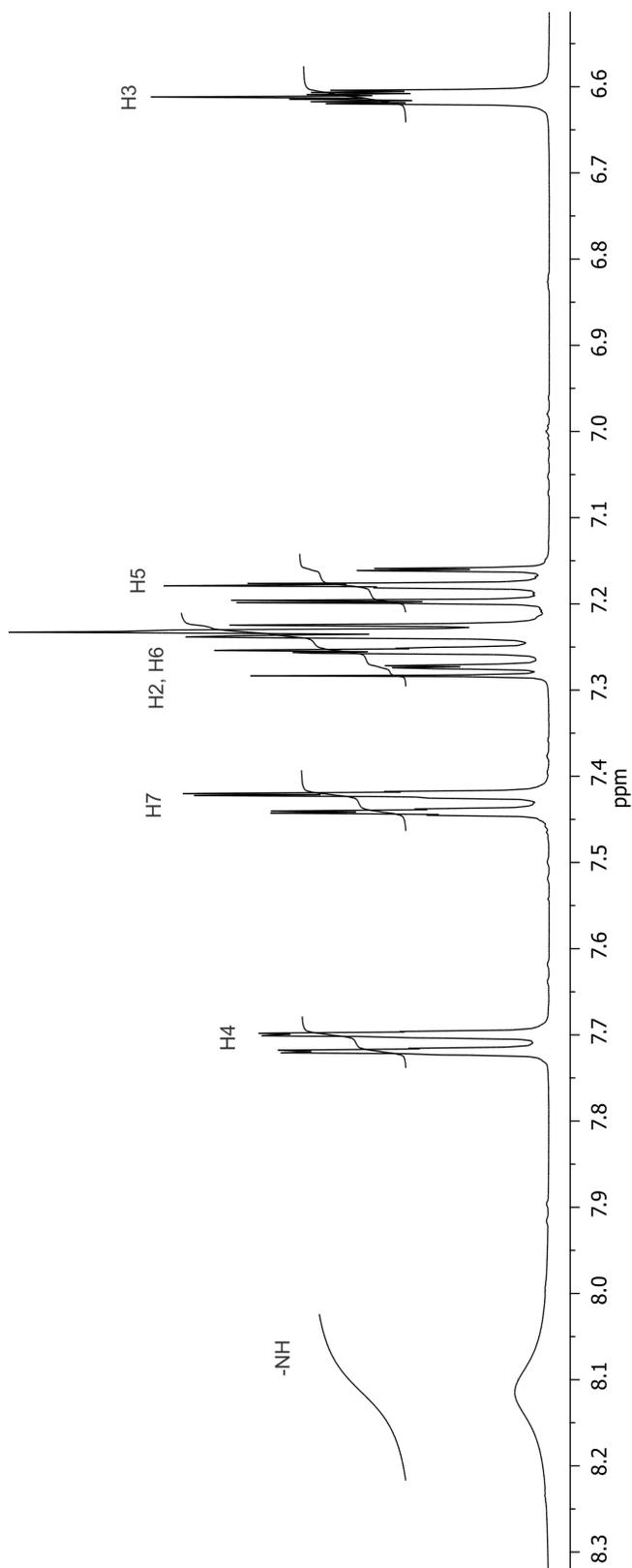


Figura 46. Espectro de RMN de ^1H de **4** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 33, Inciso a)

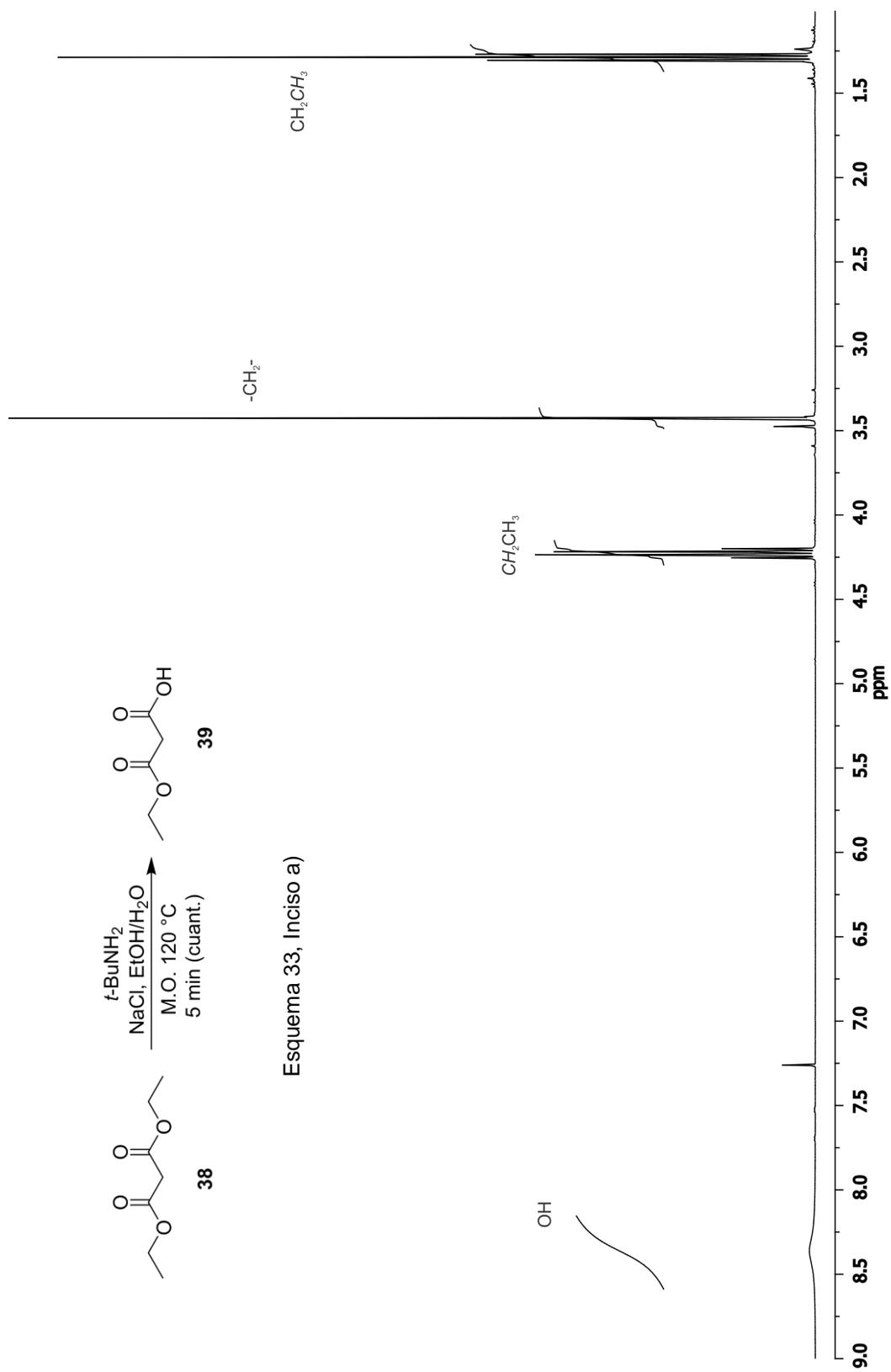


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de **38** a 400 MHz en CDCl_3 .

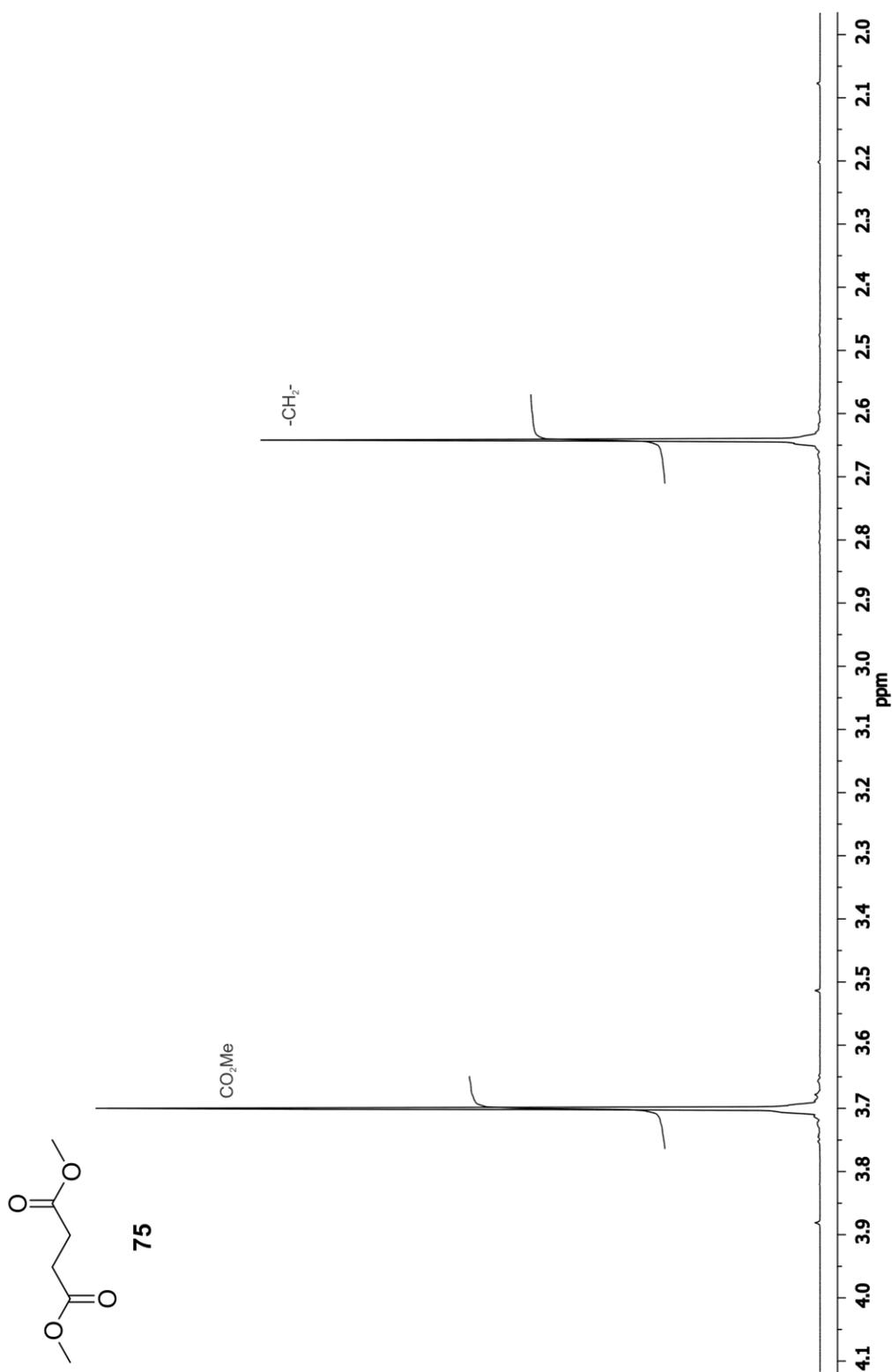
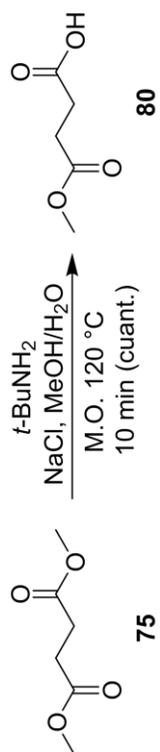


Figura 48. Espectro de RMN de ^1H de **75** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 33, Inciso b)

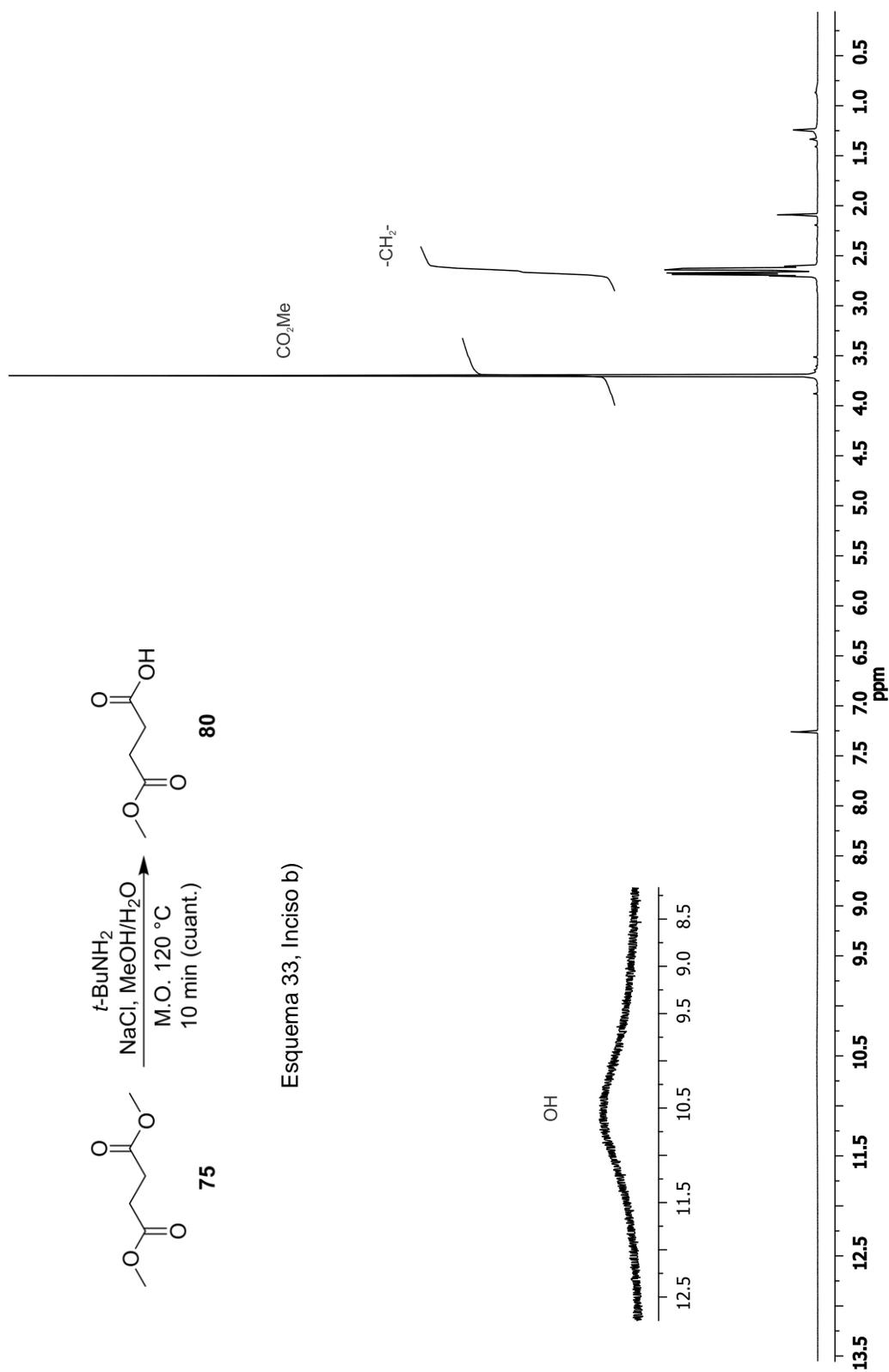


Figura 49. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de **75** a 400 MHz en CDCl_3 .

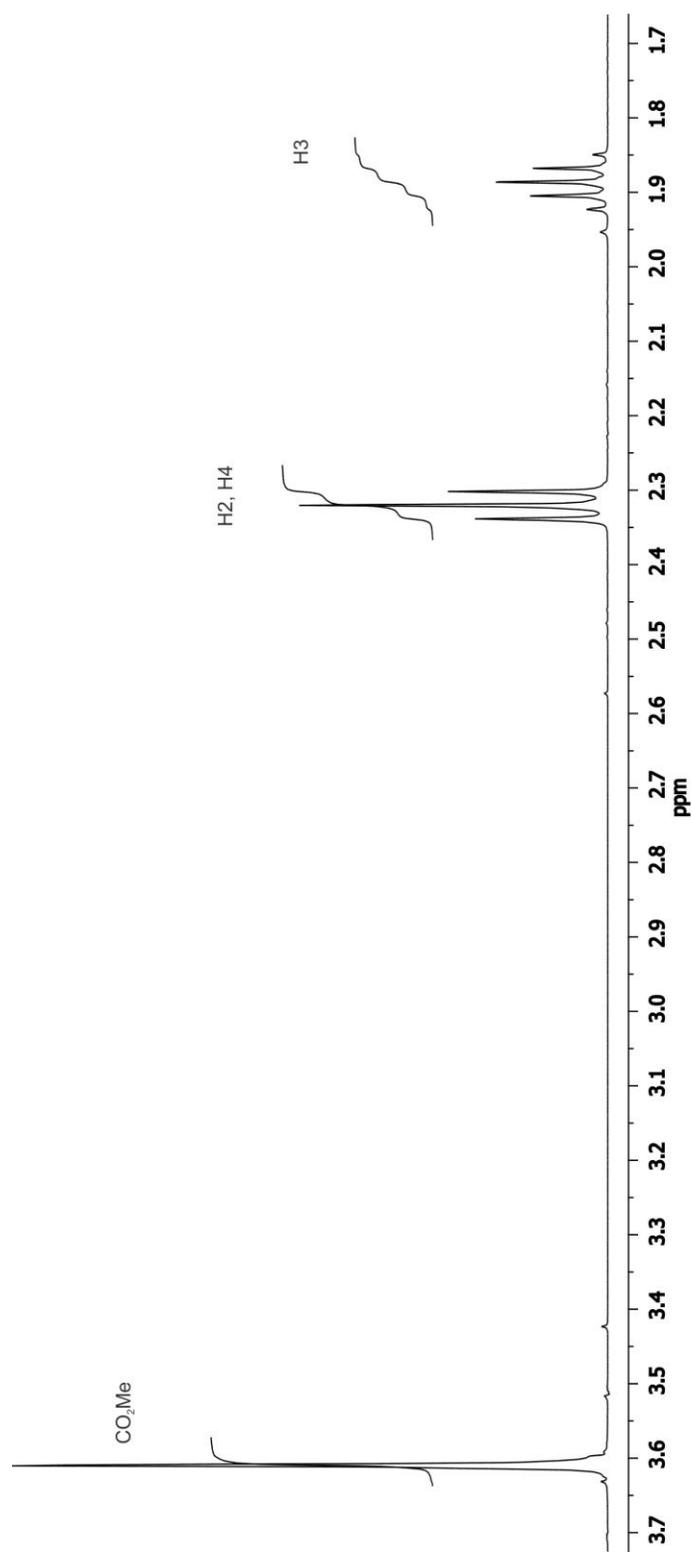
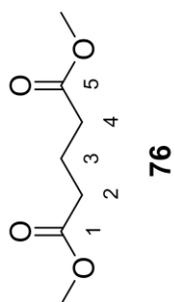


Figura 50. Espectro de RMN de ¹H de **76** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 33, Inciso c)

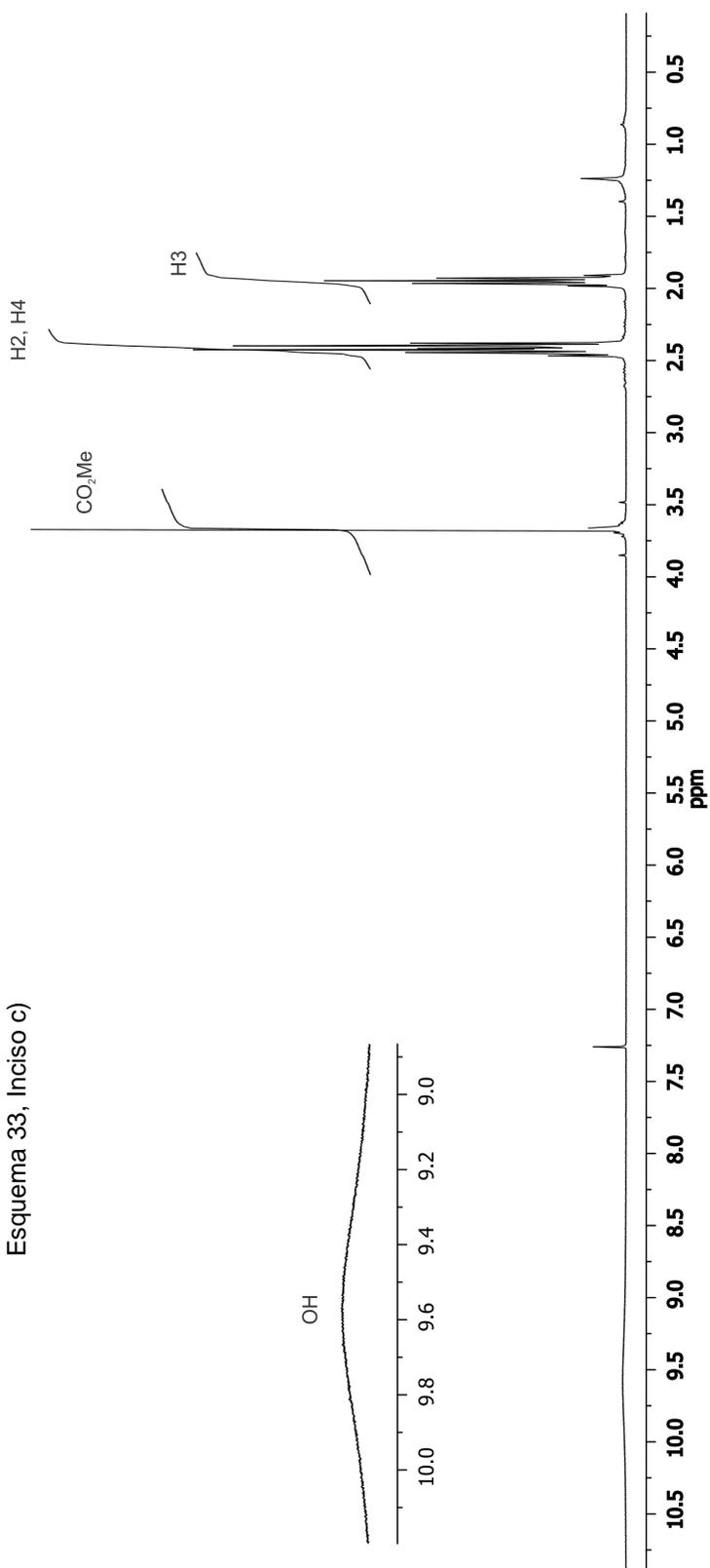


Figura 51. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de 76 a 400 MHz en CDCl_3 .

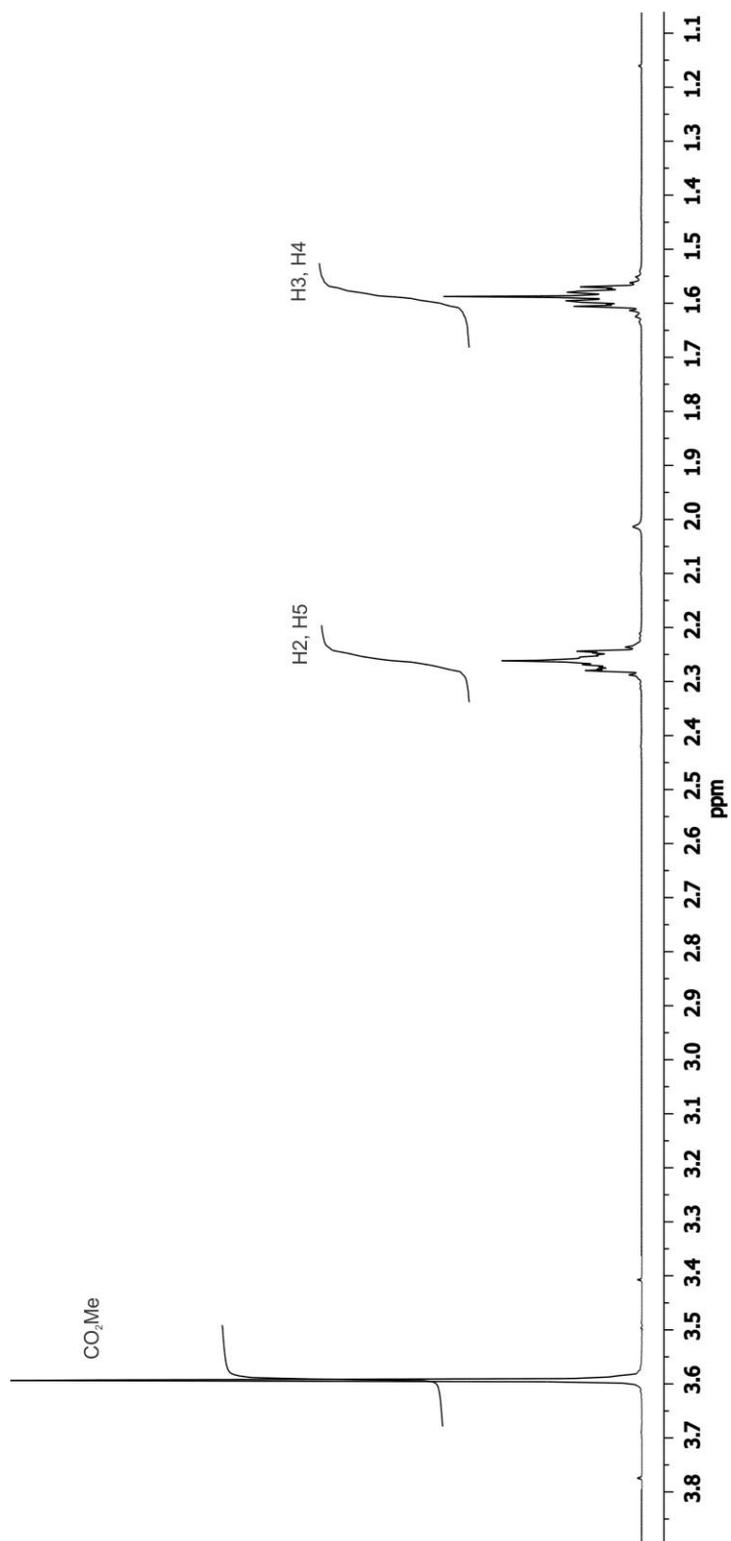
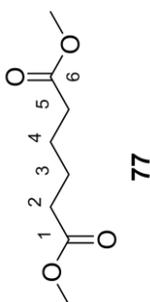
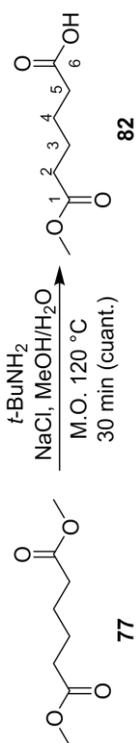


Figura 52. Espectro de RMN de ¹H de 77 a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 33, Inciso d)

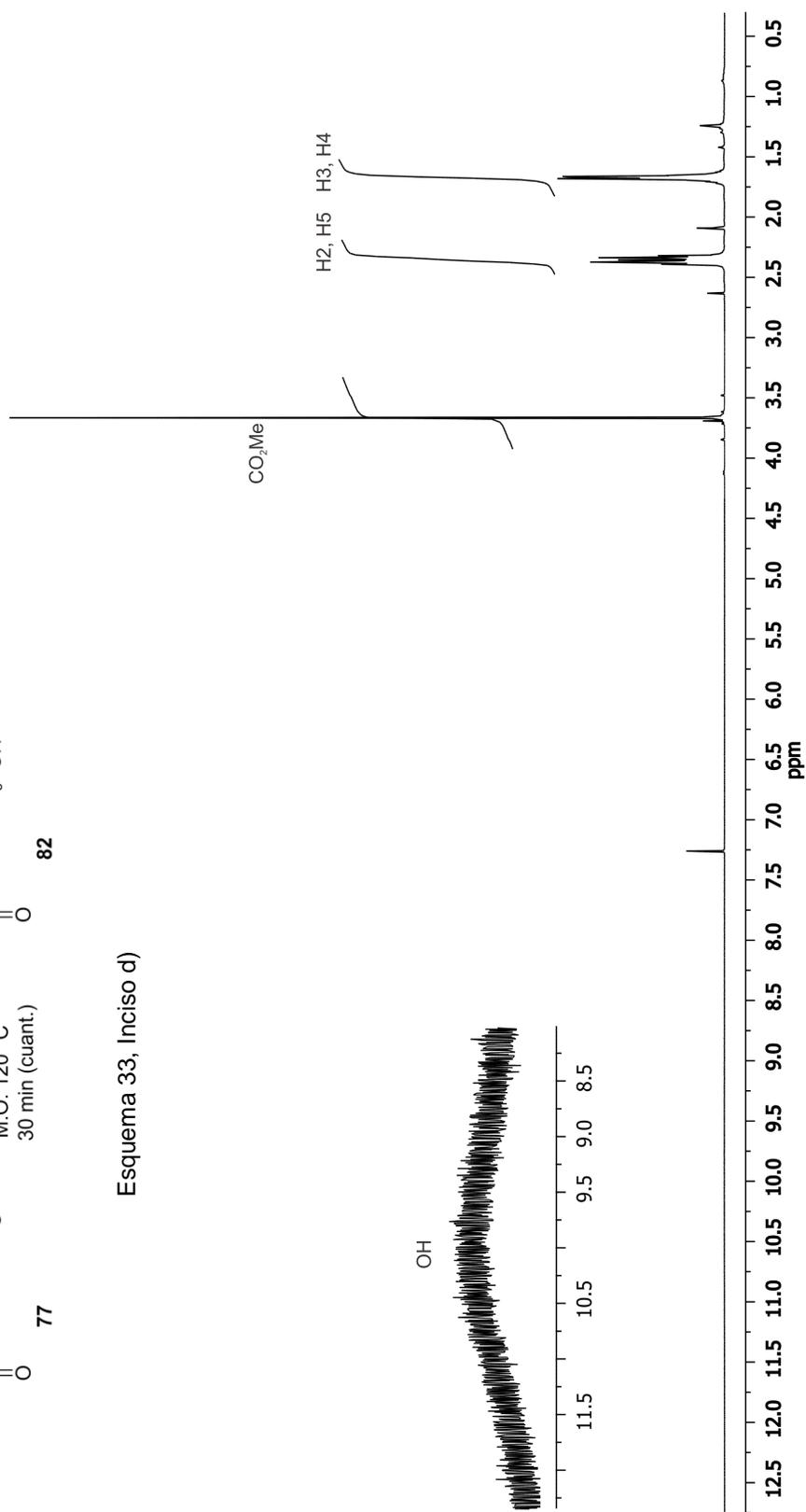


Figura 53. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de **77** a 400 MHz en CDCl_3 .

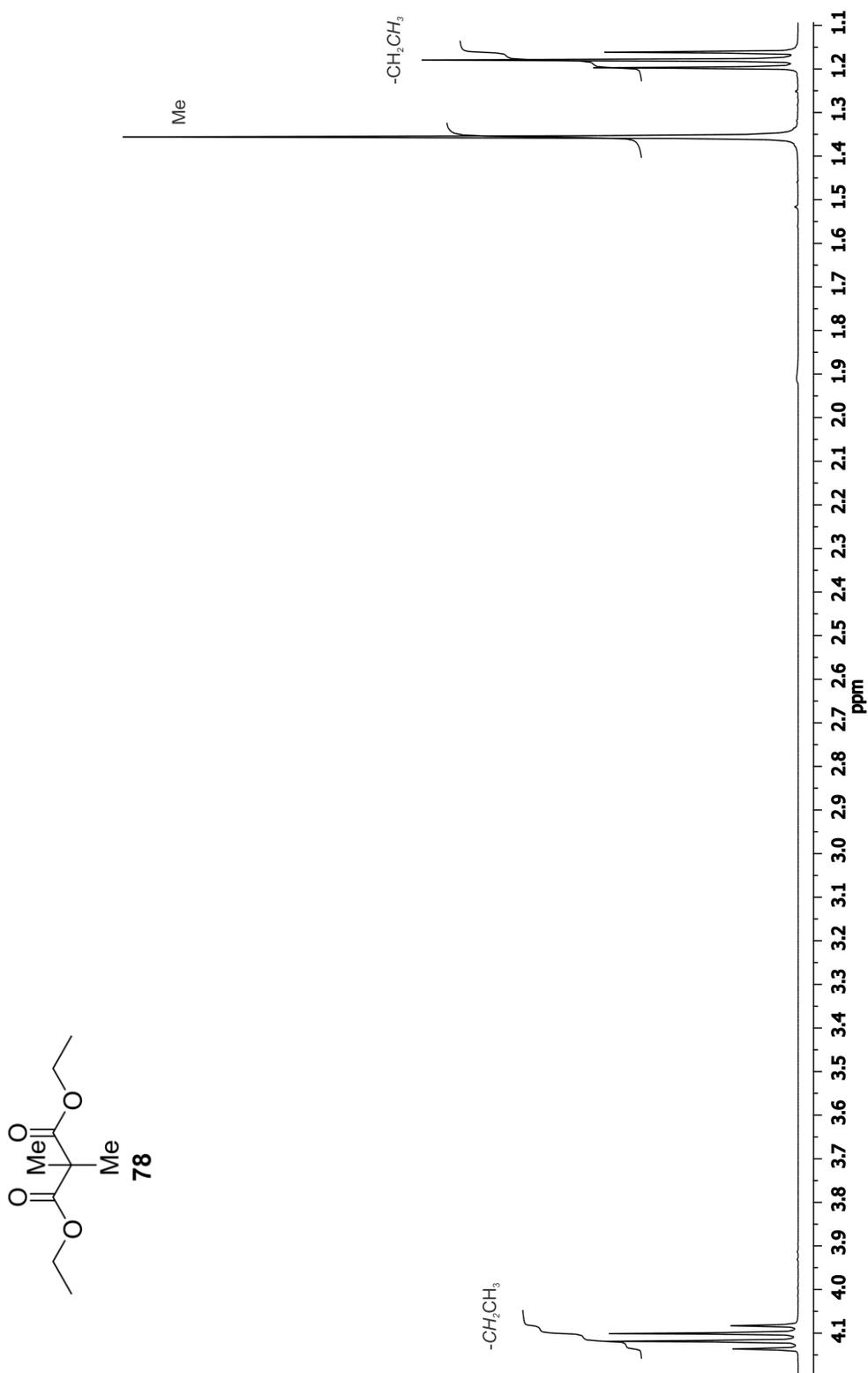
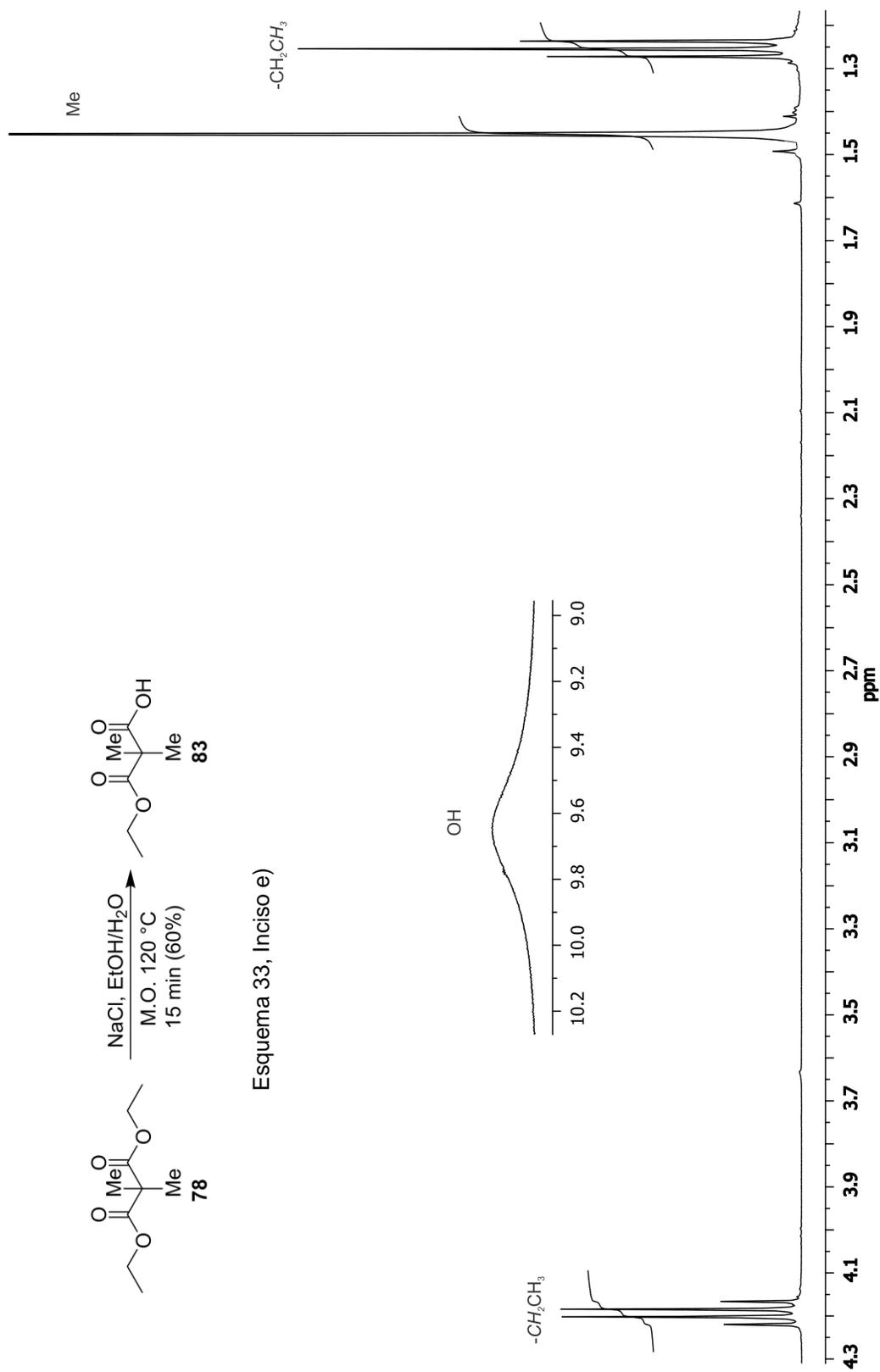


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H de 78 a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 33, Inciso e)

Figura 55. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de **78** a 400 MHz en CDCl_3 .

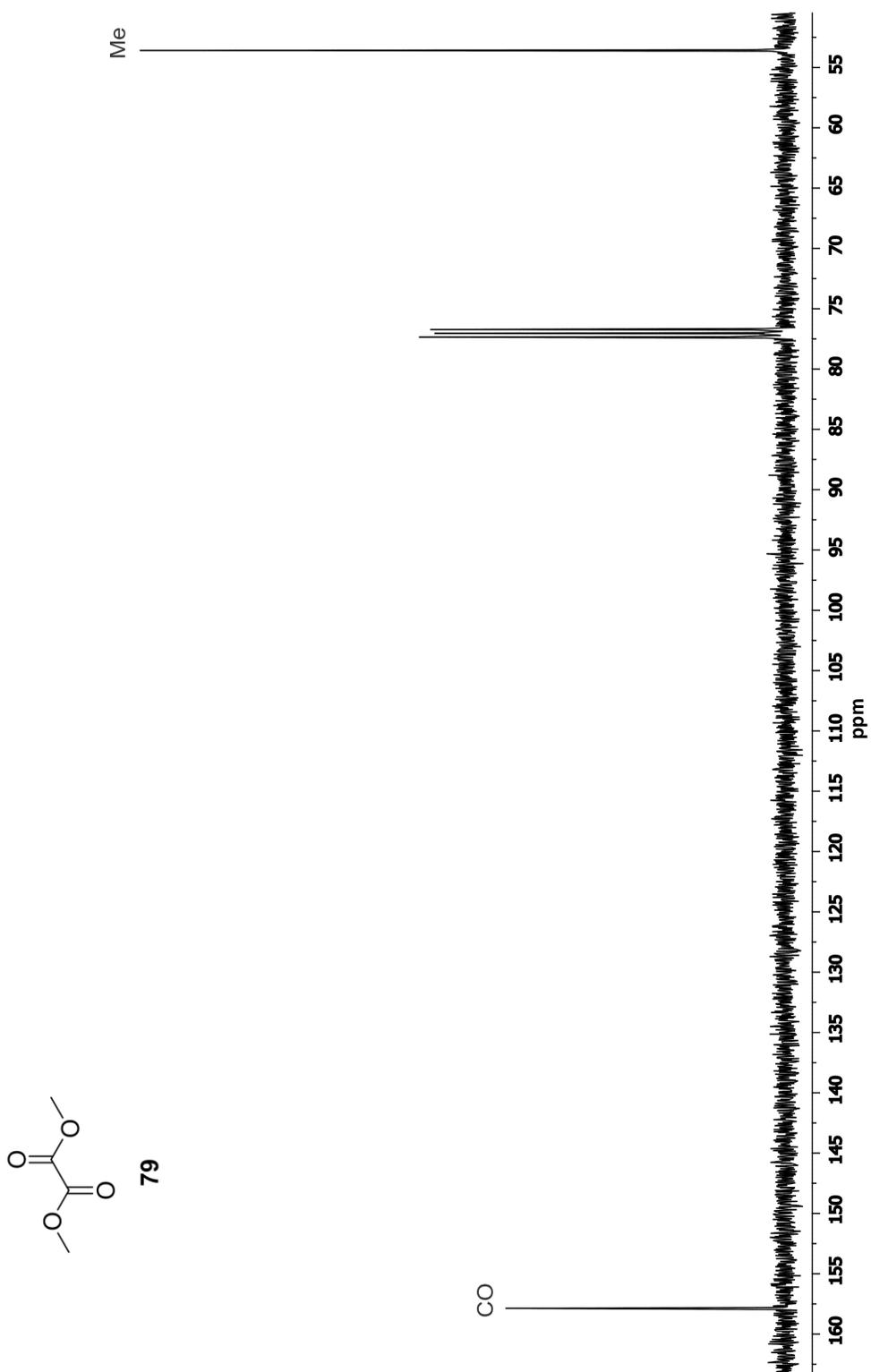
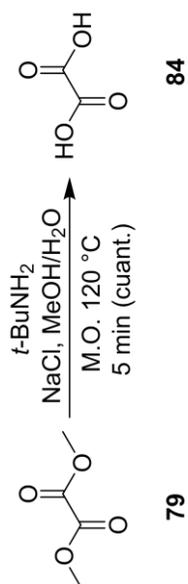


Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C de 79 a 100 MHz en CDCl_3 .



Esquema 33, Inciso f)

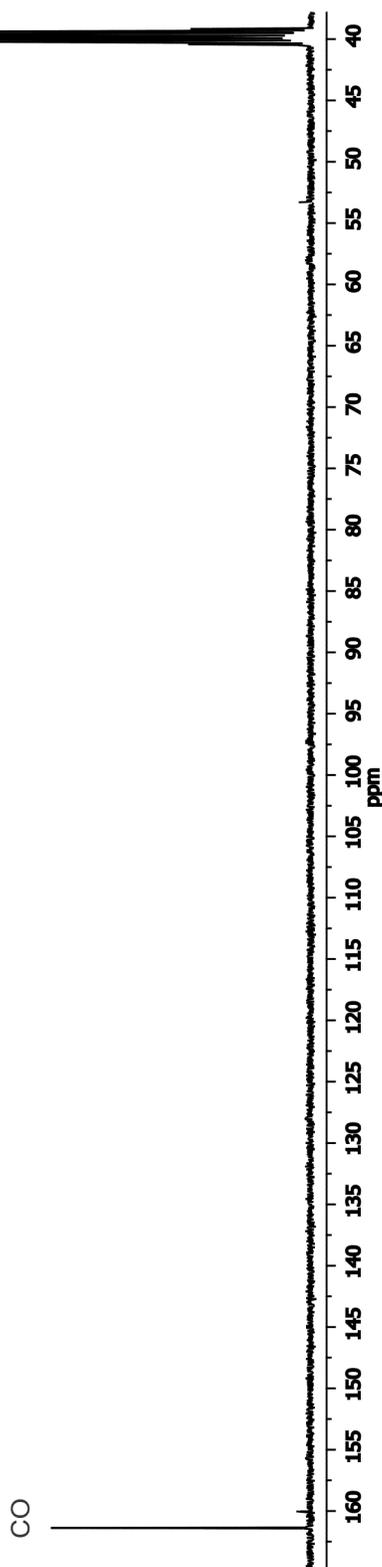


Figura 57. Espectro de RMN de ¹³C del crudo de la reacción de la hidrólisis de **79** a 100 MHz en DMSO-d₆.

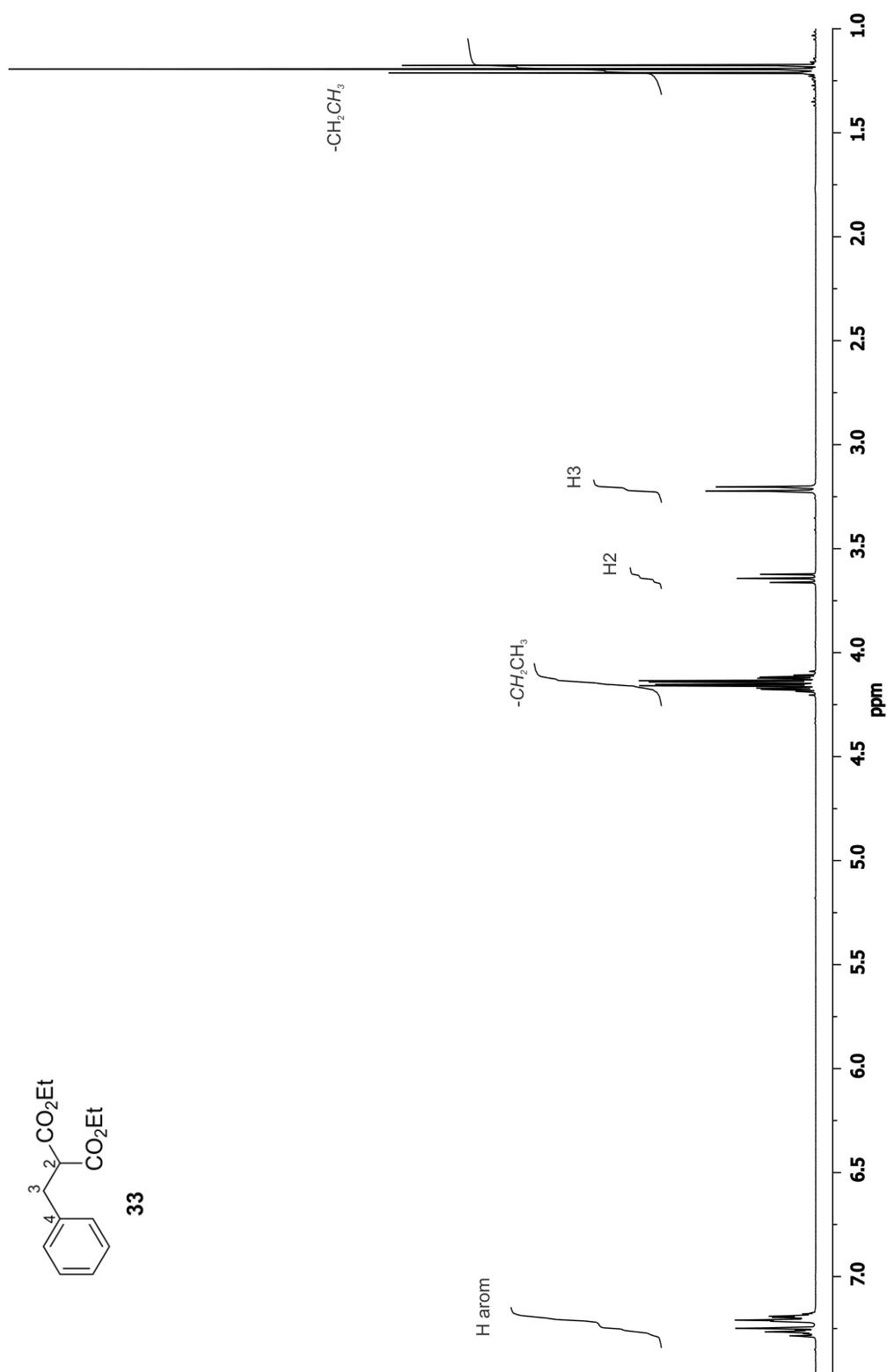
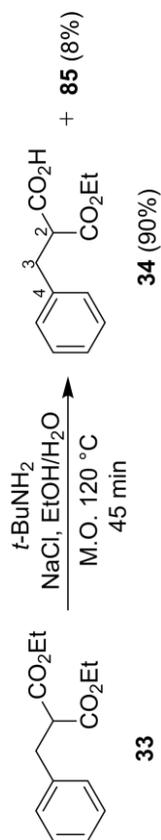


Figura 58. Espectro de RMN de ^1H de **33** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 35, Inciso a)

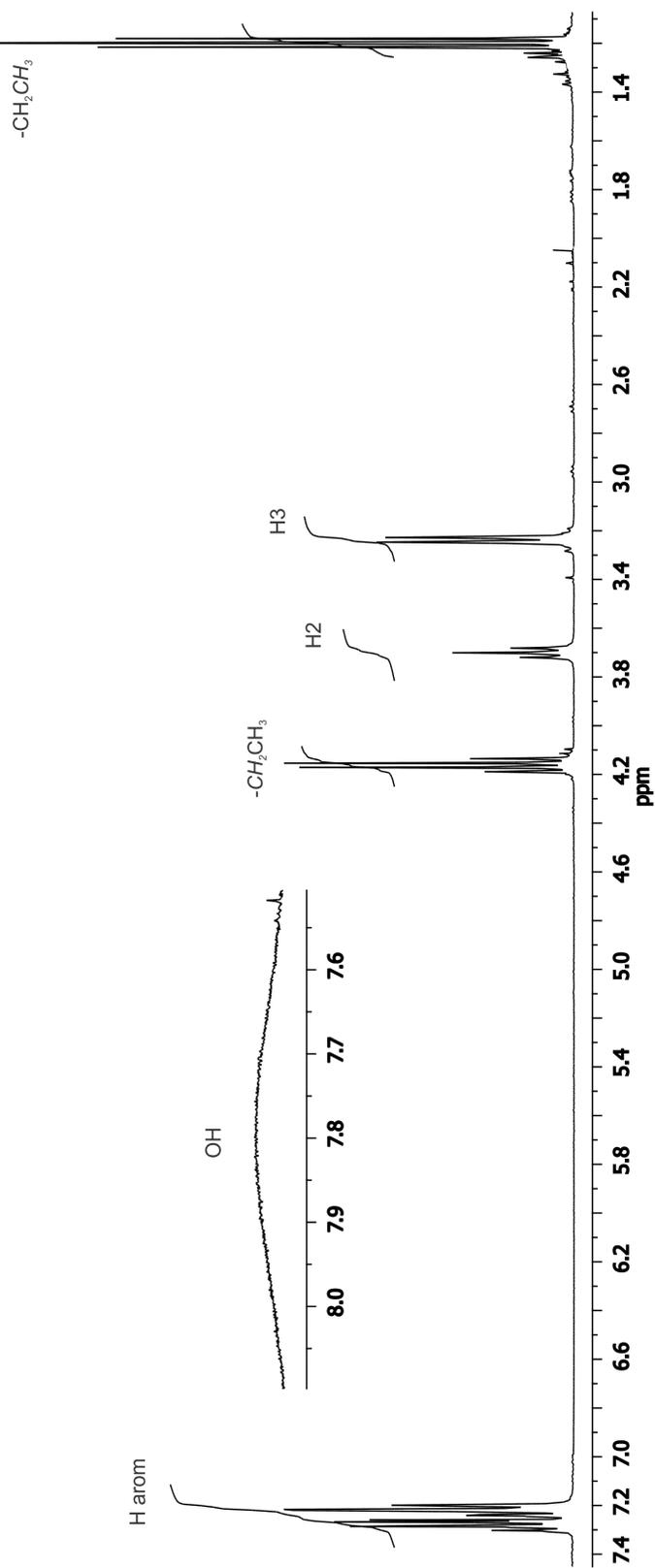
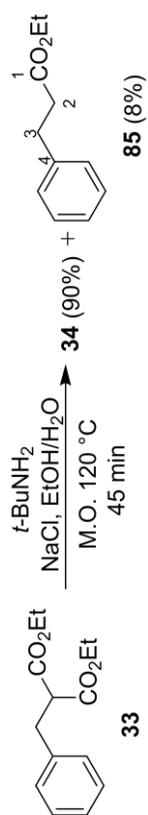


Figura 59. Espectro de RMN de ¹H de **34** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 35, Inciso a)

-CH₂CH₃

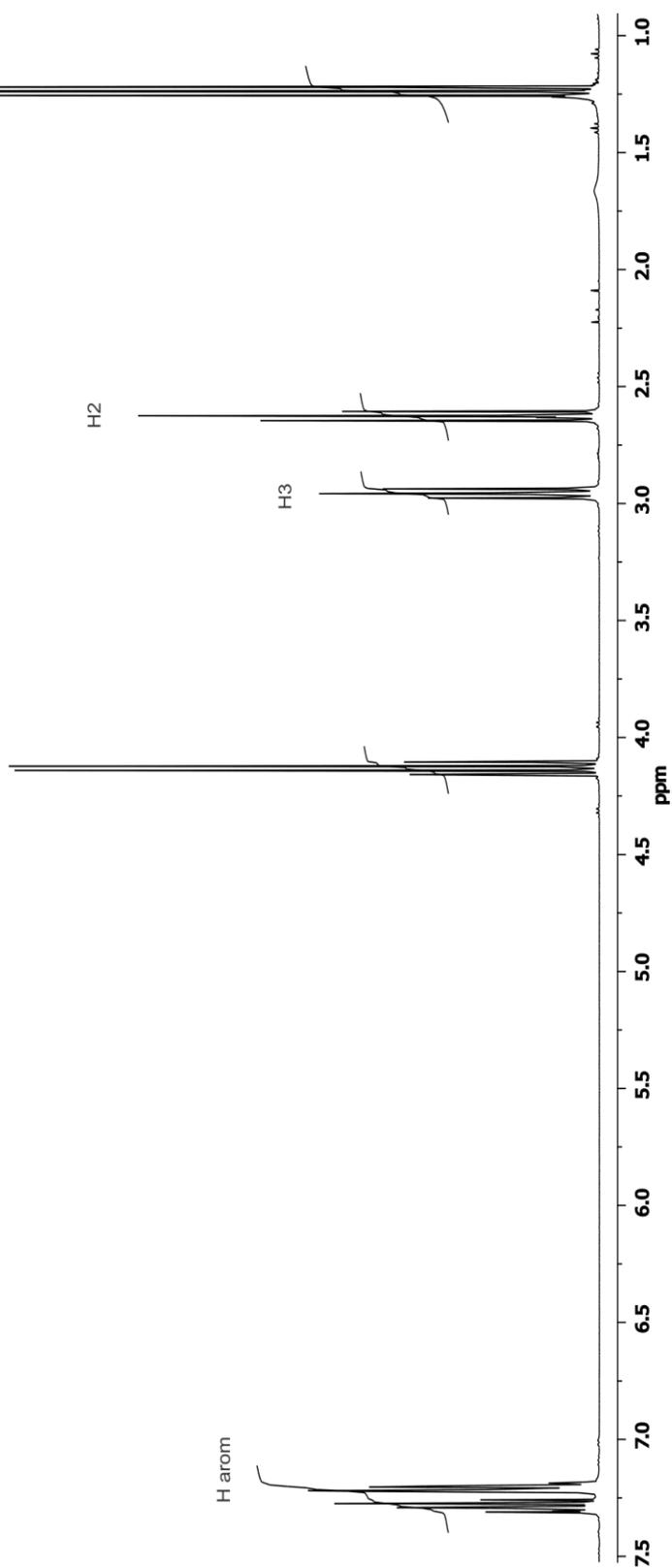


Figura 60. Espectro de RMN de ¹H de **85** a 400 MHz en CDCl₃.

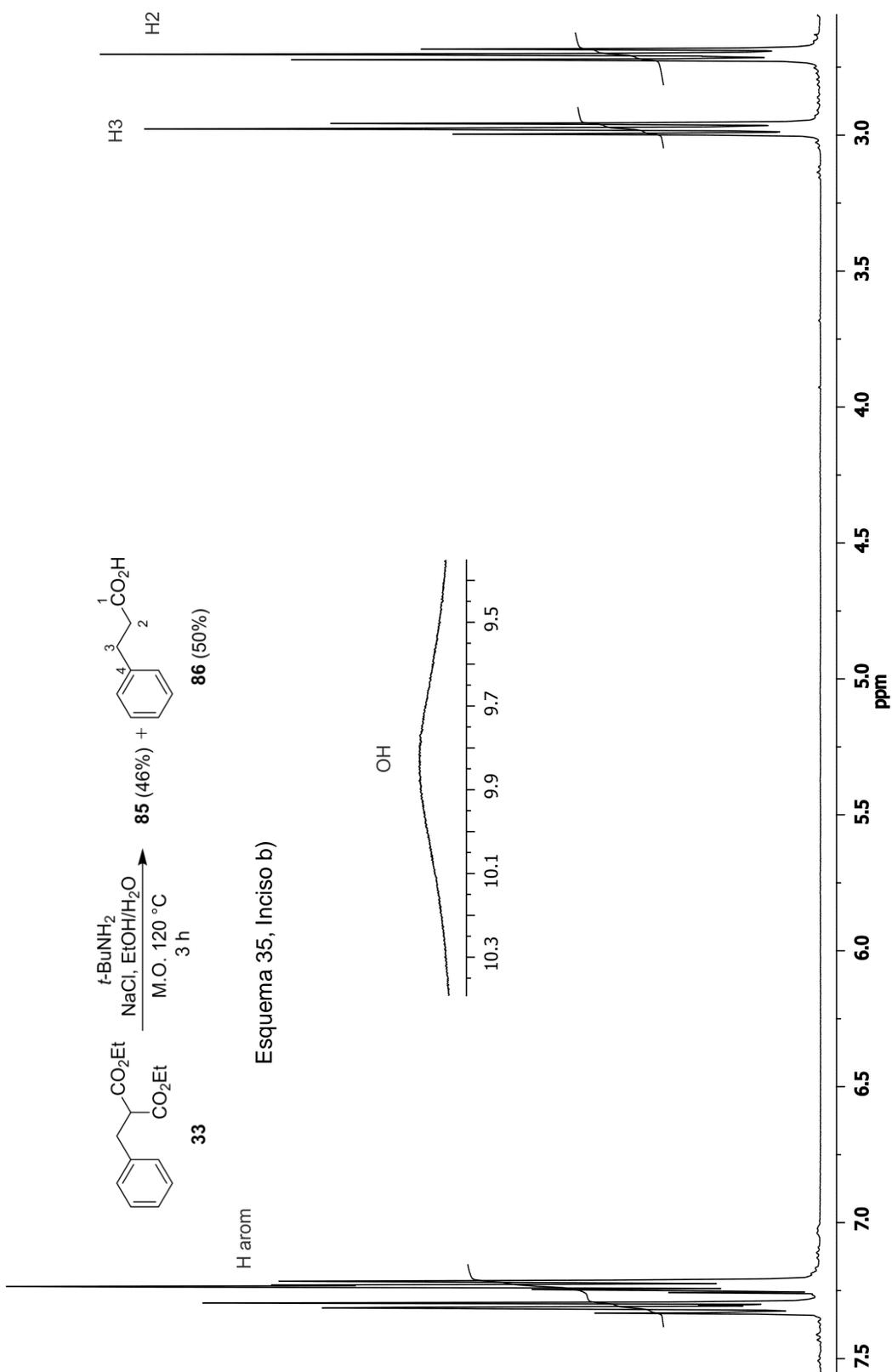
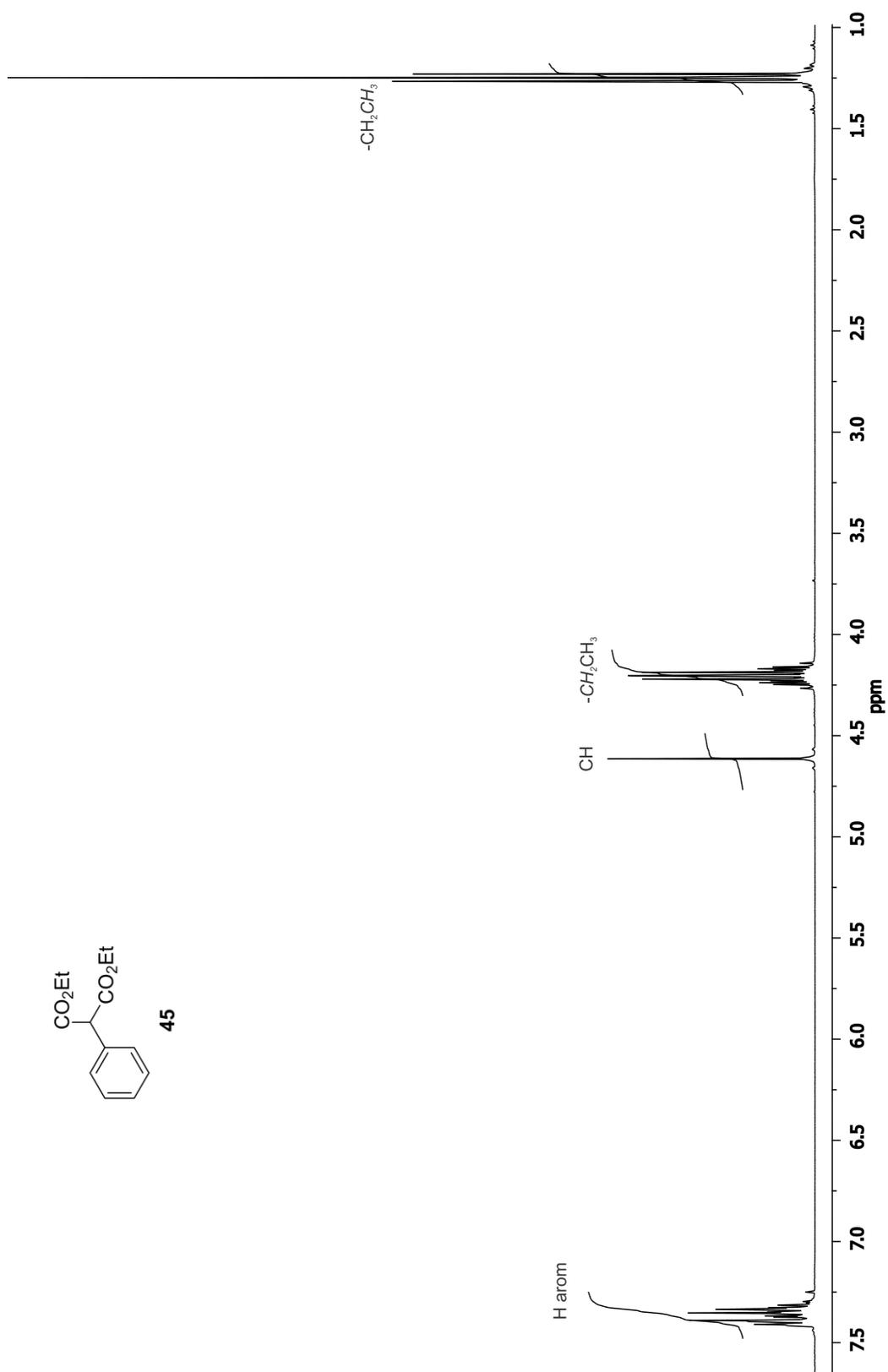
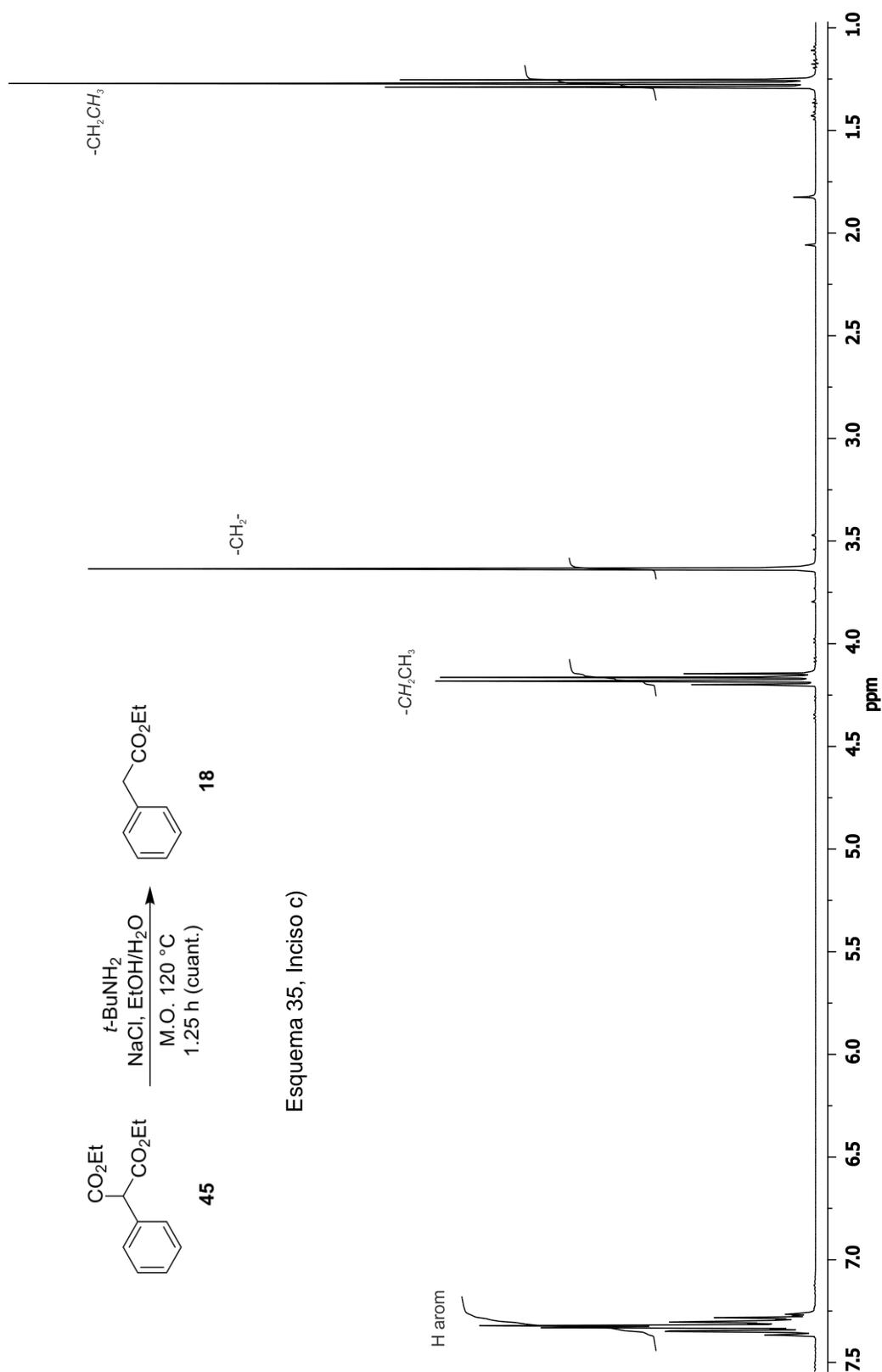


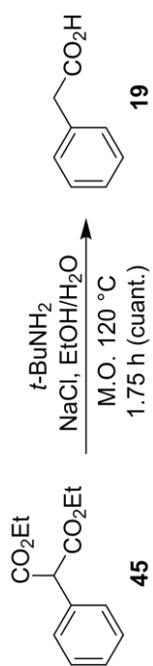
Figura 61. Espectro de RMN de ^1H de **86** a 400 MHz en CDCl_3 .





Esquema 35, Inciso c)

Figura 63. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de 45 a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 35, Inciso d)

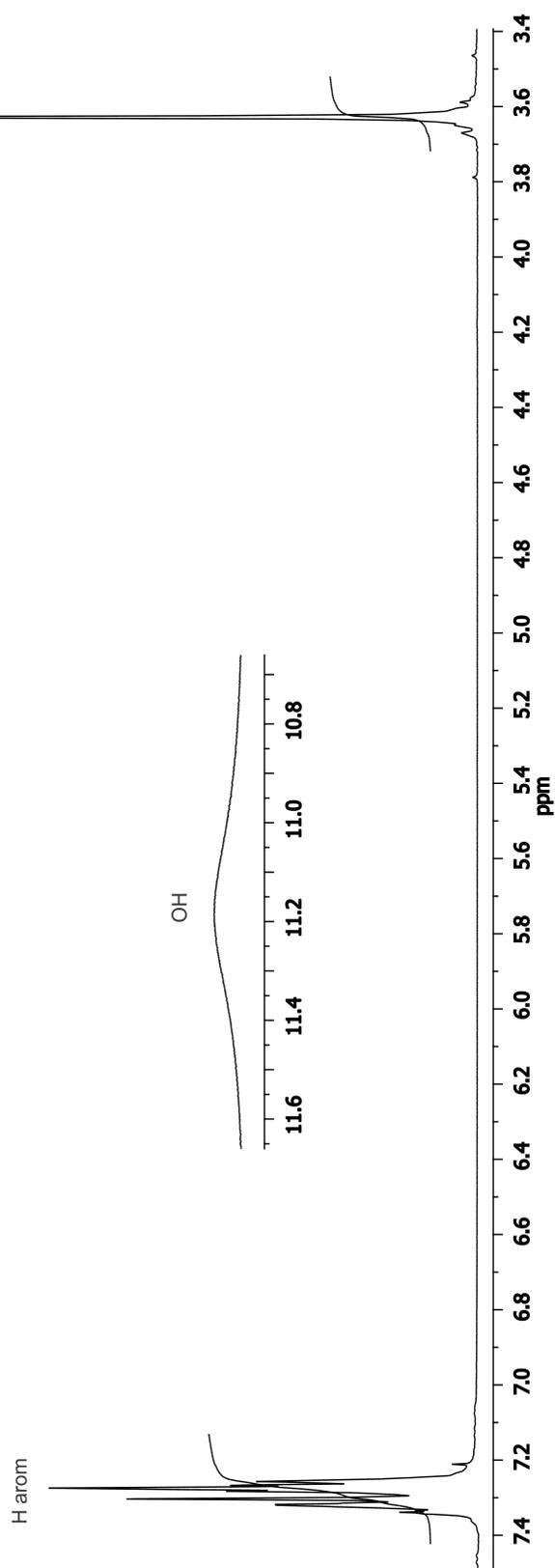


Figura 64. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **45** a 400 MHz en CDCl_3 .

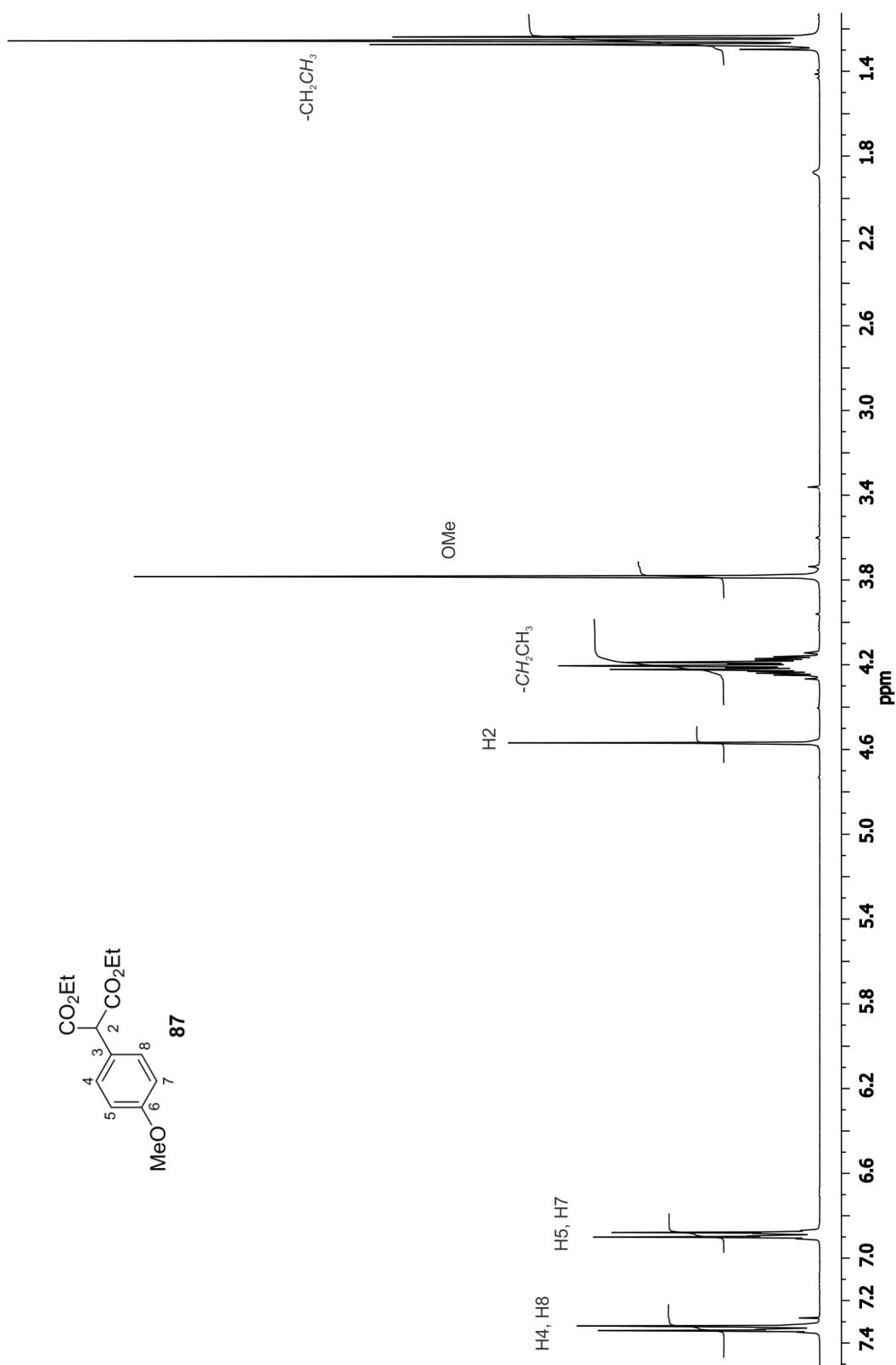


Figura 65. Espectro de RMN de ¹H de **87** a 400 MHz en CDCl₃.

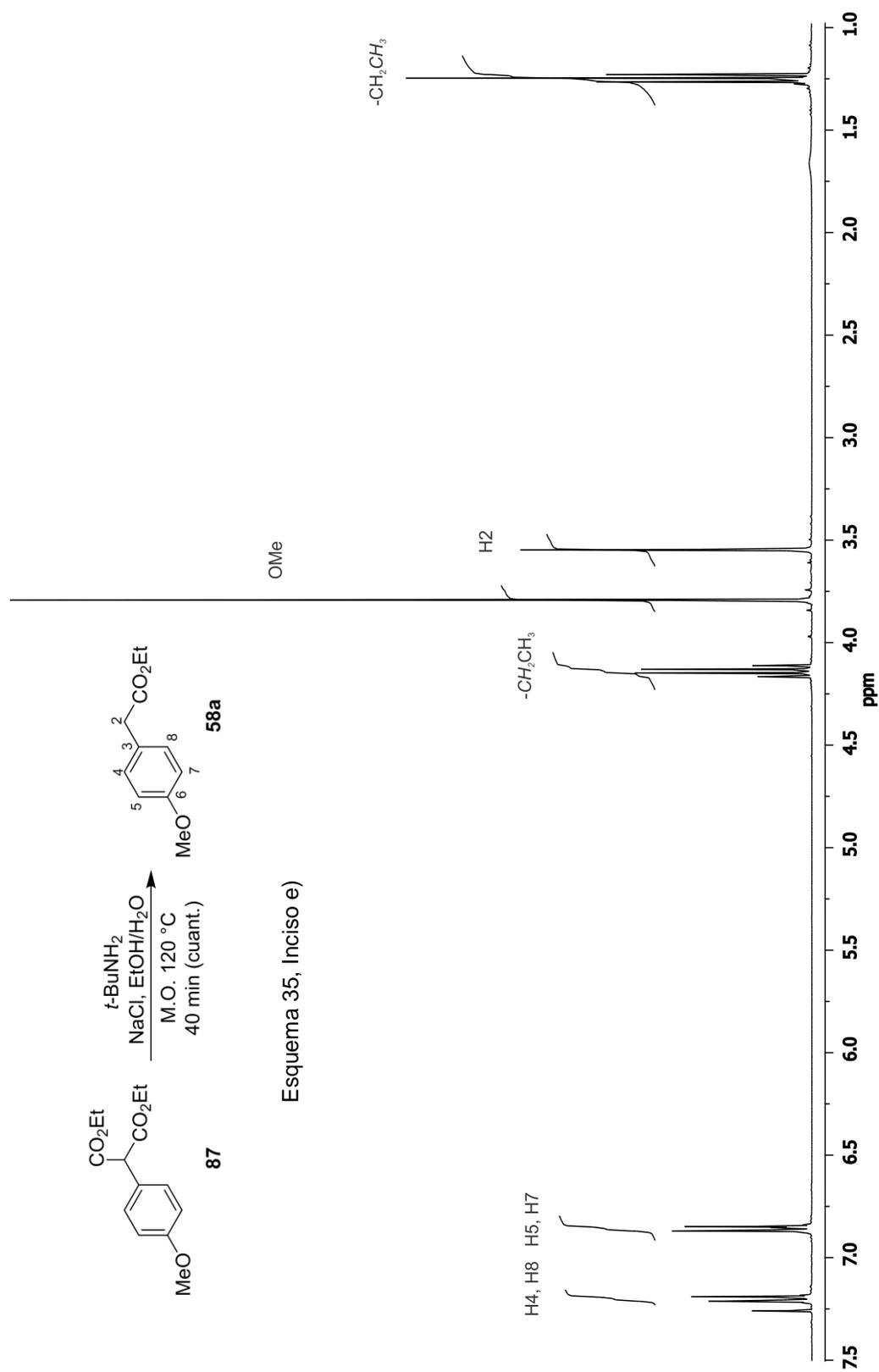


Figura 66. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **87** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 35, Inciso f)

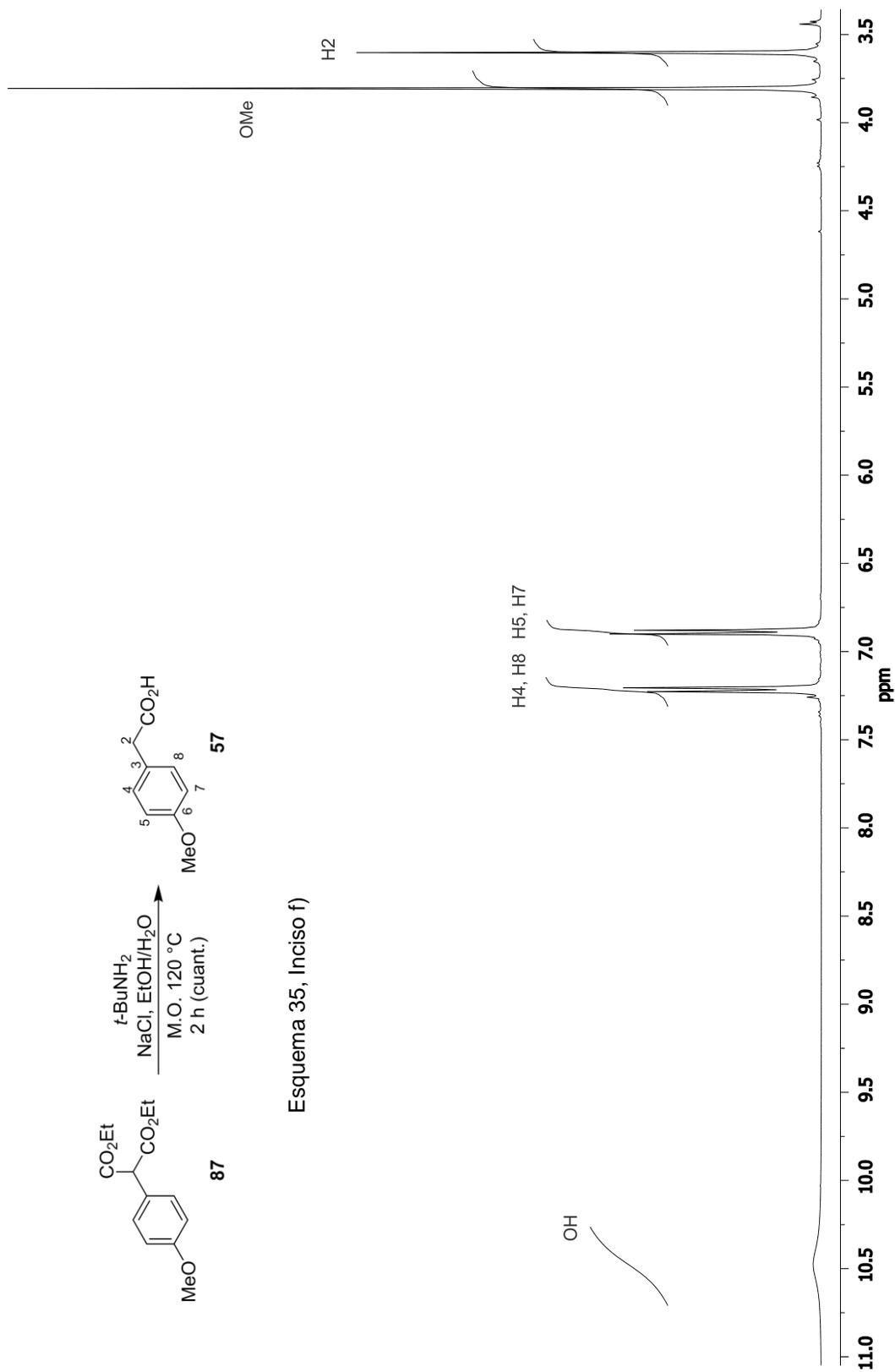
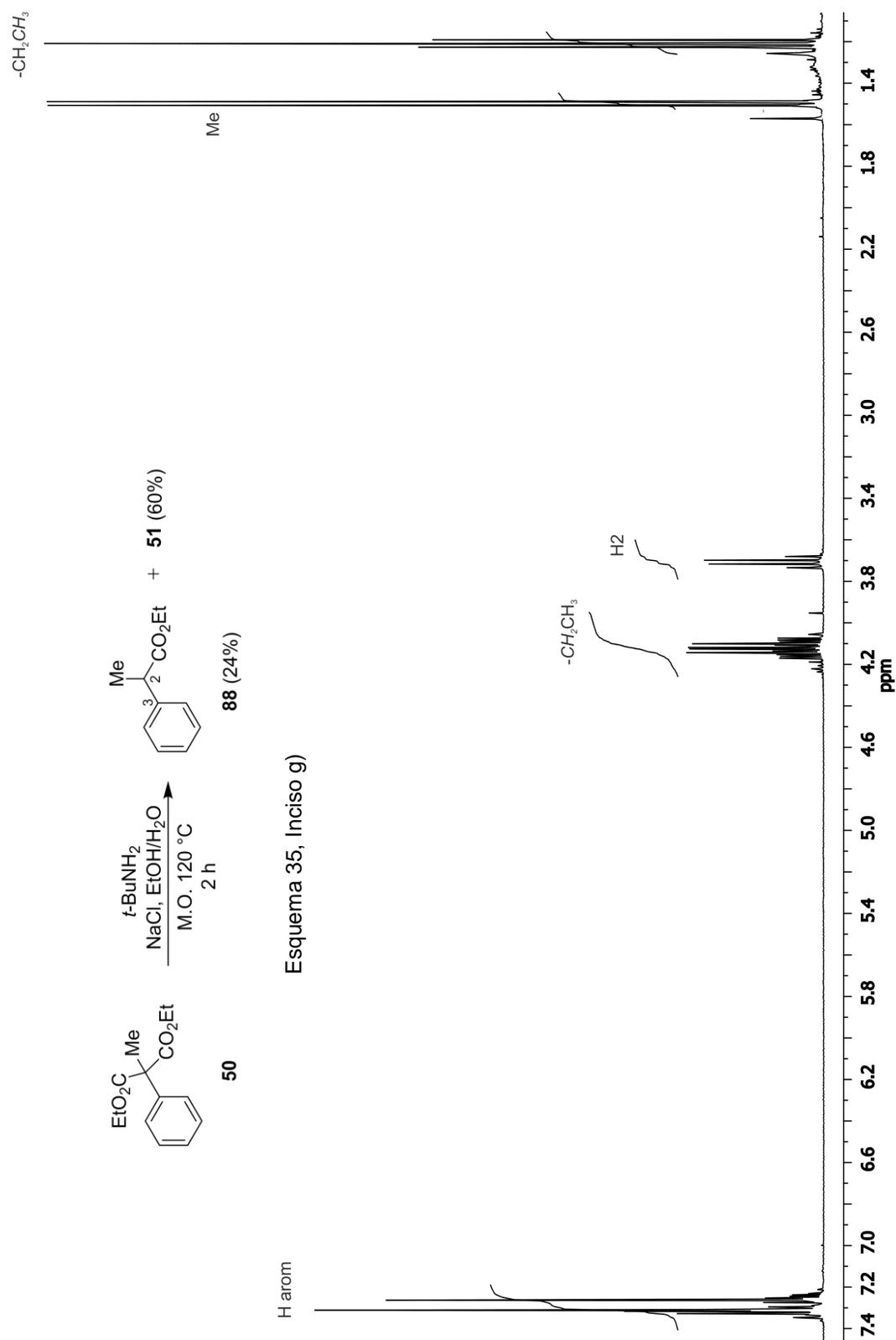
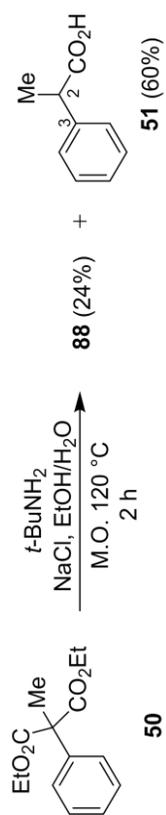


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **87** a 400 MHz en DMSO-d_6 .



Esquema 35, Inciso g)

Figura 68. Espectro de RMN de ^1H de **88** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 35, Inciso g)

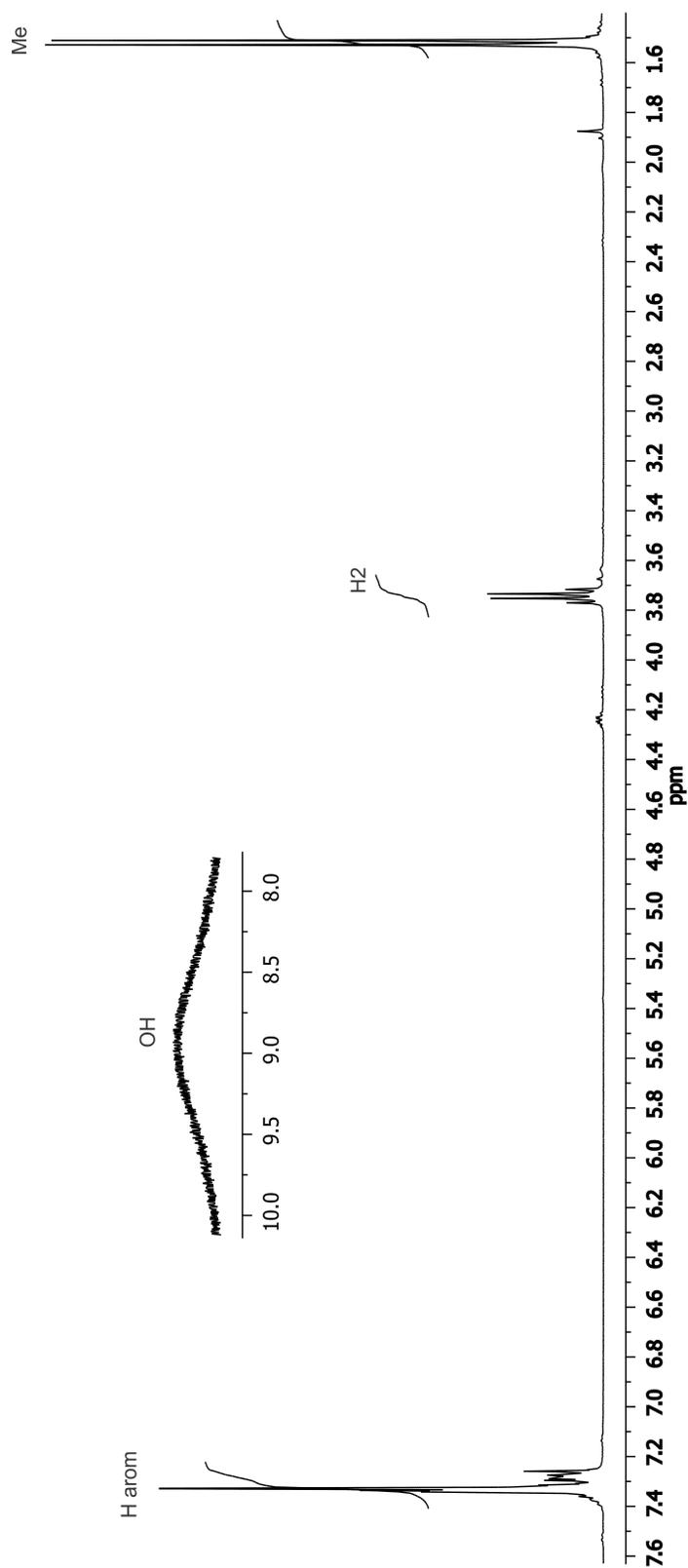


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H de **51** a 400 MHz en CDCl_3 .

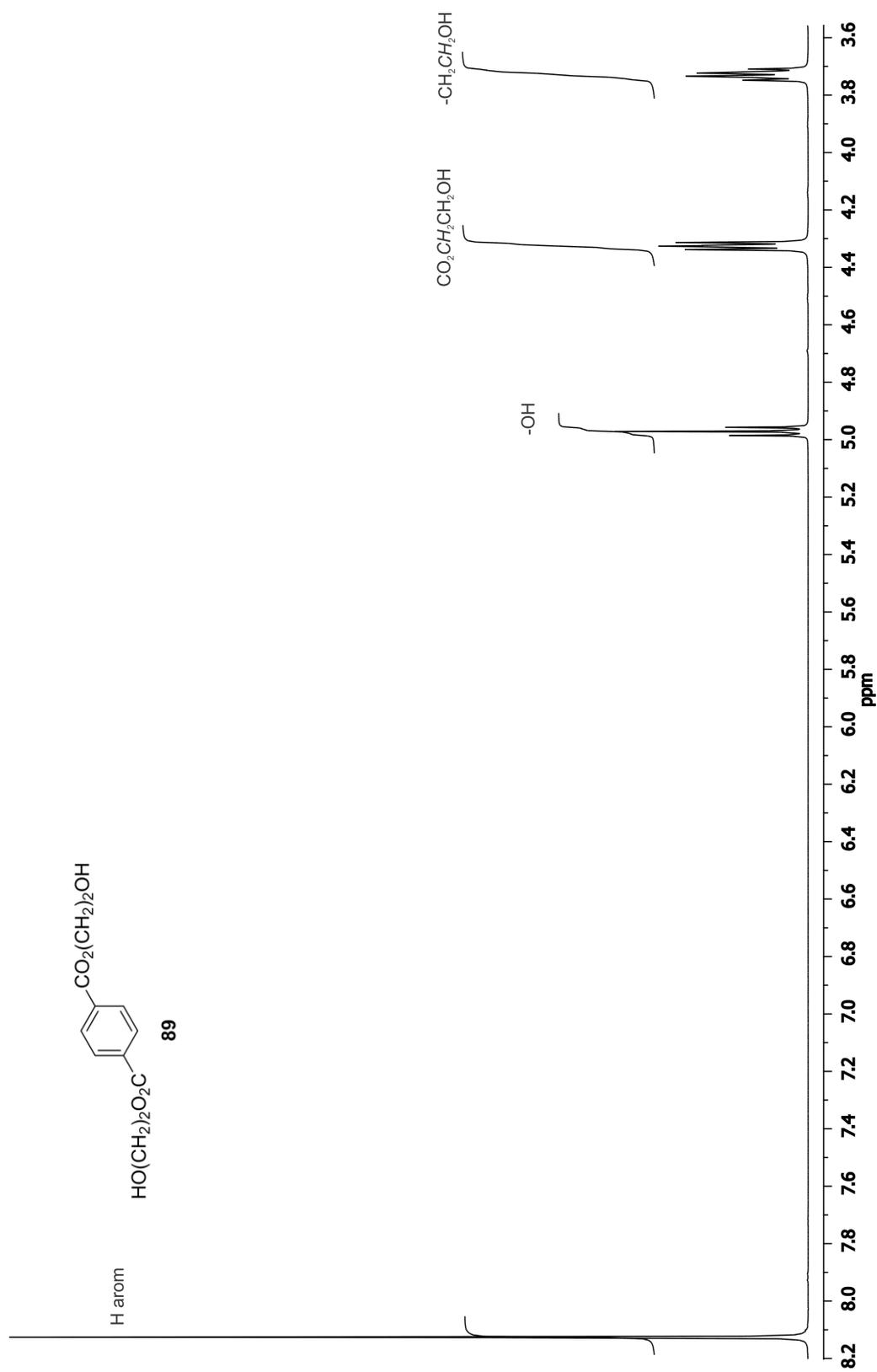
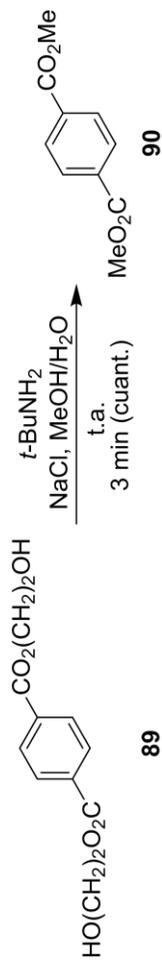


Figura 70. Espectro de RMN de ¹H de **89** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 35, Inciso h)

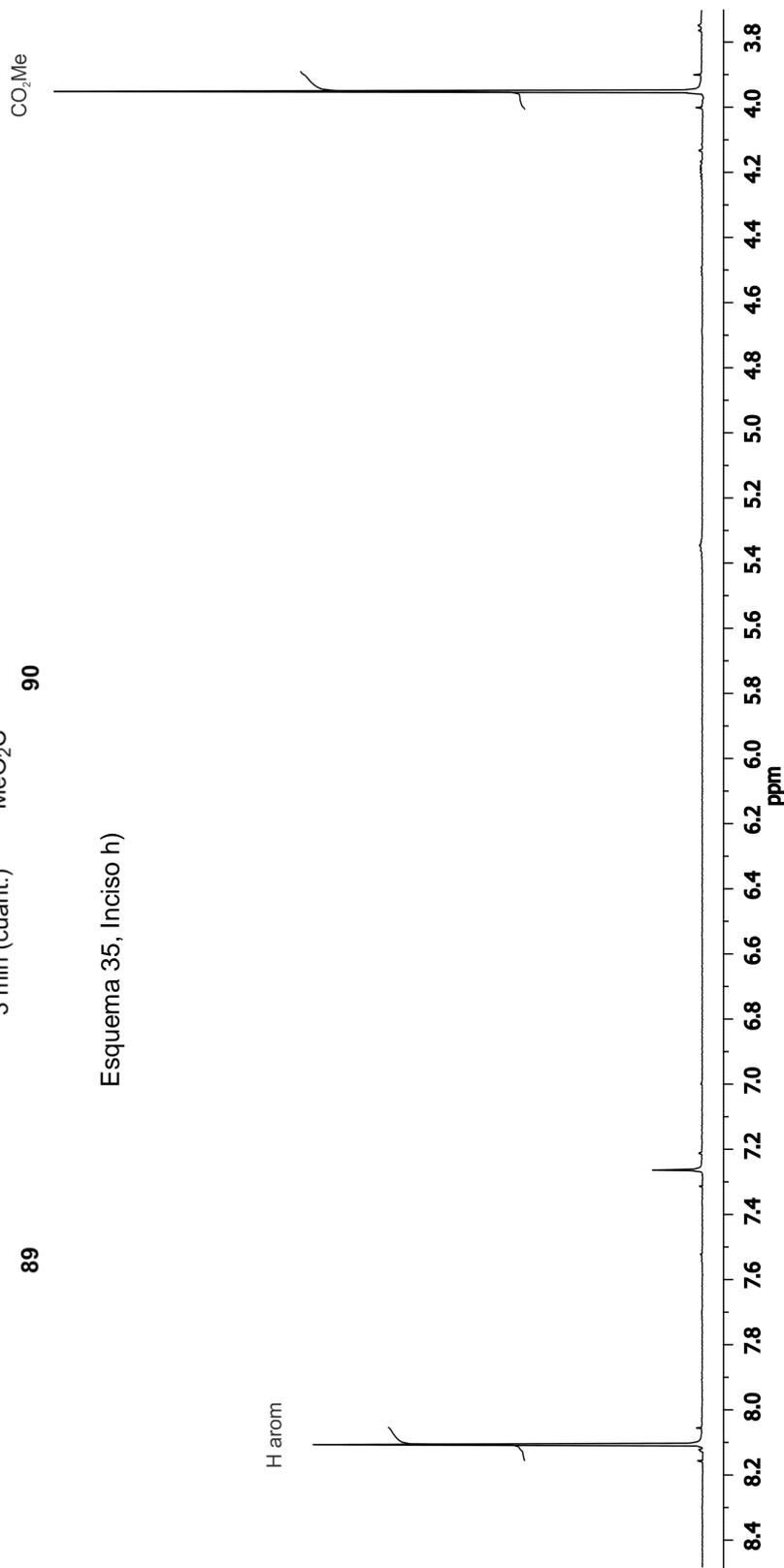
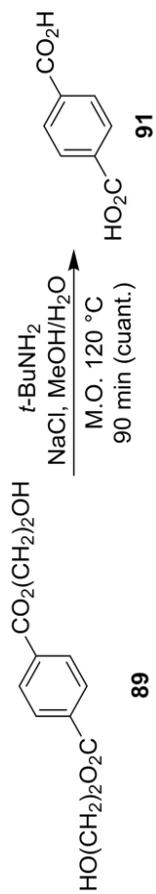


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **89** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 35, Inciso i)

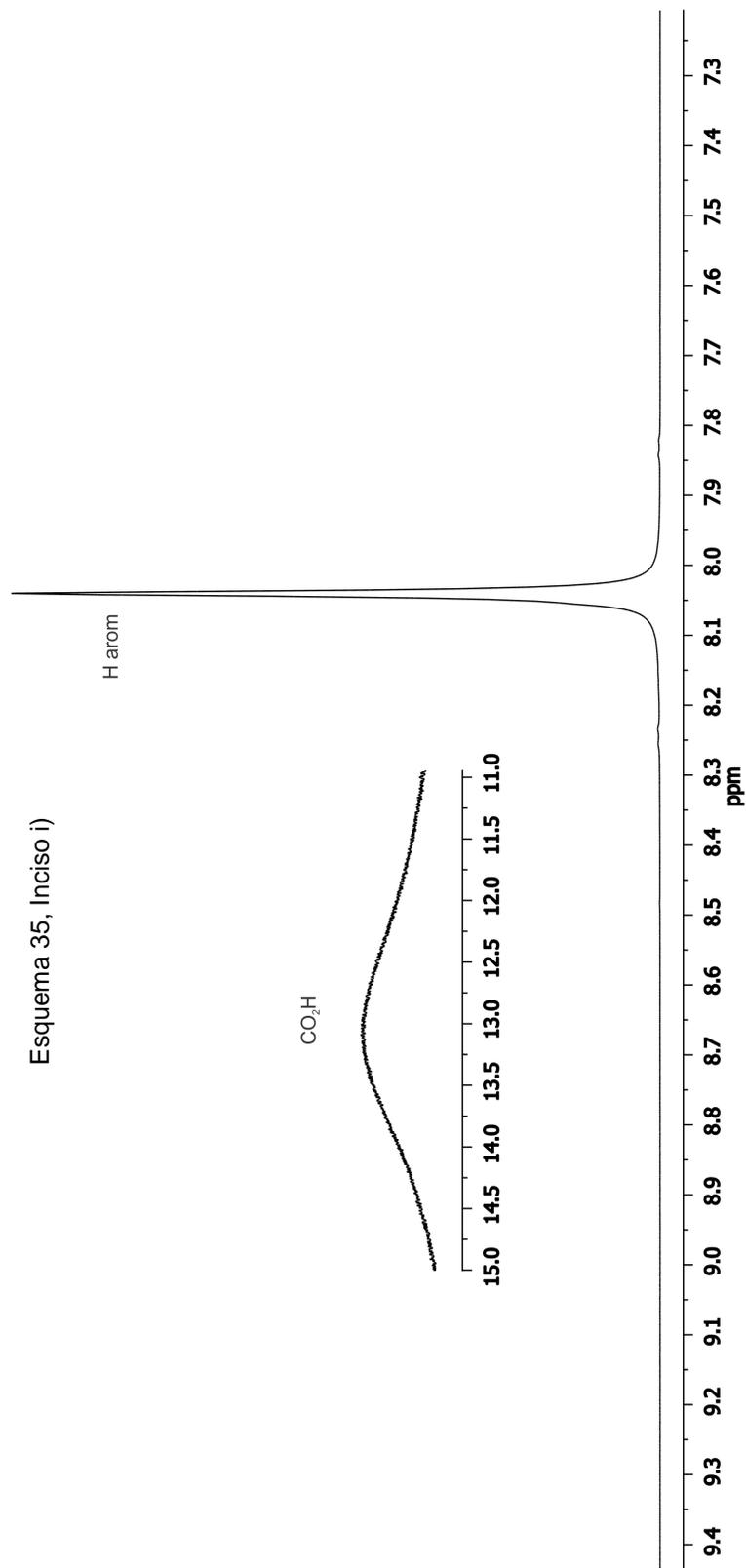


Figura 72. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la hidrólisis de **89** a 400 MHz en $\text{DMSO}-d_6$.

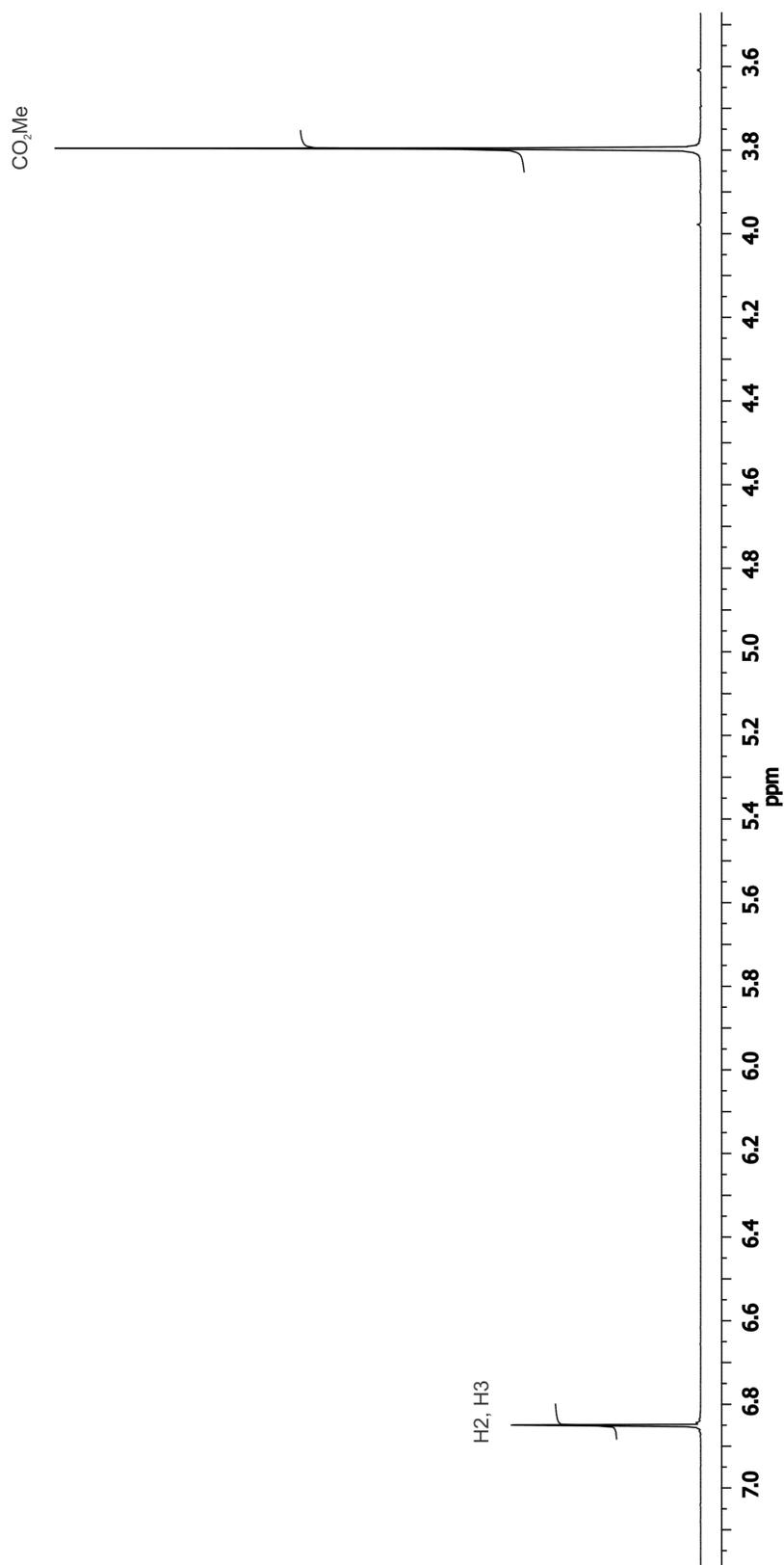
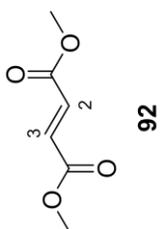
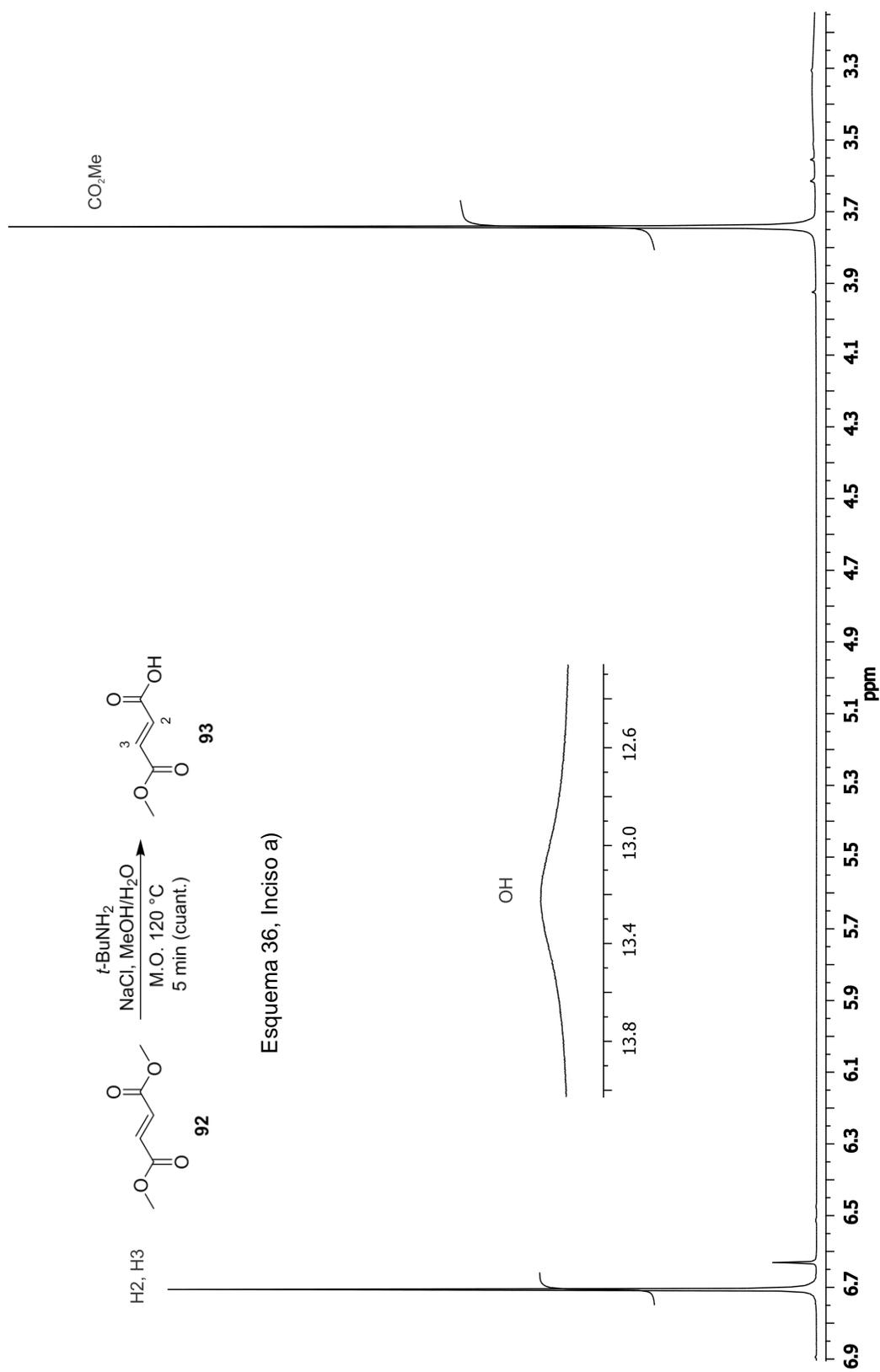


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H de 92 a 400 MHz en CDCl_3 .



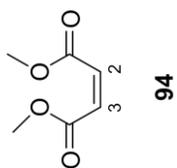
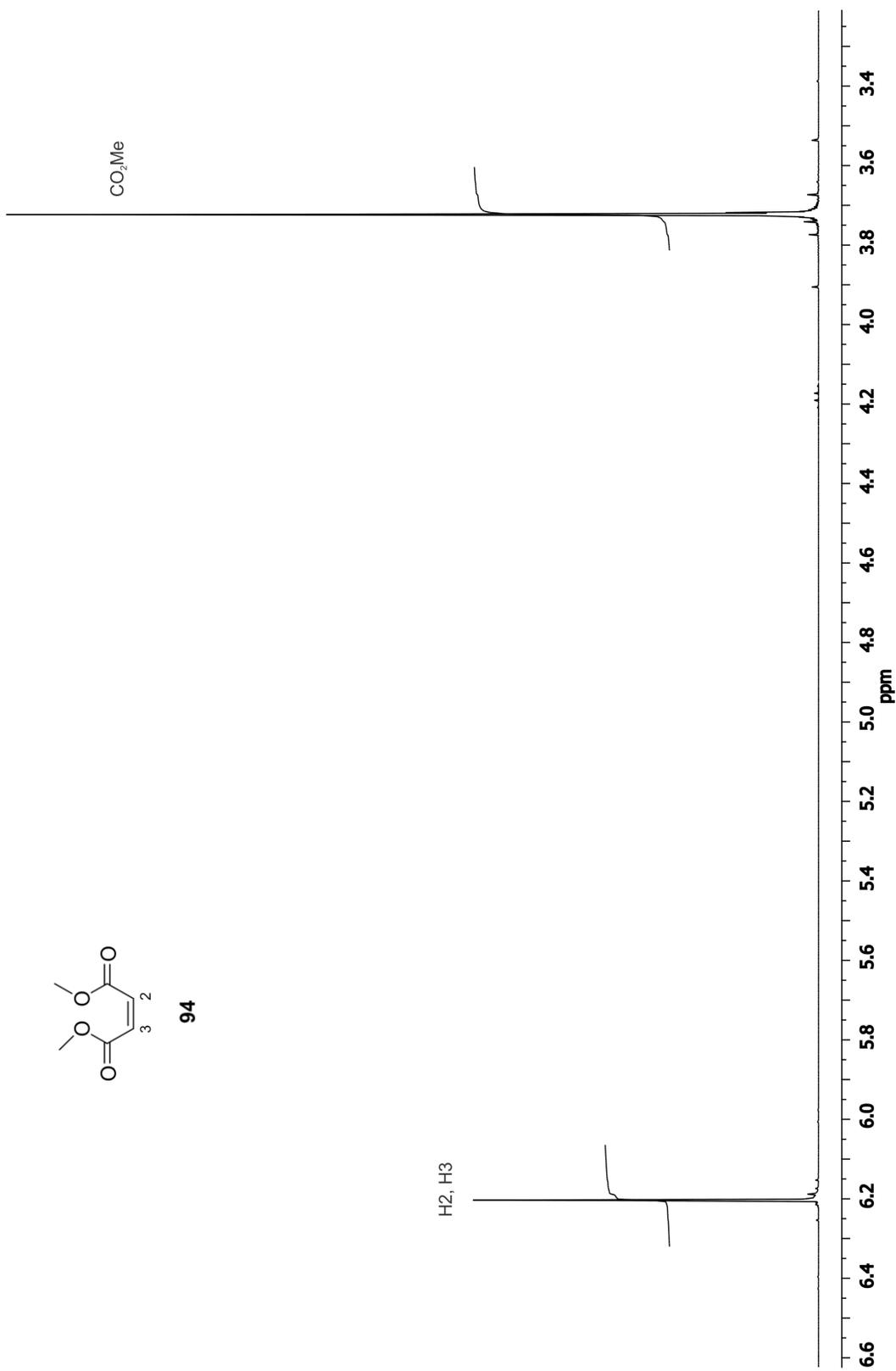
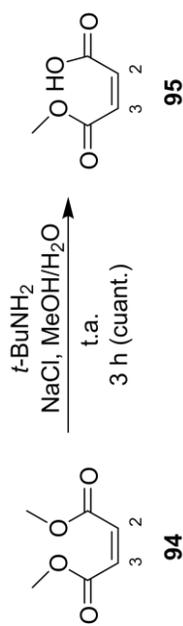


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H de **94** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 36, Inciso b)

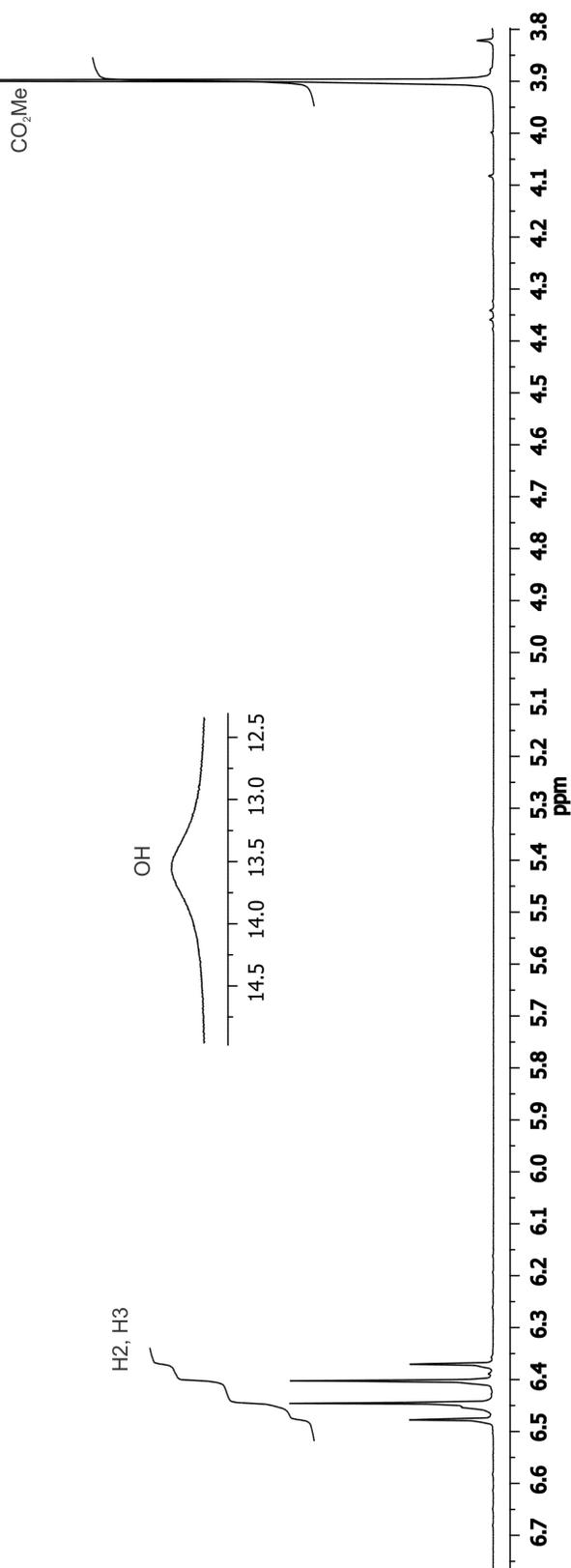


Figura 76. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de la monohidrólisis de **94** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 37

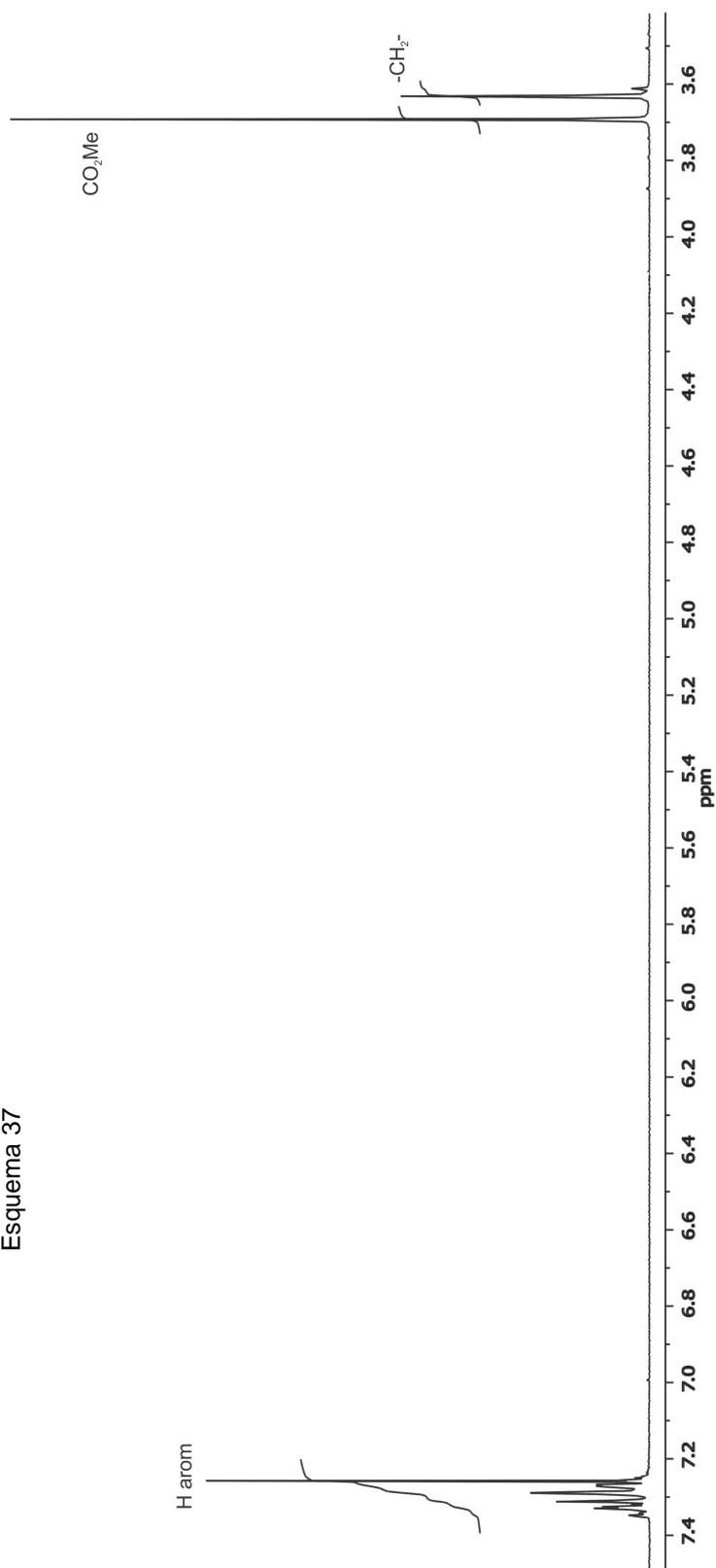


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de transesterificación de **18** a 400 MHz en CDCl_3 .

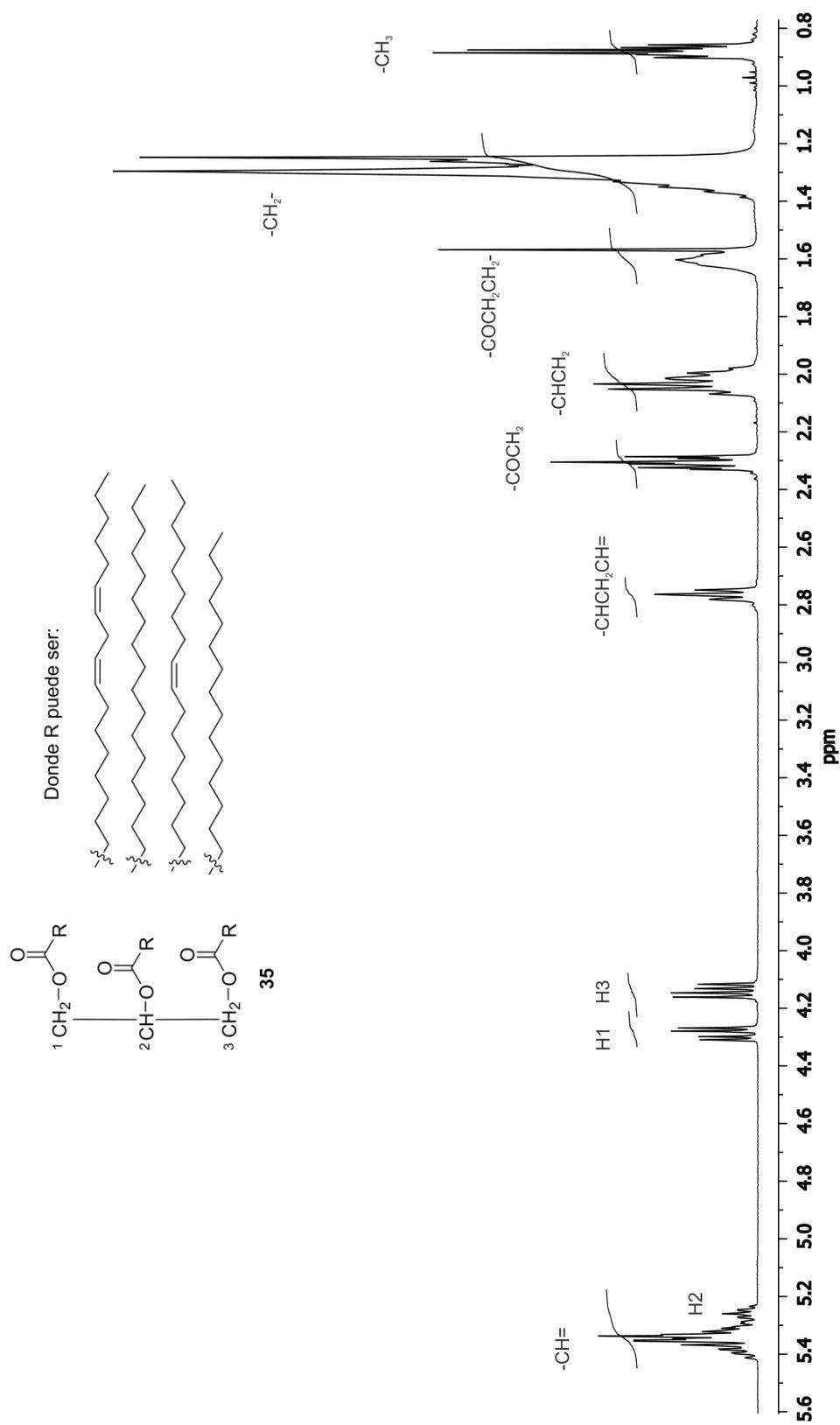


Figura 79. Espectro de RMN de ¹H del aceite de maíz a 400 MHz en CDCl₃.

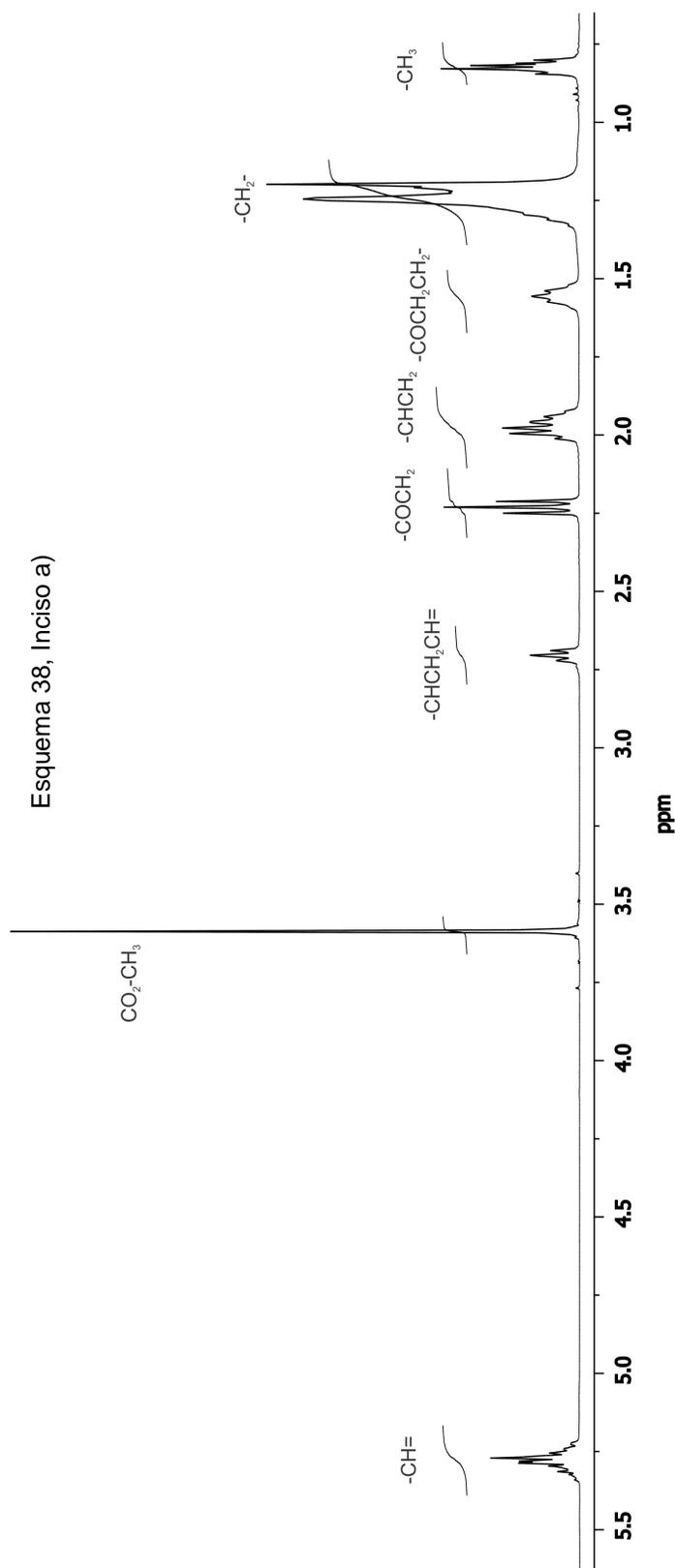
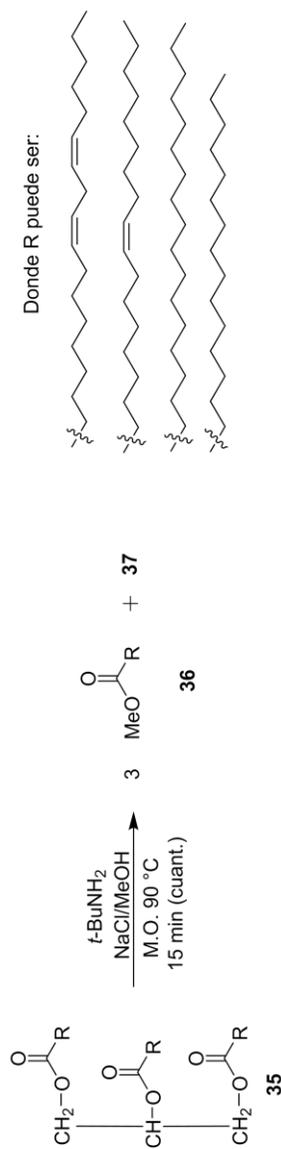


Figura 80. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de transesterificación del aceite de maíz a 400 MHz en CDCl₃.

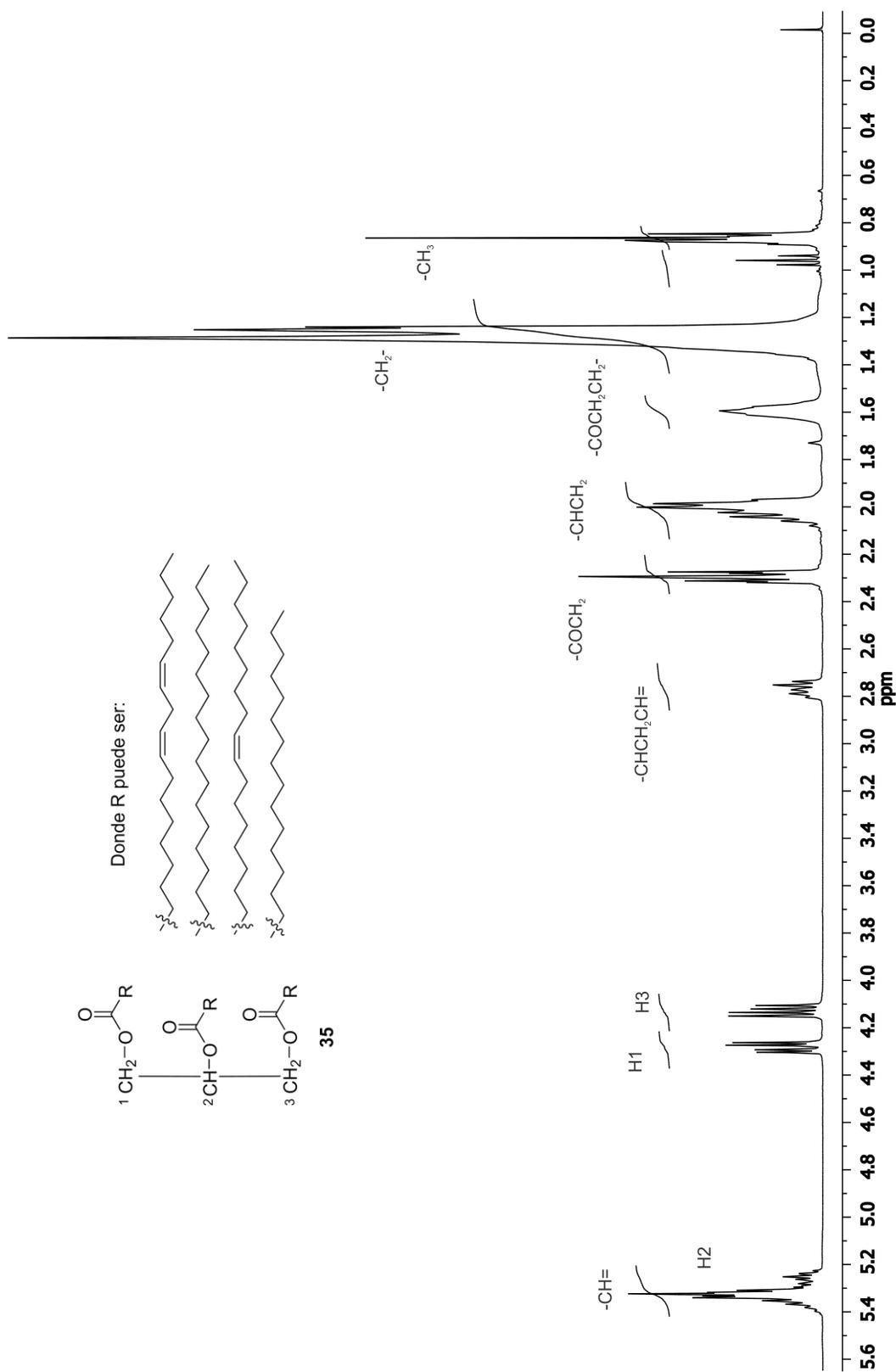
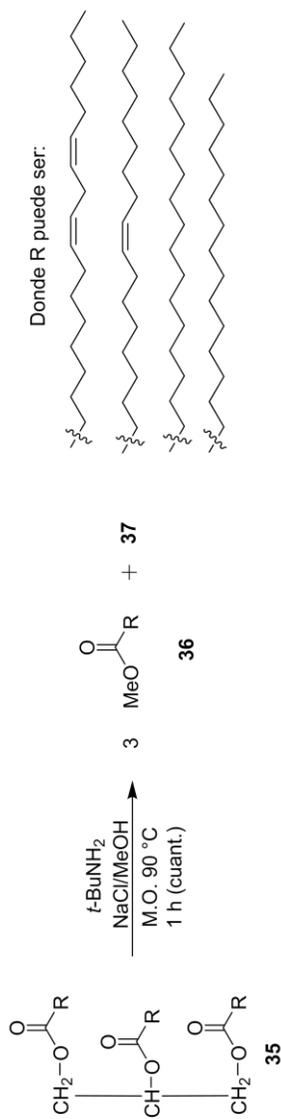


Figura 81. Espectro de RMN de ¹H del aceite de canola a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 38, Inciso b)

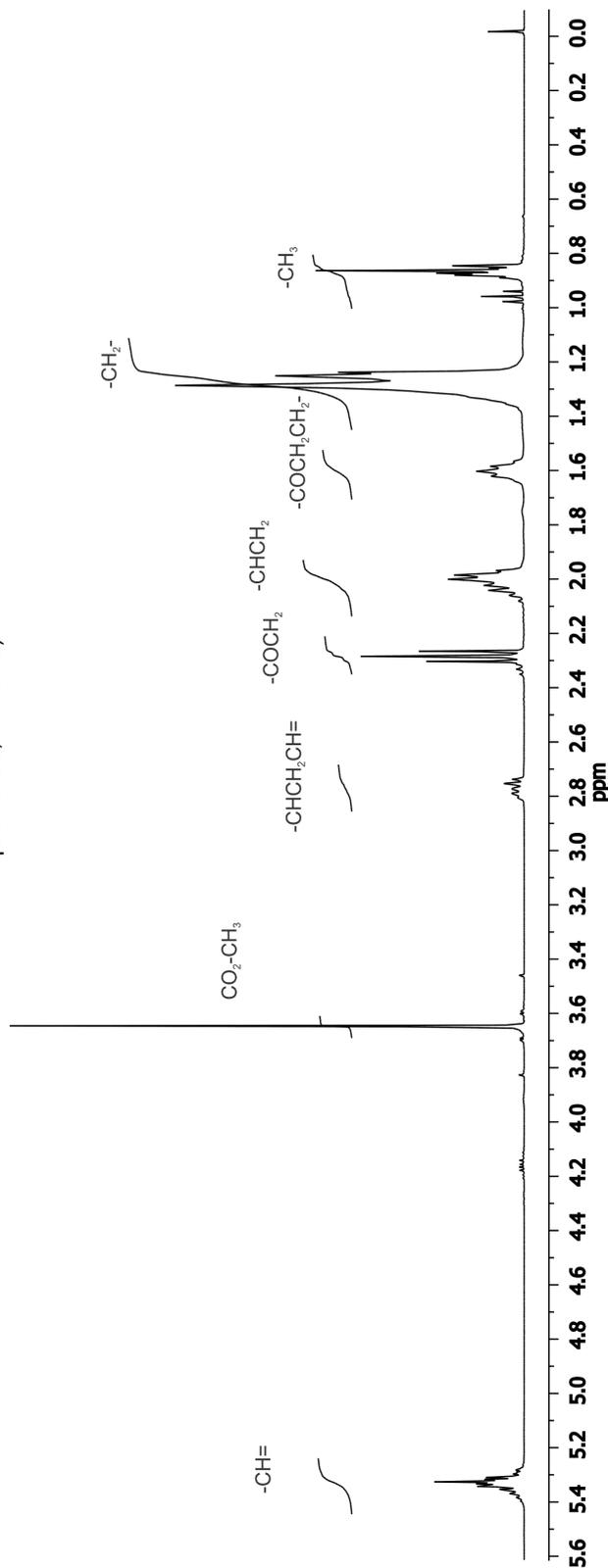


Figura 82. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de transesterificación del aceite de canola a 400 MHz en CDCl_3 .

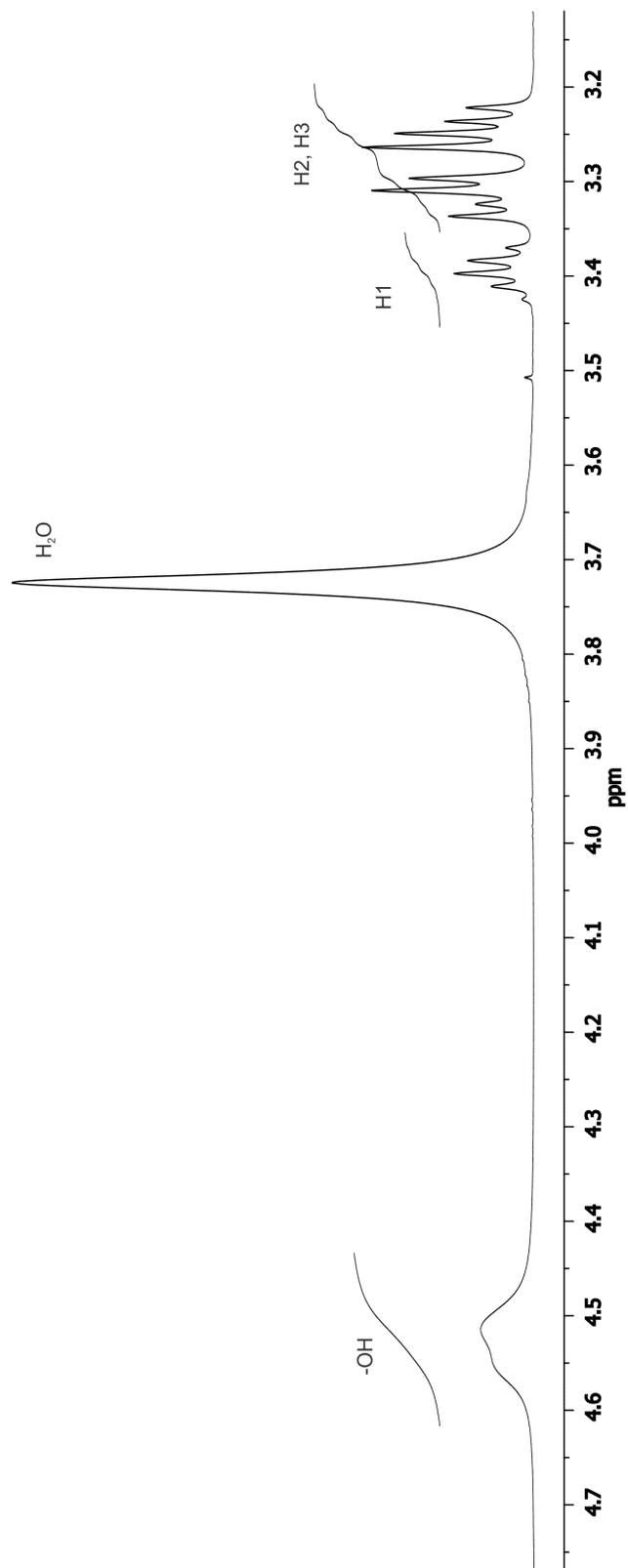
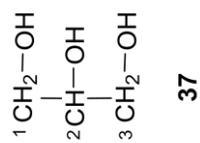


Figura 83. Espectro de RMN de ${}^1\text{H}$ del glicerol (37) a 400 MHz en $\text{DMSO-}d_6$.

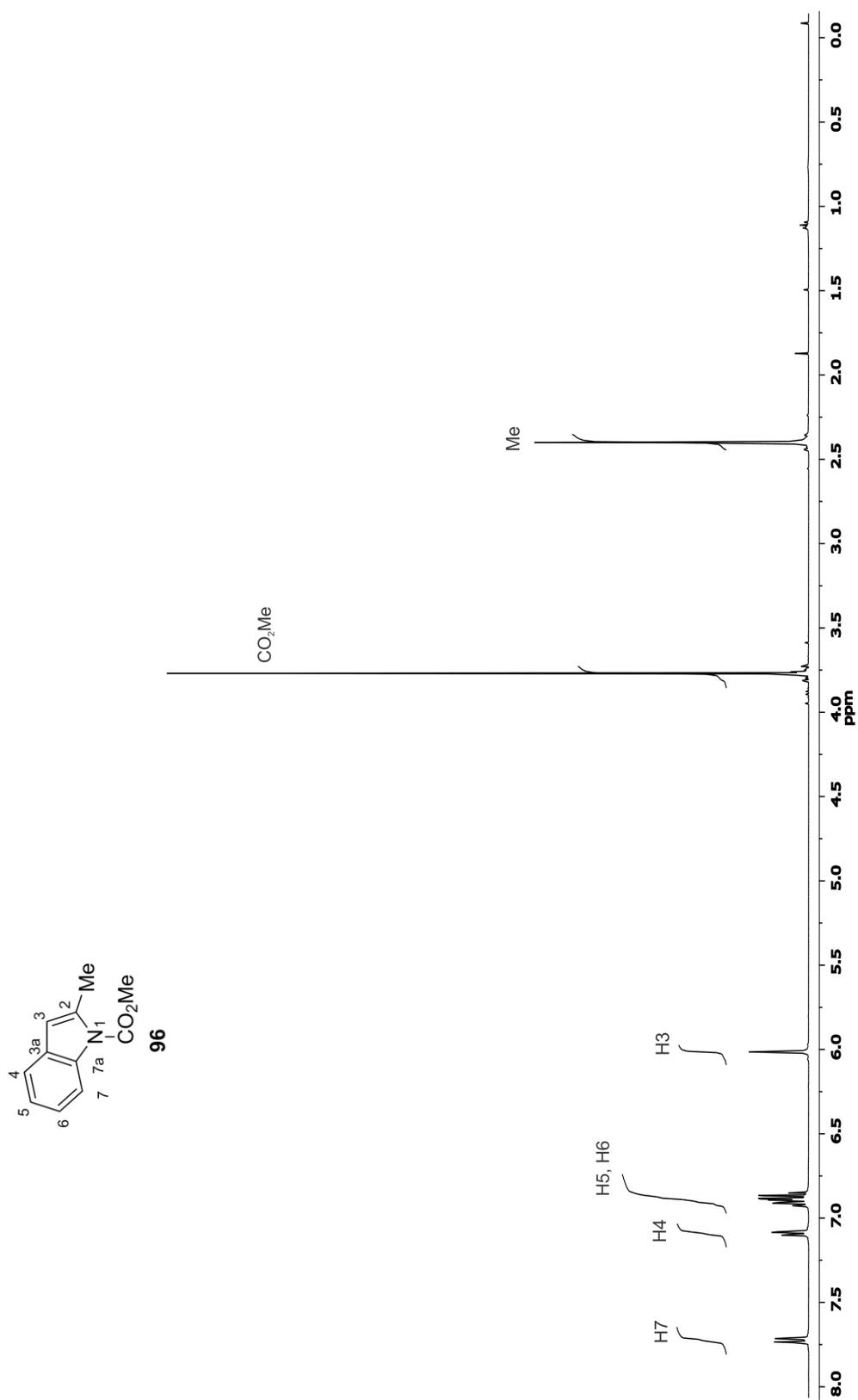
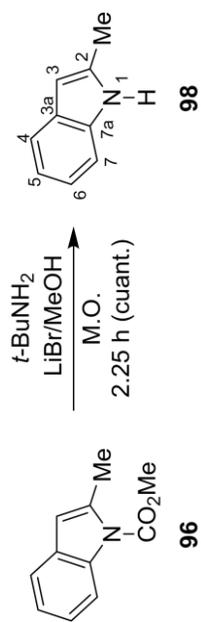


Figura 84. Espectro de RMN de ¹H de **96** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 39, Inciso b)

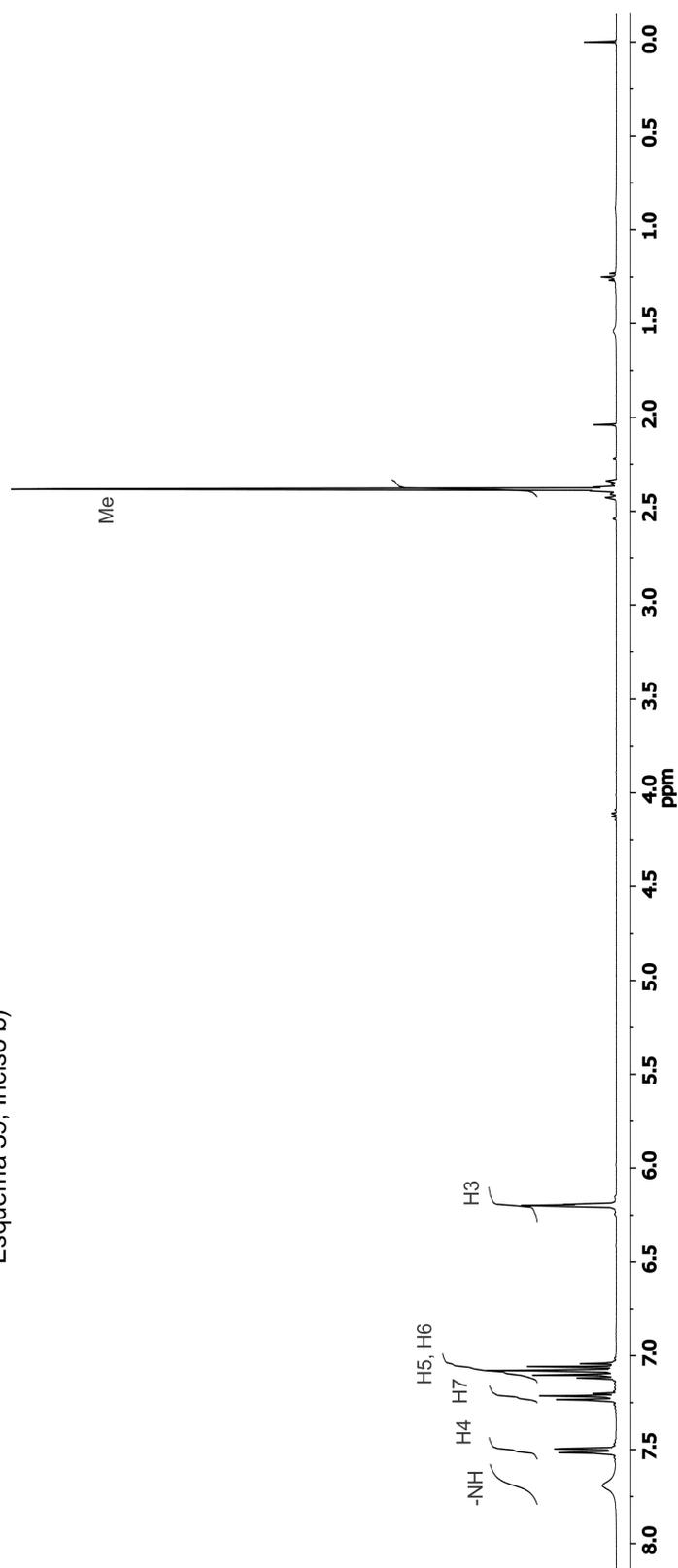


Figura 85. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de desprotección de **96** a 400 MHz en CDCl_3 .

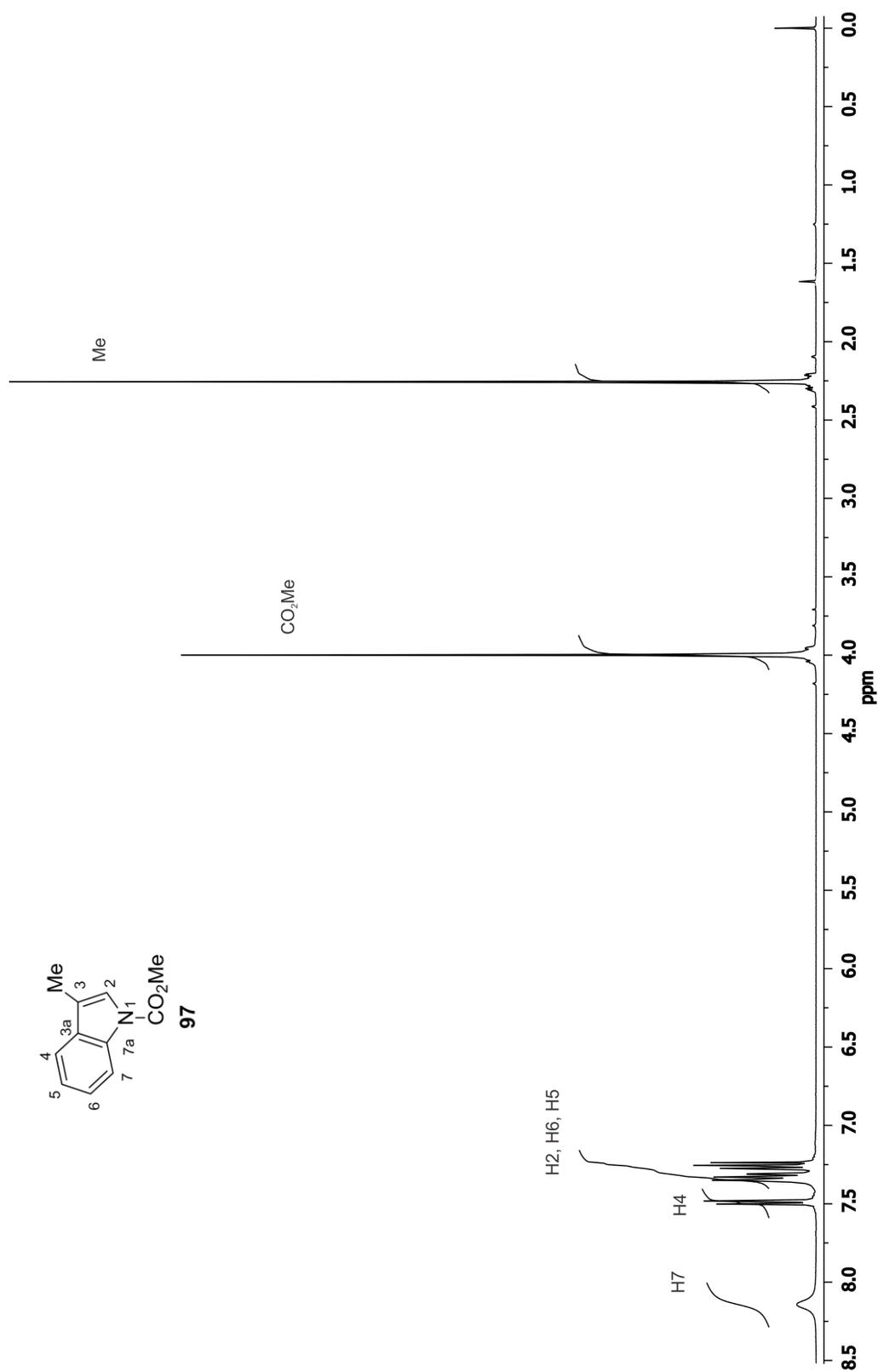


Figura 86. Espectro de RMN de ¹H de 97 a 400 MHz en CDCl₃.

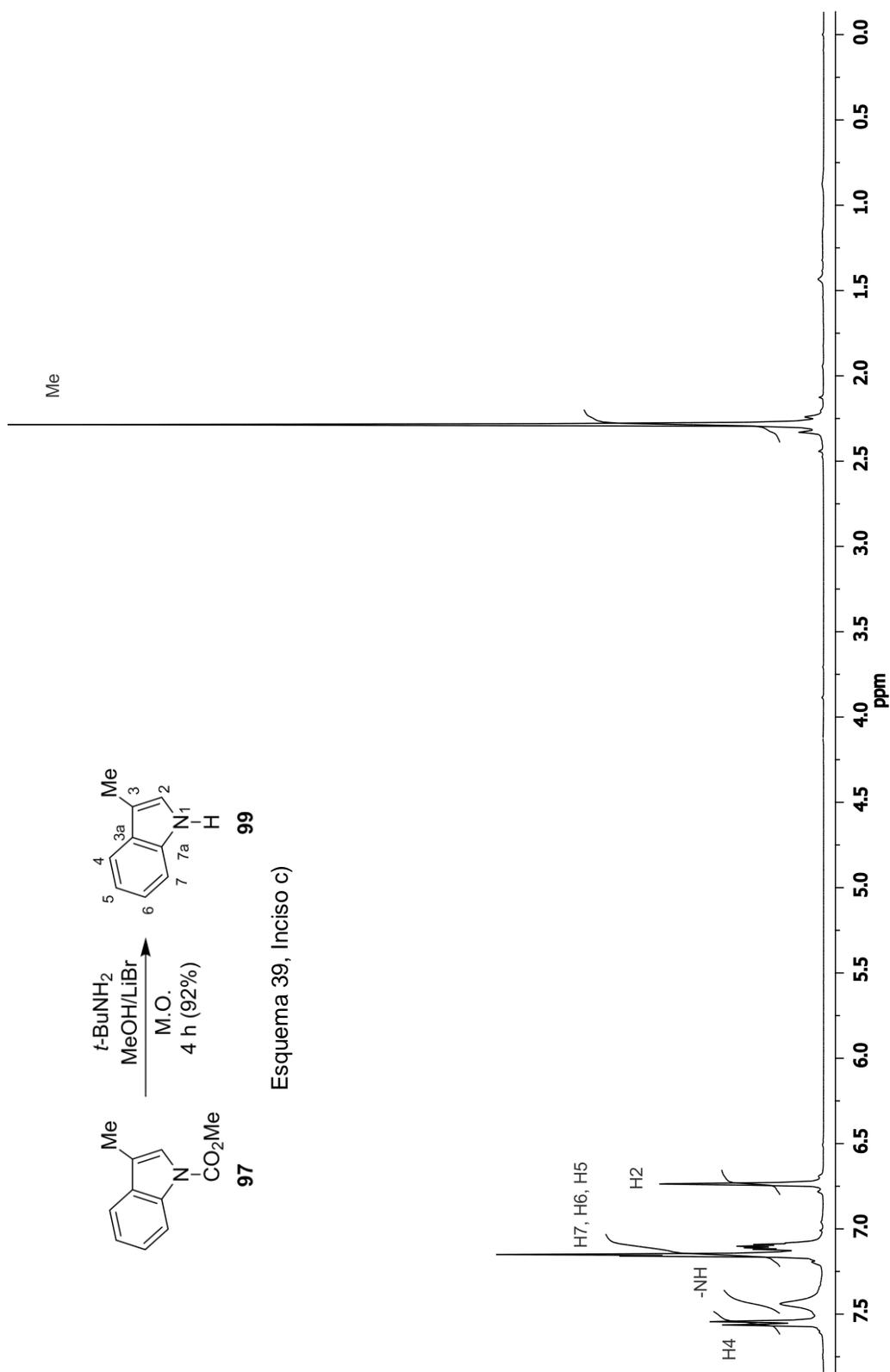


Figura 87. Espectro de RMN de ^1H de **99** a 400 MHz en CDCl_3 .

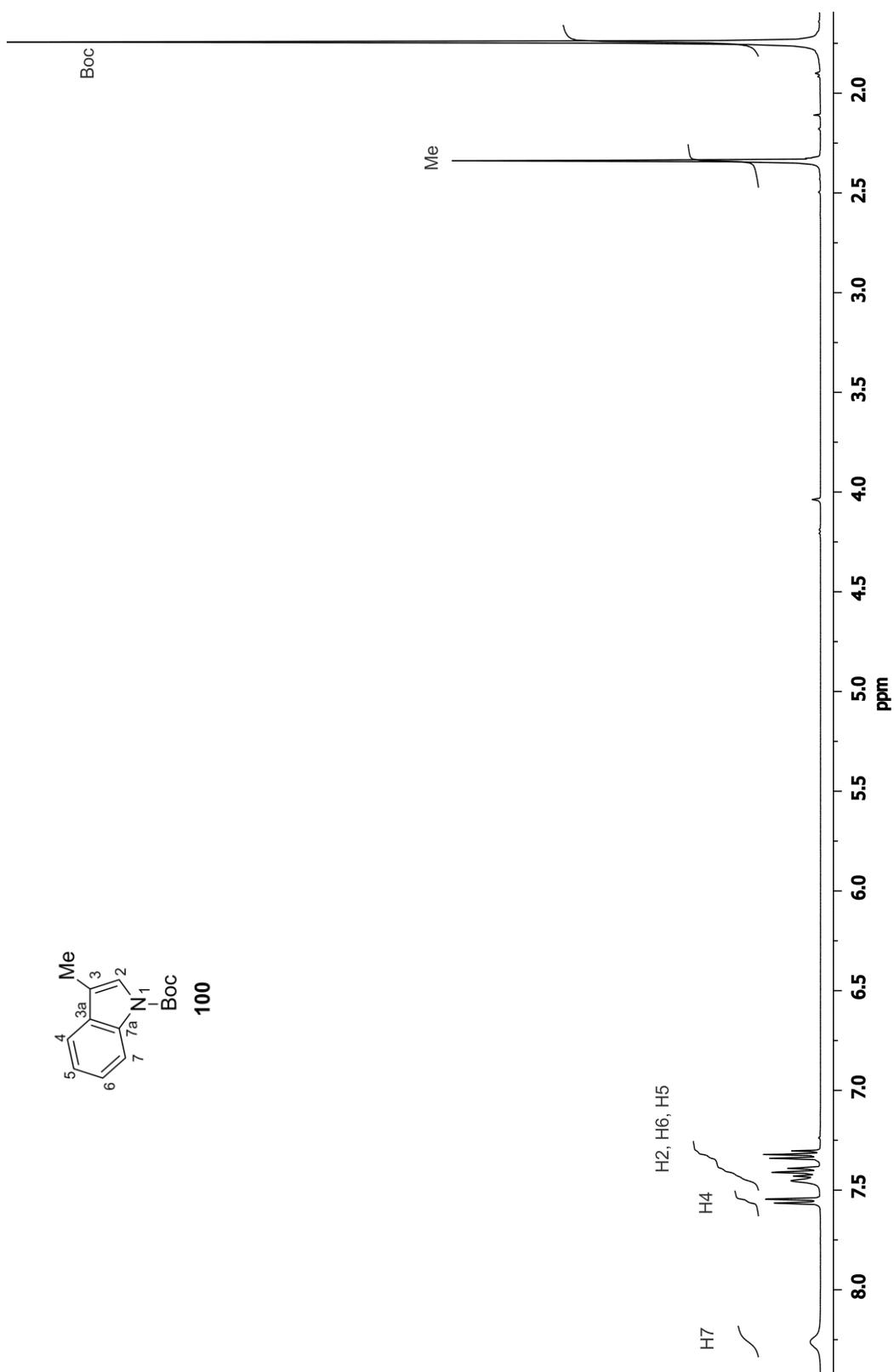


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H de **100** a 400 MHz en CDCl_3 .

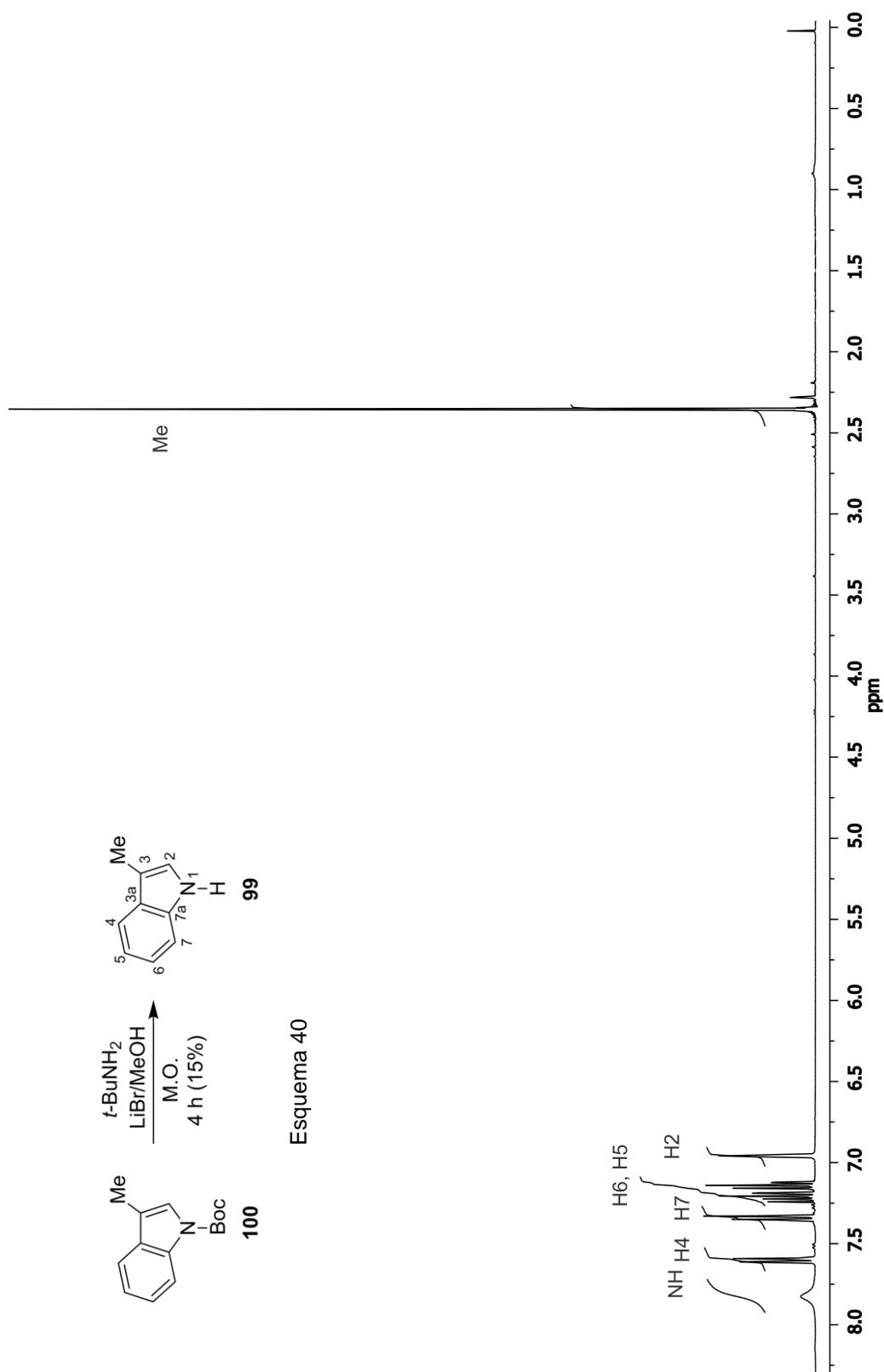


Figura 90. Espectro de RMN de ^1H del producto de la reacción de desprotección de **100** a 400 MHz en CDCl_3 .

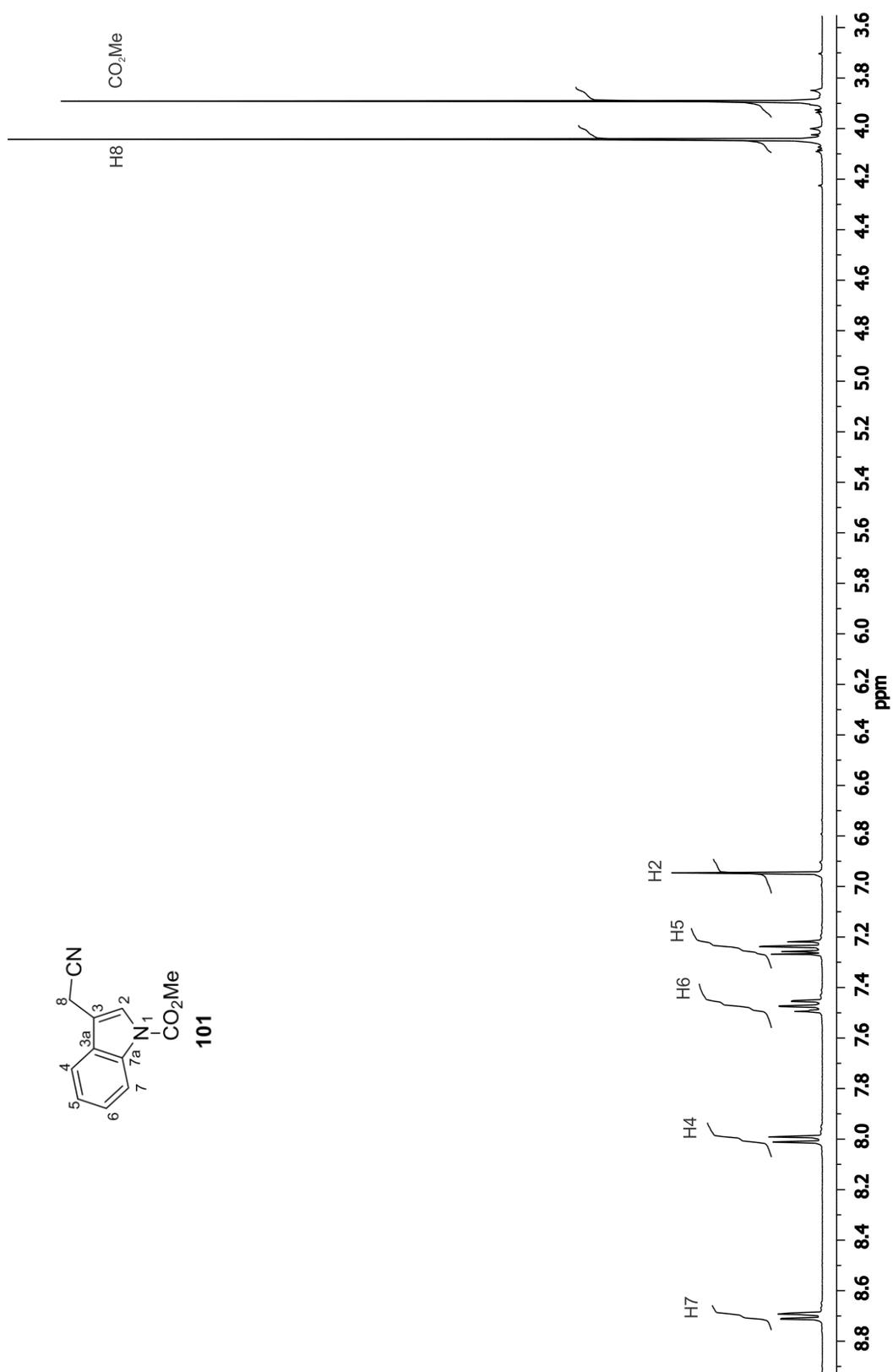
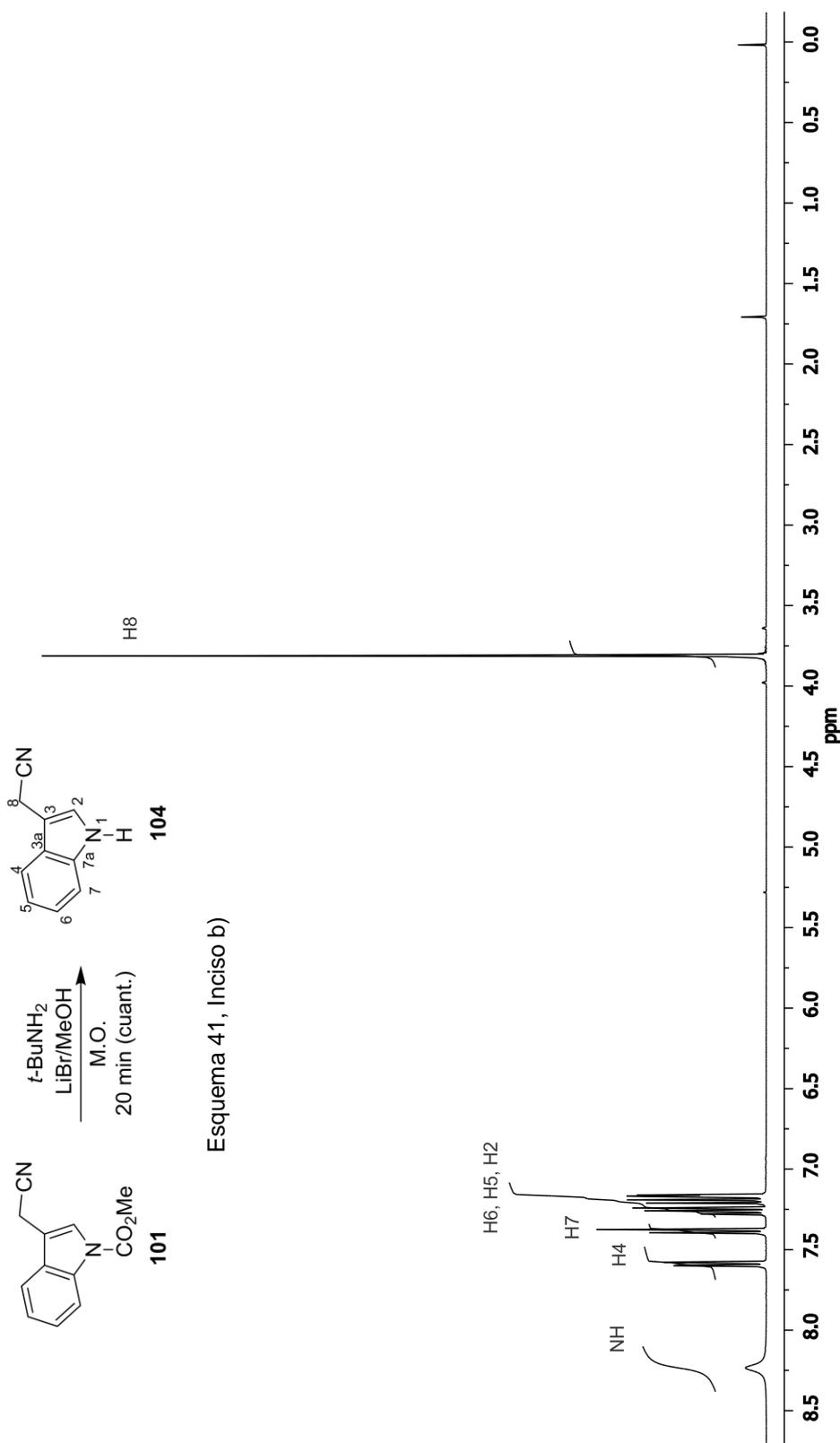


Figura 91. Espectro de RMN de ¹H de **101** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 41, Inciso b)

Figura 92. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de desprotección de **101** a 400 MHz en CDCl_3 .

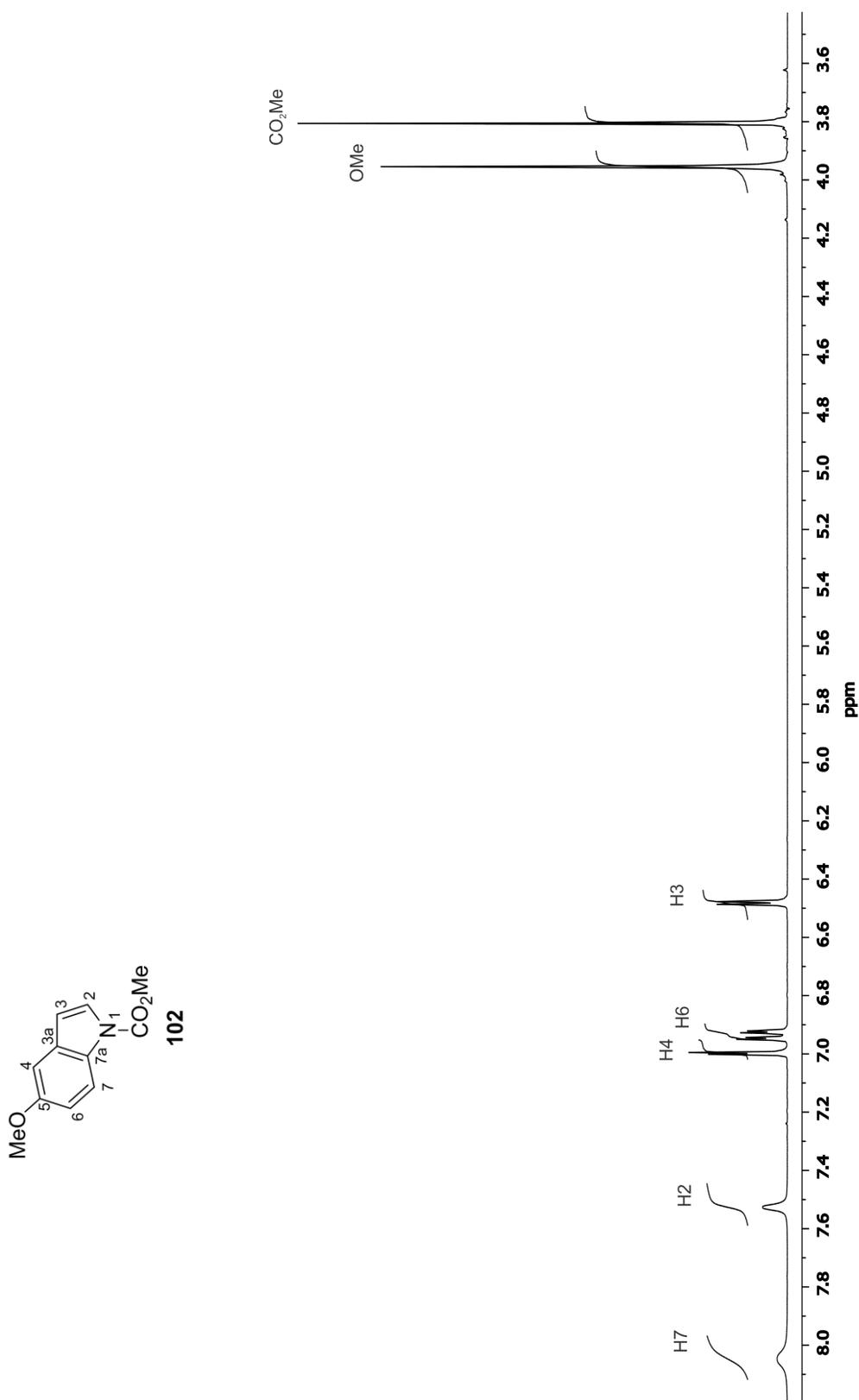


Figura 93. Espectro de RMN de ^1H de **102** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 41, Inciso c)

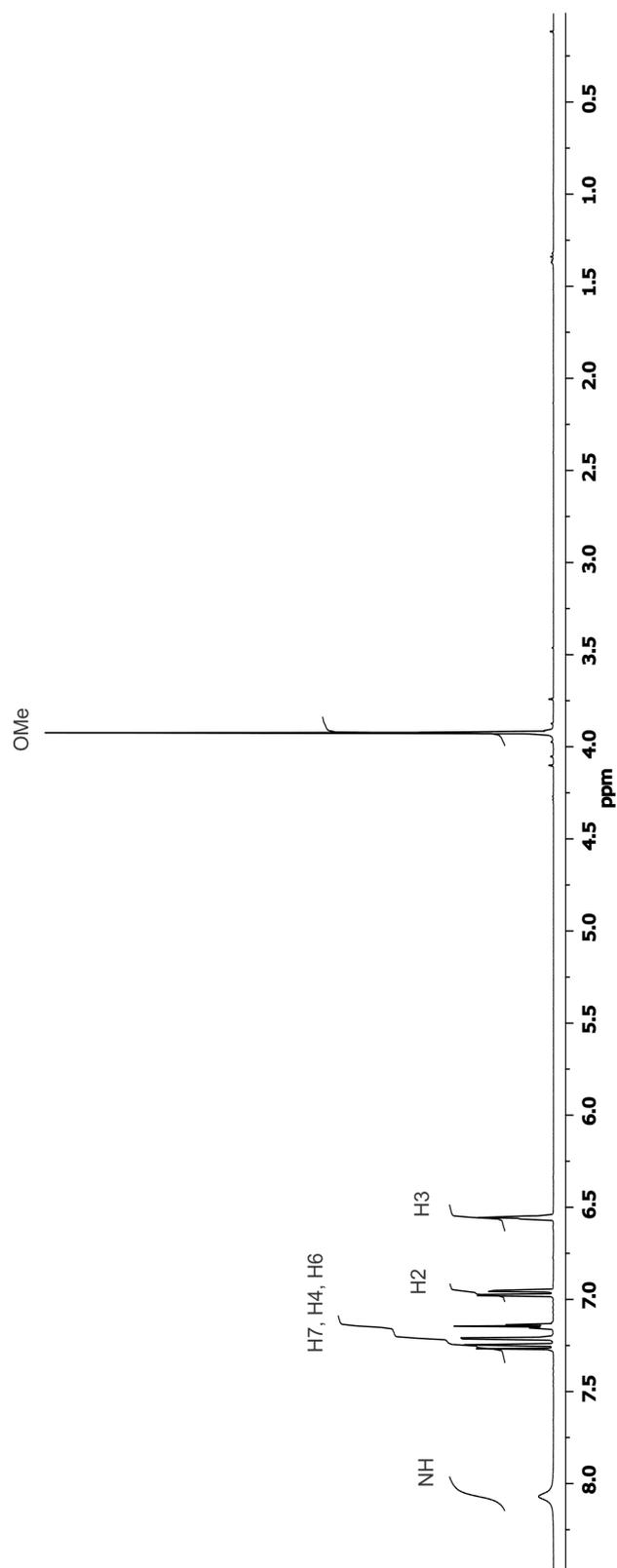


Figura 94. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de desprotección de **102** a 400 MHz en CDCl_3 .

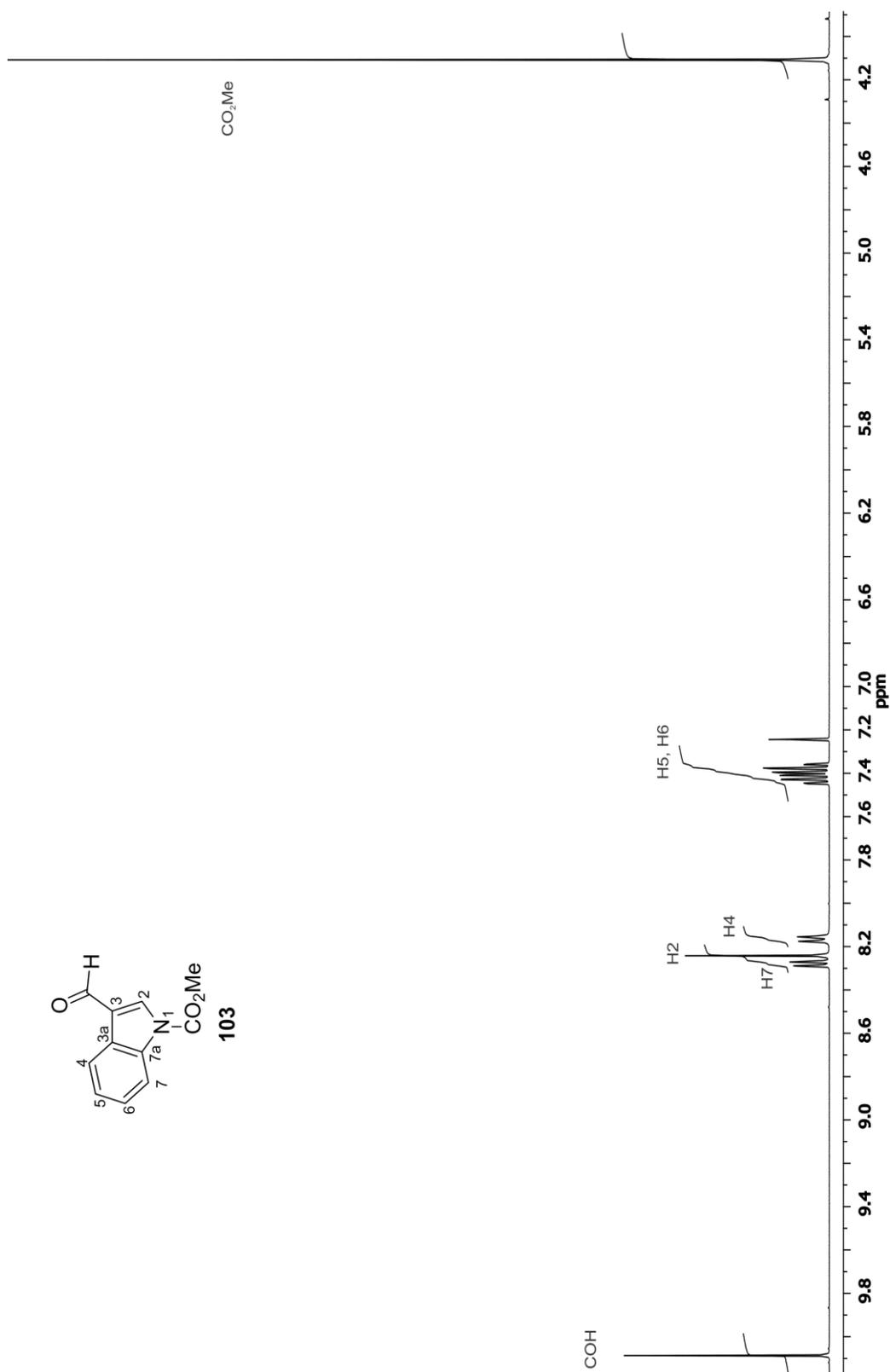
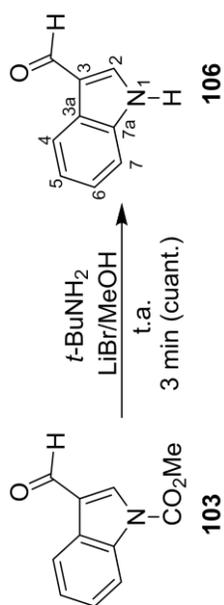


Figura 95. Espectro de RMN de ¹H de **103** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 41, Inciso d)

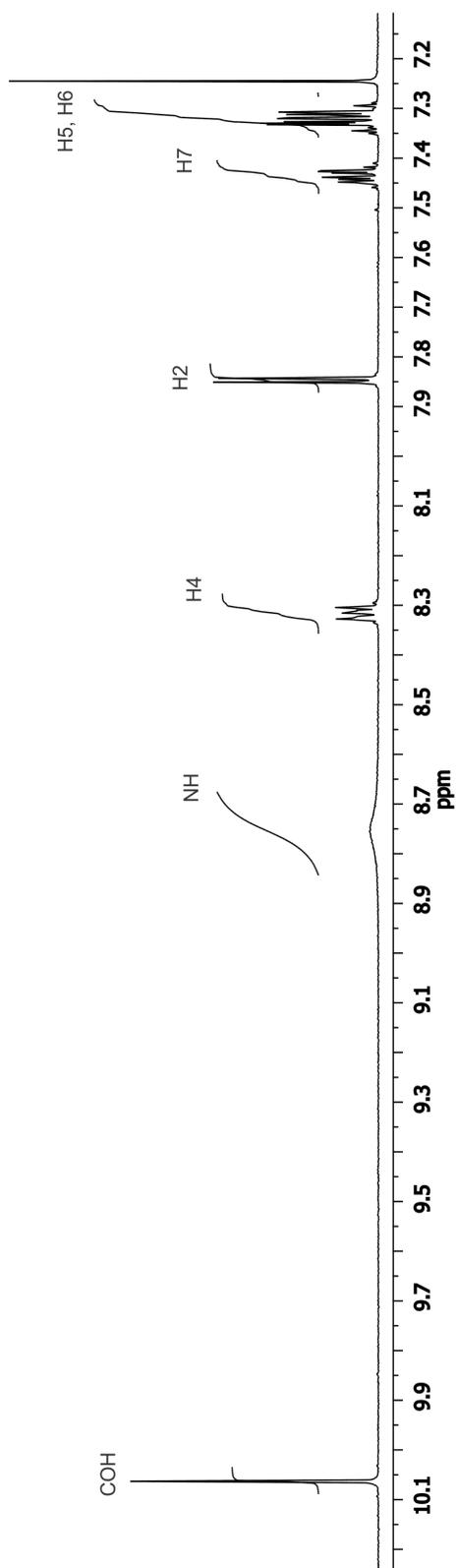


Figura 96. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de desprotección de **103** a 400 MHz en CDCl_3 .

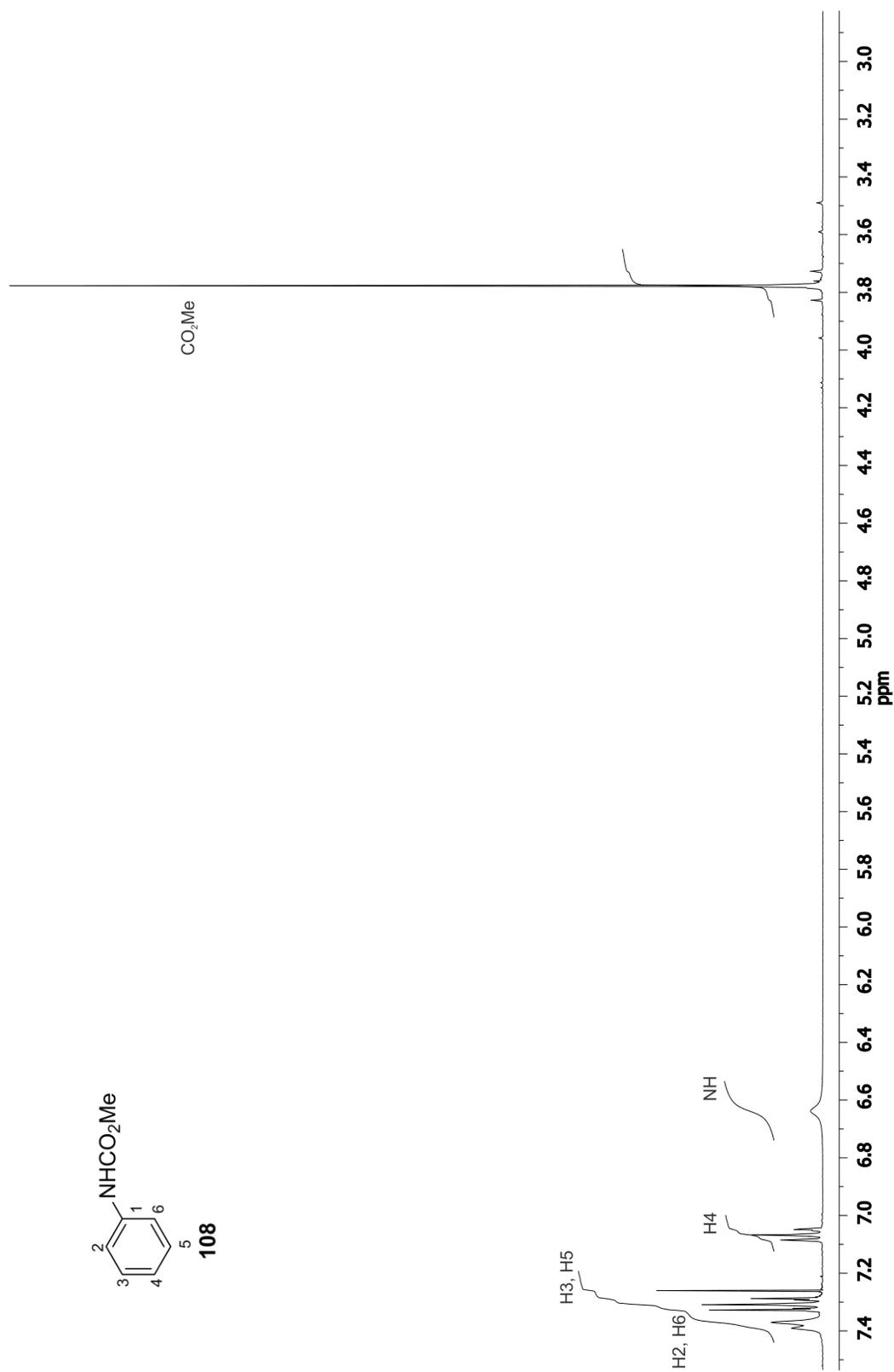


Figura 97. Espectro de RMN de ^1H de **108** a 400 MHz en CDCl_3 .

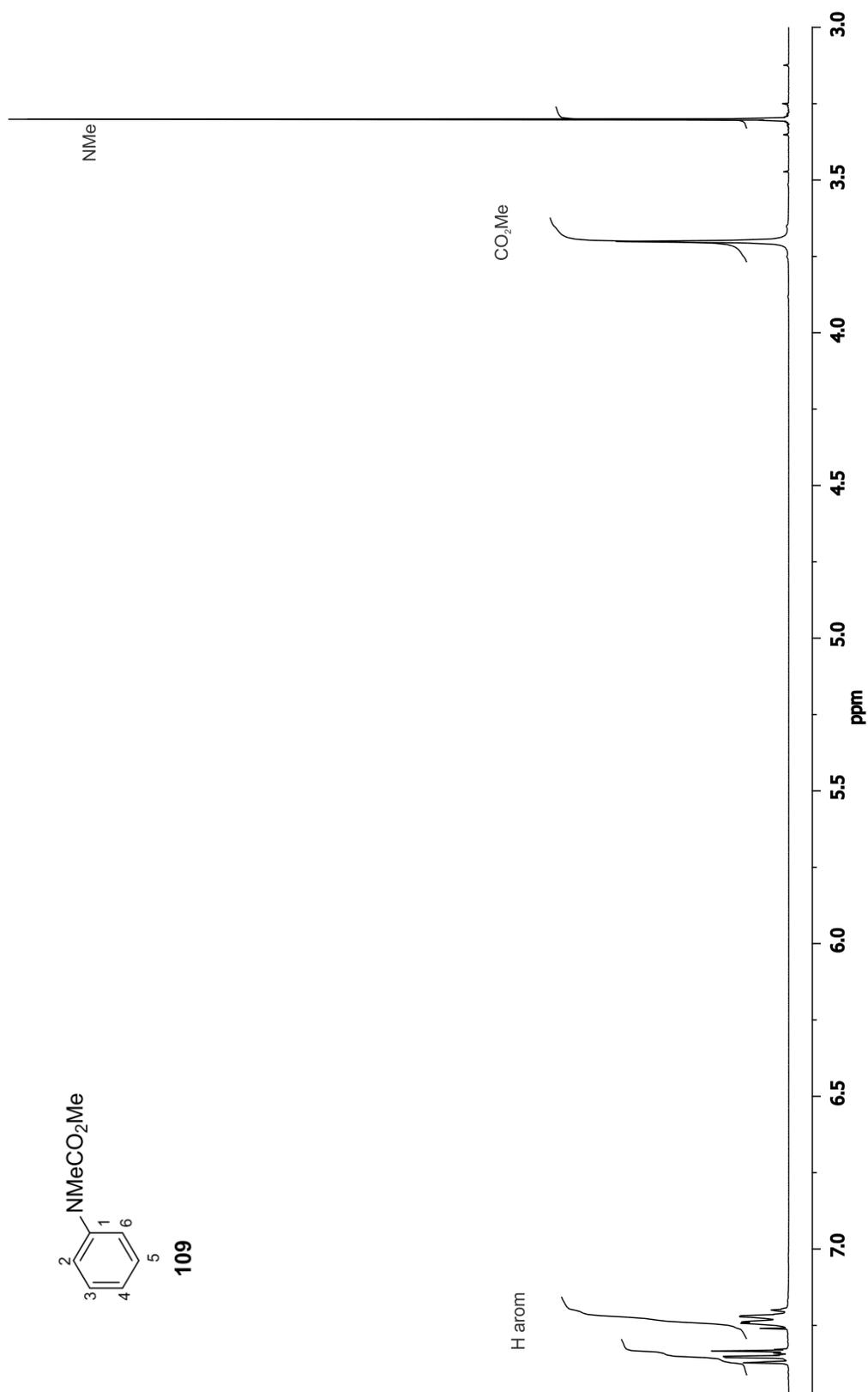


Figura 98. Espectro de RMN de ¹H de **109** a 400 MHz en CDCl₃.

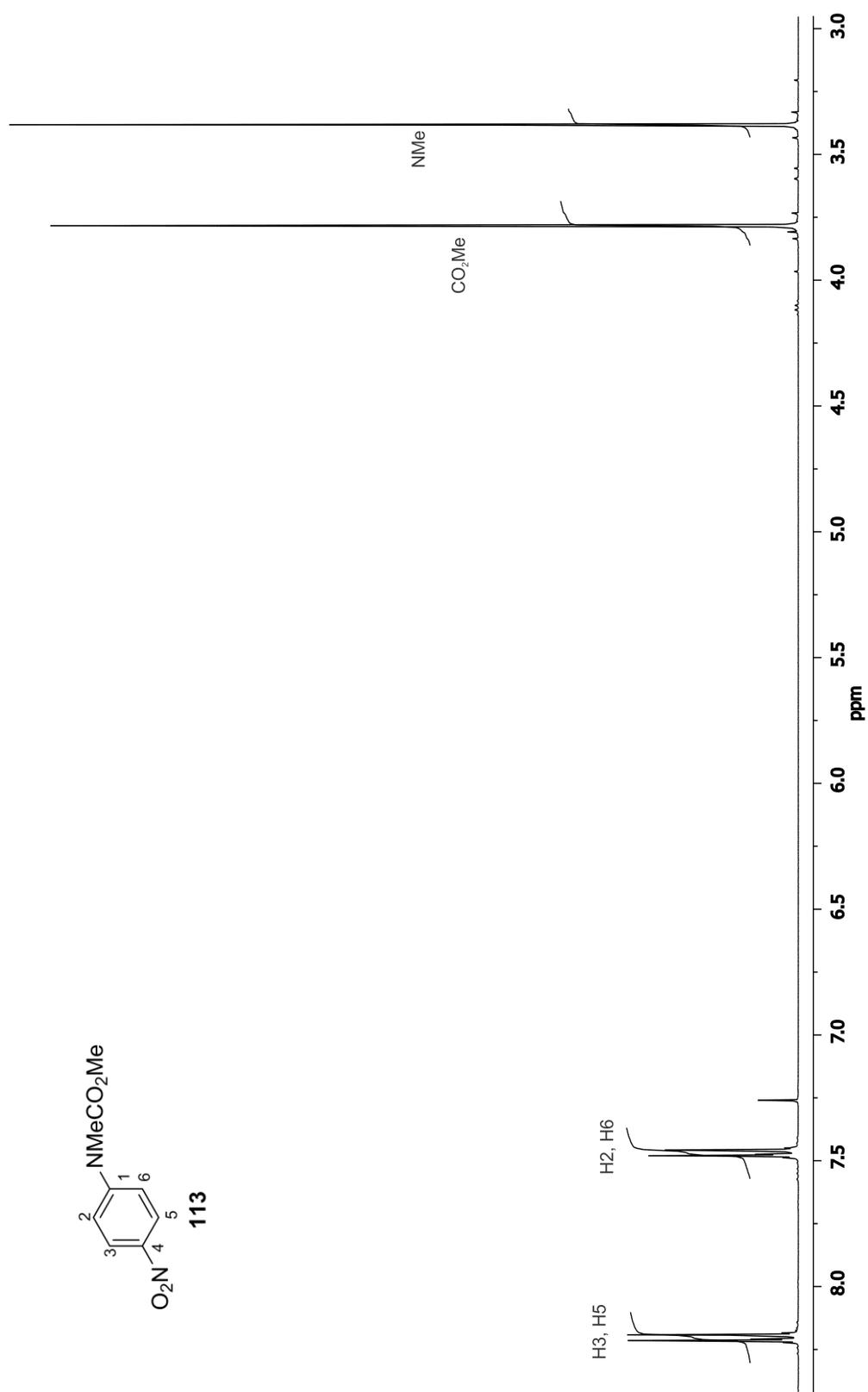


Figura 99. Espectro de RMN de ^1H de **113** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 46, Inciso b)

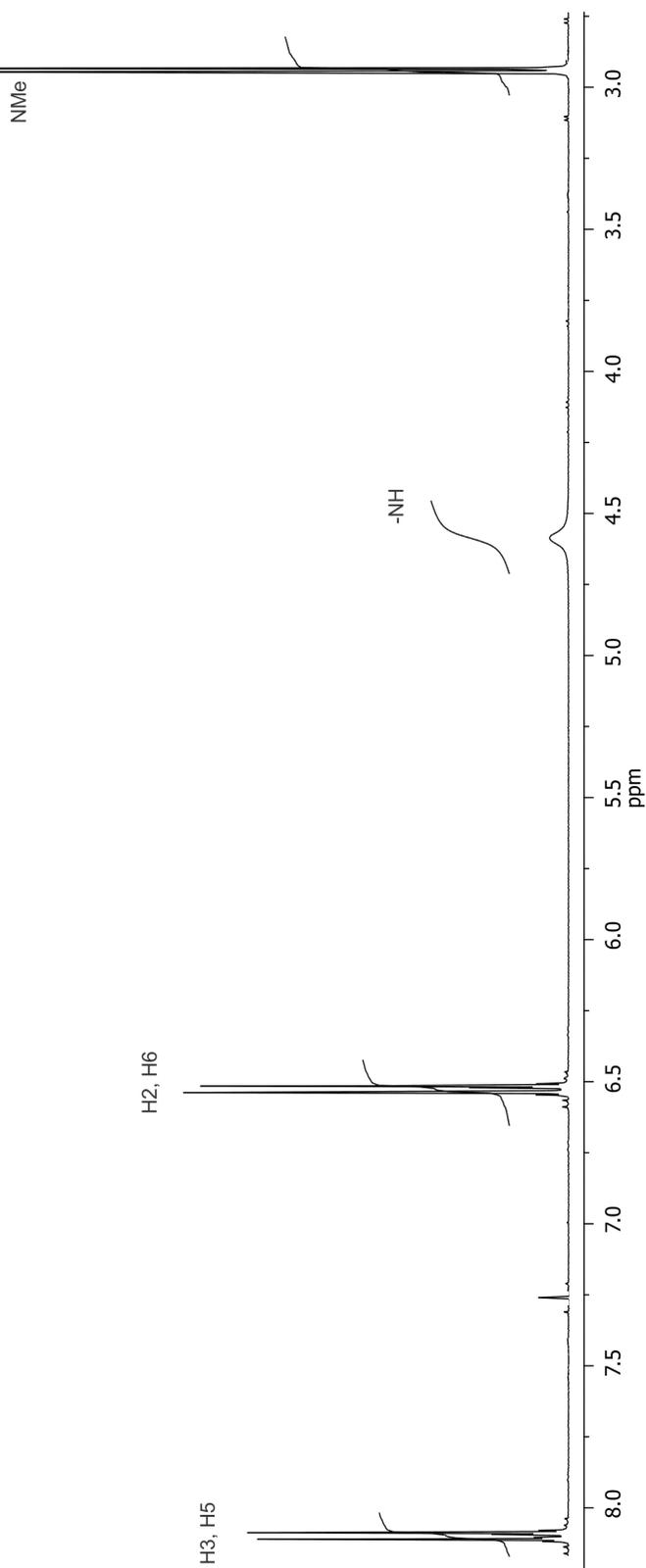


Figura 100. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de desprotección de **113** a 400 MHz en CDCl₃.

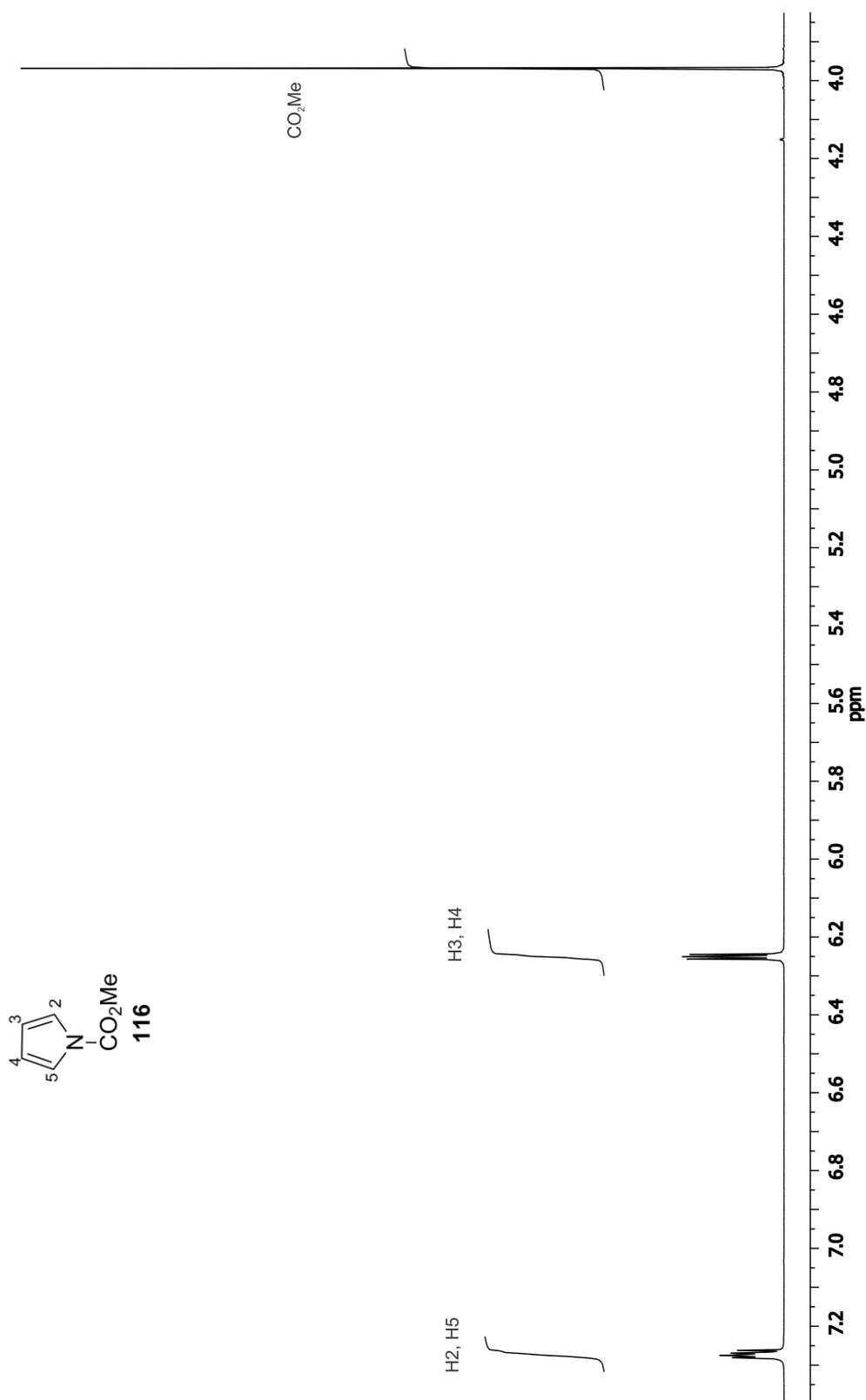


Figura 101. Espectro de RMN de ¹H de 116 a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 48, Inciso a)

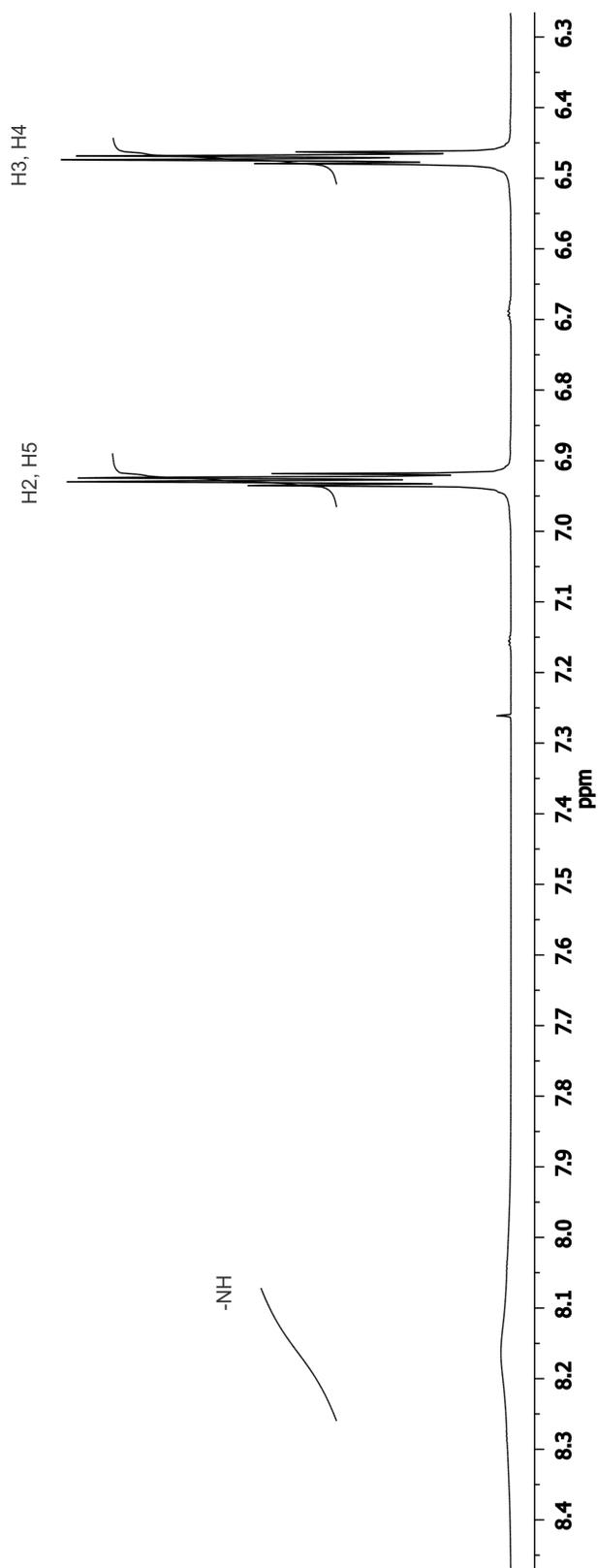


Figura 102. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de desprotección de 116 a 400 MHz en CDCl_3 .

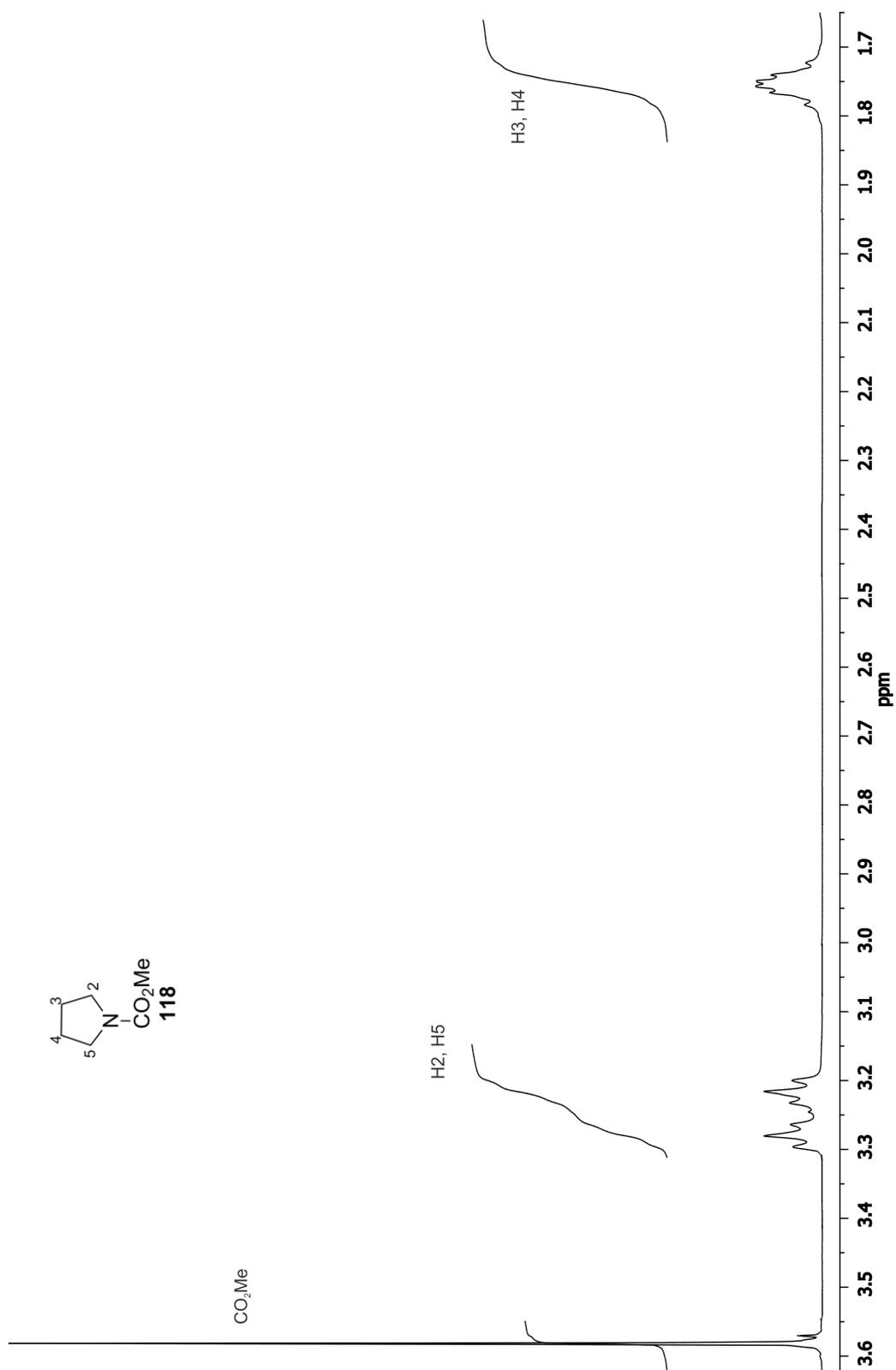


Figura 103. Espectro de RMN de ¹H de 118 a 400 MHz en CDCl₃.

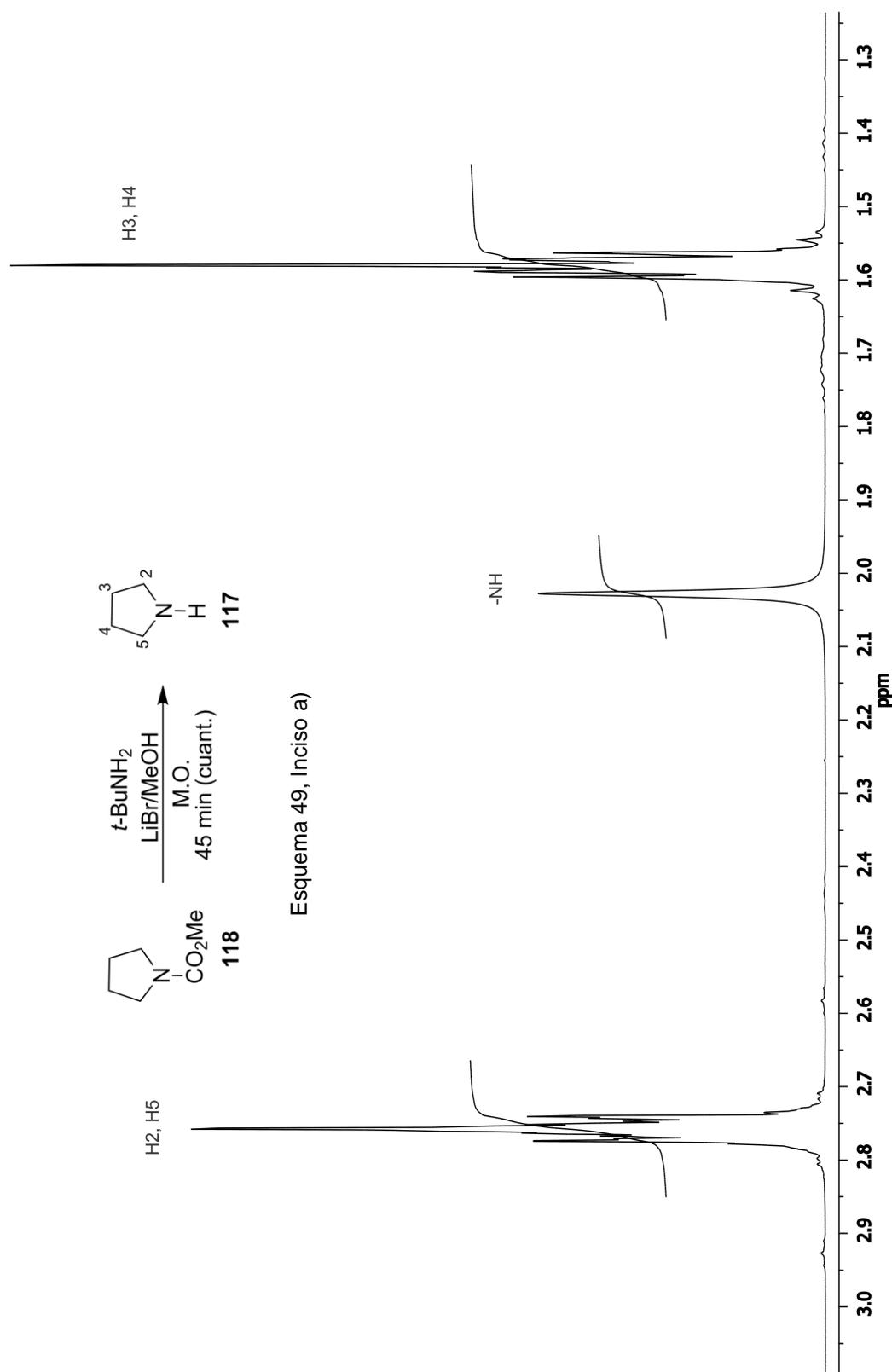


Figura 104. Espectro de RMN de ¹H del crudo de la reacción de desprotección de **118** a 400 MHz en CDCl₃.

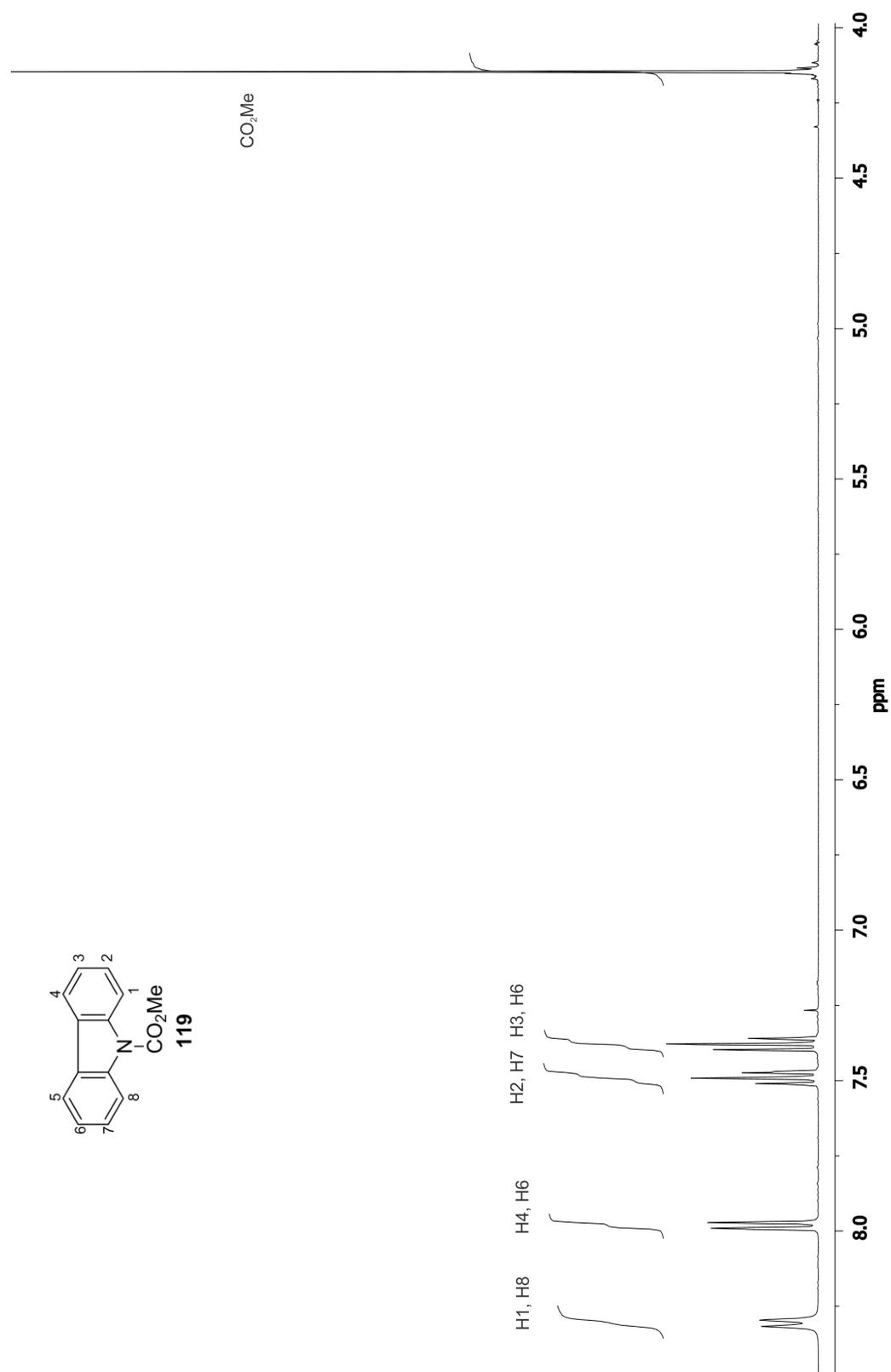
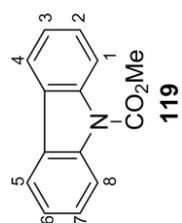
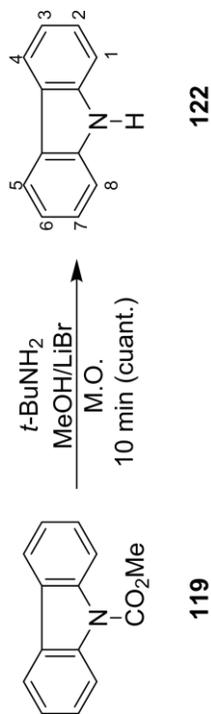


Figura 105. Espectro de RMN de ¹H de **119** a 400 MHz en CDCl₃.



Esquema 50, Inciso a)

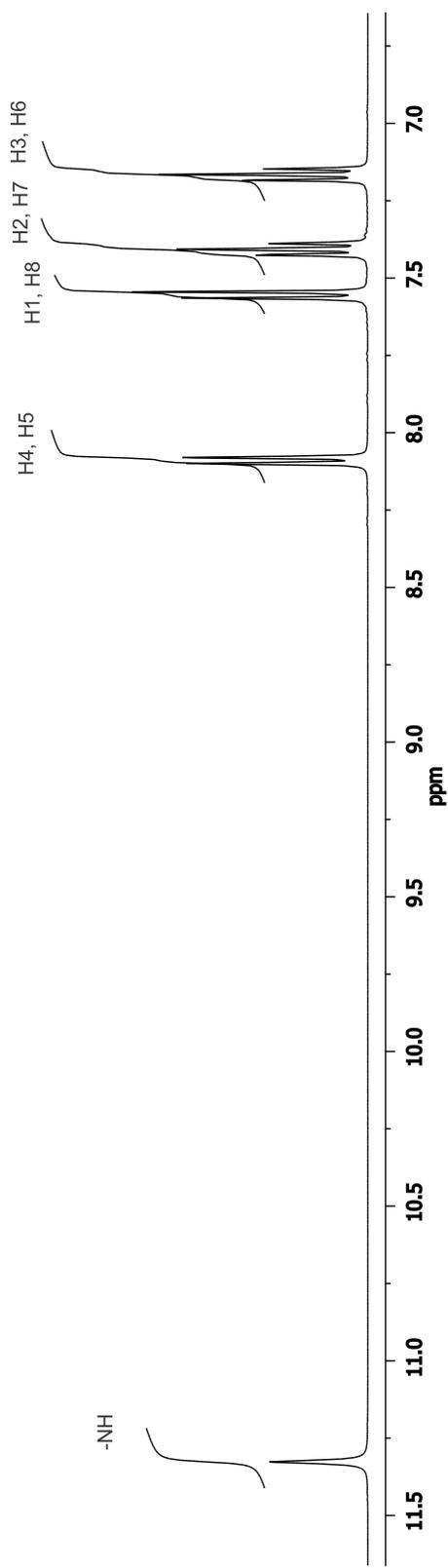
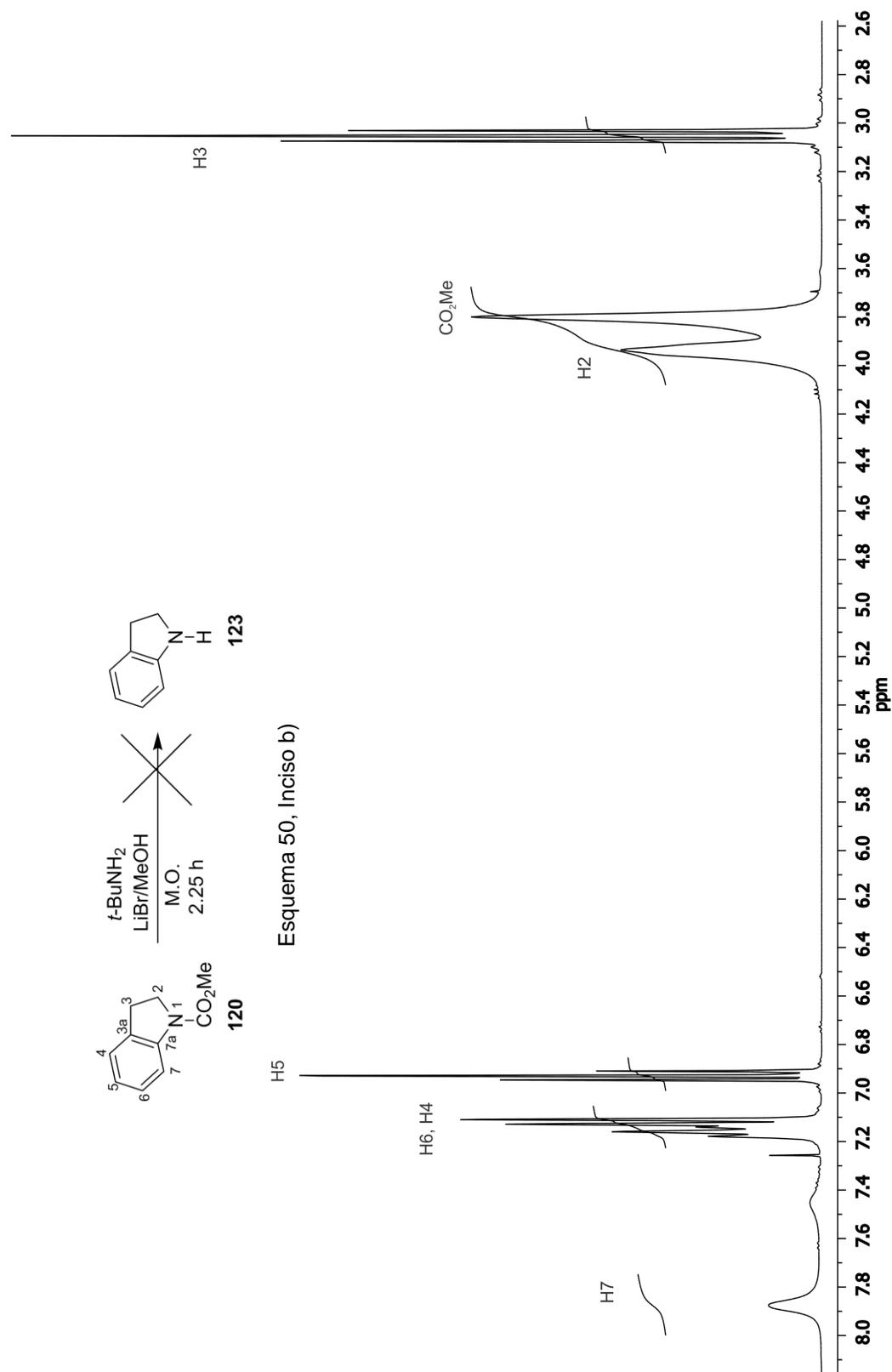


Figura 106. Espectro de RMN de ^1H del crudo de la reacción de desprotección de **119** a 400 MHz en CDCl_3 .



Esquema 50, Inciso b)

Figura 107. Espectro de RMN de ¹H de 120 a 400 MHz en CDCl₃.

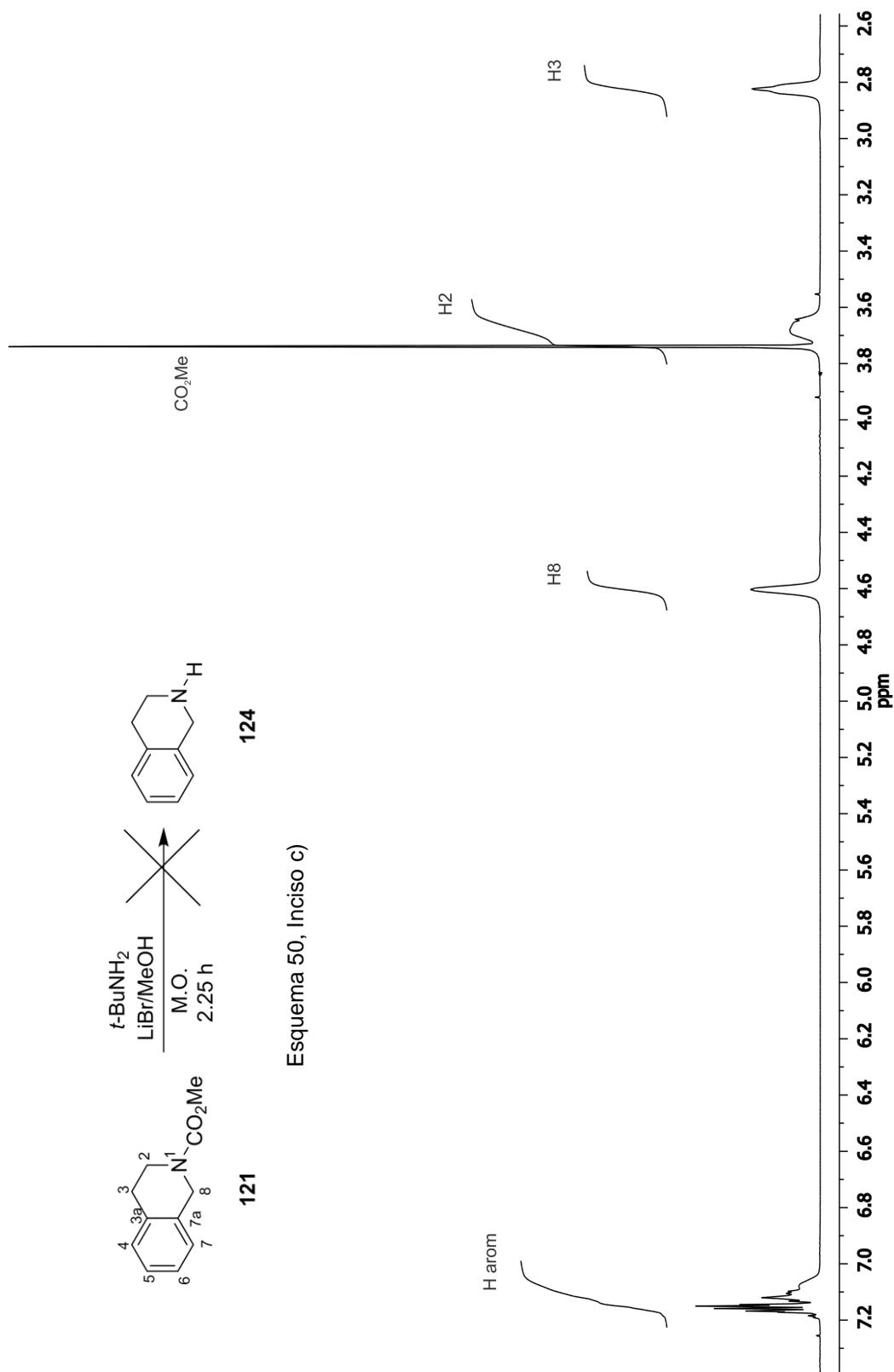


Figura 108. Espectro de RMN de ¹H de **121** a 400 MHz en CDCl₃.