



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE
HIDALGO**

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**METANÓLISIS DE GRUPOS CARBAMATO Y
TRANSESTERIFICACIONES UTILIZANDO $t\text{-BuNH}_2$**

T E S I S

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

PRESENTA:

LUIS ALBERTO MONTIEL ORTEGA

ASESOR:

DR. OSCAR RODOLFO SUÁREZ CASTILLO

Pachuca de Soto, Hidalgo

2008

A Dios por todo lo que me ha dado

*A mi hermosa familia: Eunice, Adrián
e Isabel*

A mis Padres Catalina y Juvenal

y a mis hermanos Aarón y Fabiola

Agradezco al Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo por el tiempo dedicado en el desarrollo del presente trabajo y por compartir conmigo su enriquecedora filosofía de trabajo.

Agradezco al Lie. Juan Manuel Camacho **Bertrán**, al Lie. **Gerardo Sosa Castelán**, al C D Luis Gil Borja, al M. en C. Octavio **Acosta Castillo** y muy especialmente a la Dra. Gabriela Castañón García, por la licencia con goce de sueldo autorizada y gestionada para llevar a cabo el presente trabajo.

Agradezco a los miembros del comité tutorial por sus comentarios en cada uno de los seminarios presentados, así como las observaciones en la escritura de la tesis.

Agradezco particularmente a Yaneth, Jonathan e Indira por compartir sus experiencias y enriquecer el desarrollo experimental del presente trabajo.

Agradezco a la Familia León Villanueva por hacerme sentir como un miembro más de su familia.

Finalmente, agradezco a todos los compañeros de laboratorio por haber compartido el desarrollo del presente trabajo.

Esta tesis se llevo a cabo en el laboratorio de Usos Especiales del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Doctor Oscar Rodolfo Suárez Castillo.

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

El CONACYT otorgó una beca de Doctorado (Registro 193504, Beca 212445) para llevar a cabo este trabajo.

La UAEH otorgó una licencia con goce de sueldo para la realización de éste trabajo.

Esta Tesis Doctoral ha generado las siguientes publicaciones:

1. Cleavage of alkoxy carbonyl protecting groups from carbamates by *t*-BuNH₂. Suárez-Castillo O. R., Montiel-Ortega L. A., Meléndez- Rodríguez M., Sánchez-Zavala M., *Tetrahedron Letters*, 48, 17 (2007).
2. Transesterifications mediated by *t*-BuNH₂. Suárez-Castillo O. R., Montiel-Ortega L. A., Fragoso-Vázquez M. J., Meléndez- Rodríguez M., Sánchez-Zavala M., *Tetrahedron Letters*, 49, 996 (2008).

LISTA DE ABREVIATURAS

2-MeTHF	2-metiltetrahidrofurano
AC	acetilo
Adoc	1 –adamantiloxicarbonilo
AIBN	diazaisobutironilo
Aloc	aliloxicarbonilo
Boc	<i>t</i> -butoxicarbonilo
Boc ₂ O	dicarbonato de di- <i>t</i> -butilo
BN	bencilo
BQ	benzoilquinina
Bz	benzoilo
Cbz	benciloxicarbonilo
Climoc	2-cloro-1 - indenilmetiloxicarbonilo
Cp	ciclopentadienilo
DAEMAE	2 {[2(dimetilamíno) etil] metilamino} etanol
DBN	1, 8-diazabicyclo [4.3.0] noneno
DBU	1, 8-diazabicyclo [5.4.0] undeceno
DMAE	dimetilaminoetanol
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
Equiv	equivalentes
Fmoc	9-fluorenimetoxicarbonilo
MS 4Å	mallá molecular de 4 angstroms
<i>n</i> -Bu ₃ SnH	hidruro de tributilestaño
Tf	trifluorometansulfonilo ó triflilo

PNP	<i>p</i> -nitrofenilo
SiO ₂ NDEAP	sílica gel <i>N,N</i> -dietilaminopropilada
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RMN	resonancia magnética nuclear
t. amb.	Temperatura ambiente
TBS	<i>t</i> -butidimetilsilo
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -butilo
Teoc	2-trimetilsililetoxicarbonilo
THF	tetrahidrofurano
TMSI	yoduro de trimetilsililo
TMSOTf	trifluorometansulfonato de trimetilsililo
Troc	2, 2,2-tricloroetoxicarbonilo

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCION	1
1.1 Grupos carbamato en la protección de aminas	2
1.2 Protección de los ácidos carboxílicos	5
2. ANTECEDENTES	9
2.1 Desprotección de grupos amino	9
2.1.1 Condiciones heterogéneas	9
2.1.1.1 Desprotección de aminas mediante sílica gel	9
2.1.1.2 Uso de arcilla caolínica o montmorillonita	10
2.1.1.3 Desprotección de aminas por tratamiento con H ₂ SO ₄ /dioxanos/resina de Wang.	10
2.1.1.4 Desprotección de aminas a través de zeolita-HY o NaHSO ₄ SiO ₂ como catalizadores.	11
2.1.1.5 Conversión de carbamatos mediante Zn en Ac ₂ O	12
2.1.2 Condiciones homogéneas	13
2.1.2.1 El AlCl ₃ como catalizador en la desprotección de aminas	13
2.1.2.2 Desprotección de aminas mediada por Sn (OTf) ₂	13
2.1.2.3 El sistema NaO <i>t</i> -Bu/THF como catalizador básico para la desprotección de aminas.	14
2.1.2.4 Desprotección de aminas con NaOMe/MeOH	15
2.1.2.5 Desprotección de aminas proazafosfatranos	16
2.1.2.6 Desprotección de aminas con <i>n</i> -Bu ₃ SnH	16
2.1.2.7 Bu ₄ NF/THF como catalizador en la desprotección de aminas	17
2.1.3 Remonición de carbamatos mediante aminas en la síntesis de péptidos.	18
2.2 Transesterificación.	20
2.2.1 Catálisis con ácidos de Bronsted	20
2.2.2 Catálisis básica	21

2.2.2.1 KCN como promotor de la transesterificación	21
2.2.2.2 Transesterificación catalizada con K ₂ CO ₃ .	21
2.2.2.3 Transesterificación mediante NaBH ₄ .	22
2.2.3. Catálisis enzimática.	22
2.2.4 Acilación y/o transesterificación catalizada con ácidos de Lewis.	23
2.2.4.1 Transesterificación catalizada con Sm (O <i>i</i> -Pr) ₃ .	23
2.2.4.2 Transesterificación catalizada con complejos de estaño.	24
2.2.4.3 Transesterificación catalizada con InI ₃ .	25
2.2.4.4 Transesterificación catalizada con alcóxidos de ytrio.	26
2.2.4.5 Transesterificación catalizada con Sc (OTf) ₃ .	26
2.2.4.6 Transesterificación catalizada con Ti (O <i>i</i> -Pr) ₄ .	27
2.2.5 Transesterificación catalizada con I ₂ .	28
2.2.6 Transesterificación catalizada con sílica clorada.	28
2.2.7 Transesterificación catalizada con aminas.	29
2.2.8 El biodiesel y su obtención mediante la reacción de transesterificación.	36
3 JUSTIFICACIÓN	38
4 OBJETIVO	39
5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN	40
5.1 Desprotección de grupos amino utilizando <i>t</i> -BuNH ₂ .	42
5.2 Reacciones de transesterificación utilizando <i>t</i> -BuNH ₂ .	49
6 CONCLUSIONES	55
7 PARTE EXPERIMENTAL	56
7.1 Generalidades.	56
7.2 Método general para la desprotección de carbamatos.	57
7.3 Método general para la transesterificación.	57
8 REFERENCIAS	58
9 APÉNDICE	63

1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad el arte y la ciencia de la síntesis orgánica tienen un largo camino por recorrer. Continuamente se están modificando, mejorando y descubriendo métodos para llevar a cabo las transformaciones necesarias en los compuestos químicos. Esto se evidencia ampliamente en el diseño de nuevos grupos protectores y de las estrategias para su remoción durante la síntesis de moléculas multifuncionales. Los grupos protectores juegan un papel central en la síntesis orgánica moderna.¹ Cuando se lleva a cabo una transformación selectiva en un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, otros sitios reactivos pueden permanecer temporalmente bloqueados con la ayuda de grupos protectores, que una vez cumplida su función deben ser removidos para liberar o desproteger el grupo funcional en consideración.

El desarrollo de métodos suaves y selectivos de protección y desprotección de grupos funcionales ha tenido gran auge en la síntesis orgánica. En particular, es de gran valor sintético la remoción o conversión de un grupo protector en la presencia de otro, de tal forma que en algunos procesos de síntesis esta selectividad es la etapa crítica de la transformación de un reactivo en el producto. Entre más selectiva sea la remoción de un grupo protector más útil se vuelve el método.

Los químicos sintetizan estructuras químicas cada vez más complejas que contienen una variedad de grupos funcionales, cuya obtención se basa generalmente en la síntesis en diferentes etapas, las cuales incluyen la protección y desprotección de dichos grupos. En la síntesis de una molécula compleja se seleccionan cuidadosamente los grupos protectores que se utilizarán, así como la manera en que serán introducidos y removidos.

Un grupo protector debe cumplir con una serie de requisitos: a) debe reaccionar selectivamente y en buen rendimiento para proporcionar un substrato protegido que sea estable en las condiciones de reacción planeadas; b) debe removerse con facilidad y en buen rendimiento mediante el uso de reactivos de fácil acceso y de preferencia no tóxicos que no reaccionen con el grupo funcional regenerado; c) una vez removido el

grupo protector, éste debe generar un derivado (sin formación de nuevos centros estereogénicos) que pueda ser fácilmente separado de otros productos; d) debe tener el mínimo de funcionalidad adicional para evitar otros sitios de reactividad.¹ De acuerdo con estos criterios ningún grupo protector cumple con todos los requisitos. Por lo tanto, existe una constante necesidad por encontrar nuevos grupos protectores, así como nuevos métodos selectivos para su desprotección. De gran valor son los métodos de remoción de grupos protectores cuyo proceso implica condiciones de reacción sencilla y económica

Para cada grupo funcional en la química orgánica existe una gran diversidad de grupos protectores, cada uno con ciertas ventajas y desventajas. Dentro de esa variedad de grupos protectores están aquellos que han sido desarrollados para grupos amino y ácidos carboxílicos.

1.1 Grupos carbamato en la protección de aminas.

Los grupos protectores de las aminas son principalmente carbamatos ($-NR-CO_2R$) y amidas ($NR-COR$). Dichos carbamatos (IV-alcoxicarbonilos) incluyen estructuras tan variadas como las de A-Fmoc (9-fluorenilmetilo), A'-Troc (2, 2,2-tricloroetilo), Af-Teoc (2-trimetilsililetilo), *N*-1-Adoc (1-adamantilo), *N*-Aloc (alilo), etcétera, estructuras 1 a 5, respectivamente (Figura 1).

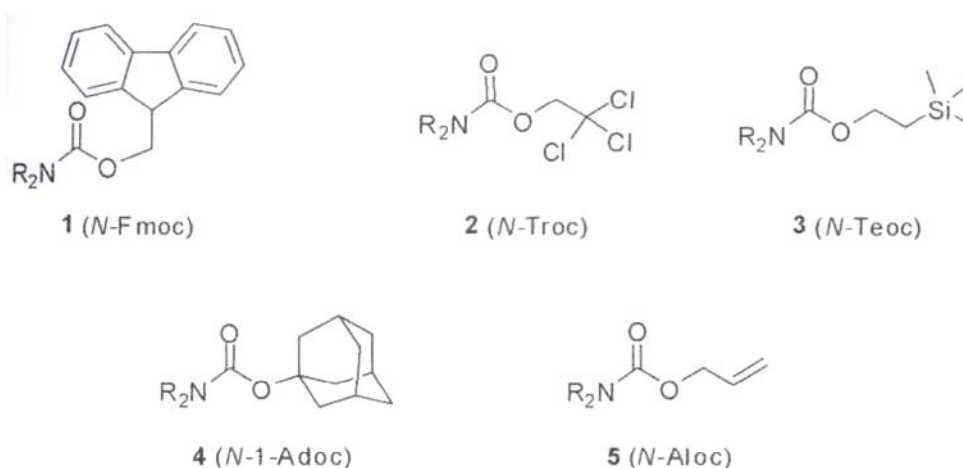


Figura 1. Distintos grupos carbamato utilizados en la protección de aminas

Las amidas, los otros grupos protectores de las aminas, también muestran una gran diversidad de estructuras, tales como el *N*-acetilo, *N*-tricloroacetilo y el *N*-benzoilo entre otros, estructuras 6 a 8 respectivamente (Figura 2).

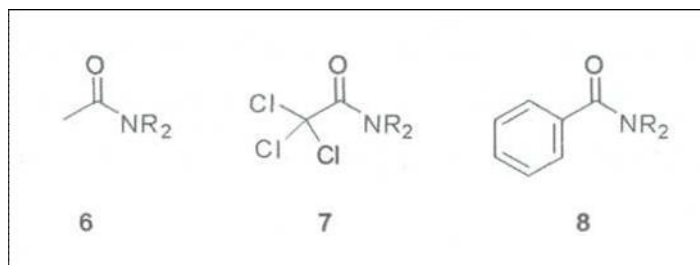


Figura 2. Distintos grupos amidas utilizados en la protección de aminas.

Los carbamatos simples que se han usado más extensamente como grupos protectores son aquellos en donde el grupo amino está unido a los grupos *t*-butoxicarbonilo (-Boc) y benziloxicarbonilo (-Cbz) y en menor frecuencia a grupos metoxi (-CO₂Me) y etoxicarbonilo (-CO₂Et),¹⁴ estructuras 9 a 13, respectivamente (Figura 3).

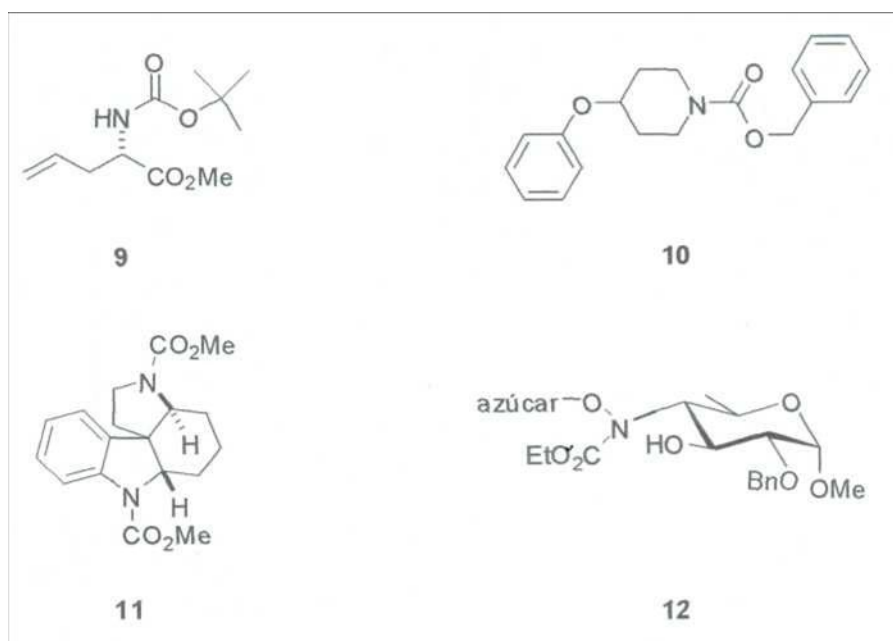
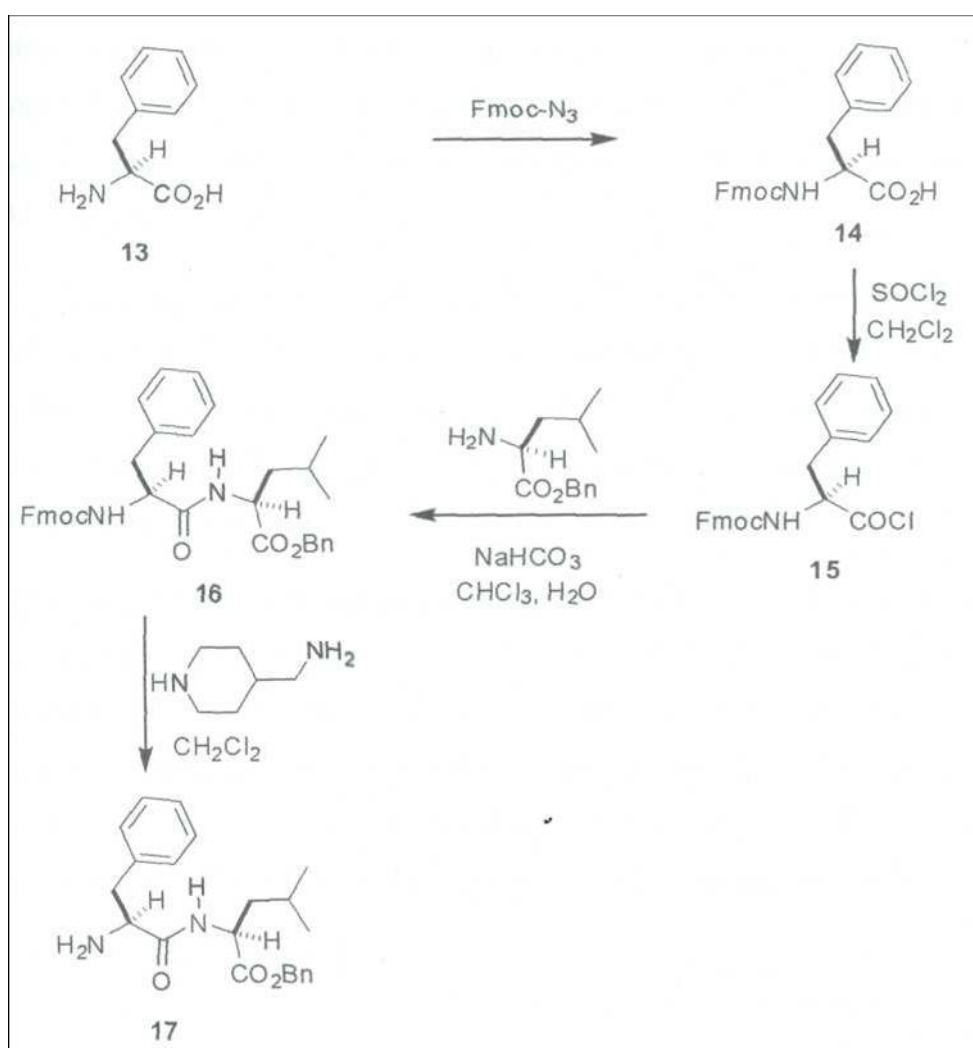


Figura 3. Carbamatos utilizados con mayor frecuencia en la protección de aminas.

La utilidad sintética de los grupos -Boc y -Cbz se debe a los procedimientos sencillos y fáciles para su introducción y remoción. Estos grupos protectores de aminas y amidas se pueden remover bajo condiciones homogéneas o heterogéneas; ^{1,5-15} condiciones fuertemente acidas, básicas o incluso neutras.

Para ilustrar la importancia y utilidad sintética que tienen los grupos protectores de aminas, en el esquema 1 se presenta el trabajo desarrollado por Carpino¹⁶ quien llevó a cabo la síntesis del dipéptido **17** utilizando como protector del grupo amino al Fmoc.



Esquema 1. Síntesis del dipéptido de fenilalanina-leucina **17**.

1.2 Protección de los ácidos carboxílicos.

Otro grupo funcional ampliamente usado y presente en moléculas de origen natural es el de ácido carboxílico. Generalmente los ácidos carboxílicos requieren ser protegidos y el método más utilizado es su transformación a esteres, mismos que a su vez pueden transformarse en otros esteres sin pasar por su forma acida a través del proceso conocido como transesterificación.

En la síntesis orgánica la formación de esteres es una transformación importante en los laboratorios industriales y/o académicos. Los esteres son algunos de los grupos funcionales más comunes en las transformaciones orgánicas, jugando un papel importante en la química sintética, sirviendo como intermediarios o grupos protectores en la síntesis de multietapas de productos naturales¹

La síntesis de esteres se lleva a cabo, generalmente, mediante la condensación de un ácido carboxílico con un alcohol en una variedad de condiciones.^{17,19} También se han descrito ampliamente diversas metodologías de transesterificación para la obtención de esteres, en las cuales un éster se trata con un alcohol por lo general en exceso, proceso al que también se le conoce como alcoholísis.^{1, 18, 20, 21}

El proceso de transesterificación es una forma importante de preparar un gran número de ésteres, desde los más simples hasta los más complejos, sin pasar por el ácido carboxílico. La transesterificación se puede utilizar para convertir un tipo de éster en otro que pueda ser removido en condiciones de reacción diferentes. Algunos de los esteres que se pueden obtener a través de estos métodos son los de metilo, *t*-butilo, etilo, mentilo, *n*-butilo, bencilo e *i*-propilo,^{18, 20} estructuras **18** a **23** respectivamente (Figura 4).

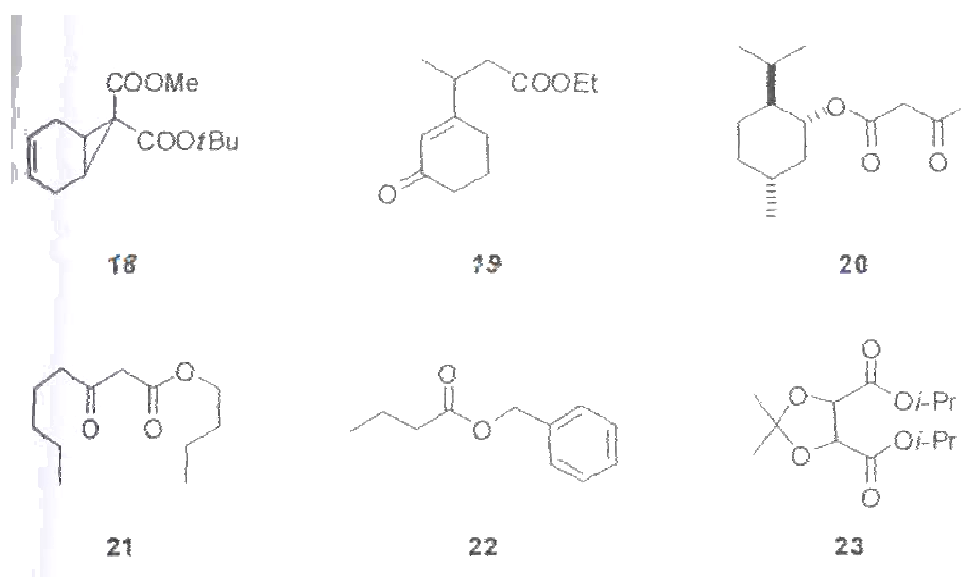
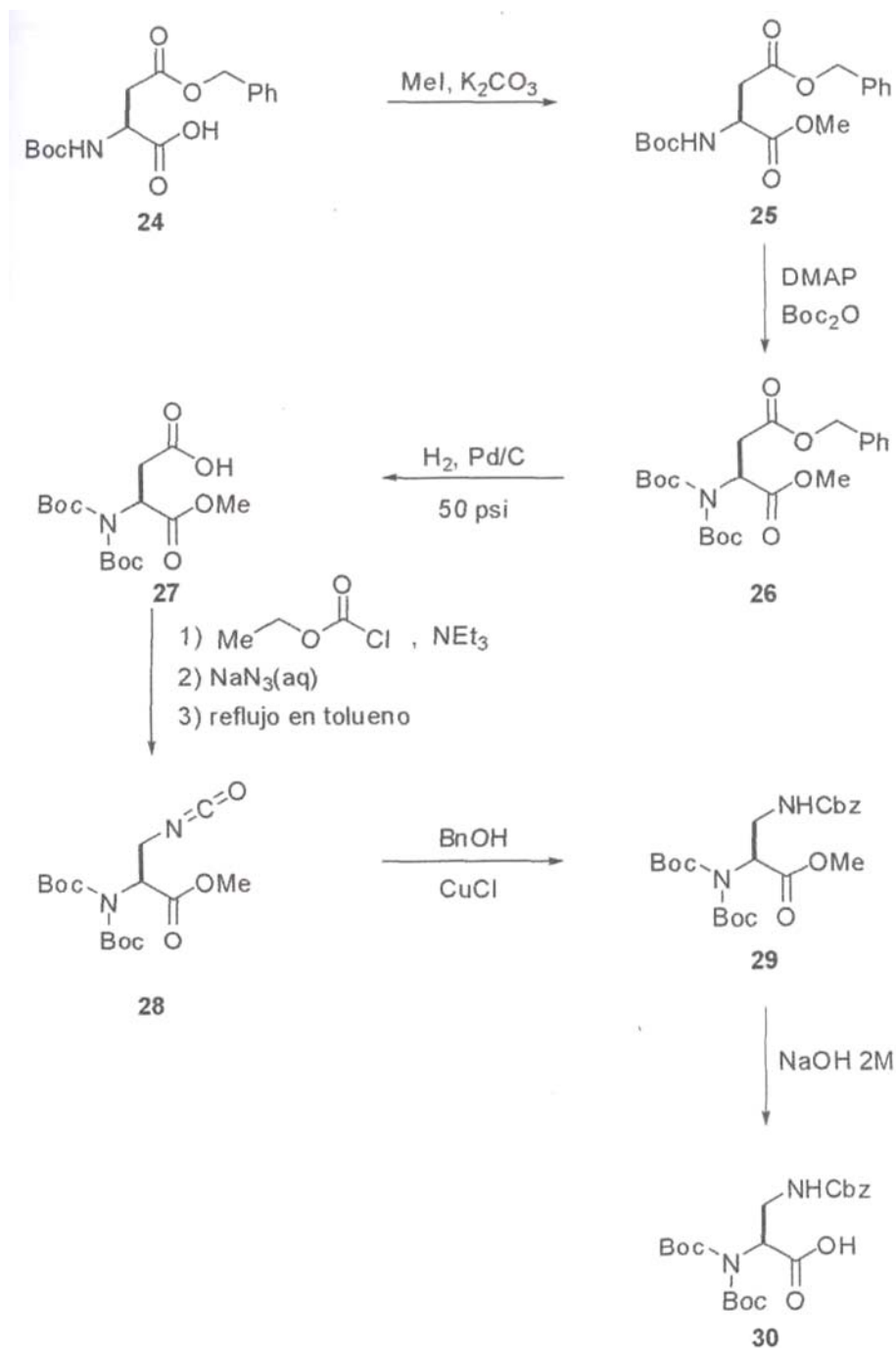


Figura 4. Diversos esteres utilizados para la protección de los correspondientes ácidos carboxílicos.

Los ácidos carboxílicos requieren ser protegidos debido a las siguientes razones: a) enmascarar el protón ácido de modo que no interfiera con reacciones catalizadas por bases, b) cambiar las propiedades de las moléculas, por ejemplo hacer el compuesto más volátil, menos soluble en agua y más soluble en disolventes orgánicos lo que facilita su manejo en el laboratorio y su análisis con distintos métodos analíticos como la RMN, la cromatografía de gases, etc. Por estas razones se han desarrollado y se siguen desarrollando una diversidad de grupos funcionales protectores de ácidos carboxílicos, que son removidos por una gran variedad de condiciones, aunque la mayoría se pueden eliminar por simple hidrólisis.

La utilidad sintética de la protección-desprotección de un ácido carboxílico se ilustra en el esquema 2 con la síntesis del ácido 2,3-diaminopropiónico **30**. El ácido aspártico **24** se transformó al diéster **25**, compuesto que se trató con DMAP/BOC₂O para proteger el grupo amino al formarse el carbamato de *t*-Bu (*N*-Boc, protección que se conservó hasta el final de la síntesis) generando **26**. Posteriormente, a través de una hidrogenación catalítica se desprotegió selectivamente el éster bencílico en **26**, para dar **27**, el cual mediante un reordenamiento de Curtius (a través de tres pasos reacción: 1) formación de un anhídrido mixto; 2) tratamiento con azida de sodio; 3) reflujo de tolueno) da lugar a **28** que al tratarlo con alcohol bencílico y CuCl, genera la amina Cbz protegida **29**. Este aminoéster **29** se desprotege al hidrolizarse en condiciones básicas generando el ácido 2,3-diaminopropiónico **30**.²² Es evidente que el iniciar la síntesis

con el éster de bencilo (protección de la función ácido) tiene por objeto evitar en ese momento el reordenamiento de Curtius.



Esquema 2. Síntesis del ácido 2,3-diaminopropiónico 7V-protegido 30.

En este trabajo se establecieron las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la desprotección de aminas (protegidas como carbamatos) y la transesterificación utilizando *t*-BuNH₂ como catalizador. Se estudió el efecto que tienen diferentes grupos alquilo en la velocidad de reacción en ambos procesos, así como el efecto en la variación del número de equiv de amina

2 ANTECEDENTES

Como ya se mencionó, los grupos protectores juegan un papel importante en la síntesis orgánica debido a que es necesario inactivar grupos funcionales o sitios reactivos durante la síntesis de un compuesto. Una vez que los grupos protectores han cumplido su función es necesario removerlos (como los carbamatos) o intercambiarlos (como en la transterificación).

Particularmente la ruptura del enlace en el grupo *N*-alcoxicarbonilo de aminas (carbamatos) ha sido ampliamente estudiada usando una gran variedad de condiciones de reacción, algunas de las cuales se destacan a continuación.

2.1 Desprotección de grupos amino.

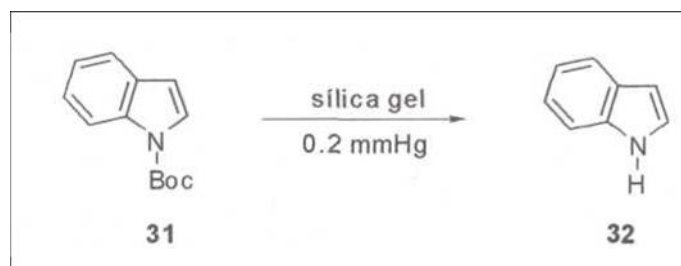
Los métodos de desprotección de grupos funcionales se dividen de manera general en heterogéneos y homogéneos. Los procesos de desprotección de grupos funcionales en condiciones heterogéneas tienen gran importancia en la síntesis orgánica a nivel laboratorio e industrial debido a que los catalizadores sólidos que se utilizan se eliminan por filtración.

2.1.1 Condiciones heterogéneas.

2.1.1.1 Desprotección de aminas mediante sílica gel.

Wensbo y Apelqvist⁵ llevaron a cabo la remoción de grupos *t*-butoxicarbonilo (Boc) en carbamatos de Índoles y anilinas preadsorbiendo el sustrato en sílica gel, calentado 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 grupos amino que se desprotegen en estas condiciones de reacción deben ser parte de un sistema aromático o estar en conjugación con uno de ellos, ya que en aminas alifáticas no se llevó a cabo la desprotección. Así, cuando el indol *N*-Boc protegido **31** se trató bajo estas condiciones de

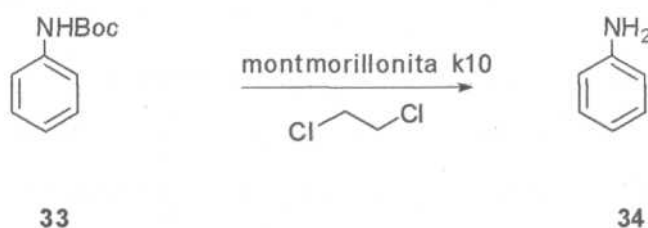
reacción se obtuvo el indol (**32**) con 93% de rendimiento (Esquema 3).



Esquema 3. Desprotección de aminas mediante sílica gel.

2.1.1.2 Uso de arcilla caolinítica o montmorillonita.

Deshpande⁶ y colaboradores desarrollaron un método de remoción de carbamatos de *t*-butilo en aminas y anilinas con arcilla caolinítica o montmorillonita k10 en buen rendimiento. El ejemplo de éste método se representa con la anilina TV-Boc protegida **33** que al ser tratada bajo reflujo de dicloroetano con montmorillonita k10 se obtuvo la anilina **34** con un rendimiento del 77% (Esquema 4).



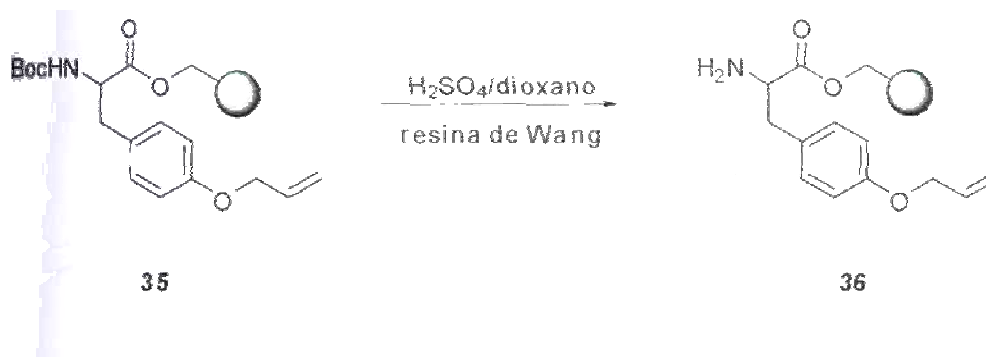
Esquema 4. Desprotección de aminas con montmorillonita k10.

Las aminas alifáticas permanecieron sin cambio bajo las condiciones de reacción descritas.

2.1.1.3 Desprotección de aminas por tratamiento con H₂SO₄/dioxano/resina de Wang.

Trivedi y colaboradores desarrollaron un método para llevar a cabo la desprotección selectiva de carbamatos de *t*-butilo con H₂SO₄/dioxanos/resina de Wang (resina de poliestireno cuya estructura es: *p*-HOCH₂C₆H₄OCH₂C₆H₄ [C₆H₄CH₂CH₂]_n, desarrollada por Su-Sun Wang a quien debe su nombre).²³ Cuando en este método se sustituyó el H₂SO₄ por ácidos orgánicos la reacción no procedió. Con HCl 4 M, la reacción no dio los resultados esperados por pérdida de la resina, por lo que este

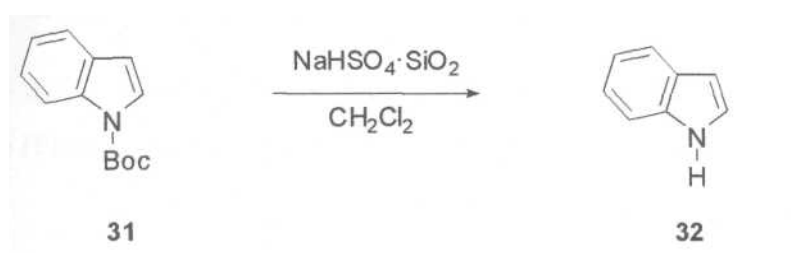
método se redujo exclusivamente a la utilización de ácido sulfúrico como promotor. Por ejemplo, cuando el aminoácido *N*-Boc protegido **35** se trató con H_2SO_4 dioxano/resina de Wang a 10°C se obtuvo **36** con rendimiento mayor al 99% (Esquema 5).



Esquema 5. Desprotección de aminas con resina de Wang.

2.1.1.4 Desprotección de aminas a través de zeolita-HY o $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ como catalizadores.

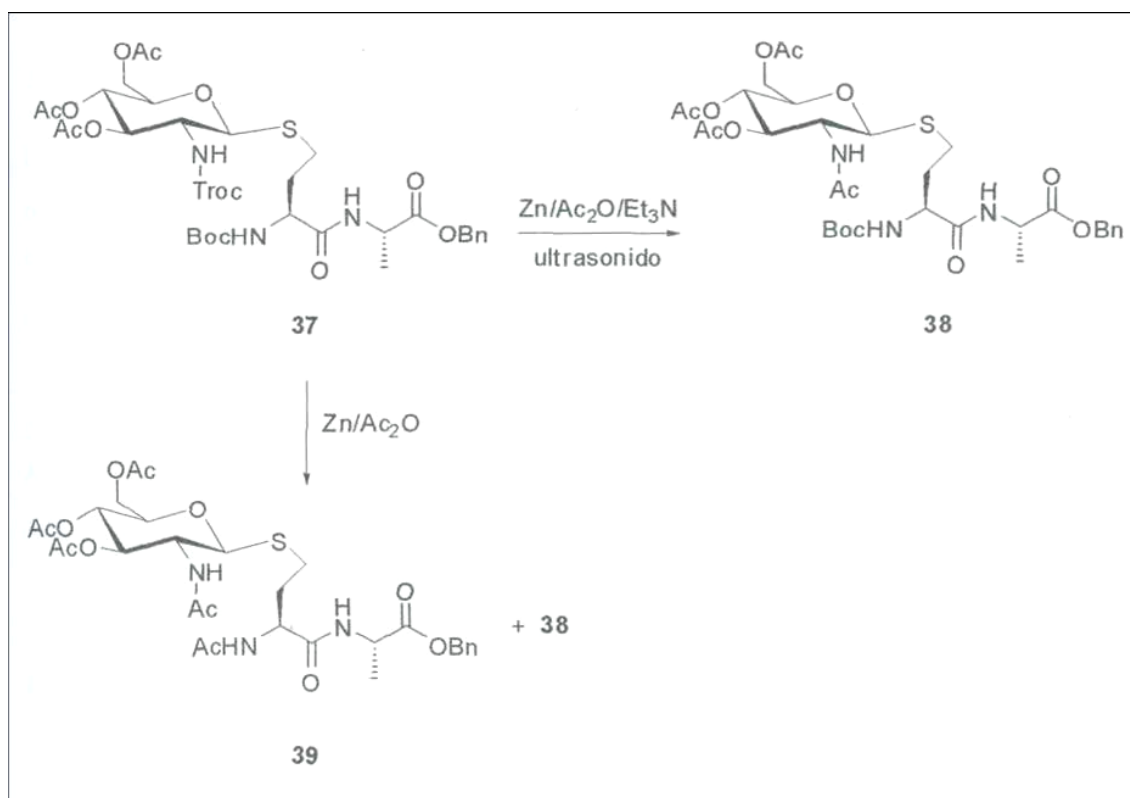
Das⁸ y colaboradores describieron la desprotección de carbamatos en anilinas e índoles utilizando como catalizadores zeolita-HY o $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ en CH_2Cl_2 bajo reflujo. Dichos catalizadores (que generan condiciones de reacción suaves) actúan como reactivos sólidos, y por lo tanto, se pueden eliminar por filtración una vez completada la reacción. Así, el indol *N*-Boc protegido **31** reaccionó con $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ dando el indol (**32**) en 92% de rendimiento (Esquema 6).



Esquema 6. Desprotección de aminas con $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2$.

2.1.1.5 Conversión de carbamatos mediante Zn en Ac₂O.

Schmidt y Zhu desarrollaron la conversión directa de un grupo tricloroetoxicarbonilo (Troc) a acetilo (Ac) con Zinc y anhídrido acético.²⁴ Así, el glucopéptido **37** se trató en presencia de Zn en Ac₂O/Et₃N con ultrasonido y se llevó a cabo la conversión del grupo Troc a acetilo obteniéndose **38** con un rendimiento del 87% (Esquema 7). Cuando **37** se trató bajo las mismas condiciones de reacción pero sin ultrasonido y sin Et₃N, se obtuvo la mezcla de **38** y **39**. El compuesto **39** es producto de la conversión de los dos grupos protectores diferentes Troc y Boc a acetilos.



Esquema 7. Conversión de carbamatos con Zn/Ac₂O.

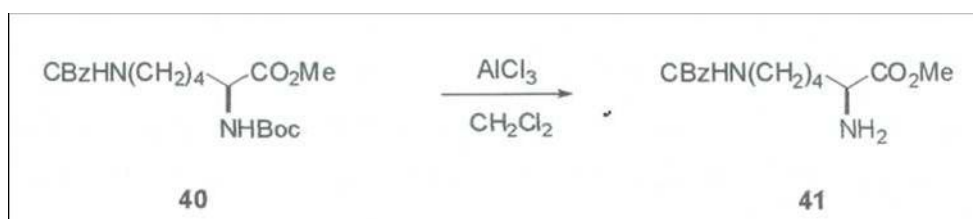
Por otro lado, el Zn también se ha utilizado en la desprotección selectiva de grupos preniloxycarbonilo (Preoc) con el sistema I₂/Zn/MeOH.²⁵

2.1.2 Condiciones homogéneas.

La mayor parte de la síntesis orgánica se lleva a cabo en condiciones homogéneas, en fase líquida y cuyo catalizador, a diferencia de la catálisis heterogénea, ya no es recuperable por filtración. A continuación se mencionan algunos ejemplos de la desprotección de aminas en condiciones homogéneas.

2.1.2.1 El AlCl_3 como catalizador en la desprotección de aminas.

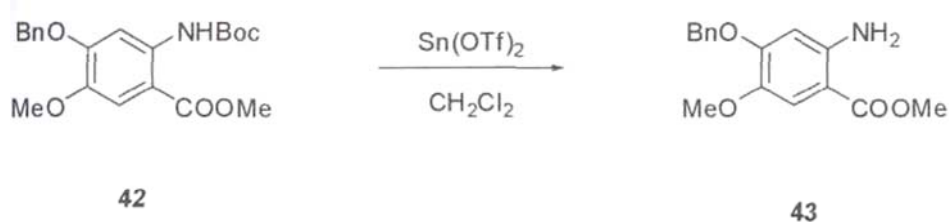
Los ácidos de Lewis han sido usados ampliamente en la síntesis orgánica, algunos particularmente en la desprotección de aminas como el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSI, TMSOTf, TiCl_4 , SnCl_4 , AlCl_3 y $\text{Sn}(\text{STF})_2$. Bose y Lakshminarayana⁹ llevaron a cabo la desprotección selectiva 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 éteres, 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 los grupos *t*-butildimetilsilil (TBS), AcO y Bz. Los derivados con grupos *N*-Boc, alfa a centros estereogénicos dieron como resultado las correspondientes aminas con retención de configuración. Así, cuando se trató el aminoéster *N*-Boc protegido **40** con $\text{AlCl}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ se obtuvo el aminoéster **41** con 92% de rendimiento (Esquema 8).



Esquema 8. Desprotección de aminas con AlCl_3 .

2.1.2.2 Desprotección de aminas mediada por Sn (OTf)₂.

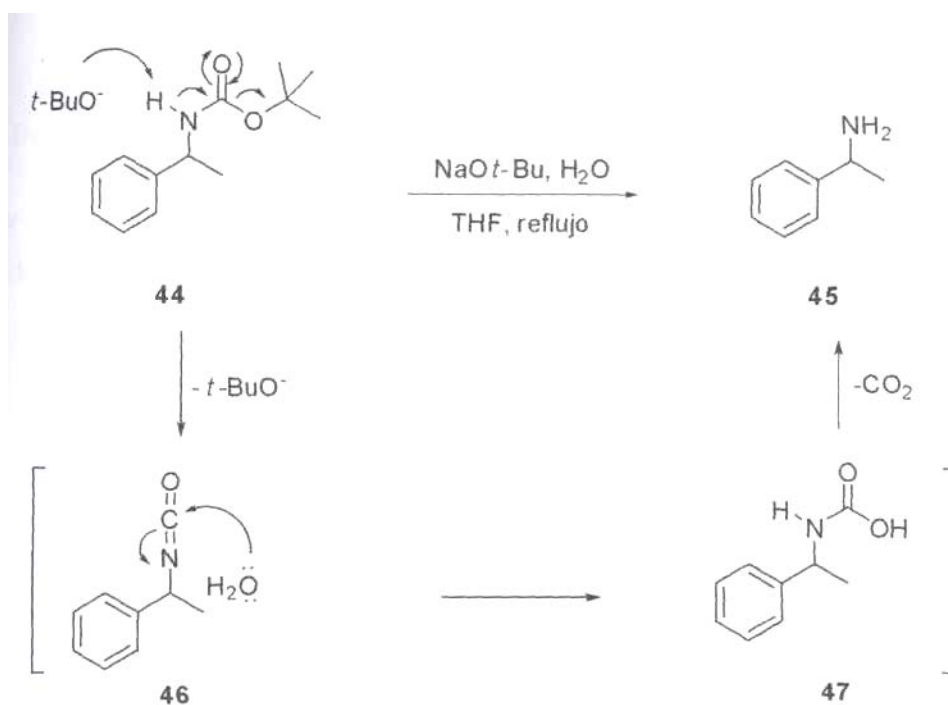
Bose y colaboradores desarrollaron un método para la desprotección de aminas N-Boc protegidas con trifluorometansulfonato de Sn (II) [Sn (OTf)₂] de manera eficiente.¹⁰ A través de éste método se llevó a cabo la desprotección del indol, anilinas, derivados de la prolina y aminoácidos. La selectividad del método se demostró al permanecer sin alteración grupos funcionales como esteres (de metilo y /-butilo) y éteres. Además, se observó retención absoluta de la configuración de centros estereogénicos en posición alfa al átomo de nitrógeno. Así, cuando la anilina *N*-Boc protegida **42** se trató con Sn (OTf)₂ en CH₂Cl₂ se obtuvo **43** con 92% de rendimiento (Esquema 9).



Esquema 9. Desprotección de aminas con Sn (OTf)₂.

2.1.2.3 El sistema NaOt-Bu/THF como catalizador básico para la desprotección de aminas.

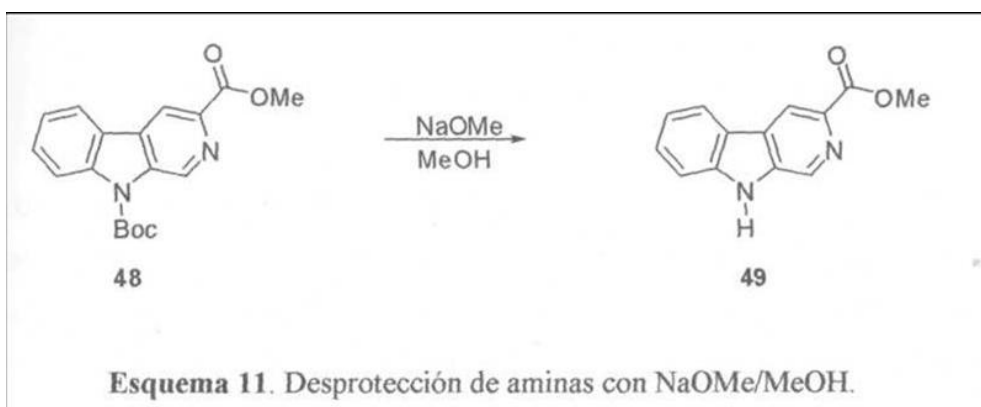
Tom¹¹ y colaboradores describieron la desprotección de aminas en condiciones básicas utilizando NaOt-Bu en THF (ó 2-MeTHF). Este método fue útil para la desprotección de aminas primarias *N*-Boc protegidas, no así para aminas secundarias que no tienen la posibilidad de formar un intermediario isocianato, el cual se forma por la desprotonación del carbamato y la eliminación del *t*-butóxido en **44**, como se ilustra en el esquema 10. De este modo, cuando la 1-feniletilamina *N*-Boc protegida **44** se trató con NaOt-Bu/H₂O/THF bajo reflujo se obtuvo **45** con rendimiento del 92%. Este procedimiento falló cuando el NaOt-Bu se reemplazó por otras bases fuertes como hidróxido de sodio o de potasio.



Esquema 10. Desprotección de aminas con NaOt-Bu .

2.1.2.4 Desprotección de aminas con NaOMe/MeOH .

Venkateswarlo y colaboradores²⁶ describieron el uso de metóxido de sodio (NaOMe) en metanol seco para llevar a cabo la desprotección de índoles, pirróles, indazoles y carbolinas *N*-Boc protegidos. Este método mostró que el grupo Boc puede ser removido en presencia de otras funcionalidades como ésteres y cetonas, sin embargo no se llevó a cabo en aminas alifáticas. Así, la carbolina **48** al ser tratada con NaOMe en cantidades catalíticas y metanol seco se desprotege para dar **49** con 96% de rendimiento (Esquema 11).



Esquema 11. Desprotección de aminas con NaOMe/MeOH .

2.1.2.5 Desprotección de aminas con proazafosfatranos.

Shieh y colaboradores²⁷ llevaron a cabo la desprotección de aminas utilizando como catalizador los proazafosfatranos **50a, b** (Figura 5).

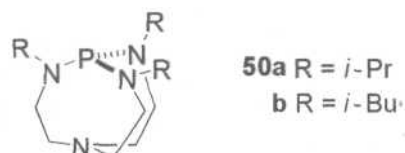
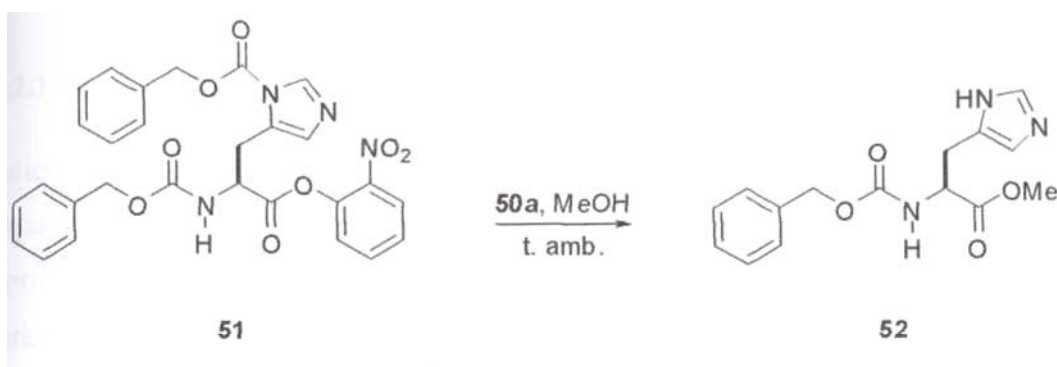


Figura 5. Estructura de los proazafosfatranos **50a, b**.

Cuando el aminoéster protegido **51** se trató con el proazafosfatrano **50a** en MeOH a temperatura ambiente se obtuvo **52** con un rendimiento del 30%. Cabe destacar que la amina alifática *N*-Cbz protegida en **51** no se desprotegió y que el grupo *o*-nitrofenilo se intercambió por el grupo metilo en estas condiciones de reacción (Esquema 12). Por lo tanto, además de la reacción de *N*-desprotección de la amina aromática también ocurrió una transesterificación.



Esquema 12. Desprotección de aminas con el proazafosfatrano **50a**.

2.1.2.6 Desprotección de aminas con *n*-Bu₃SnH.

Bennasar y colaboradores desarrollaron un método para llevar a cabo la desprotección quimioselectiva por radicales libres formados con *n*-Bu₃SnH en Índoles protegidos con el grupo benziloxycarbonilo (Cbz).²⁸ La eliminación de este grupo comienza con la

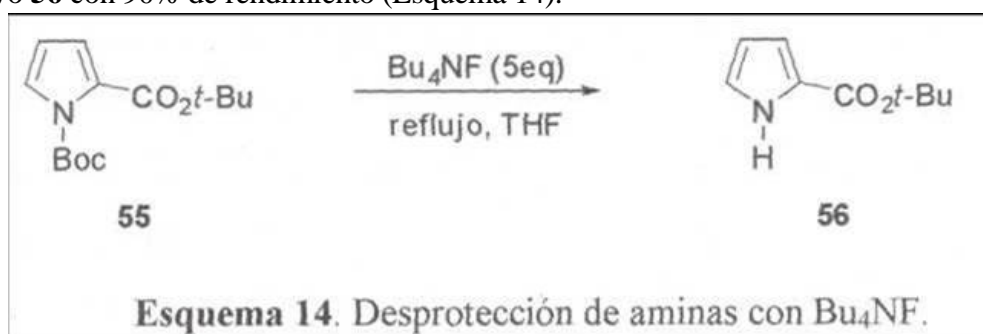
formación de un radical libre en el carbono del grupo carbonilo del carbamato, lo que conduce a la eliminación de un radical libre bencilo. La desprotección bajo estas condiciones se llevó cabo en aquellos átomos de nitrógeno cuyo par de electrones está menos disponible a la conjugación con el grupo carbonilo del carbamato. Tal es el caso de amidas o ciclos aromáticos de nitrógeno como el triazol, el pirrol, el imidazol y el pirazol, además del indol. Los compuestos que contienen átomos de nitrógeno protegidos cuyo par de electrones está más disponible a la conjugación con el grupo carbonilo del carbamato, como en el caso de prolina o la piperidina, no se desprotegen. De este modo, el indol *N*-CBz protegido **53** se trató con *n*-Bu₃SnH y cantidades catalíticas de AIBN en etilbenceno a reflujo para generar el indol desprotegido **54** en rendimiento cuantitativo (Esquema 13).



Esquema 13. Desprotección de aminas con *n*-Bu₃SnH.

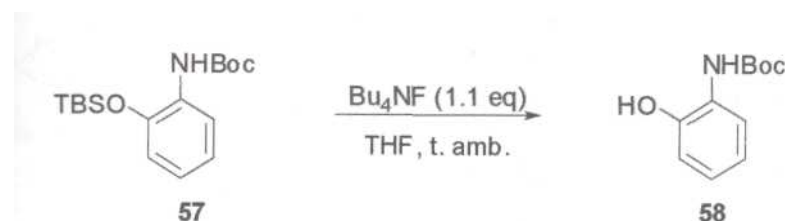
2.1.2.7 B114NF/THF como catalizador en la desprotección de aminas.

Routier y colaboradores¹³ desarrollaron un método para llevar cabo la desprotección de compuestos *N*-Boc protegidos con Bu₄NF/THF. Bajo estas condiciones de reacción se desprotegieron aminas alifáticas y aromáticas *N*-Boc protegidas. Los grupos funcionales ésteres, aldehídos y maleimidados no se vieron afectados. Como ejemplo, el pirrol *N*-Boc protegido **55** se trató con 5 equiv de BU₄NF en THF bajo reflujo y se obtuvo **56** con 90% de rendimiento (Esquema 14).



Esquema 14. Desprotección de aminas con Bu₄NF.

Modificando las condiciones de reacción se puede desproteger otros grupos funcionales y mantener intacto el carbamato *N*-Boc, así cuando la 2-*O*-*t*-butildimetilsilil-*N*-Boc-anilina **57** se trató con 1.1 equiv de Bu₄NF en THF a temperatura ambiente se obtuvo la 2-hidroxi-*N*-Boc anilina **58** con 91% de rendimiento (Esquema 15).



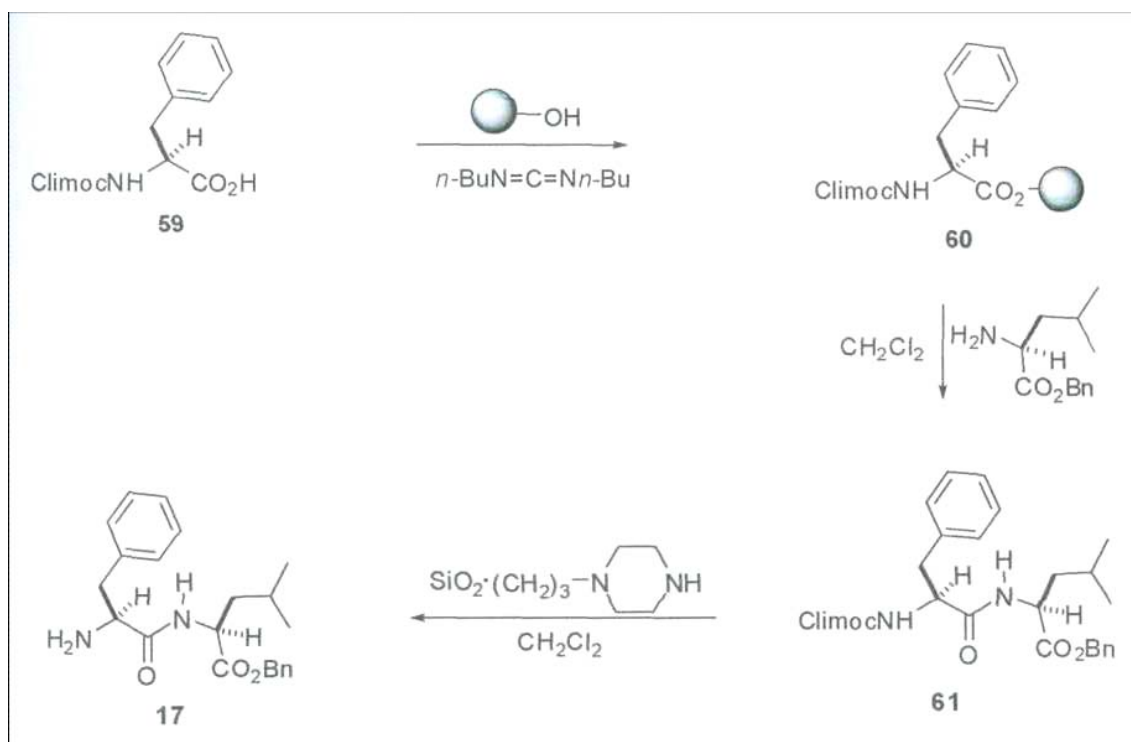
Esquema 15. Desprotección selectiva con BU₄NF.

2.1.3 Remoción de carbamatos mediante aminas en la síntesis de péptidos.

En la síntesis de péptidos es importante mantener protegido un grupo amino de un aminoácido para evitar su autocondensación en las condiciones de reacción donde se está llevando a cabo la transformación. Cuando se lleva a cabo la formación de un enlace peptídico entre dos aminoácidos (que pueden ser iguales o diferentes) es necesario que cada uno conserve un grupo funcional protegido (aquellos no involucrados en la formación del nuevo enlace). En la síntesis de péptidos en fase sólida, una vez formado el nuevo enlace peptídico, el grupo amino protegido del péptido se desprotege de modo que pueda reaccionar con un nuevo aminoácido cuyo grupo amino se encuentra protegido. Este procedimiento aplicado en repetidas ocasiones permite la síntesis de polipéptidos. Se han desarrollado metodologías en condiciones básicas para llevar a cabo la desprotección de grupos amino en aminoácidos y péptidos, en las cuales se usa amoniacos o aminas simples como NH₂CH₂OH, Et₂NH, Et₃N, (*i*-Pr)₂NH, DBN, DBU o piperidina.¹⁶

Carpino¹⁶ describió un método para llevar a cabo la desprotección del grupo 2-cloro-1-indenilmetiloxycarbonilo (Climoc) de aminoácidos, procedimiento útil en la síntesis de péptidos. Así, cuando la L-fenilalanina IV-Climoc protegida **59** se trató con un polímero fenólico se obtuvo **60**, que al condensarse con el aminoéster de la L-leucina dio como resultado el dipéptido **61**. Al desproteger la función amino con el reactivo sílica-

piperazina (fragmento de fenilalanina se obtuvo el dipéptido **17** (Esquema 16). Esta estrategia de fonación del enlace peptídico se utilizó para formar polipéptidos.



Esquema 16. Remoción de carbamatos en la síntesis de péptidos.

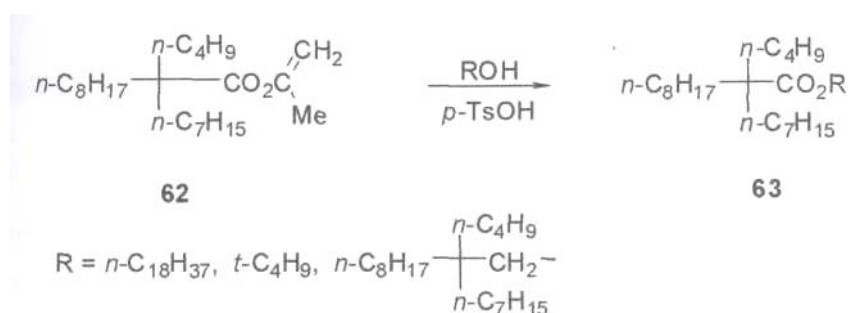
Es muy importante que el método de desprotección se lleve a cabo en condiciones suaves para que no se provoque transformación alguna al producto una vez regenerado, es aquí donde nuestro trabajo toma relevancia, ya que las condiciones de reacción que se encontraron son suaves y podrían ser utilizadas también en la síntesis de péptidos. Cabe resaltar que el trabajo de Carpino es el único donde se utiliza una amina como base orgánica para la desprotección de aminas protegidas con grupos carbamatos.

2.2 Transesterificación

La transesterificación es un proceso en el que un éster reacciona con un alcohol para dar lugar a un nuevo éster, proceso que también se conoce como alcoholísis. Para llevar a cabo la alcoholísis de esteres se han desarrollado una gran variedad de procedimientos catalizados por ácidos próticos y de Lewis, bases orgánicas e inorgánicas, enzimas y anticuerpos.^{20, 21, 29,37} Los grupos alcóxido comúnmente usados en la síntesis de esteres son los grupos metoxi, etoxi, *t*-butoxi, aliloxi y benciloxi,^{1, 29, 30, 38-40} y menos frecuentes los grupos *i*-propoxi⁴¹ y feniloxi.⁴² De la gran variedad de métodos de transesterificación se mencionan a continuación algunos de ellos.

2.2.1 Catálisis con ácidos de Brensted.

La transesterificación por catálisis acida se ha llevado a cabo empleando los ácidos sulfúrico, sulfónico, fosfórico, clorhídrico y *p*-toluensulfónico, entre otros.²⁰ De los cuales, uno de los ácidos más frecuentemente usados es el ácido *p*-toluensulfónico (TsOH). Así, cuando el éster isopropenílico **62**, impedido estéricamente, se trató con ácido *p*-toluensulfónico y diferentes alcoholes a 175°C se obtuvieron los esteres correspondientes **63** con rendimientos del 70 al 95% (Esquema 17).²⁰



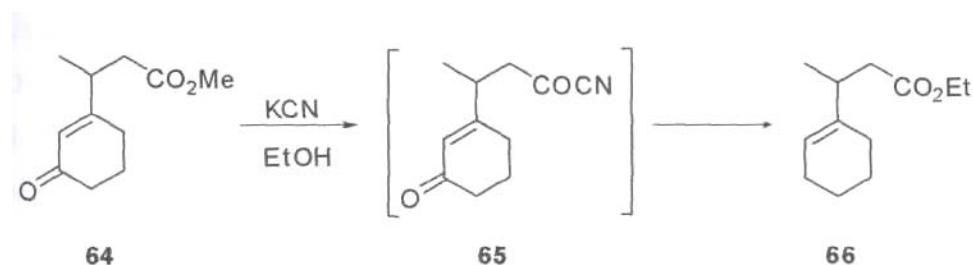
Esquema 17. Transesterificación con ácido *p*-toluensulfónico.

2.2.2 Catálisis básica.

Para llevar a cabo los procesos de transesterificación mediante catálisis básica se utiliza una gran variedad de alcóxidos, aunque los más utilizados son los de sodio y potasio. Además de alcóxidos también se han utilizado acetatos metálicos, óxidos y carbonatos.²⁰

2.2.2.1 KCN como promotor de la transesterificación.

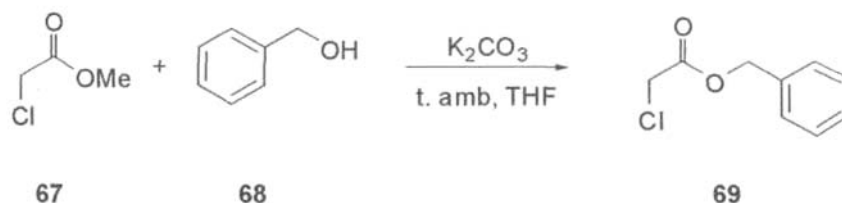
El cianuro de potasio ha sido útil en la transesterificación de compuestos sensibles a condiciones ácidas o básicas. Así, la reacción en solución etanólica del éster **64** con una cantidad equimolar de KCN a 25°C dio como resultado el éster de etilo **66** (Esquema 18).²⁰



Esquema 18. Transesterificación con KCN.

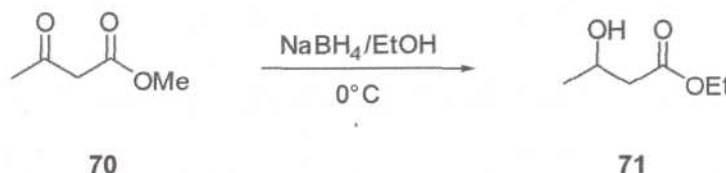
2.2.2.2 Transesterificación catalizada con K₂CO₃.

Synoradsky y colaboradores describen un método para llevar a cabo la transesterificación del α -cloroacetato de metilo (**67**) y el alcohol bencílico (**68**) utilizando K₂CO₃ como base.³⁰ La presencia de un sustituyente halógeno o un grupo alcóxido en posición alfa al grupo carbonilo del éster es necesaria ya que activa la reacción de transesterificación. Así, cuando el éster metílico **67** se trató con K₂CO₃ y alcohol bencílico en THF a temperatura ambiente se obtuvo **69** con 46% de rendimiento (Esquema 19). Es interesante que bajo estas condiciones de reacción no se haya observado el intercambio del átomo de halógeno en los α -cloroacetatos.

Esquema 19. Transesterificación con K₂CO₃.

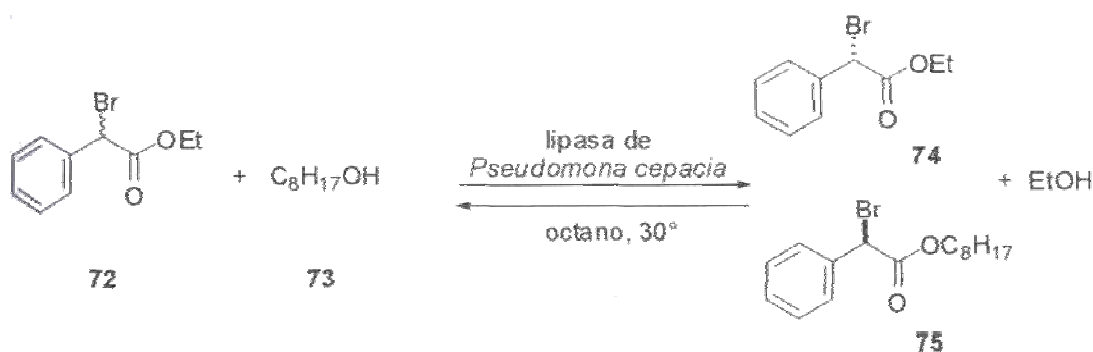
2.2.2.3 Transesterificación mediante NaBH₄.

Chadha y Padhi desarrollaron un método de transesterificación utilizando como catalizador al borohidruro de sodio (NaBH₄).³³ Los disolventes usados son metanol o etanol (5mL) principalmente. Así, la reducción del acetoacetato de etilo **70** con NaBH₄/EtOH resultó en la formación del 3-hidroxiacetato de etilo **71** con 65% de rendimiento, que se incrementa si se utiliza el triple de volumen de alcohol y tiempos de reacción más prolongados (Esquema 20).³³ Debido a la baja solubilidad del NaBH₄ en otros alcoholes, el campo de aplicación es reducido, sin embargo se obtuvieron los correspondientes ésteres *n*-propílico, *n*-butílico, alílico y propargílico.

Esquema 20. Transesterificación-reducción de **70** con NaBH₄.

2.2.3 Catálisis enzimática.

Las enzimas han mostrado ser de gran utilidad en la síntesis orgánica, sobre todo por su alta quimio y estereoselectividad. Las lipasas se han utilizado en la preparación de feromonas y antibióticos.²¹ La lipasa de *Pseudomona cepacia* se usó para llevar a cabo la transesterificación enantioselectiva de (R, S)-2-bromofenilacetato de etilo (**72**) obteniéndose 49% de conversión y 77% de exceso enantiomérico (Esquema 21).²¹



Esquema 21. Transesterificación enantioselectiva con lipasa de *Pseudomonas cepacia*.

La enantioselectividad en el tratamiento de sustratos relacionados está influenciada por el sitio activo de la enzima, así como por la estructura del propio sustrato. Por esta razón se modificó la estructura del sustrato y se usó la lipasa de diversas fuentes: *de.Rhizomucor miehei*, *Candida antarctica* y *Pseudomonas cepacia*, de las cuales la de *P. cepacia* mostró mayor eficiencia en la transesterificación con enantiopreferencia por el estereoisómero *R*. Sin embargo, con las otras dos lipasas y con algunos sustratos el exceso enantiomérico disminuyó sustancialmente.

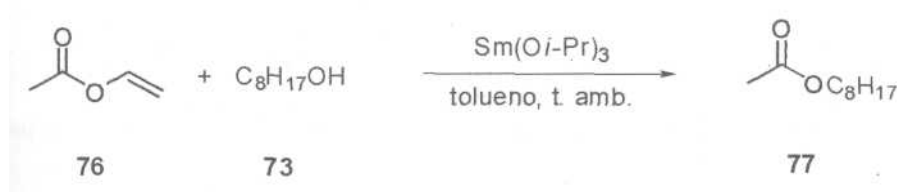
2.2.4 Acilación y/o transesterificación catalizada con ácidos de Lewis.

De los ácidos de Lewis utilizados en la transesterificación/acilación se encuentran una gran variedad de compuestos, entre los que destacan los de samario, estaño, indio e ytrio de los cuales se mencionan algunos ejemplos.

2.2.4.1 Transesterificación catalizada con Sm (O*i*-Pr)₃.

Los complejos de samario se han usado recientemente en aplicaciones catalíticas como la hidrobtoración,⁴³ hidroaminación⁴⁴ e hidrogenación de alquenos,⁴⁵ entre otras.⁴⁶ Entre los compuestos de Sm(II), el complejo Cp*₂Sm(THF)₂ ha sido descrito como catalizador en la transesterificación de esteres de enol.²⁹ A manera de ejemplo, el acetato de

vinilo 76 reacciona con alcohol octílico y el complejo $\text{Sm}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ a temperatura ambiente para dar el correspondiente éster octílico 77 con rendimiento del 99% (Esquema 22).



Esquema 22. Transesterificación catalizada con $\text{Sm}(\text{O}i\text{-Pr})_3$.

2.2.4.2 Transesterificación catalizada con complejos de estaño.

El distanoxano 78 ha sido usado en cantidades catalíticas para promover la transesterificación de esteres de enol con alcoholes primarios.

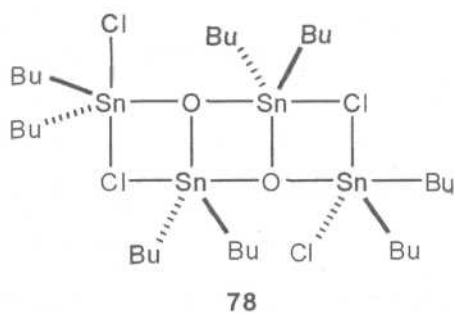
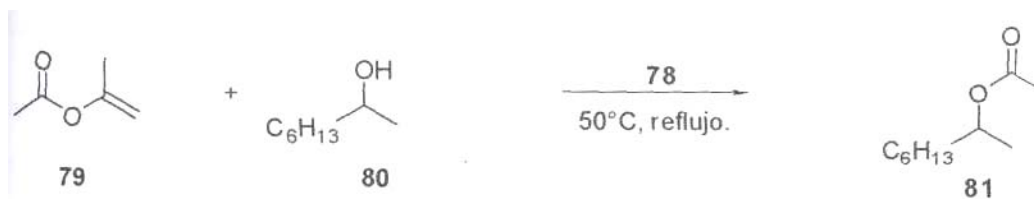


Figura 6. Estructura del distanoxano 78.

Este proceso se lleva a cabo bajo condiciones suaves y prácticamente neutras, hecho que hace a este método conveniente para sustratos sensibles a ácidos de Lewis. Cuando el éster alquénico 79 se trató con el distanoxano 78 y el alcohol secundario 80 bajo reflujo se obtuvo el éster alifático 81 con 98% de rendimiento (Esquema 23).²⁹

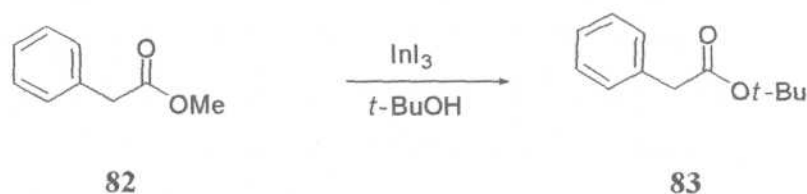


Esquema 23. Transesterificación catalizada con el complejo de estaño **78**.

Bajo las condiciones de reacción de este procedimiento los alquenal esteres se transesterifican de manera eficiente principalmente con alcoholes primarios. En algunos casos la transesterificación con alcoholes secundarios requirió de temperaturas de reacción más altas y mayor cantidad de catalizador, mientras que con fenol y ciclohexanol no hubo reacción.

2.2.4.3 Transesterificación catalizada con InI_3 .

Los halogenuros de indio han sido utilizados exitosamente como catalizadores en el proceso de transesterificación. Una variedad de alcoholes, especialmente terciarios, que son menos reactivos, se acilan con esteres con el uso InI_3 . Esto representa una gran ventaja ya que la mayoría de los métodos de transesterificación favorecen el proceso en sentido inverso (es decir, los alcoholes primarios reaccionan más favorablemente).²⁹ El InI_3 no es lo suficientemente activo y las conversiones completas se obtienen solo cuando se emplea dicho compuesto en cantidades estequiométricas.²⁹ Así, cuando se trató al fenilacetato de metilo **82** con InI_3 en *t*-BuOH se obtuvo el fenilacetato de *t*-butilo **83** (Esquema 24).

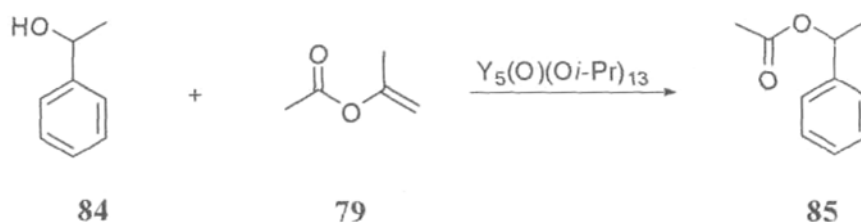


Esquema 24. Transesterificación catalizada con InI_3

2.2.4.4 Transesterificación catalizada con alcóxidos de ytrio.

El uso de $Y_5(O)(Oi-Pr)_{13}$ como catalizador en reacciones de transesterificación ya ha sido descrito por RajanBabu.²⁹ La acidez de este catalizador no interfiere con la presencia de dobles enlaces o epóxidos, además es selectivo al reaccionar preferentemente con alcoholes primarios sobre secundarios.

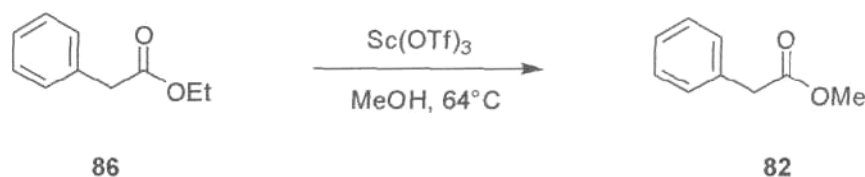
Aunque muy frecuentemente los alcoholes primarios se pueden acilar usando acetatos de isopropenilo o vinilo, en el caso de la acilación de alcoholes secundarios el acetato de isopropenilo (**79**) es el reactivo de elección. Así, cuando **84** se trató con **79** en presencia del complejo de $Y_5(O)(Oi-Pr)_{13}$ se llevó a cabo la transesterificación y se obtuvo el acetato **85** con 99% de rendimiento (Esquema 25).



Esquema 25. Transesterificación catalizada con el complejo $Y_5(O)(Oi-Pr)_{13}$.

2.2.4.5 Transesterificación catalizada con Sc (OTf)₃.

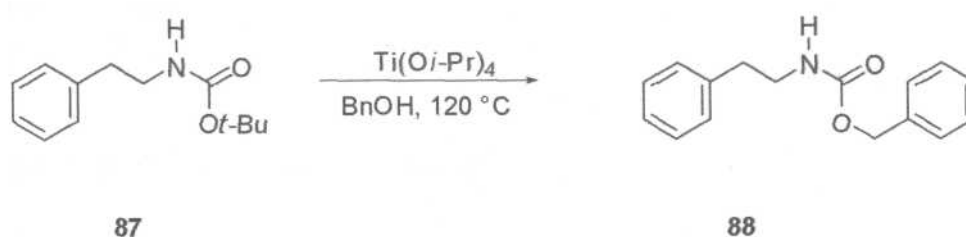
Schneider³² y colaboradores desarrollaron un método para llevar a cabo reacciones de transesterificación con $Sc(OTf)_3$. Bajo estas condiciones de reacción los átomos de halógeno y grupos funcionales ciano, hidroxilo y fosfonilo permanecieron sin alteración, además de que los ésteres conjugados y aromáticos requirieron tiempos de reacción menores. Algunas limitantes del método incluyen que los grupos acetales no resisten las condiciones ácidas del medio y los ésteres de *t*-butilo no se obtienen. De este modo, cuando el éster de etilo **86** se trató con $Sc(OTf)_3$ en MeOH a reflujo se aisló el éster metílico **82** con 91% de rendimiento, utilizando el catalizador $Sc(OTf)_3$ en 10%. Cuando la cantidad de catalizador se redujo al 1%, el tiempo de reacción aumentó considerablemente y el producto se obtuvo en 95% de rendimiento (Esquema 26).³²



Esquema 26. Transesterificación catalizada con Sc (OTf)₃.

2.2.4.6 Transesterificación catalizada con Ti (Oi-Pr)₄.

Shapiro y Marzi³¹ desarrollaron un método de transesterificación de carbamatos primarios con Ti (Oi-Pr)₄, con el que se obtuvieron otros grupos protectores como benciloxicarbonilo (Cbz), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) y aliloxicarbonilo (Aloc). En algunos casos se usó como disolvente tolueno en lugar del propio alcohol, obteniéndose buenos rendimientos. Así, después de que la 2-feniletilamina *N*-Boc protegida **87** se trató con un equiv de Ti (Oi-Pr)₄ en alcohol bencílico a 120°C se aisló la 2-feniletilamina *N*-Cbz protegida **88** en 82% de rendimiento (Esquema 27).

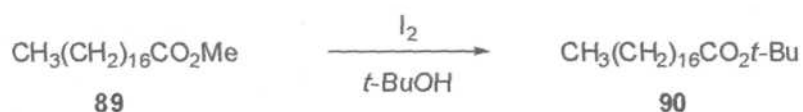


Esquema 27. Transesterificación catalizada con Ti (Oi-Pr)₄.

Para obtener tiempos de conversión aceptables es necesario incrementar la cantidad de Ti (Oi-Pr)₄ dado que si se utilizan cantidades catalíticas la reacción no procede.

2.2.5 Transesterificación catalizada con I₂.

Kaimal y colaboradores desarrollaron un método de transesterificación en donde utilizan yodo como catalizador." Con este método se llevó a cabo la transesterificación de esteres de metilo o isopropilo con una variedad de alcoholes como MeOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH y *n*-BuOH. Así, cuando el octadecanoato de metilo **89** se trató con yodo y *n*-BuOH bajo reflujo, se obtuvo el éster *t*-butílico **90** con 45% de rendimiento (Esquema 28).

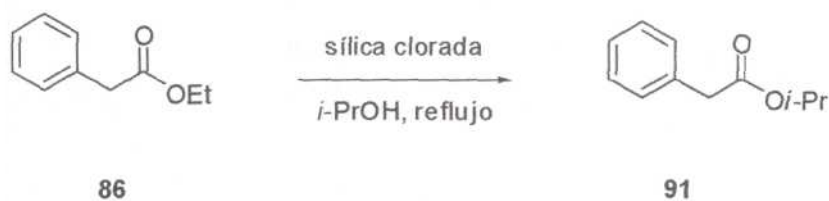


Esquema 28. Transesterificación catalizada con I₂.

Con esta metodología se obtuvo biodiesel al tratar a los aceites de cacahuete y coco con MeOH en presencia de I₂ para obtener los productos de transesterificación (esteres de cadena larga derivados de ácidos grasos) en 94% y 92% de rendimiento, a partir de cada aceite respectivamente.

2.2.6 Transesterificación catalizada con sílica clorada.

Das y colaboradores llevaron a cabo reacciones de transesterificación de manera efectiva utilizando sílica clorada como catalizador.³⁴ Este catalizador (que se forma por el tratamiento de sílica gel con cloruro de tionilo) fue útil en la transesterificación de sustratos aromáticos y alifáticos con alcoholes primarios, secundarios y terciarios. De esta manera cuando se trató el fenilacetato de etilo **86** con *z*-PrOH en presencia de sílica clorada se obtuvo el éster isopropílico **91** con 90% de rendimiento (Esquema 29).³⁴



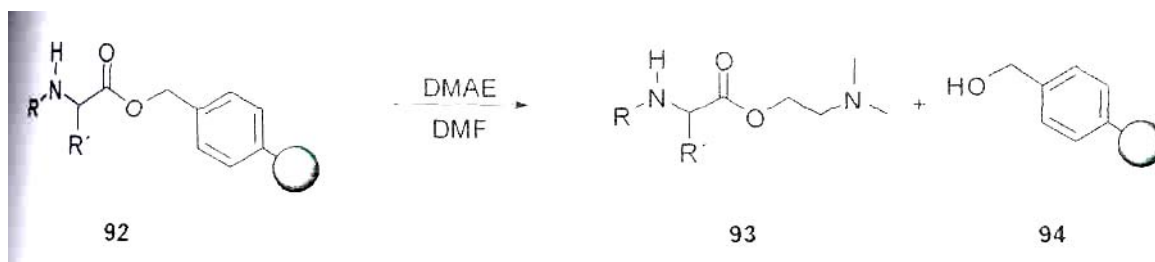
Esquema 29. Transesterificación catalizada con sílica clorada.

Una vez que la reacción ha terminado el catalizador se puede recuperar por filtración, sin embargo cuando se vuelve a utilizar en otro proceso de transesterificación los rendimientos disminuyen considerablemente.

2.2.7 Transesterificación catalizada con aminas.

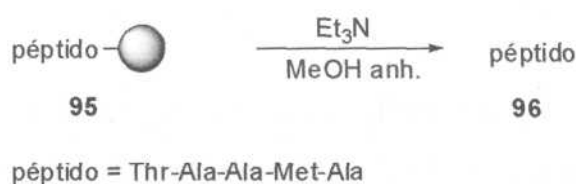
Las aminas son compuestos que han sido utilizados ampliamente en la síntesis orgánica.^{17, 18} El impedimento estérico y la basicidad son características de las aminas que se explotan en las reacciones de transesterificación. Dichas características tienen una relación directa con la naturaleza primaria, secundaria o terciaria de las aminas. Dentro de la variedad de aminas que se han utilizado para catalizar reacciones de transesterificación se mencionan a continuación algunos ejemplos.

El 2-(dimetilamino)etanol (DMAE) ha sido usado para llevar a cabo la transesterificación de péptidos.⁴⁷ Esta reacción es autocatalizada debido a que el grupo funcional alcohol y el grupo funcional amino, reactante y catalizador respectivamente, forman parte del mismo compuesto. Una vez que se culmina la síntesis en fase sólida del péptido **92**, éste es liberado del soporte al que se encuentra unido a través de una reacción de transesterificación con 2-(dimetilamino) etanol DMAE, obteniéndose el éster **93** con 56% de rendimiento (Esquema 30).



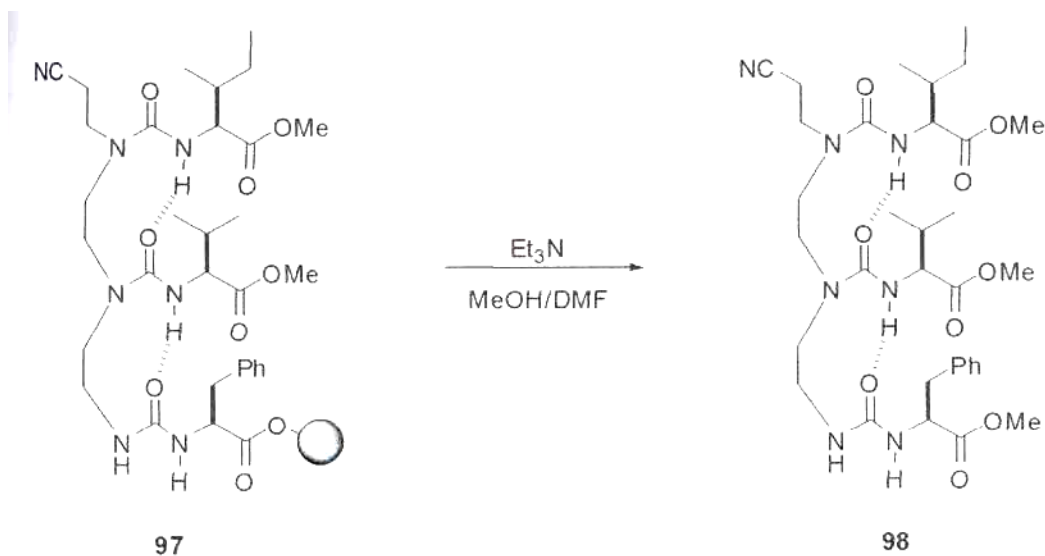
Esquema 30. Transesterificación de péptidos catalizada con DMAE.

De manera similar Nagaraj⁴⁸ y colaboradores describieron la liberación de péptidos de una resina de poliestireno llevando a cabo una reacción de transesterificación catalizada con $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$. Así, el péptido-resina **95** se trató con metanol anhidro y Et_3N liberándose el pentapéptido **96** formado por tres moléculas de alanina, una de metionina y una de treonina con 56% de rendimiento (Esquema 31).



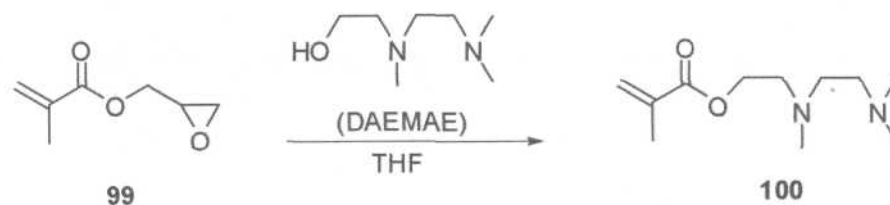
Esquema 31. Transesterificación de péptidos catalizada con Et_3N .

Además, se ha descrito la síntesis en fase sólida de hojas P-artificiales (las hojas p son arreglos espaciales frecuentes de una cadena de aminoácidos dentro de una proteína), en donde para liberar el producto de la resina se lleva a cabo una transesterificación con $\text{Net}_3/\text{MeOH}/\text{DMF}$.⁴⁹ Así, cuando la triurea **97** se trató con $\text{Net}_3/\text{MeOH}/\text{DMF}$ y calentamiento suave, se obtuvo **98** con rendimiento superior al 52% (Esquema 32).



Esquema 32. Transesterificación catalizada con Et_3N , utilizada en la síntesis de hojas p-artificiales.

El 2{[2(dimetilamino) etil] metilamino} etanol (DAEMAE) ha sido usado en la transesterificación del glicidilmetacrilato **99** como se muestra en el esquema 33 obteniéndose **100** con rendimiento del 62%.⁵⁰



Esquema 33. Transesterificación con DAEMAE.

Aminas más complejas como la benzoilquinina o el sistema de tiourea-amina han sido utilizados en la preparación de α -aminoácidos⁵¹ y para la transesterificación de láctidos.⁵² Lectka y colaboradores⁵¹ describieron el uso de la benzoilquinina **101** (Figura 7) como catalizador de las reacciones de transesterificación en la preparación de p-aminoácidos.

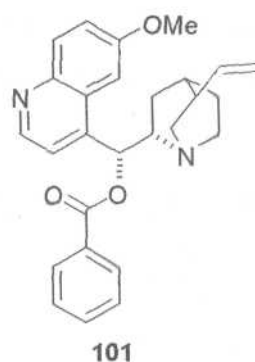
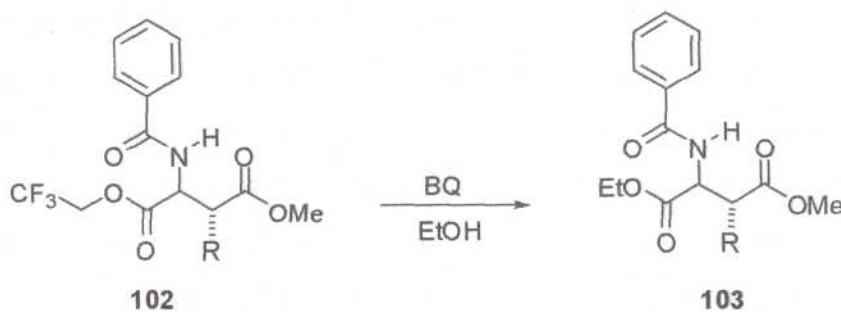


Figura 7. Estructura de la benzoilquinina (BQ, **101**).

Así, cuando **102** se trató con BQ en EtOH se obtuvo el β -aminoácido **103** con 62% de rendimiento (Esquema 34).



Esquema 34. Transesterificación catalizada con benzoilquinina (BQ, **101**).

El sistema tiourea-amina **104**, cuya estructura se encuentra representada en la figura 8, fue descrito y utilizado por Waymouth y colaboradores⁵² en la transesterificación del láctido **105**

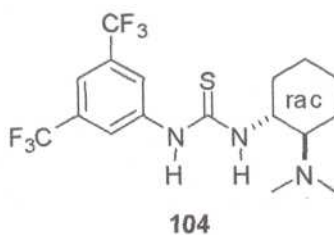
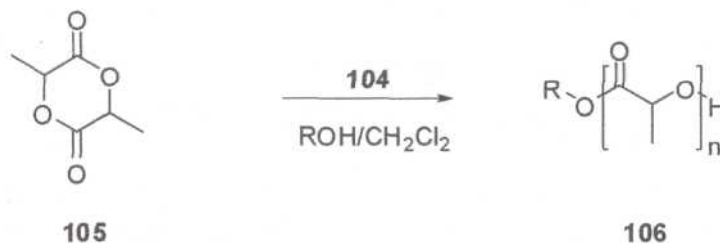


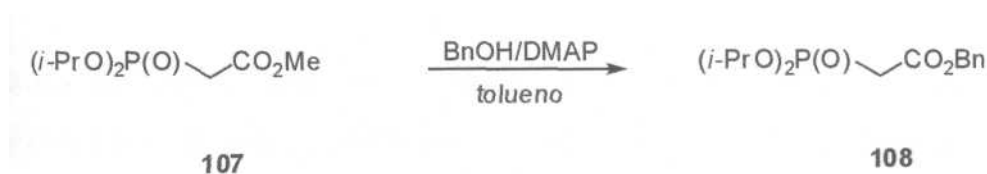
Figura 8. Estructura del sistema tiourea-amina **104**.

Así, cuando el láctido (**105**) se trató con el sistema tiourea-amina **104** y con varios alcoholes se obtuvo el producto polimérico **106** con rendimiento superior al 95% (Esquema 35).



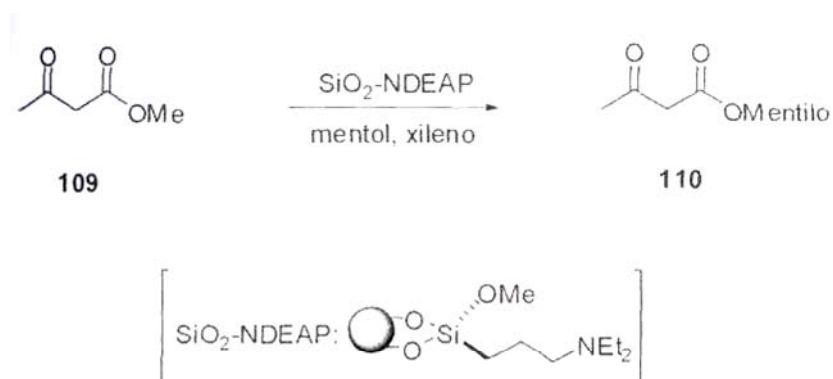
Esquema 35. Transesterificación del láctido **105** catalizada con **104**.

La 4-(dimetilamino) piridina DMAP se ha usado para catalizar transesterificaciones, además de una gran variedad de reacciones.²⁰ En particular la DMAP se ha empleado en la transesterificación de fosfonoacetatos. El alcohol respectivo, DMAP y el fosfonoacetato **107** se calentaron bajo reflujo de tolueno para obtener el fosfonoacetato **108** (difícil de obtener por otro método) con rendimiento del 86% (Esquema 36).²⁰ Cuando el grupo *i*-propilo fue sustituido por metilo, la reacción procedió con un rendimiento menor (48%), presumiblemente por que el intercambio del éster de un fosfonato compite con la transesterificación deseada.



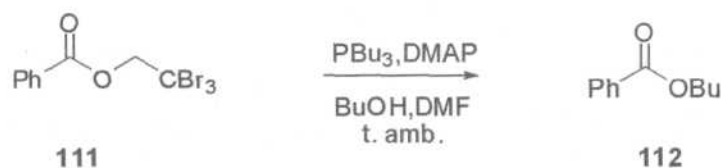
Esquema 36. Transesterificación de fosfonoacetatos catalizada con DMAP.

La sílica gel *N,N*-dietilaminopropilada (SÍO₂-NDEAP)⁵³ y la 4-(*N,N*-dimetilamino) piridina (DMAP)^{1, 20} han sido usadas para la transesterificación de (3-cetoésteres. Así, cuando el P-cetoéster **109** se trató con mentol y sílica gel IV, IV-dietilaminopropilada en xileno se obtuvo el P-cetoéster **110** con rendimiento del 99% (Esquema 37).



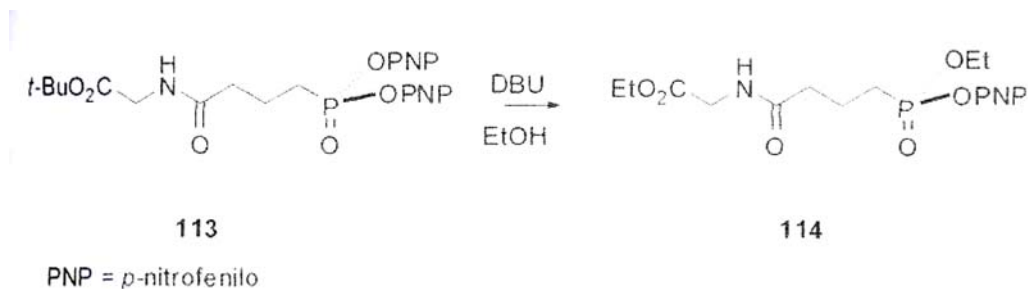
Esquema 37. Transesterificación de β -cetoésteres catalizada con sílica gel N,N -dietilaminopropilada (SiO₂-NDEAP).

La DMAP ha sido usada además en la transesterificación de trihaloetilésteres descrita por Burke y colaboradores.³⁴ Así, cuando el benzoato de tribromoetilo **111** se trató con tributilfosfina, DMAP, butanol y DMF a temperatura ambiente se obtuvo el benzoato de butilo **112** con rendimiento de 77% (Esquema 38).



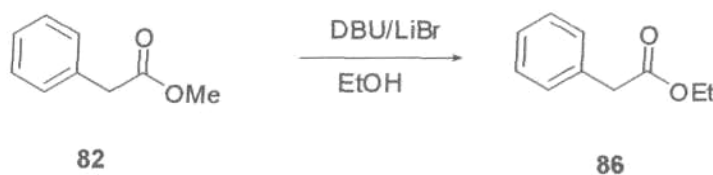
Esquema 38. Transesterificación de trihaloetilésteres catalizada con DMAP.

El 1, 8-diazabicyclo [5.4.0] undeceno (DBU) se ha usado como catalizador en la transesterificación de *p*-nitrofenilfosfonatos de acuerdo con lo descrito por Green y colaboradores,³⁵ transformación que se ejemplifica en el esquema **39** para **113** que se trató con DBU y EtOH para obtener **114** con rendimiento de 69%.



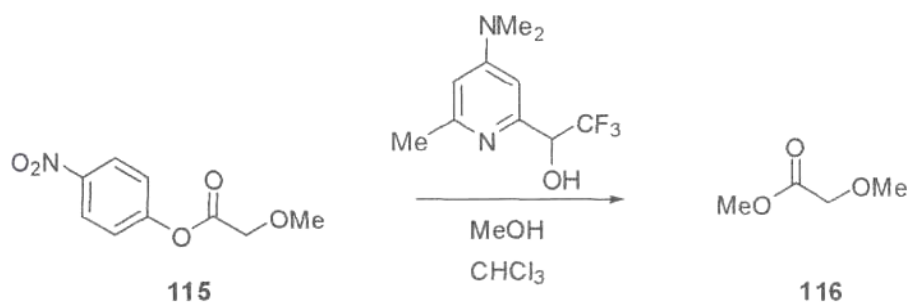
Esquema 39. Transesterificación de **113** catalizada con DBU.

El DBU también ha sido usado junto con LiBr⁵⁶ en la transesterificación de esteres simples y péptidos (sin LiBr la reacción no se lleva a cabo). Así, cuando el fenilacetato de metilo **82** se trató con DBU/LiBr en presencia de EtOH se obtuvo el correspondiente fenilacetato de etilo **86** con 90% de rendimiento (Esquema 40).



Esquema 40. Transesterificación de **82** catalizada con DBU/LiBr.

Los aminoalcoholes (cuyo intermediario forma un hemiacetal o hemicetal) han sido usados para la transesterificación de *p*-nitrofenilésteres de acuerdo al procedimiento descrito por Sammakia.⁵⁷ Así, cuando el éster **115** se trató con un aminoalcohol derivado de la DMAP en MeOH se obtuvo **116** (Esquema 41).



Esquema 41. Transesterificación de **115** catalizada con derivados de DMAP

Como se puede observar, diversas aminas se han usado como catalizadores para llevar a cabo reacciones de transesterificación, sin embargo la principal desventaja de la mayoría de estos métodos es su limitada aplicación.

2.2.8 El biodiesel y su obtención mediante la reacción de transesterificación.

El Protocolo de Kioto establece que los países desarrollados deben reducir sus emisiones de gases causantes del efecto invernadero en un 5.2% para el año 2012 respecto a las emisiones del año 1990. Debido a que uno de los gases causantes del efecto invernadero es el CO₂, entonces la reducción en la emisión de CO₂ y los altos precios de los combustibles fósiles son algunas de las razones por las que se buscan fuentes renovables de combustibles. El biodiesel se está convirtiendo en una alternativa importante como combustible en países como Brasil y Estados Unidos, situación que alcanzará al resto de los países por la disminución continua de las reservas internacionales de crudo del mundo. El material de partida en la obtención de biodiesel corresponde a aceites de origen vegetal que contienen triglicéridos. Estos triglicéridos (que son ésteres de ácidos grasos con el glicerol) reaccionan en presencia de un catalizador y con un alcohol que generalmente es metanol, (transesterificación) para producir glicerol y los ésteres metílicos correspondientes, que una vez aislados constituyen el biodiesel. En el año 2007 y principios del 2008 se describieron métodos para obtener biodiesel con una variedad de condiciones y catalizadores. Algunos de los catalizadores utilizados se mencionan a continuación:

- *N,N*-dimetiltrimetilendiamina, 4-metilpiperidina, Et₂NH y tetrametildiaminotetra- etano en MeOH.⁵⁸
- Metanol supercrítico.⁵⁹
- CaO/MgO/MeOH.⁶⁰
- H₂SO₄/MeOH.⁶¹
- SnCl₂ · 2H₂O, Sn(C₈H₁₅O₂)₂, (C₄H₉)₂SnO, o (C₄H₉)Sn(C₁₂H₂₃O₂)₂/MeOH.⁶²
- KF/γ-Al₂O₃/MeOH.⁶³
- KOH/MeOH/ultrasonido.⁶⁴

Los métodos mencionados anteriormente involucran condiciones de reacción y catalizadores que en la actualidad la industria difícilmente los llevaría a la práctica. Es importante indicar que el método de transesterificación desarrollado en el presente trabajo cuenta con condiciones de reacción suaves y además es económico, pudiéndose aplicar en la síntesis de biodiesel.

En éste sentido el método de transesterificación desarrollado durante este trabajo cobra importancia ya que implica condiciones de reacción suaves, la *t*-BuNH₂ es comercial, el desarrollo experimental es sencillo y fácil de llevar a cabo, el catalizador se puede recuperar y los rendimientos son de buenos a excelentes.

3 JUSTIFICACIÓN

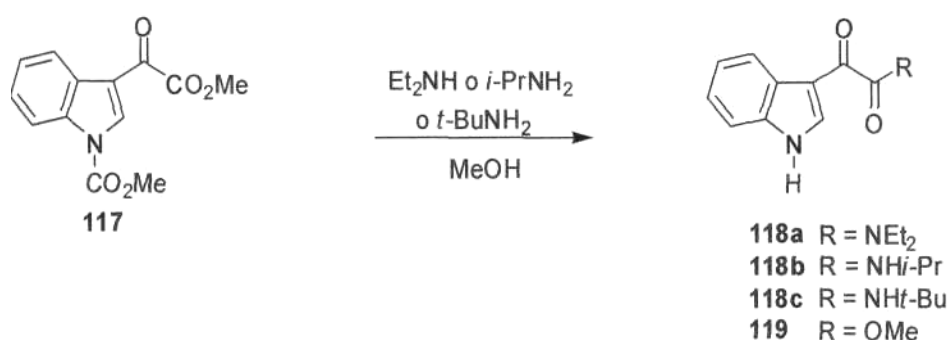
Los grupos protectores juegan un papel central en la síntesis orgánica moderna. La transesterificación y la remoción de grupos protectores de aminas, particularmente de grupos *N*-alcoxicarbonilos (carbamatos) se han convertido en procesos frecuentemente utilizados en la síntesis de moléculas polifuncionales, síntesis de aminoácidos, síntesis de péptidos y síntesis total de productos naturales. Aun cuando se han descrito una gran variedad de métodos para la remoción de grupos funcionales carbamato y para la transesterificación de ésteres, su utilización es limitada ya que la mayoría de éstos son para sustratos específicos, implican reactivos costosos y las condiciones de reacción son complicadas o los catalizadores utilizados son tóxicos. Debido a esto, es importante el desarrollo de nuevos métodos de transesterificación y de remoción de grupos carbamato que se lleven a cabo en condiciones de reacción suaves y que además sean económicos y eficientes

4 OBJETIVO

Desarrollar una metodología eficiente y de fácil desarrollo experimental para llevar a cabo la metanólisis de grupos carbamato y la transesterificación de esteres usando el sistema *t*-BuNH₂/MeOH.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el interés por obtener intermediarios útiles en la síntesis de compuestos con potencial actividad biológica se llevó a cabo la síntesis de las glioxilamidas **118a-c** según el esquema 42.



Esquema 42. Síntesis de indolilglioxilamidas.

El glioxiléster **117** se hizo reaccionar con diferentes aminas como Et₂NH, *i*-PrNH₂ y *t*-BuNH₂ (Esquema 42). Esta reacción condujo a resultados interesantes. El tratamiento de **117** con NHEt₂ dio como resultado la formación de la correspondiente glioxilamida **118a** desprotegida en el átomo de nitrógeno indólico con rendimiento del 45%. Cuando **117** se trató con *i*-PrNH₂, se obtuvo la amida **118b** *N*-indolildesprotegida y además el glioxiléster desprotegido en el átomo de nitrógeno indólico **119** con rendimientos del 51% y 30% respectivamente. Mas aún, cuando **117** se trató con *i*-BuNH₂ no se obtuvo la amida esperada **118c** sino únicamente se obtuvo el glioxilato *N*-indolildesprotegido **119** con 99% de rendimiento.

Los espectros de RMN de ¹H de **118a**, **118b** y **119** se muestran en el apéndice (Figuras 12-15). Para el caso de **118a** el espectro en la región aromática es de primer orden y para el caso de **118b** es de orden superior. Se sabe que los compuestos **118d**, **e** presentan espectros de orden superior en la región aromática, sin embargo los compuestos **118f**, **g** presentan espectros de primer orden.⁶⁵ Esto es indicativo de que el impedimento

estérico del grupo alquilo en el átomo de nitrógeno de las glioxilamidas **118** pudiera modificar la apariencia de sus espectros. De esta manera se demostró que los resultados espectroscópicos están acorde con aquellos reportados previamente.⁶⁵

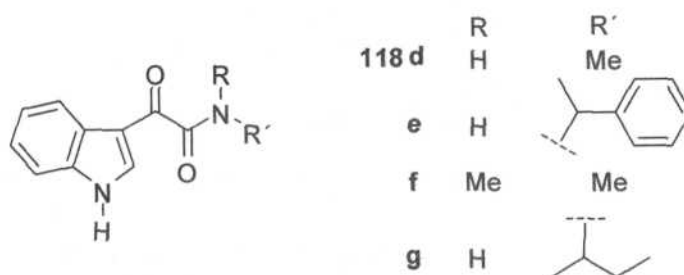


Figura 9. Indolilglioxilamidas

Los resultados de reactividad de **117** permitieron concluir que las aminas primarias impedidas estéricamente, como es el caso de la *t*-BuNH₂, son capaces de reaccionar con los grupos carbamato liberando a los grupos amino, dejando intacta la función glioxiléster. Con estas observaciones, se decidió llevar a cabo la síntesis de diferentes compuestos conteniendo grupos carbamato con el fin de establecer una metodología que permitiera la remoción de dichos grupos. Los compuestos sintetizados incluyeron derivados de Índoles **31**, **120a-i**, anilinas **121a-f**, indolinas **122a-e**, bencilamina **123** y pirrolidinas **124** y **125** (Figura 10). Todos los compuestos se sintetizaron de acuerdo a metodologías establecidas.⁶⁵⁻⁷³

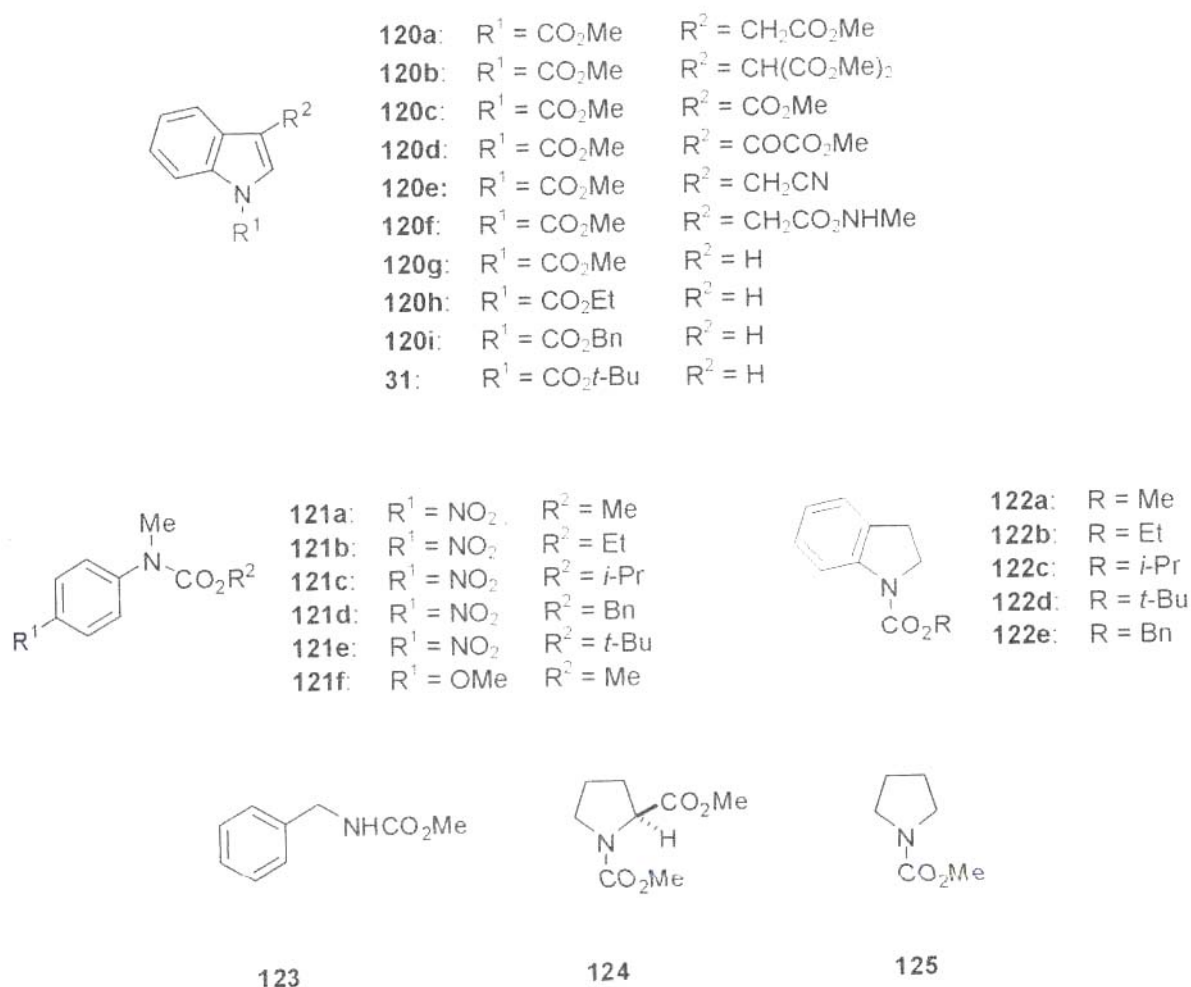


Figura 10. Compuestos sintetizados *N* protegidos.

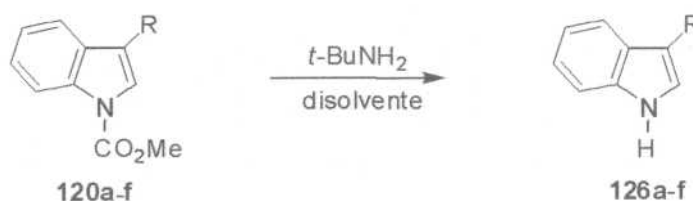
5.1 Desprotección de grupos amino utilizando *t*-BuNH₂.

Las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la desprotección de carbamatos se establecieron al tratar al derivado indólico **120a** con *t*-BuNH₂/MeOH bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 1).

El tratamiento de **120a** con 10 equiv de *t*-BuNH₂ en MeOH a temperatura ambiente durante 28 días resultó en la desprotección selectiva del grupo amino para obtener **126a** en rendimiento cuantitativo. Bajo estas condiciones de reacción no se afectó la función éster. Cantidades equimolares de *t*-BuNH₂ condujeron solo a trazas de **126a**, con lo que se demostró que es importante mantener un exceso de la *t*-BuNH₂ para que la

reacción se lleve a cabo de manera rápida. También se llevó a cabo un experimento control que consistió en disolver y calentar a **120a** en MeOH bajo reflujo sin la amina, y no se observó la formación de **126a**. Estos resultados indicaron que la *t*-BuNH₂ es esencial para la desprotección y que además el número de equiv de la misma influye en la velocidad de reacción.

Tabla 1. Desprotección de derivados indólicos con *t*-BuNH₂ /MeOH.



Entrada ^a	Compuesto	Equiv de <i>t</i> -BuNH ₂	Tiempo	Disolvente	Producto	Rend (%)
1	120a : R = CH ₂ CO ₂ Me	10	28 días	MeOH	126a	cuant
2	120a	10	58 h	MeOH	126a	cuant
3	120a	30	4 h	MeOH	126a	99
4	120a	30	24 h	DMF	126a	90
5	120a	30	24 h	tolueno	---	---
6	120a	30	24 h	THF	---	---
7	120a	30	24 h	CHCl ₃	---	---
8	120a	30	24 h	CH ₂ Cl ₂	---	---
9	120a	30	24 h	MeCN	---	---
10	120b : R = CH(CO ₂ Me) ₂	30	2 h	MeOH	126b	cuant
11	120c : R = CO ₂ Me	30	0.5 h	MeOH	126c	cuant
12	120d : R = COCO ₂ Me	30	4 h	MeOH	126d	99
13	120e : R = CH ₂ CN	30	0.5 h	MeOH	126e	cuant
14	120f : R = CH ₂ CONHMe	30	1.5 h	MeOH	126f	cuant

^aLas reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo, excepto para la entrada 1 que se llevó a cabo a temperatura ambiente.

Cuando **120a** se trató con 10 equiv de *t*-BuNH₂ en MeOH bajo reflujo, la reacción se completo después de 58 h (Entrada 2). Se llevaron a cabo varios experimentos más aumentando el número de equiv de la amina, encontrándose que las condiciones óptimas para la desprotección se logran cuando se usan 30 equiv de *t*-BuNH₂. Así, se observó que la conversión de **120a** en **126a** ocurrió fácilmente en 4 h con 99% de rendimiento (Entrada 3). La reacción de desprotección también se llevó a cabo con otros disolventes tales como DMF, tolueno, THF, CHCl₃, CH₂Cl₂ y MeCN, sin embargo la desprotección falló en la mayoría de los casos, excepto para la DMF, con la que **126a** se obtuvo con 90% de rendimiento pero después de 24 h de reacción (Entrada 4). Estos experimentos demostraron que el uso de MeOH es indispensable para llevar a cabo la reacción de desprotección.

Habiendo establecido las condiciones de reacción óptimas para la remoción del grupo carbamato del indol **120a**, se decidió llevar a cabo la desprotección de los derivados indólicos **120b-f** conteniendo grupos funcionales como esterés, cetona, ciano y amida (Entradas 1 y 10-14) los cuales pueden ser sensibles a bases orgánicas.

De los grupos carbonilo presentes en los compuestos **120a-d,f**, sólo el grupo carbamato reaccionó dando como resultado la desprotección en el átomo de nitrógeno de cada uno de los derivados indólicos **126a-d, f** en excelentes rendimientos, lo mismo se observó en la transformación de **120e** en **126e**, conteniendo un grupo ciano (Entradas 10-14). Es importante resaltar que en ningún caso se obtuvo algún derivado de la *t*-BuNH₂, como amidas o iminas. La estructura de rayos X del compuesto **126b** (Figura 11) muestra el enlace N-H indólico, lo que evidencia la desprotección del átomo de nitrógeno de **120b** quedando intacto el grupo malonato de metilo. Los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C de **126b** están en el apéndice (Figuras 18 y 19).

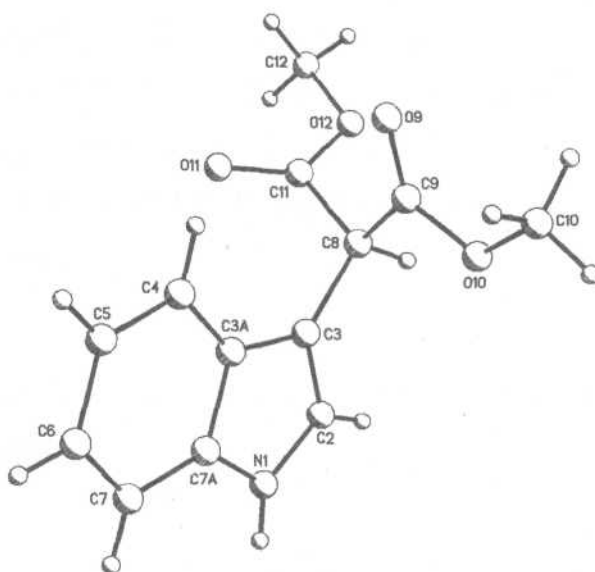


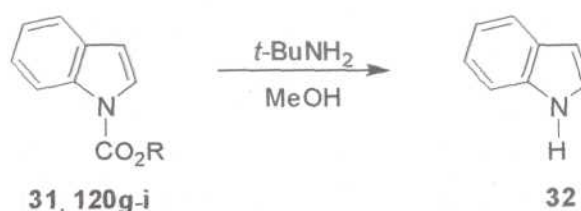
Figura 11. Estructura de rayos X de **126b**.

Cabe señalar que tan pronto como el análisis de la cromatografía en capa fina mostró la desaparición de los materiales de partida **120a-f**, la mezcla *t*-BuNH₂ -MeOH se eliminó del crudo de reacción por evaporación al vacío o por destilación fraccionada para recuperar la *t*-BuNH₂. El procedimiento dio como resultado los compuestos desprotegidos **126a-f** en excelentes rendimientos y con alta pureza. Es importante mencionar que no se requirió de separación cromatográfica ni de algún tipo de extracción para la obtención de los compuestos desprotegidos **126a-f**.

El alcance de esta metodología se exploró desprotegiendo también los derivados indólicos **31** y **120g-i** protegidos con diferentes alquilcarbamatos. Así, cuando estos compuestos se trataron con *t*-BuNH₂ /MeOH bajo reflujo se obtuvo el indol libre (**32**) en excelentes rendimientos. Los resultados en la tabla 2 indican que la velocidad de reacción está en función del tamaño del grupo alquilo. Los grupos metilo, etilo y bencilo resultaron ser notablemente más reactivos que el carbamato de *n*-butilo. El derivado *N*-Boc protegido **31** reaccionó solo cuando la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo y presión en un tubo cerrado (tubo slenck) y por un tiempo más prolongado (14 h). Se sabe que el grupo Boc, como protector de aminas, se elimina mediante termólisis dando lugar a CO₂ e isobutileno,⁷⁴ por lo que para valorar el grado de participación de la *t*-BuNH₂ en la desprotección de **31**, la reacción se llevo a

cabo en un tubo cerrado en ausencia de la base y con calentamiento. Después de 14 h (el mismo tiempo de reacción que con 30 equiv de *t*-BuNH₂) el espectro de RMN de ¹H del crudo de reacción mostró el compuesto **31** sin reaccionar junto con **32** en proporción 3:1. Este resultado indicó que el grupo *N*-Boc se elimina térmicamente y que la *t*-BuNH₂ acelera ligeramente la velocidad de reacción mediante una β-eliminación.

Tabla 2. Desprotección del indol *N*-protegido con diferentes grupos alcóxicarbonilo con *t*-BuNH₂/MeOH.

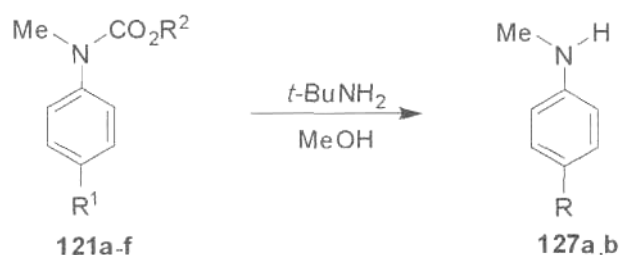


Entrada ^a	Compuesto	Tiempo (h)	Rend. (%)
1	120g : R = Me	5	98
2	120h : R = Et	10	98
3	31 : R = <i>t</i> -Bu	30	trazas
4	31	14 ^b	97
5	120i : R = Bn	30	98

^a Las reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo.

^b Bajo presión en un tubo cerrado.

También se evaluó el efecto que los grupos electroattractores o electrodonadores ejercen en la velocidad de reacción. Para esto se sintetizaron las anilinas **121a-f** que se trataron con *t*-BuNH₂/MeOH (Tabla 3). Los compuestos **121a-e** con el grupo electroattractor NO₂ reaccionaron para dar **127a**, mientras que la anilina **121f** con el grupo electrodonador OMe permaneció sin cambio. Además como se observa en la tabla 3, el efecto estérico de los grupos alquilo en los carbamatos **121a-e** afecta la velocidad de reacción en el orden Me > Et ≈ *i*-Pr > Bn > *t*-Bu.

Tabla 3. Desprotección de anilinas con *t*-BuNH₂/MeOH.

Entrada ^a	Compuesto	Tiempo	Producto	Rend. (%)
1	121a: R ¹ = NO ₂ , R ² = Me	14	127a: R = NO ₂	cuant
2	121b: R ¹ = NO ₂ , R ² = Et	56	127a	86
3	121c: R ¹ = NO ₂ , R ² = <i>i</i> -Pr	56	127a	75
4	121d: R ¹ = NO ₂ , R ² = Bn	24	127a	86
5	121e: R ¹ = NO ₂ , R ² = <i>t</i> -Bu	24 ^b	127a	7 ^c
6	121f: R ¹ = OMe, R ² = Me	60	127b: R = OMe	---

^a Las reacciones se llevaron a cabo en condiciones de reflujo.

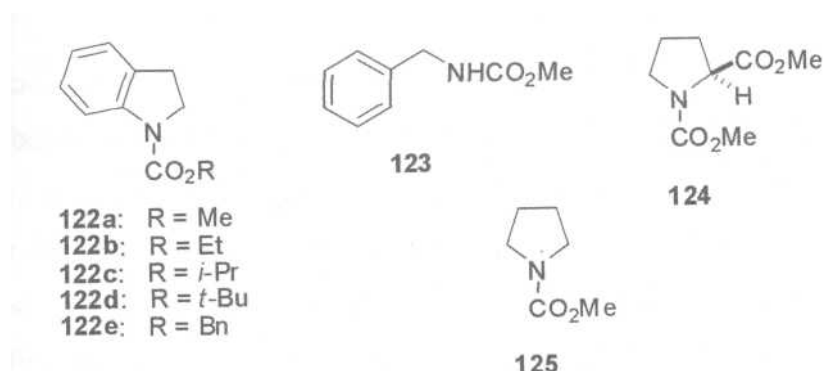
^b Bajo presión en un tubo cerrado.

^c Se recuperó material de partida.

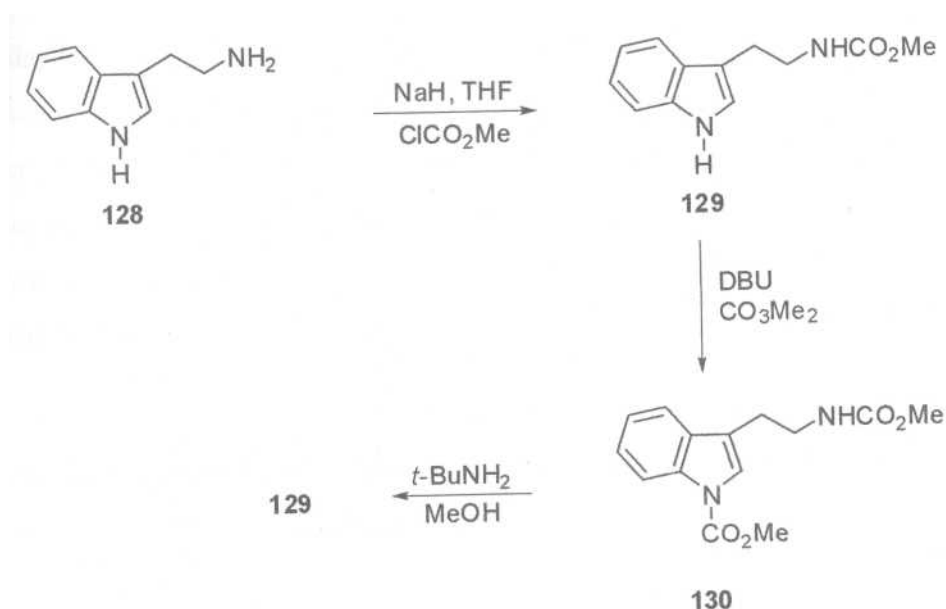
Estos resultados junto con los obtenidos en la desprotección de los derivados indólicos (Tablas 1 y 2), indican claramente que los grupos carbamato se eliminan en las condiciones de reacción de *t*-BuNH₂/MeOH por el ataque nucleofílico del MeO⁻ al carbonilo del grupo carbamato.

Contrariamente a la fácil desprotección de los derivados indólicos y las anilinas (Tablas 1-3), los grupos carbamato de aminas primarias o secundarias, no pudieron ser eliminados bajo las condiciones de reacción establecidas (compuestos **122-124**). Sin embargo resulta interesante que el compuesto **125** se haya desprotegido fácilmente en 3 h en rendimiento cuantitativo. Estos resultados indican claramente que en el caso de las aminas primarias, protegidas con grupos carbamato, la desprotección no procede debido a la presencia del protón N-H ácido, mientras que la desprotección de aminas secundarias como las indolinas y la pirrolidona generaría una base fuerte

donde la carga negativa sobre el átomo de nitrógeno no es tan fácil de estabilizar como en el caso de los indoles.



Con base en estas observaciones se decidió confirmar la selectividad del método, para lo cual se llevó a cabo la síntesis del derivado indólico **130** que contiene dos grupos carbamato diferentes en su estructura (Esquema 43). La desprotección de **130** con *t*-BuNH₂ / MeOH mostró una excelente quimioselectividad ya que se obtuvo cuantitativamente el producto **129**⁷⁵ después de 16 h de reacción. Adicionalmente, cuando una mezcla de **120g** y **123** se trató con *t*-BuNH₂ / MeOH, después de 25 h de reacción, solo se desprotegió el compuesto **120g** para dar **32** y **123** se recuperó sin reaccionar.



Esquema 43. Síntesis y desprotección selectiva del di carbamato indólico **130**.

5.2 Reacciones de transesterificación utilizando *t*-BuNH₂.

En la sección anterior se presentó la reactividad del sistema *t*-BuNH₂/MeOH frente a grupos carbonilo de carbamatos. Se indicó que la función éster de los materiales de partida no se altera bajo las condiciones de reacción exploradas. Sin embargo, todos los esteres usados son de metilo y como la *t*-BuNH₂ se utilizó junto con MeOH entonces no podíamos anticipar si la función éster en dichos compuestos experimentaban reacciones de transesterificación. Por lo tanto, se decidió hacer un estudio sistemático con el sistema *t*-BuNH₂/ROH (R = Me, Et, *i*-Pr, *i*-Bu, Bn) como promotor eficiente de reacciones de transesterificación.

Esta parte del trabajo se inició con la reacción de transesterificación de los fenilacetatos **83**, **86**, **91** y **131**.^{76, 77} Como se indica en la tabla 4 se obtuvieron excelentes rendimientos incluso en aquellos esteres estancamente impedidos. Así, el éster **86** se hizo reaccionar bajo reflujo de MeOH durante 8 h en presencia de 5 equiv de *t*-BuNH₂ (Entrada 1). El progreso de la reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina y/o por análisis de RMN de ¹H de la mezcla de reacción. Después de la transformación completa de **86** el exceso de *t*-BuNH₂/MeOH se eliminó de la mezcla de reacción mediante evaporación al vacío o destilación fraccionada para recuperar la *t*-BuNH₂. Este procedimiento dio como resultado el éster metílico **82** en rendimiento cuantitativo y con alto grado de pureza, por lo que no fue necesario llevar a cabo purificación mediante columna cromatográfica o lavados acuosos. Cabe mencionar que aún cuando la reacción de transesterificación procede adecuadamente con solo un equiv de *t*-BuNH₂, la reacción es demasiado lenta.

Bajo condiciones de reacción similares los esteres **91** y **131** reaccionaron también para dar **82** en rendimiento cuantitativo, pero se requirieron de condiciones más severas de reacción como temperatura y presión (Entradas 4 y 6).

Tabla 4. Transesterificación de fenilacetatos con *t*-BuNH₂ /MeOH.

Entrada	Compuesto	Equiv. de LiBr	Equiv. de <i>t</i> -BuNH ₂	Condiciones de reacción	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	86 : R = Et	---	5	reflujo	8	cuantitativo
2	86	---	15	reflujo	3	cuantitativo
3	86	---	20	reflujo	2	cuantitativo
4	91 : R = <i>i</i> -Pr	---	5	tubo cerrado	175	cuantitativo
5	91	---	20	reflujo	21	cuantitativo
6	131 : R = Bn	---	5	tubo cerrado	24	cuantitativo
7	131	---	20	reflujo	2	cuantitativo
8	83 : R = <i>t</i> -Bu	---	20	reflujo	35	15 ^a
9	86	---	---	reflujo	24	---
10	86	5	20	t. amb.	3	cuantitativo
11	86	5	5	t. amb.	13	98
12	86	5	1	t. amb.	15	98
13	86	1	1	t. amb.	25	cuantitativo
14	86	5	5	reflujo	1	99
15	86	5	1	reflujo	4	cuantitativo
16	86	1	1	reflujo	8	cuantitativo
17	86	5	---	reflujo	24	29 ^a
18	86	5	5 mL	reflujo	24	--- ^b
19	91	5	5	reflujo	32	99
20	131	5	5	reflujo	0.25	cuantitativo
21	83	5	5	tubo cerrado	39	20 ^a

^aCalculado por análisis de RMN de ¹H del crudo de reacción.
^bLa reacción se llevó a cabo sin MeOH.

Es importante hacer notar que los tiempos de reacción para la transesterificación de **86** en **82** se reducen sustancialmente si se utiliza un exceso de la *t*-BuNH₂ (Entradas 2 y 3). De acuerdo con estos resultados, se decidió usar como condiciones óptimas de reacción 20 equiv de *t*-BuNH₂. Bajo estas condiciones de reacción la transesterificación de los compuestos **86**, **131** y **91** para dar **82** se completó en 2, 21 y 2 h, respectivamente (Entradas 3, 5 y 7). En el caso de **83** (Entrada 8), el compuesto **82** sólo se obtuvo en 15% de rendimiento, lo cual se determinó mediante el análisis por RMN de ¹H del crudo de reacción. Como se observa en la tabla 4 el efecto estérico del grupo alcóxilo de los ésteres **83**, **86**, **91** y **131** influye en la velocidad de transesterificación en el orden OEt ≈ OBn > O/-Pr » O*i*-Bu.

Para verificar que la *t*-BuNH₂ facilita el proceso de transesterificación, el éster **86** se calentó bajo reflujo de MeOH en ausencia de la base, no observándose la formación de **82** incluso después de 24 h de reacción (Entrada 9). El resultado de este experimento confirmó que el alcohol por sí solo no lleva a cabo directamente la transesterificación y que la *t*-BuNH₂, por lo tanto, es necesaria para lograr la transformación.

Posteriormente, se decidió usar el sistema *t*-BuNH₂ /MeOH junto con LiBr para catalizar la reacción de transesterificación.⁵⁶ Gratamente, cuando **86** se hizo reaccionar con 20 equiv de *t*-BuNH₂ y 5 equiv de LiBr a temperatura ambiente durante 3 h se obtuvo el éster **82** en rendimiento cuantitativo (Entrada 10). En base a este resultado, la reacción se llevó a cabo variando los equiv de *t*-BuNH₂, LiBr y el tiempo de reacción (Entradas 11-16). Como se indica en los experimentos 10-13, reduciendo las cantidades de LiBr o *t*-BuNH₂; el éster metílico **82** se obtiene en excelentes rendimientos a pesar de los largos tiempos de reacción. Con el objetivo de acortar los tiempos de reacción, la transesterificación se exploró bajo reflujo de MeOH (Entradas 14-16). Se encontró entonces que las mejores condiciones de reacción, para la transformación de **86** en **82**, fueron con 5 equiv de *t*-BuNH₂; y 5 equiv de LiBr dándose la transformación en solo 1 h (Entrada 14).

El compuesto **86** también se utilizó en un experimento control para evaluar como es que el LiBr incrementa la velocidad de reacción de transesterificación. Para esto, la reacción se llevó a cabo con LiBr/MeOH en ausencia de *t*-BuNH₂ obteniéndose, después de 24 h de reacción, **82** en 29% de rendimiento (Entrada 17). Por otro lado, la reacción de **86** con LiBr/ *t*-BuNH₂ en ausencia de MeOH (Entrada 18) no generó el compuesto **82** y tampoco se observó la formación de la amida correspondiente, ni siquiera trazas como lo demostró el análisis por RMN de ¹H del crudo de reacción. Este resultado indicó que para acelerar la velocidad de reacción de transesterificación se requiere la presencia de *t*-BuNH₂ y MeOH en la mezcla de reacción y que el Li⁺ activa al grupo carbonilo del éster para facilitar el ataque nucleofílico del MeOH.⁷⁸ A pesar de la gran nucleofilicidad de la *t*-BuNH₂ con respecto del MeOH,⁷⁹ el impedimento estérico de esta base evita el ataque nucleofílico al grupo carbonilo del éster.

Se encontró que esteres con mayor impedimento estérico como **91**, **131** y **83** (Entradas 19-21) también reaccionan bajo estas condiciones para dar **82** en excelentes rendimientos. En los casos de **91** y **83** se requirieron tiempos de reacción mas prolongados y en el caso de **83** se requirieron condiciones de reacción más drásticas.

El fenil acetato de metilo **82** se transesterifica a sus homólogos de mayor peso molecular con *t*-BuNH₂, EtOH e *i*-PrOH para dar los correspondientes esteres **86** y **91** (Tabla 5, Entradas 1 y 2).

Tabla 5. Transesterificación con EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH y *t*-BuNH₂

COC(=O)Cc1ccccc1 $\xrightarrow[\text{ROH}]{t\text{-BuNH}_2}$ CO_2Rc1ccccc1
82 **83, 86, 91**

Entrada	Equiv. de LiBr	Equiv. de <i>t</i> -BuNH ₂	Condiciones de reacción	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	---	20	reflujo	24	86 : R = Et	66 ^b
2	---	20	tubo cerrado	24	91 : R = <i>i</i> -Pr	6 ^b
3	---	20	tubo cerrado	24	83 : R = <i>t</i> -Bu	----- ^a
4	5	5	reflujo	6	86	cuantitativo
5	5	5	reflujo	32	91	77 ^b
6	5	15	reflujo	33	91	99
7	5	5	reflujo	24	83	----- ^a

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

Como se muestra en la tabla 5, el éster de metilo **82** requiere condiciones de reacción más severas para que se lleve a cabo la transesterificación. Cuando se usó *t*-BuNH₂/alcohol junto con LiBr se obtuvieron mejores resultados. De este modo las reacciones se llevaron a cabo en condiciones bajo reflujo para obtener los ésteres **86** y **91** en excelentes rendimientos (Entradas 4 a 6). El éster **83** no se obtuvo en estas condiciones de reacción ni en ausencia, ni en presencia de LiBr, aún cuando la reacción se llevó a cabo en tiempos prolongados (Entradas 3 y 7).

Posteriormente, centramos nuestro trabajo en la transesterificación de los compuestos aromáticos **132a-c** (Tabla 6). Las reacciones fueron limpias y además con altos rendimientos de reacción. La presencia de un grupo electrodonador retrasa la velocidad de reacción, mientras que la presencia de un grupo electroattractor la acelera, como se evidencia en los experimentos 2 y 3. Estos resultados, junto con aquellos obtenidos por el tratamiento de **82**, **83**, **86**, **91** y **131** con diferentes alcoholes (Tablas 4 y 5), indica claramente que los ésteres reaccionan por el ataque nucleofílico

directo al grupo carbonilo por parte de los correspondientes alcóxidos.

Tabla 6. Transesterificación de esteres aromáticos.

$$\text{R-C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{Me} \xrightarrow[\text{R}^1\text{OH}]{t\text{-BuNH}_2} \text{R}^2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CO}_2\text{R}^1$$

132a-c **133a-e**

Entrada ^a	Compuesto	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
1	132a : R = H	46	133a : R ¹ = Et, R ² = H	33 ^{b,d}
2	132b : R = N(Me) ₂	24	133b : R ¹ = Et, R ² = N(Me) ₂	--- ^b
3	132c : R = NO ₂	10	133c : R ¹ = Et, R ² = NO ₂	cuantitativo ^{b,c}
4	132c	34	133d : R ¹ = <i>i</i> -Pr, R ² = NO ₂	55 ^{b,d}
5	132c	32	133e : R ¹ = <i>t</i> -Bu, R ² = NO ₂	---- ^b
6	132c	1	133c	99 ^c
7	132c	11	133d	96 ^c

^a Las reacciones se llevaron a cabo bajo reflujo excepto para la entrada 5, la cual se llevó a cabo en un tubo cerrado.
^b Las reacciones se llevaron a cabo con 20 equiv de *t*-BuNH₂.
^c Las reacciones se llevaron a cabo con 5 equiv de *t*-BuNH₂.
^d Calculado por análisis de RMN de ¹H del crudo de reacción.

6 CONCLUSIONES

Se demostró el uso de una metodología simple y eficiente con *t*-BuNH₂/MeOH para la remoción de los grupos protectores carbamato incluyendo los de metilo, etilo, *i*-propilo, *t*-butilo y bencilo de índoles y algunas anilinas. Diferentes grupos sensibles a bases como esteres, aldehidos y nitrilos permanecieron sin cambio bajo las condiciones de reacción de éste método. Excepto para **127a**, estas reacciones proceden sin la necesidad de un proceso de extracción, lavados acuosos o columna cromatográfica para la eliminación de los reactivos. La simplicidad de esta reacción, el bajo costo de los reactivos y la naturaleza poco nucleofílica de la *t*-BuNH₂ en comparación con otros métodos, hacen que éste método sea muy atractivo para llevar a cabo la desprotección de carbamatos.

Se demostró también el uso de una metodología simple y eficiente usando *t*-BuNH₂/alcohol/LiBr para llevar a cabo la reacción de transesterificación. De acuerdo con éste procedimiento, varios tipos de esteres carboxílicos incluyendo compuestos aromáticos y alifáticos fueron sometidos a la reacción de transesterificación usando una variedad de alcoholes. Las reacciones son en general limpias y con altos rendimientos. El método es especialmente aplicable cuando se parte de esteres con gran impedimento estético para obtener aquellos de menor impedimento

7 PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Generalidades.

La mezcla de compuestos **121e** y **127a** se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash)⁸⁰ utilizando sílica gel 60 de Merk 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 ¹³C se obtuvieron a temperatura ambiente en un espectrómetro JEOL Eclipse 400 a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl₃ y DMSO-d₆ como disolventes. La determinación estructural por difracción de rayos X de monocristal se realizó utilizando un difractómetro Bruker Smart 6000 CCD. Se colectaron un total de 1321 marcos de reflexión con un barrido de 0.3° y un tiempo de exposición de 10 s por marco usando radiación de Mo (= 0.7073 Å) y los datos fueron procesados con el programa de computo SAINT provisto en el equipo. La estructura se resolvió usando métodos directos con el programa SHELXS-97⁸¹ incluido en el programa WINGX.⁸² Los átomos diferentes a hidrógeno fueron tratados anisotrópicamente y los átomos de hidrógeno fueron refinados isotrópicamente.

7.2 Método general para la desprotección de carbamatos.

El derivado *N*-protegido (0.52 mmol) se disuelve en MeOH (5mL) y se adicionan 30 equiv de *t*-BuNH₂. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo el tiempo necesario hasta la completa conversión, según lo observado a través de cromatografía en capa delgada. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida o destilación fraccionada para ser recuperados y obtener de manera pura el producto de desprotección. Sólo en el caso del compuesto **127a** se requirió de cromatografía rápida para su purificación utilizando sílica gel 60 (230-400 mesh) y como eluyente una mezcla de hexano y acetato de etilo en una proporción v/v 8:2.

7.3 Método general para la transesterificación.

Al éster apropiado (0.6 mmol) en el alcohol correspondiente (5 ml) se le adicionó *t*-BuNH₂ (20 equiv, 1.26 ml) o *t*-BuNH₂ (5 equiv, 0.315 ml)/LiBr (5 equiv, 0.261 g). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo hasta la completa conversión, según lo observado a través de cromatografía en capa delgada o la espectroscopia de RMN de ¹H. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y los componentes volátiles se evaporan a presión reducida o destilación fraccionada para ser recuperados y obtener puro el producto de transesterificación cuando la mezcla se trató originalmente con *t*-BuNH₂ /MeOH. En el caso de los esteres que fueron tratados con *t*-BuNH₂ / MeOH/LiBr, el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución saturada de NH₄Cl (2x15 ml), se seco sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó para obtener el producto puro de transesterificación.

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

8 REFERENCIAS

1. Green, T. W.; Wuts, P. G. M. En *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra ed.; Wiley, New York, **1999**.
2. Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. *Trends Heterocycl. Chem.* **1999**, *6*, 111-124.
3. Morales-Ríos, M. S.; Suárez-Castillo, O. R.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **2002**, *55*, 1478-1484.
4. Shishido, K.; Shitara, E.; Komatsu, H.; Hiroya, K.; Fukumoto, K.; Kametani, T. *J. OrgChem.* **1996**, *57*, 3007-3011.
5. Apelqvist, T.; Wensbo, D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1471-1472.
6. Shaikh, N. S.; Gajare, A. S.; Deshpande, V. H.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 358-387.
7. Trivedi, H. S.; Anson, M.; Steel, P. G.; Worley, J. *Synlett* **2001**, 1932-1934.
8. Ravindranath, N.; Ramesh, C.; Reddy, M. R.; Das, B. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1207-1208.
9. Bose D.S.; Lakshminarayana, V. *Synthesis* **1999**, 66-68.
10. Bose, D. S.; Kumar, K. K.; Narsimha Reddy, A. V. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 445-450.
11. Tom, N. I.; Simón, W. M.; Frost, H. N.; Ewing, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 905-906.
12. Siró, J. G.; Martín, J.; García-Navio, J. L.; Remiñán, M. J.; Vaquero, J. J. *Synlett* **1998**, 147-148.
13. Routier, S.; Saugé, L.; Ayerbe, N.; Coudert, G.; Mérour, J. Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1283-1284.
14. Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivasa Reddy, K. *Synlett* **2002**, 468-470.
15. Tsukamoto, H.; Suzuki, T.; Kondo, Y. *Synlett* **2003**, 1105-1108.
16. Carpino, L. A. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 401-407.
17. Larock, R. C. En *Comprehensive Organic Transformations*, Wiley-VCH; New York, London, **1999**.

18. Smith, M. B., March, J. En *Advanced Organic Chemistry*, 5ta ed.; Wiley; New York, **2001**.
19. Dhimitruka, L.; SantaLucia, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47-50.
20. Otera, J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1449-1470 y referencias citadas.
21. Guieysse, D.; Salagnad, C; Monsan, P.; Remaud-Simeon, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 317-323.
22. Englund, E. A.; Gopi, H. N.; Apella, D. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 215.
23. a) Wang, S. S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1235-1239. b) Chang, J. K.; Shimizu, M.; Wang, S. S. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3255-3258.
24. Zhu, X.; Schmidt, R. R. *Synthesis* **2003**, 1262-1266.
25. Vatéle, J. M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4251-4260.
26. Ravinder, K.; Reddy, A. V.; Mahesh, K. C; Narasimhulu, M.; Venkateswarlu, Y. *Synth. Commiin.* **2007**, *37*, 281-287.
27. Shieh, W.-C; Xue, S.; McKenna, J.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5645-5648.
28. Bennasar, M, L.; Roca, T.; Padullés, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 569-572.
29. Grasa, G. A.; Singh, R.; Nolan, S. P. *Synthesis* **2004**, 971-985, y referencias citadas.
30. Jańczewski, D.; Synoradzky, L.; Wlostowsky, M. *Synlett* **2003**, 420-422.
31. Shapiro, G.; Marzi, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7096-7097.
32. Remme, N.; Koschek, K.; Schneider, C. *Synlett* **2007**, 491-493.
33. Padhi, S. K.; Chadha, A. *Synlett* **2003**, 639-642.
34. Srinivas, K. V. N. S.; Mahender, I.; Das, B. *Synthesis* **2003**, 2479-2482.
35. Ito, M.; Sakai, K.; Tsubomura, T.; Takita, Y. S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 239.
36. Bose, D. S.; Satyender, A.; Das, A. P. R.; Mereyala, H. B. *Synthesis* **2006**, 2392-2396.
37. Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 879-882.
38. Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4430-4432.
39. Barbayianni, E., Fotakopoulou, I.; Schmidt, M., Constantinou-Kokotou, V.; Bornscheuer, U. T.; Kokotos, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8730-8733.
40. Dhaon, M. K.; Olsen, R. K.; Ramasamy, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1962-1965.

41. Chee, G. L. *Synlett* **2001**,1953-1595.
42. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, C. V.; Chand, P. K.; Prasad, A. R. *Synlett* **2002**, 137-139.
43. Kulkarni, S. A; Koga, R J. *Mol. Struc: THEOCHEM*, **1999**, **461**, 297-310.
44. Gottclich, R.; Noack, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, **42**, **7771-7774**.
45. Imamura, H.; Ohmura, A.; Haku, E.; Tsuchiya, S. *J. Catal.* **1985**, **96**, 139-145.
46. Hólemann, A. *Synlett* **2001**, 1497-1498.
47. Barton, M. A; Lemieux, R. U.; Savoie, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, **95**, 4501-4506.
48. Reddy, G. L.; Bikshapathy, E.; Nagaraj, R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, **26**, 4257-4260.
49. Holmes, D. L.; Smith, E. M.; Nowick, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, **119**, 7665-7669.
50. Findlay, P. H.; Sherrington, D. C. *Macromolecules*, **1999**, **32**, 5970-5972.
51. Hafez, A. M.; Dudding, T.; Wagerle, T. R.; Shah, M. H.; Taggi, A. E.; Lectka, T. *Org. Chem.* **2003**, **68**, 5819-5825.
52. Dove, A. P.; Pratt, R. C; Lohmeijer, B. G. G; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, **727**, 13798-13799.
53. Hagiwara, H.; Koseki, A.; Isobe, K.; Shimizu, K.-i.; Hoshi, T.; Susuki, T. *Synlett* **2004**, 2188-2190.
54. Hans, J. J. , Driver, R. W.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **1999**, **64**, 1430-1431.
55. Tawfik, D. S.; Eshhar, Z.; Bentolila, A.; Green, B. S. *Synthesis*, **1993**, 968-972.
56. Seebach, D.; Thaler, A.; Blaser, D; Ko, S. Y. *Helv. Chim. Acta* **1991**, **74**, 1102-1118.
57. a) Wayman, K. A.; Sammakia, T. *Org. Lett.* **2003**, **5**, 4105-4108. b) Notte, G. T.;Sammakia, T.; Steel, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, **127**, 13502-13505.
58. Cerce, T.; Peter, S.; Weidner, E. *Ind Eng. Chem. Res.* **2005**, **44**, 9535-9541.
59. Bunyakiat, K.; Makmee, S.; Sawangkeaw, R.; Ngamprasertsith, S. *Energy Fuete* **2006**, **20**, 812-817.
60. Yan, S.; Lu, H.; Liang, L. *Energy Fuete* **2008**, **22**, 646-651.
61. Ataya, F.; Dubé, M. A.; Teman, M. *Energy Fuete* **2007**, **21**, 2450-2459.
62. Einloft, S.; Magalhaes, T. O.; Donato, A.; Dullius, 1; Ligabue, R. *Energy Fuete* **2008**, **22**, 671-674.
63. Bo, X.; Guomin X.; Lingfeng, C; Ruiping, W.; Lijing, G. *Energy Fuete* **2007**, **21**, 3112.

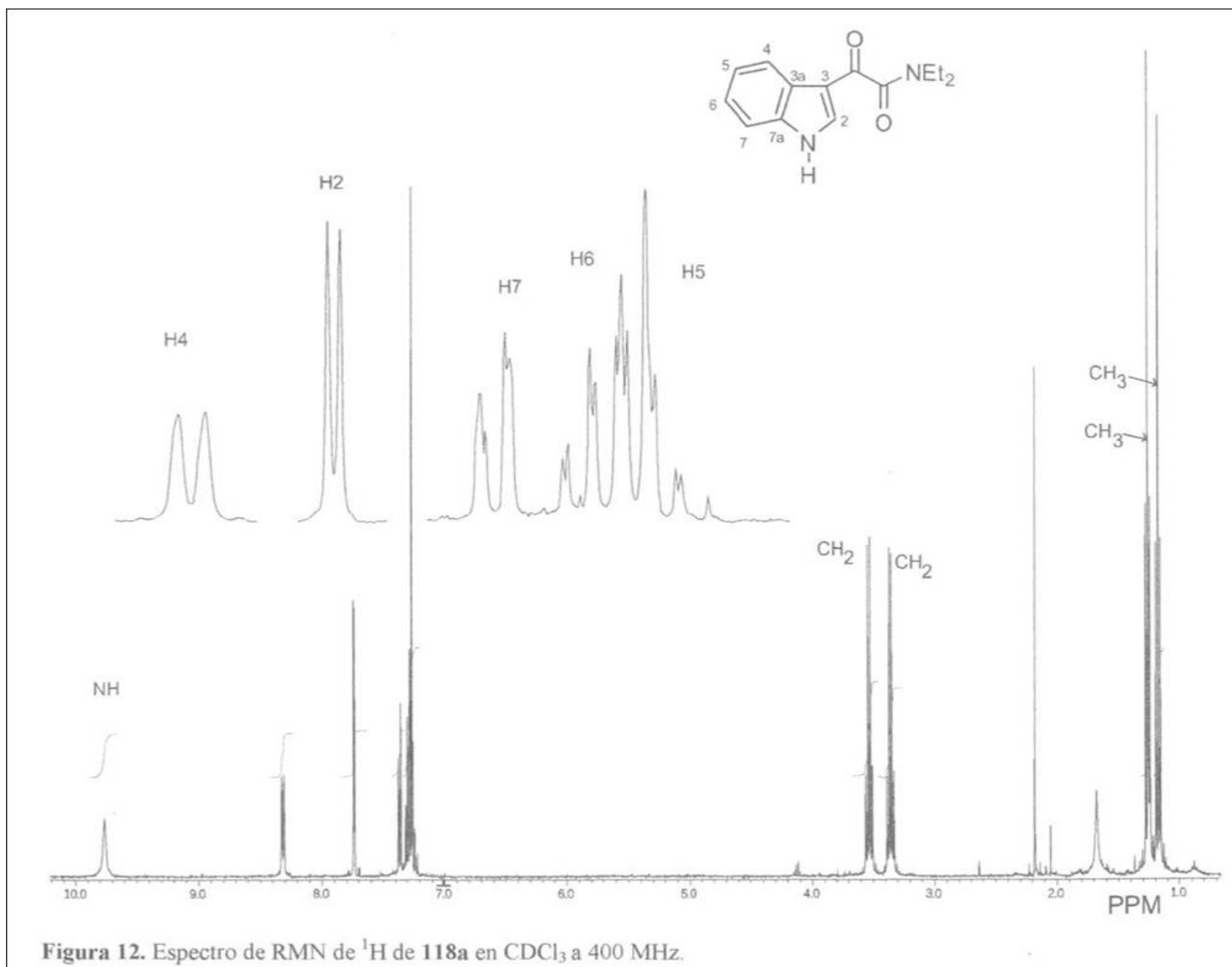
64. Singh A, K; Fernando, S, D; Hernández, R. *Energy Fuels* **2007**, 21, 1161-1164.
65. Ángeles Martínez, C; En Síntesis de *N*-carboximetoxi-3-indololglioxilato de metilo y su aplicación en la síntesis de 3-indololglioxilamidas. Estudio por RMN de ¹H. Tesis de licencia, Centro de Investigaciones Químicas, Pachuca, Hidalgo, **2004**.
66. Suárez-Castillo, O, R.; En *Síntesis total de Alcaloides Marinos de Flustra fliácea*. Tesis de doctorado, Cinvestav IPN, México D. F, **2000**.
67. a) Suárez-Castillo, O, R.; Sánchez-Zavala, M.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán Duarte, L. E; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron* **2006**, 62, 3040.
b) Suárez-Castillo, O. P; Sánchez-Zavala, M., Meléndez-Rodríguez, M.; Aquino-Torres, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Heterocycles* **2007**, 71, 1539-1551
68. Luis Raya, G.; En *Polimorfismo en la familia de los α ω - alcanodioles, estudio estructural y termodinámico. Síntesis de compuestos del tipo N-carboalcoxindolinas y estudio de sus procesos dinámicos*. Tesis de licenciatura, Centro de Investigaciones Químicas, Pachuca, Hidalgo, **2007**.
69. Weedon, A. C; Zhang, B. *Synthesis*, **1992**, 95-100.
70. Hastings, D. I; Weedon A. C. *Can. J. Chem.* **1991**, 69, 1171-1181.
71. Taber, D. F.; Hoerrner R.S.J. *Org. Chem.* **1992**, 57, 441 -447.
72. Hinman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2463.
73. Tundo, P.; Rossi, L.; Loris, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2219-2224.
74. Dias, E. L.; Hettenbach, K. W.; Ende, D. J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 39-44.
75. Ishikawa, H.; Takayama, H.; Aimi, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5637-4639.
76. Crowther, G. P.; Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A.; Hauser, C. R. *Organic Syntheses, Coll* **1988**, 6, 259, **1971**, 57, 96.
77. Tietze, L.-F.; Eichner, T. En *Reaction and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory*, California, EUA, **1989**.
78. a) Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Karimi, B. *Synthesis*, **1999**, 58-60. b) Saraswathy, V. G.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4665-4670. c) Mojtahedi, M. M.; Akbarzadeh, E.; Sharifi, R.; Abaee, M. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2791-2793.
79. a) Minegishi, S.; Kabayashi, S.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5174-5181. b) Brotzel, F.; Chu, Y. C; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3679.

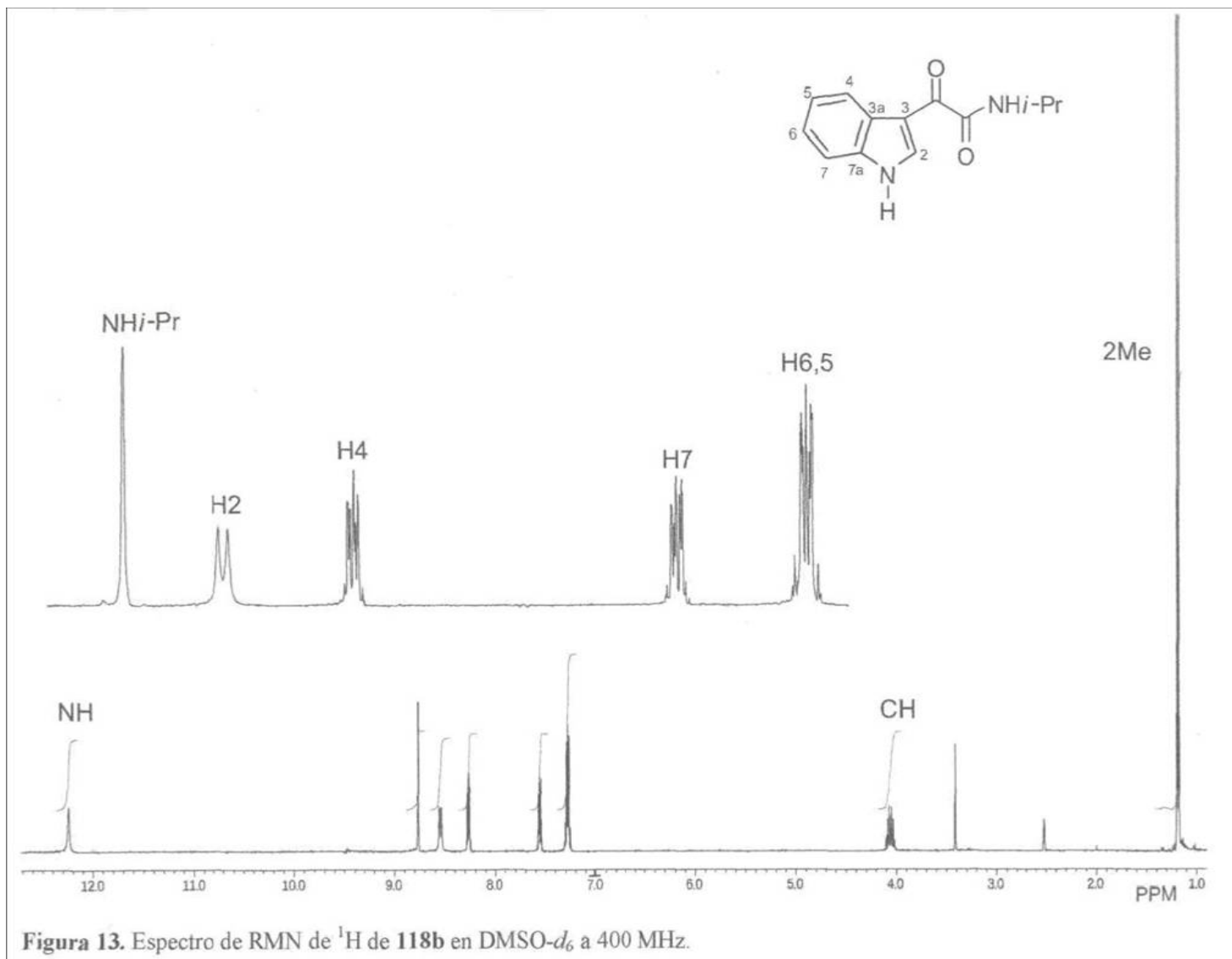
80. Still, W. C ; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
81. Sheldrick, G. M. En *Programs for Crystal Structure Analysis*, Institut für Anorganische Chemie der Universität, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1988**
82. Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.* **1999**, *32*, 837-838.

9 APÉNDICE

Espectros de RMN de ^1H de **118a, b** y de RMN de ^1H y de ^{13}C de los compuestos **119, 120f y 126b**

Datos cristalográficos y coordenadas atómicas del compuesto **126b**.





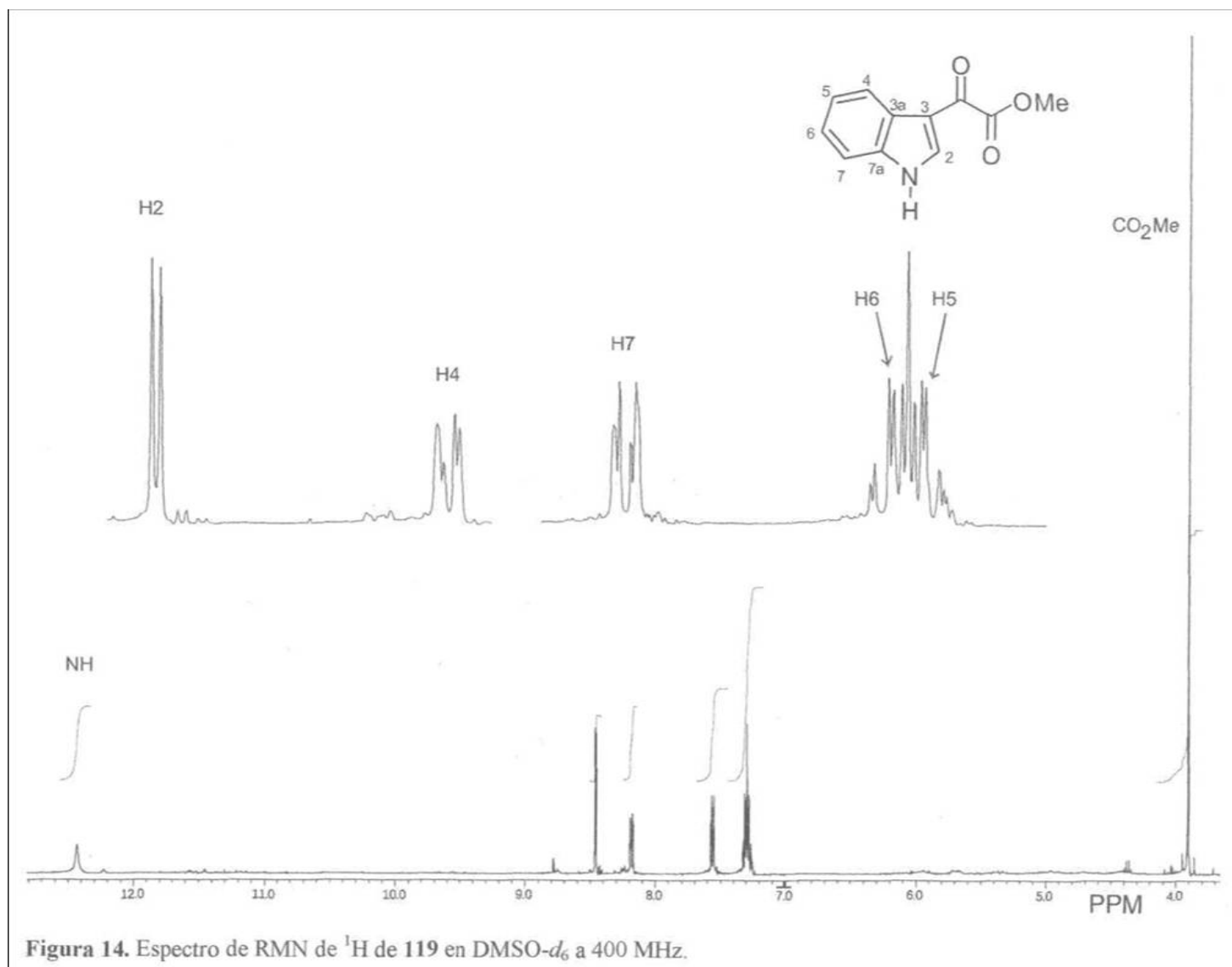
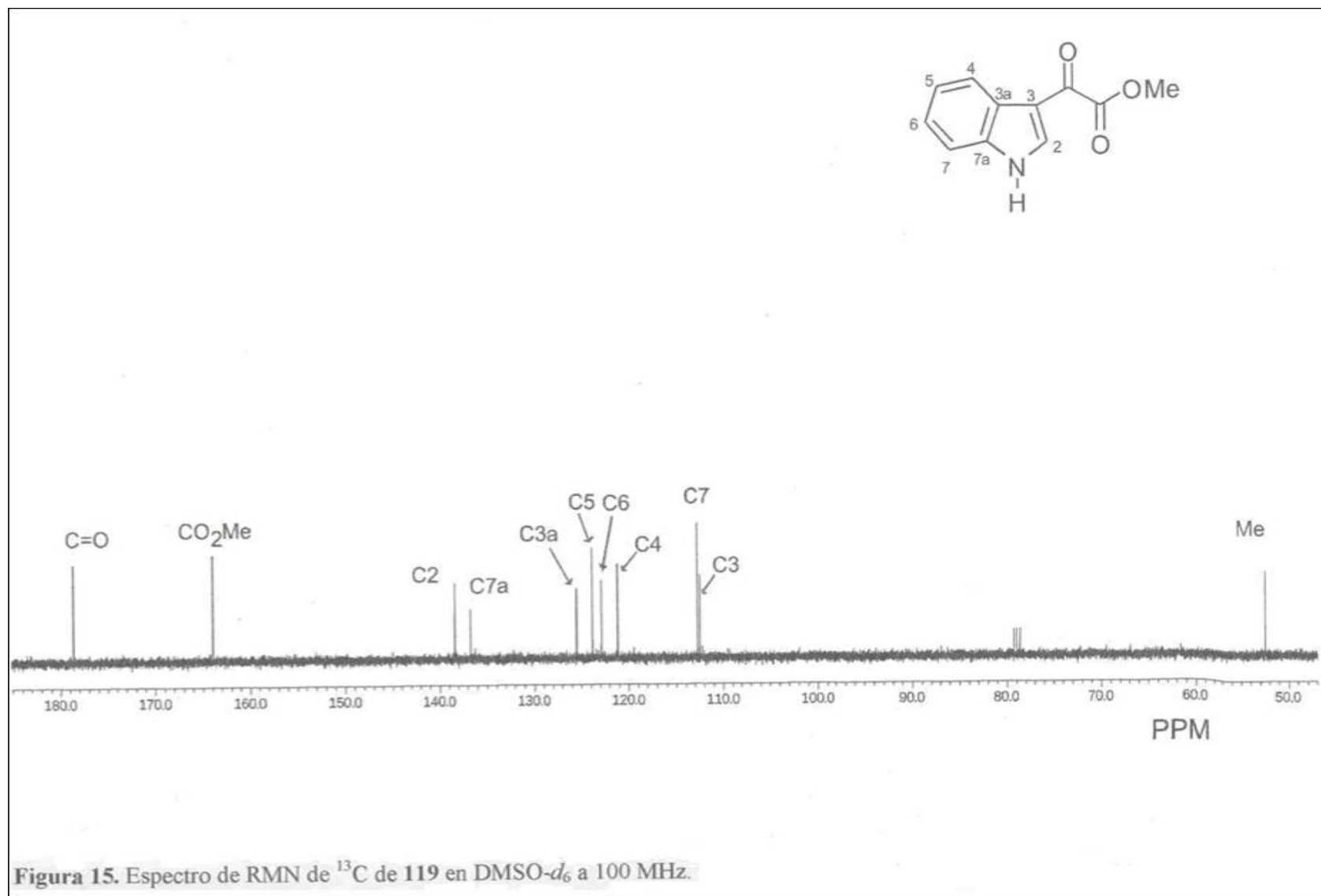
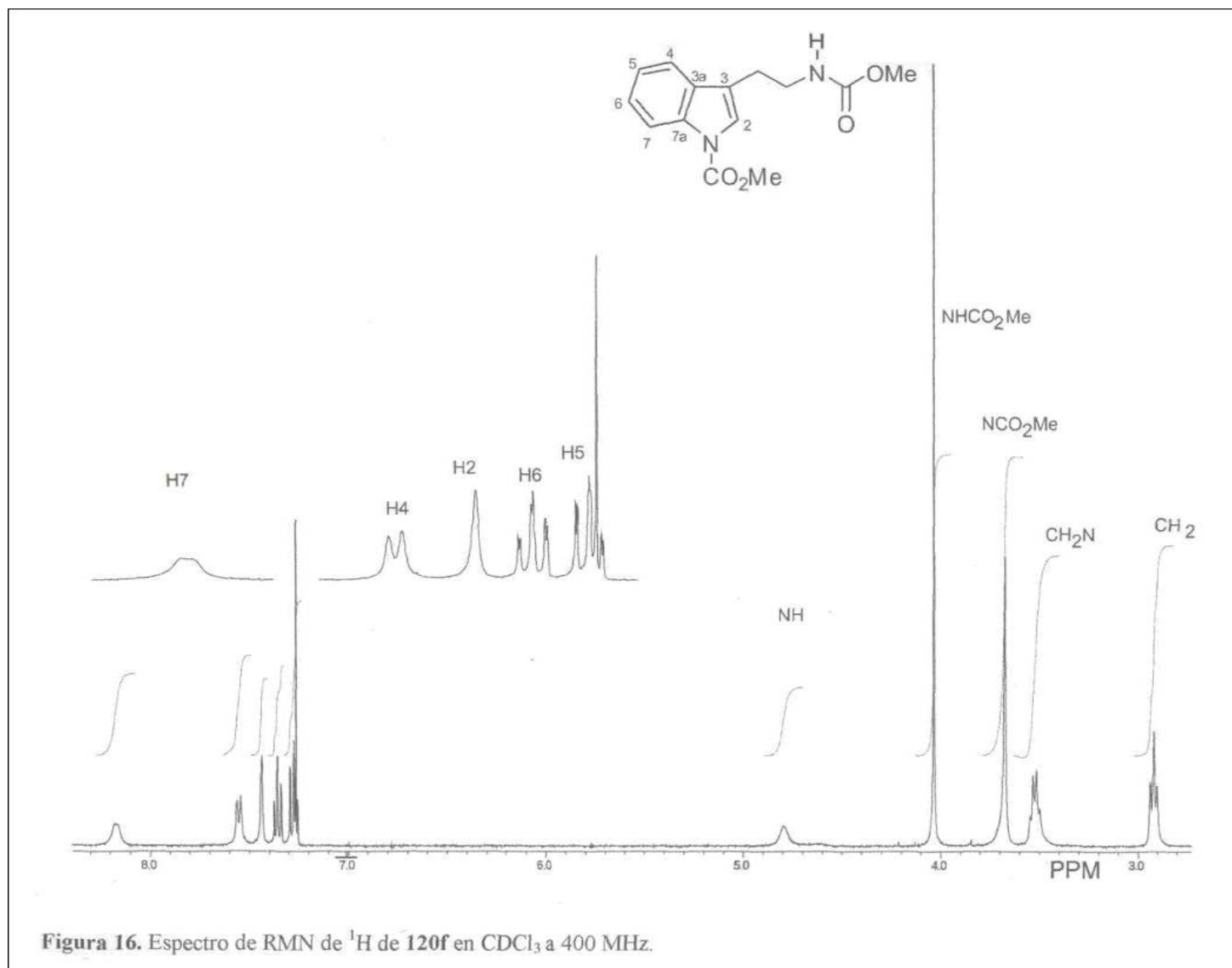
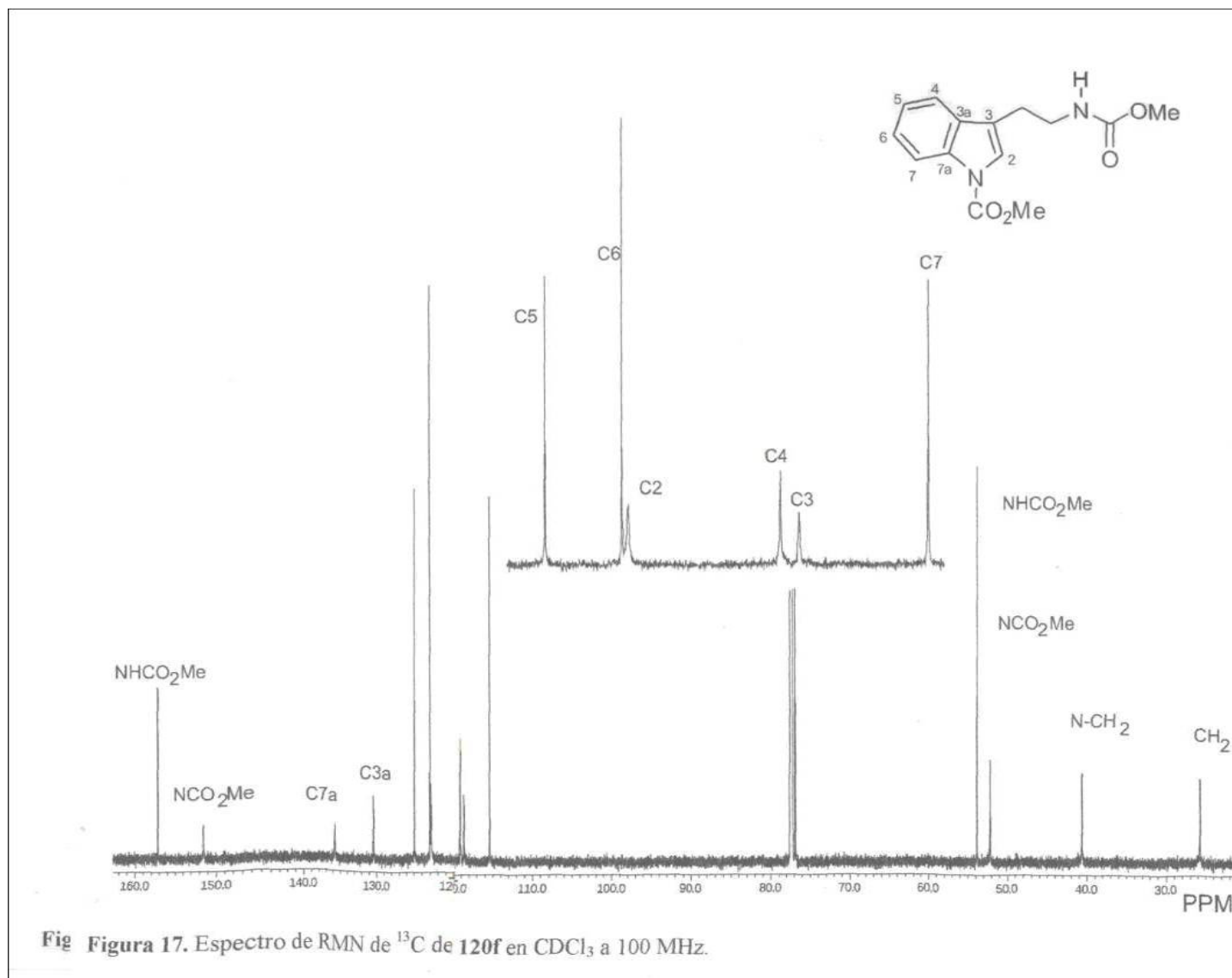


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H de 119 en DMSO-*d*₆ a 400 MHz.







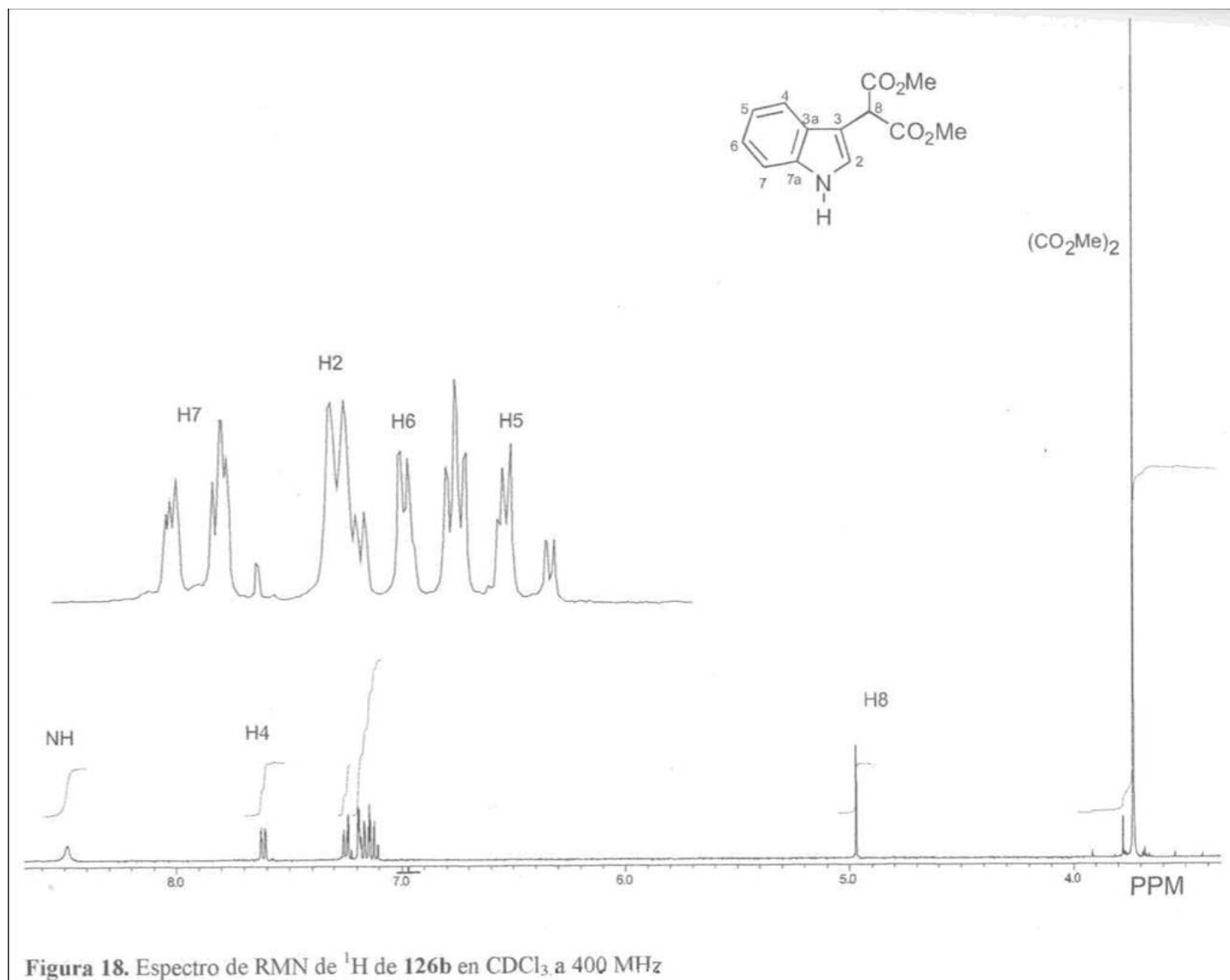


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H de **126b** en CDCl_3 a 400 MHz

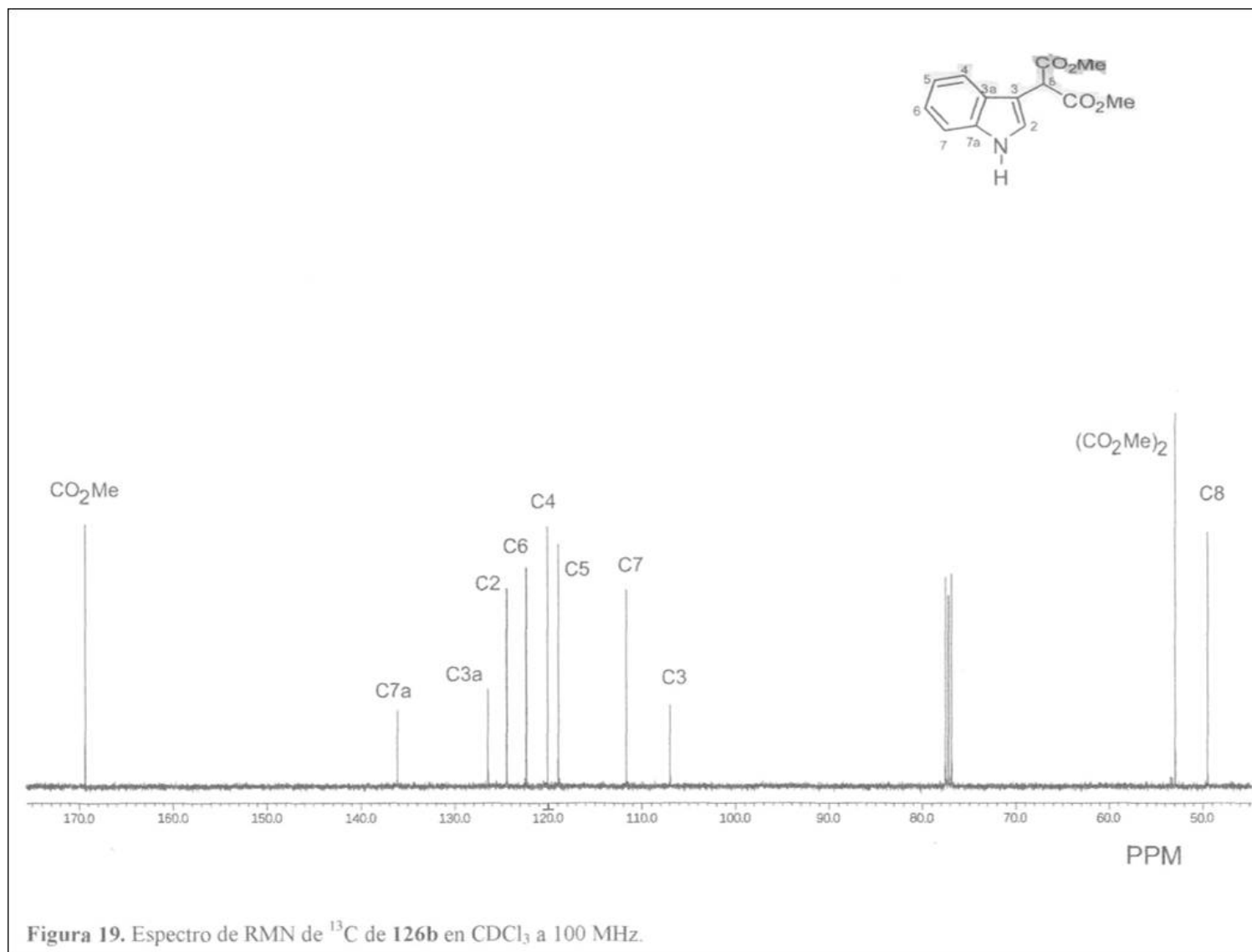


Figura 19. Espectro de RMN de ^{13}C de **126b** en CDCl_3 a 100 MHz.

Tabla 1. Datos cristalográficos para el compuestos **126b**.

Parámetro de cristal	
Fórmula	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄
Tamaño (mm ³)	0.15x0.46x0.52
Sistema cristalográfico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
<i>a</i> (Å)	10.6660(11)
<i>b</i> (Å)	8.0417(8)
<i>c</i> (Å)	15.3557(15)
α	90
β	109.254(3)
γ	90
<i>V</i> (Å ³)	1243.4(2)
ρ_{calcd} (gcm ³)	4
<i>Z</i>	1.321
Colección de datos	
μ (mm ⁻¹)	0.1
<i>T</i> (K)	293
Intervalo de 2θ (°)	2.87 a 26.02
Reflexiones colectadas	7931
Reflexiones únicas	2437
<i>R</i> _{int} (%)	0.0509
Reflexiones observadas	2437 I>2(I)
Parámetros	167
<i>R</i> (%), <i>R</i> _w (%)	4.63, 11.19
ρ_{max} (e Å ⁻³)	0.207

Tabla 2. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros equivalentes de desplazamiento isotrópicos ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para **126b**.

	x	y	z
C(2)	3742(2)	2264(3)	3422(2)
C(3)	3320(2)	2446(2)	2490(1)
C(3A)	2045(2)	1660(2)	2146(1)
C(4)	1094(2)	1444(3)	1275(2)
C(5)	-66(2)	615(3)	1201(2)
C(6)	-296(3)	-34(3)	1973(2)
C(7)	610(3)	141(3)	2840(2)
C(7A)	1775(2)	1014(3)	2918(2)
C(8)	4077(2)	3354(2)	1962(1)
C(9)	3240(2)	4710(2)	1351(1)
C(10)	2122(3)	7249(3)	1375(2)
C(11)	4631(2)	2215(3)	1389(1)
C(12)	6441(2)	1879(3)	836(2)
N(1)	2826(2)	1413(3)	3688(2)
O(9)	2882(2)	4738(2)	527(1)
O(10)	2957(2)	5883(2)	1858(1)
O(11)	4205(2)	871(2)	1103(1)
O(12)	5704(2)	2883(2)	1282(1)

