



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble

Pascual-Marcos Segura Cámara

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA



TESIS DOCTORAL

"SALES DE TIAZOLIO ANCLADAS A SOPORTE POLIMÉRICO INSOLUBLE"

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN QUÍMICA, POR

Pascual-Marcos Segura Cámara

LICENCIADO EN CIENCIAS QUÍMICAS POR LA UNIVERSIDAD DE VALENCIA

1980



JOSE CASTELLS GUARDIOLA, Catedrático y Jefe del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química de la - Universidad de Barcelona,

CERTIFICA que el presente trabajo, titulado "Sales de tiazolío ancladas a soporte polimérico insoluble", ha sido realizado en este Departamento bajo su dirección y durante el - periodo 1976-1980 por el Licenciado en Ciencias Químicas - por la Universidad de Valencia D. PASCUAL-MARCOS SEGURA CAMARA, y

AUTORIZA su presentación como Tesis Doctoral.

En Barcelona, a tres de julio de mil novecientos ochenta.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Castells", written over a faint circular outline.

Dedico esta Tesis a mis padres,
en restitución de la atención
que por ella les he robado.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero dar las gracias al Dr. José Castells por haberme proporcionado el tema de investigación y por su dirección y supervisión continuas a lo largo de la realización del presente trabajo. También quiero dejar constancia de mi agradecimiento al elevado número de colegas, tanto de la Universidad como del CSIC y de la Industria, que me han asesorado en momentos de dificultad; ante el peligro de olvidar injustamente alguno, no mencionaré todos los nombres, pero quiero destacar algunos : al Dr. Juan Castañer por la interpretación de espectros de resonancia de spin electrónico con computadora, al Dr. Santiago Olivella por su asistencia en los cálculos de orbitales moleculares y , por la ayuda prestada, a Ferran Pujol, Fernando Geijo y Laura Villanova, mi esposa, la cual ha realizado gran número de análisis elementales de cloro. La mayor parte de análisis elementales han sido realizados por María Guerra, a la que quiero expresar mi agradecimiento, no sólo por la realización de los análisis, sino también por la ayuda prestada en la implantación del análisis elemental de halógenos en nuestro Departamento. El registro de espectros de resonancia de spin electrónico ha sido posible gracias a la amabilidad del Director del Instituto de Química Orgánica Aplicada de Cataluña, Dr. Manuel Ballester, y a la ayuda de Avencia Díez, a los cuales les estoy muy agradecido.

Entre las entidades que, de alguna manera, me han ayuda

do en la realización de este trabajo, quiero reconocer al Departamento de Química Técnica de esta Facultad por haberme facilitado el uso de su computadora y del montaje instrumental usado en los experimentos "pH-stat", al Departamento de Química Analítica por su ayuda en la puesta a punto del análisis elemental de halógenos, y al Centro de Cálculo de la Universidad Politécnica de Barcelona por el uso de la terminal de UNIVAC. En cuanto a la documentación del trabajo, quiero señalar que la disponibilidad del Seminario de Química de esta Universidad ha sido de importancia decisiva. Por otra parte, quiero agradecer a las autoridades y compañeros del TYCE de Ingenieros de Madrid, la comprensión y ayuda material que me han dispensado en la fase final de composición de la presente Memoria. Finalmente, quiero agradecer a la Delegación Nacional de Cultura, a la Fundación "Juan March" y al Ministerio de Universidades e Investigación, el aporte financiero que ha representado el disfrute de sendas becas de investigación durante la realización de este trabajo.

Barcelona, 20 de junio de 1980



Pascual-Marcos Segura Cámara

RESUMEN

Después de una presentación general y esquemática de los diferentes tipos de reacción con reactivos poliméricos y de las ventajas e inconvenientes del método (haciendo referencia a los artículos de revisión más recientes), se hace una revisión profunda, crítica i puesta al día de los siguientes temas : estructura y modificaciones estructurales de la tiamina y las sales de tiazolio ; aspectos mecanísticos no-enzimáticos de la reactividad de estas substancias ; y condensación benzoínica y reacciones mecanísticamente relacionadas.

Mediante espectroscopía de ^1H -RMN se confirma que, en solución alcohólica, las sales de tiazolio convencionales se transforman en diferentes productos por acción de las aminas terciarias. Se hace un estudio comparativo de los espectros ^1H -RMN (en disoluciones en agua y metanol-agua) de los productos de apertura de anillo de la tiamina y otras cinco sales de tiazolio, y se sacan conclusiones sobre sus conformaciones. La reacción de cierre de anillo, en disoluciones acuosas neutras diluídas y concentradas, se ha investigado mediante la técnica "pH-stat" ; esta técnica da información valiosa pero, por sí misma, resulta no ser apropiada para la determinación de las constantes de velocidad de segundo orden. Se postula un mecanismo para la reacción de cierre de anillo, el cual es coherente con los resultados obtenidos, explica diversas irregularidades encontradas en anteriores trabajos, y permite dar - por primera vez - una justificación estructural de las diferencias de velocidad que se encuentran al emplear distintas sales de tiazolio.

Se han preparado dos sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico y se ha establecido su actividad catalítica en la condensación benzoínica, la adición de Michael-Ste-tter y la reacción benzoínica oxidativa. Las sales poliméricas son activas prácticamente en cualquier disolvente, incluso en aquéllos en los que las sales de tiazolio convencionales son insolubles ; a este fenómeno le hemos llamado "acción solubilizadora" del soporte polimérico. Se ha estudiado, con el propósito de extraer información de interés preparativo, la variación del rendimiento de la reacción y la modificación de las sales poliméricas, en función de las condiciones experimentales (proporción (amina):(sal de tiazolio), naturaleza del disolvente, de la sal y de la amina, tiempo de reacción, pH, etc).-- Se han encontrado condiciones de reacción para las cuales la modificación de la sal es pequeña y, en cualquier caso, el polímero recuperado se puede regenerar en proporción elevada.

Mediante espectroscopía de RSE se han detectado radicales libres en la condensación benzoínica y en la reacción benzoínica oxidativa, catalizadas por las bases conjugadas de los iones tiazolio (convencionales o poliméricas) y por el ión cianuro (en este caso, sólo es seguro en la benzoínica oxidativa). Se discute la posibilidad de una contribución de mecanismos radicalarios en estas reacciones.

RESUM

Després d'una presentació general i esquemàtica dels diferents tipus de reacció - realitzables en fase sòlida, i dels avantatges i desavantatges del mètode (amb referència als més recents articles de revisió), es fa una revisió profunda, crítica i posada al dia de les qüestions següents : estructura i modificacions estructurals de la tiamina i les sals de tiazoli ; aspectes mecanístics no-enzimàtics de la reactivitat d'aquestes substàncies ; i la condensació benzoïnica i reaccions mecanísticament relacionades.

Es confirma mitjançant l'ús de l'espectroscopia $^1\text{H-RMN}$ la transformació de les sals de tiazoli convencionals, en solució alcohòlica, en diferents productes, per l'acció de les amines terciàries. Es fa un estudi comparatiu dels espectres $^1\text{H-RMN}$ (en solucions en aigua i aigua-metanol) dels productes d'apertura d'anell de la tiamina i de cinc altres sals de tiazoli, i es treuen conclusions sobre les seves conformacions. La reacció de tancada d'anell de la tiamina i sis altres sals de tiazoli, en solucions aquoses neutres diluïdes i concentrades, ha estat investigada mitjançant la tècnica "pH-stat" ; aquesta tècnica aporta valuosa informació però, per ella sola, sembla que no és apropiada per a la determinació de les constants de velocitat de segon ordre. Hom postula un mecanisme per a la reacció de tancada d'anell, el qual es coherent amb els resultats obtinguts, explica diverses irregularitats trobades en treballs anteriors i permet donar -per primera vegada- una justificació estructural de les diferències de velocitat que es troben en emprar diferents sals de tiazoli.

Han estat preparades dues sals de tiazoli ancorades sobre suport polimèric i s'ha establert la seva activitat catalítica en la condensació benzoïnica, l'addició de Michael-Stetter i la reacció benzoïnica oxidativa. Les sals polimèriques són actives pràcticament en qualsevol dissolvent, fins i tot en aquells en els quals les sals de tiazoli convencionals són insolubles ; a aquest fenomen l'hem anomenat "acció solubilitzadora" del suport polimèric. Ha estat estudiat, amb el propòsit d'extreure informació d'interès preparatiu, la variació del rendiment de la reacció i la modificació de les sals polimèriques, en funció de les condicions experimentals (relació (base):(sal de tiazoli), naturalesa del dissolvent, de la sal i de l'amina, temps de reacció, pH, etc). S'han trobat condicions de reacció per les quals la modificació de la sal es petita i, en qualsevol cas, el polímer recuperat resulta ser regenerable en elevada proporció.

Mitjançant l'espectroscopia RSE es detecten radicals lliures en la condensació benzoïnica i en la reacció benzoïnica oxidativa, catalitzades per les bases conjugades dels ions tiazoli (convencionals o polimèrics) i per l'ió cianur (en aquest cas, amb seguretat només a la benzoïnica oxidativa). Es discuteix la possibilitat d'una contribució de mecanismes radicalaris en aquestes reaccions.

SUMMARY

After a general and schematic presentation of the reaction types, advantages and disadvantages of the solid phase method (with reference to the most recent review articles), a deep, critical and up-to-date review is made on the following subjects: structure and structural modifications of thiamin and thiazolium salts; non-enzymatic mechanistic aspects of the reactivity of these substances; and benzoin condensation and mechanistically related reactions.

The transformation of conventional thiazolium salts into several products by action of tertiary amines, in alcohol solutions, is confirmed by ^1H -RMN spectroscopy. A comparative study of the ^1H -RMN spectra (in water and methanol-water solutions) of the ring-opening products of thiamin and five other thiazolium salts is made, and conclusions on their conformations are drawn. The ring-closing reaction of thiamin and six other thiazolium salts, in dilute and concentrate neutral aqueous solutions, has been investigated with the "pH-stat" technique; this technique affords interesting information but, by itself, appears to be unsuitable for the determination of the second order rate constants. A mechanism is postulated for the ring-closing reaction, which is coherent with the results obtained, explains several irregularities in previous work, and allows to give for the first time a structural justification of the rate differences found with different salts.

Two polymer-supported thiazolium salts are prepared and their catalytic activities in benzoin condensation, Michael-Stetter addition and oxidative benzoin reaction is established. The polymeric salts are active virtually in any solvent, even in those where the conventional thiazolium salts are insoluble, a phenomenon for which the term "solubilizing action" of the polymeric support is coined. The dependence of reaction yields and modification of the polymeric salts versus experimental conditions (base):(thiazolium salt) ratio, nature of the solvent, the salt and the amine, reaction time, pH, etc) is studied to extract information of preparative interest. Reaction conditions are found for which the modification of the salt is small and, in any case, the recovered polymer has proved to be regenerable in high proportion.

Free radicals are detected by ESR spectroscopy in the benzoin condensation and in the oxidative benzoin reaction, catalyzed by conjugate bases of thiazolium ions (conventional or polymeric) and cyanide ion (with no doubt, only in the second reaction). The possibility of a contribution of free-radical mechanisms in these reactions is discussed.

I N D I C E A N A L I T I C O
 =====

	<u>Página</u>
1) <u>Introducción y planteamiento del tema</u>	1
1.1) Tipos de reacción y usos de los reactivos poliméricos.....	3
1.1.1) Polímero como soporte de substrato.....	5
1.1.2) Polímero como soporte de reactivo: Reac- tivos poliméricos propiamente dichos.....	7
1.1.3) Polímero como soporte de catalizador: Cata- lizadores poliméricos.....	9
1.1.4) Polímero como soporte de reactivo para se- paraciones específicas.....	11
1.2) Planteamiento del tema.....	13
1.3) Ventajas e inconvenientes del uso de catalizado- res poliméricos.....	16
1.3.1) Ventajas.....	16
1.3.2) Inconvenientes.....	17
1.4) Estructuración de la Memoria.....	20
2) <u>Revisión crítica de la bibliografía</u>	24
2.1) Aspectos sintéticos: los catalizadores de la con- densación benzoínica y reacciones consideradas - de mecanismo relacionado.....	27
2.1.1) Condensación benzoínica.....	27
2.1.2) Adición de aldehídos a dobles enlaces acti- vados.....	31
2.1.3) Oxidación de aldehídos con nitrocompuestos	33

2.2)	Modificación de la tiamina y otras sales de tiazol <u>io</u> en condiciones relacionadas con las del presente trabajo.....	34
2.2.1)	Modificaciones por acción de hidróxidos alcalinos.....	36
2.2.1.1)	Detección y aislamiento de productos...	37
2.2.1.2)	Estudios cinéticos de las reacciones de apertura y cierre de anillo.....	42
2.2.2)	Otras modificaciones.....	48
2.3)	Estudios mecanísticos.....	55
2.3.1)	Mecanismo de la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos catalizada por ión cianuro	55
2.3.2)	Mecanismo de la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos y aromáticos catalizada - por las bases conjugadas de los iones tiazolio	59
2.3.3)	Acidez de la posición 2 de la tiamina y otras sales de tiazolio.....	65
2.3.4)	Acidez de los iones 2-(α -hidroxialquil)tiazolio.....	69
2.4)	Estudios estructurales.....	74
2.5)	Posible explicación de las diferencias de comportamiento catalítico entre el ión cianuro y las bases conjugadas de los iones tiazolio.....	78
3)	<u>Parte teórica</u>	86
3.1)	Estudios previos en disolución homogénea.....	88
3.1.1)	Comportamiento de las sales de tiazolio, en disolución alcohólica, frente a aminas terciarias.....	88

3.1.1.1)	Introducción.....	88
3.1.1.2)	Resultados.....	89
3.1.1.2.1)	Ensayos previos.....	89
3.1.1.2.2)	Reacciones con pequeñas cantida-- des de amina.....	90
3.1.1.2.3)	Reacciones con cantidades equimo-- lar y doble-molar de amina. Análi-- sis de la mezcla de reacción.....	93
3.1.1.3)	Discusión.....	94
3.1.1.4)	Conclusiones.....	97
3.1.2)	Comportamiento de la tiamina y otras sales de tiazolio frente a hidróxidos alcalinos. Estu-- dio conformacional de los productos de apertu-- ra de anillo.....	99
3.1.2.1)	Introducción.....	99
3.1.2.2)	Resultados.....	100
3.1.2.2.1)	Ensayos previos.....	100
3.1.2.2.2)	Espectros de ^1H -RMN, en agua y me-- tanol, de las sales de tiazolio y sus productos de apertura de ani-- llo.....	102
3.1.2.2.3)	Espectros de ^1H -RMN del hidroclo-- ruro de tiamina y sus productos - de apertura de anillo.....	106
3.1.2.3)	Discusión.....	109
3.1.2.3.1)	Conformaciones en disolución de - los tiolatos provenientes de la - apertura de anillo de las sales - de tiazolio.....	109

3.1.2.3.2)	La tiamina en disolución básica. Forma amarilla de la tiamina.....	126
3.1.2.4)	Conclusiones.....	133
3.1.3)	Reacción de cierre de anillo en medio acuoso de la tiamina y otras sales de tiazolio.....	134
3.1.3.1)	Introducción. Breve descripción de la técnica "pH-stat".....	134
3.1.3.2)	Resultados.....	139
3.1.3.2.1)	Neutralización "pH-stat" de disoluciones acuosas diluídas de los productos de apertura de anillo de la tiamina y otras seis sales de tiazolio.....	139
3.1.3.2.1.1)	Datos experimentales.....	139
3.1.3.2.1.2)	Cálculos numéricos y resultados finales.....	142
3.1.3.2.2)	Neutralización "pH-stat" de disoluciones acuosas concentradas de los productos de apertura de anillo de la tiamina y otras sales de tiazolio....	149
3.1.3.2.2.1)	Neutralización de disoluciones concentradas de Tiolato A	149
3.1.3.2.2.2)	Neutralización de una disolución concentrada de Tiolato B.....	150
3.1.3.2.2.3)	Neutralización de una disolución básica y concentrada de tiamina.....	150
3.1.3.3)	Discusión.....	151
3.1.3.3.1)	Mecanismo postulado para la reacción de cierre de anillo.....	151

3.1.3.3.2)	Interpretación de los resultados propios.....	156
3.1.3.3.3)	Aclaración de las irregularidades mencionadas en la literatura.....	160
3.1.3.3.4)	Factor estructural que determina la facilidad relativa de cierre de anillo de las sales de tiazolio	164
3.1.3.3.5)	Reacción de cierre de anillo en disoluciones concentradas: precipitación eventual de los tioles.....	170
3.1.3.4)	Conclusiones.....	177
3.2)	Preparación y análisis de las sales de tiazolio poliméricas.....	179
3.2.1)	Introducción	179
3.2.2)	Resultados.....	181
3.2.2.1)	Experimentos de control: degradación mecánica y modificación por acción de los disolventes.....	181
3.2.2.1.1)	Modificación en dioxano.....	182
3.2.2.1.2)	Modificación en DMF	183
3.2.2.2)	Preparación de las sales de tiazolio poliméricas.....	185
3.2.3)	Discusión.....	190
3.2.3.1)	Consideraciones sobre la preparación de las sales de tiazolio poliméricas.....	190
3.2.3.2)	El análisis elemental como método analítico cuantitativo en química de reactivos poliméricos. Análisis de la signifi	

cación estadística de los resultados - propios.....	196
3.2.3.3) La espectroscopía de IR como método ana- lítico cualitativo para las sales de - tiazolio poliméricas.....	205
3.2.4) Conclusiones.....	208
3.3) Actividad catalítica de las sales de tiazolio poli- méricas (más bases) en la condensación benzoínica, en la adición de Michael-Stetter y en la reacción benzoínica oxidativa.....	210
3.3.1) Introducción.....	210
3.3.2) Resultados y Discusión.....	211
3.3.2.1) Determinación cuantitativa de la activi- dad catalítica: ensayo normalizado de - furoína.....	211
3.3.2.2) Disminución de la actividad catalítica con el uso. La pérdida de Cl como índi- ce del grado de desactivación.....	214
3.3.2.3) Variación de la actividad catalítica - con la proporción (base)/(sal tiazolio)	217
3.3.2.4) Actividad catalítica en DMSO. Compara- ción entre sales de tiazolio poliméri- cas y convencionales.....	220
3.3.2.5) Actividad catalítica en medio hidroalco- hólico tamponado. Desactivación de la - sal de tiazolio polimérica en función - del pH.....	224
3.3.2.6) Actividad catalítica en disolventes po-	

	co polares y no protogénicos: acción <u>so</u> lubilizadora del soporte polimérico. In fluencia de la naturaleza de la base y del tipo de sal de tiazolio polimérica.	228
3.3.2.7)	Actividad catalítica en la adición - de Michael-Stetter.....	233
3.3.2.8)	Actividad catalítica en la oxidación de aldehídos con nitrocompuestos: reacción benzoínica oxidativa.....	234
3.3.3)	Conclusiones.....	235
3.4)	Modificación de las sales de tiazolio poliméricas	237
3.4.1)	Introducción.....	237
3.4.2)	Resultados y Discusión.....	238
3.4.2.1)	Ensayo de control: ausencia de modifica ción por acción del aldehído.....	238
3.4.2.2)	Influencia de la naturaleza de la base, su concentración y el tiempo de reac--- ción en la modificación en medio alcohó lico.....	239
3.4.2.3)	Modificación en la condensación benzoí- nica en medio alcohólico, con propor--- ción (amina)/(sal tiazolio polimérica) muy pequeña.....	240
3.4.2.4)	Modificación en disolventes poco pola-- res y no protogénicos.....	243
3.4.3)	Conclusiones.....	245

3.5) Regeneración de las sales de tiazolio poliméricas	247
3.5.1) Introducción.....	247
3.5.2) Resultados.....	249
3.5.2.1) Ensayos previos: medidas de pH	249
3.5.2.2) Regeneración en medio hidroalcohólico - de polímero A por neutralización "pH- stat" con ácido clorhídrico.....	250
3.5.2.3) Regeneración de polímeros B por trata-- miento con ácido clorhídrico.....	252
3.5.3) Discusión.....	253
3.5.4) Conclusiones.....	261
3.6) Introducción de grupos amino en las sales de tiazolio poliméricas. Ensayos de actividad.....	263
3.6.1) Introducción.....	263
3.6.2) Resultados y Discusión.....	265
3.6.2.1) Nitración del Polímero de Merrifield...	265
3.6.2.2) Reducción del polímero de Merrifield nitrado.....	267
3.6.2.3) Substitución de Cl en el polímero de Merrifield por amina secundarias.....	269
3.6.2.4) Obtención de un polímero A con grupos - trialquilamina y ensayo de actividad...	271
3.6.3) Conclusiones.....	273
3.7) Radicales libres en la condensación benzoínica y - la reacción benzoínica oxidativa.....	275
3.7.1) Introducción.....	275
3.7.2) Resultados.....	278
3.7.2.1) Condensación benzoínica catalizada por	

cianuro.....	278
3.7.2.2) Estabilidad y constantes de acoplamiento hiperfino del hipotético anión-radical ciano-2-furilcetilato. Cálculo de OM.	279
3.7.2.3) Condensación benzoínica catalizada por la tiamina y otras sales de tiazolio - (más EDIA) en metanol.....	282
3.7.2.4) Condensación benzoínica catalizada por sales de tiazolio poliméricas en tolueno.....	283
3.7.2.5) Reacción benzoínica oxidativa catalizada por cianuro y bases conjugadas de iones tiazolio.....	284
3.7.3) Discusión.....	285
3.7.3.1) Radicales libres en la condensación benzoínica.....	285
3.7.3.2) Radicales libres en la reacción benzoínica oxidativa.....	290
3.7.3.3) Generación de radicales en la condensación benzoínica catalizada por sales de tiazolio (más bases).....	291
3.7.4) Conclusiones.....	293
3.8) Perspectivas de futuro.....	295
4) <u>Parte experimental</u>	304
4.1) Estudios previos en disolución homogénea	307
4.1.0) Preparación de sales de tiazolio convencionales.	307

- 4.1.1) Comportamiento de las sales de tiazolio, en di--
solución alcohólica, frente a aminas terciarias 308
- 4.1.1.1) Consideraciones sobre la pureza de los re--
activos..... 308
- 4.1.1.2) Espectros de ^1H -RMN de la Sal B en algunos
disolventes..... 309
- 4.1.1.3) Procedimiento usado para registrar espec---
tros de ^1H -RMN inmediatamente después de la
adición de reactivos y en condiciones deso-
xigenadas..... 311
- 4.1.1.4) Estudio mediante espectroscopía de ^1H -RMN -
del comportamiento de la Sal B en disolu---
ción metanólica de aminas terciarias..... 311
- 4.1.1.4.1) Preliminares: registro de los espectros -
de la TEA y su hidrocioruro..... 311
- 4.1.1.4.2) Modificación de la Sal B en metanol, por
TEA..... 312
- 4.1.1.4.3) Modificación de la Sal B en deuterometanol
por TEA..... 315
- 4.1.1.4.4) Modificación de la Sal B, en deuterometa-
nol, por EDIA 318
- 4.1.2) Estudio del comportamiento de la tiamina y otras
sales de tiazolio frente a hidróxidos alcalinos
en medios protogénicos..... 319
- 4.1.2.1) Ensayos previos en disolución acuosa..... 319
- 4.1.2.1.1) Estabilidad de la Sal A en disolución acuo
sa ácida..... 319
- 4.1.2.1.2) Adición de hidróxido sódico a una disolu-
ción acuosa de Sal B..... 319

4.1.2.1.2.1)	Proporción (base)/(sal tiazolio) = 1	319
4.1.2.1.2.2)	" = 2	320
4.1.2.1.2.3)	" = 3	321
4.1.2.1.3)	Preparación del Tíol B	321
4.1.2.1.4)	Intento de separación de productos secundarios en la condensación benzoínica de furfural catalizada por Sal A (más NaOH) en agua.....	323
4.1.2.1.5)	Preparación del Tíolato A.....	324
4.1.2.2)	Espectros de ^1H -RMN de la tiamina y otras sales de tiazolio, y de sus productos de apertura de anillo.....	326
4.1.2.2.1)	Registro de los espectros.....	326
4.1.2.2.2)	Espectros de la tiamina en disolución básica. Neutralización con HCl	329
4.1.2.3)	Modelos moleculares de los tíolatos productos de apertura de anillo de las sales de tiazolio.....	330
4.1.2.3.1)	Modelos de palitos cortados a escala.....	330
4.1.2.3.2)	Modelos moleculares macizos.....	331
4.1.3)	Estudio de la reacción de cierre de anillo en disoluciones acuosas básicas de sales de tiazolio, mediante la técnica "pH-stat".....	332
4.1.3.1)	Neutralización "pH-stat" de disoluciones diluídas.....	332
4.1.3.2)	Recuperación por liofilización de las Sales A y B después de su neutralización "pH-stat	333
4.1.3.3)	Neutralización "pH-stat" de disoluciones concentradas.....	333

4.2) Preparación y análisis de sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble.....	335
4.2.1) Experimentos de control: degradación mecánica y modificación por acción de disolventes.	335
4.2.1.1) Modificación en dioxano.....	335
4.2.1.2) Modificación en DMF	336
4.2.2) Preparación del polímero A.....	336
4.2.2.1) En DMF.....	336
4.2.2.1.1) Polímero A ₁	336
4.2.2.1.2) Otros polímeros tipo A	337
4.2.2.2) En dioxano.....	338
4.2.2.2.1) Polímero A ₅	338
4.2.2.2.2) Otros polímero tipo A	338
4.2.3) Preparación del polímero B	339
4.2.3.1) En DMF: polímero B ₁	339
4.2.3.2) En dioxano: polímero B ₂	339
4.3) Actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas (más bases)	341
4.3.1) Condensación benzoínica de aldehídos aromáticos.....	341
4.3.1.1) En disolventes protogénicos.....	341
4.3.1.1.1) Descripción del ensayo normalizado de furoína.....	341
4.3.1.1.2) Ensayo normalizado de furoína con el polímero A y ensayos sucesivos de reutilización.....	342
4.3.1.1.3) Ensayo normalizado de furoína con el polímero B y ensayos sucesivos de reutilización.....	342

- 4.3.1.1.4) Actividad catalítica de la Sal A (más TEA) en la condensación benzoínica del benzaldehído..... 342
- 4.3.1.1.5) Actividad catalítica del polímero A (más tris(2-hidroxietil)amina) en la condensación benzoínica del benzaldehído. Ensayos de reutilización..... 343
- 4.3.1.1.6) Actividad catalítica de la Sal B (más KOH) en la condensación benzoínica del benzaldehído..... 344
- 4.3.1.1.7) Actividad catalítica del polímero A (más tris(2-hidroxietil)amina) en función de la proporción molar (base)/(sal tiazolio) 344
- 4.3.1.2) En disolventes polares no-protogénicos..... 345
- 4.3.1.2.1) Variación con el tiempo del rendimiento de la condensación benzoínica del furfural en DMSO, catalizada por el polímero A (más tris(2-hidroxietil)amina)..... 345
- 4.3.1.2.2) Variación con el tiempo del rendimiento de la condensación benzoínica del furfural en DMSO, catalizada por la Sal A (más tris(2-hidroxietil)amina)..... 346
- 4.3.1.3) En disoluciones alcohólicas tamponadas..... 346
- 4.3.1.3.1) Actividad catalítica del polímero A en la condensación benzoínica del furfural en tampón borato..... 346
- 4.3.1.3.2) Actividad catalítica del polímero A en la condensación benzoínica del furfural en tampón fosfato..... 348

4.3.1.4) En disolventes poco polares y no protogénicos.....	349
4.3.1.4.1) Actividad catalítica del polímero B (más TEA) en la condensación benzoínica del furfural en benceno.....	349
4.3.1.4.2) Actividad catalítica del polímero B (más amina) en tolueno. Estudio comparativo de cuatro aminas terciarias.....	350
4.3.1.4.3) Actividad catalítica del polímero B (más amina) en dioxano.....	351
4.3.1.4.4) Actividad catalítica del polímero A (más EDIA) en la condensación benzoínica del furfural en tolueno anhidro.....	351
4.3.2) Condensación benzoínica de aldehídos alifáticos.....	352
4.3.2.1) En etanol.....	352
4.3.2.1.1) Actividad catalítica del polímero A (más tris(2-hidroxietil)amina) en la condensación benzoínica del propanal.....	352
4.3.2.1.2) Actividad catalítica de la Sal A (más tris(2-hidroxietil)amina) en la condensación benzoínica del propanal.....	352
4.3.2.2) En tolueno anhidro.....	353
4.3.2.2.1) Actividad catalítica del polímero B (más EDIA) en la condensación benzoínica del octanal.....	353
4.3.2.2.2) Actividad catalítica del polímero A (más EDIA) en la condensación benzoínica del octanal.....	354

4.3.2.2.3) Intento de condensación benzoínica del - fenilacetaldehído con polímero A (mas ED- IA).....	355
4.3.3) Adición de Michael-Stetter.....	355
4.3.3.1) Actividad catalítica y uso repetitivo del - polímero A (más TEA) en la adición de furfu ral a 3-buten-2-ona.....	355
4.3.3.2) Actividad catalítica del polímero A (más TEA) en la adición de furfural a 2-propenonitrilo	356
4.3.3.3) Actividad catalítica del polímero A (más TEA) en la adición de furfural a propenoato de - etilo.....	357
4.3.3.4) Actividad catalítica del polímero A (más TEA) en la adición de propanal a 3-buten-2-ona	358
4.3.3.5) Actividad catalítica del polímero A (más TEA). en la adición de propanan a 2-propenonitrib	358
4.3.4) Reacción benzoínica oxidativa: actividad cata lítica del Polímero A (más tris(2-hidroxietil) amina en la oxidación del furfural con nitro- benceno.....	359
4.4) Modificaciones de las sales de tiazolio poliméricas	361
4.4.1) Modificación del polímero A por el aldehído y los disolventes.....	361
4.4.2) Modificación del polímero A, en etanol, por - acción del KOH y TEA.....	361
4.4.3) Modificación del polímero A en la condensa-- ción benzoínica de furfural en etanol, con -- proporción (amina)/(sal tiazolio) pequeña ...	362

4.4.4) Modificación del polímero B por acción de la EDIA en tolueno super-seco.....	362
4.5) Regeneración de las sales de tiazolio poliméricas.	364
4.5.1) Neutralizaciones "pH-stat" de soluciones hidroalcohólicas de polímeros A previamente usados.....	364
4.5.1.1) Ensayos previos: lecturas de pH-ímetro.....	364
4.5.1.2) Neutralización "pH-stat" de una suspensión hidroalcohólica de polímero A previamente tratado con una cantidad doble-molar de NaOH	365
4.5.1.3) Neutralización "pH-stat" de suspensiones hidroalcohólicas de polímeros A, previamente usados en medio hidroalcohólico tamponado..	365
4.5.2) Tratamiento de polímeros B usados, con HCl	366
4.5.2.1) Ensayos con ácido clorhídrico en dioxano-agua.....	366
4.5.2.2) Ensayos con cloruro de hidrógeno en tolueno anhidro.....	367
4.6) Introducción de grupos amino en las sales de tiazolio poliméricas.....	369
4.6.1) Nitración del Polímero de Merrifield.....	369
4.6.2) Reducción del "polímero de Merrifield nitrado"	370
4.6.3) Reacciones del Polímero de Merrifield con la bis(2-hidroxietil)amina.....	371
4.6.4) Preparación de polímero A con grupos bis(2-hidroxietil)poliestirilmetilamino.....	372
4.6.5) Actividad catalítica del polímero anterior...	373
4.6.6) Reacciones del Polímero de Merrifield con la	

dietilamina.....	374
4.7) Espectros de RSE obtenidos en la condensación benzoínica y en la reacción benzoínica oxidativa.....	375
4.7.1) Intento de registro de espectros en la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos catalizada por cianuro.....	375
4.7.2) Espectros obtenidos en la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos y alifáticos en metanol, catalizada por la tiamina y otras sales de tiazolio (más EDIA).....	376
4.7.3) Espectros obtenidos en la oxidación de aldehídos aromáticos con nitrobenzeno en metanol, catalizada por sal de tiazolio (más EDIA) y cianuro.....	377
5) <u>Análisis Elementales</u>	380
6) <u>Apéndices</u>	396
Apéndice 1: Análisis elemental de halógenos.....	398
Apéndice 2: Método estándar de lavado y secado de polímeros insolubles.....	402
Apéndice 3: Resumen de los aspectos prácticos del cálculo de errores de una muestra pequeña y una correlación lineal.....	403
7) <u>Bibliografía</u>	410
8) <u>Conclusiones</u>	428
9) <u>Ilustraciones y Tablas</u>	442

1) I N T R O D U C C I O N Y P L A N -
=====

T E A M I E N T O D E L T E M A
=====

Esta Tesis Doctoral trata de catalizadores anclados a soporte polimérico insoluble, productos éstos que se incluyen en los llamados, en general, reactivos poliméricos o polímeros funcionalizados.

Durante las últimas dos décadas, debido en gran parte - al éxito inicial de la síntesis de péptidos en fase sólida, se ha desarrollado la química de reactivos poliméricos (también conocida como química en fase sólida) como un campo de investigación, separado de la química macromolecular clásica, en el que el polímero se usa como portador de reactivos químicos de peso molecular relativamente bajo. El reactivo polimérico, una vez preparado, se trata con un reactivo soluble con el propósito de modificar al producto previamente anclado, y no al soporte polimérico.

Aunque el método de la fase sólida es relativamente reciente, ha habido una considerable explosión bibliográfica en estas dos últimas décadas, como se refleja, por ejemplo, en los cinco trabajos de W. Dawydoff,¹⁻⁵ excelentes trabajos de revisión en los que se recogen los artículos, patentes y artículos de revisión publicados en el periodo 1962-1976 y parte de 1977, solamente sobre el uso de polímeros como catalizadores; en dichos artículos aparecen clasificadas un total de ¡mil cuatrocientas sesenta y cuatro referencias!. Sobre otros aspectos del tema se han publicado muchos otros trabajos de revisión, de los cuales en la bibliografía de esta Memoria sólo se mencionan los más recientes.⁶⁻¹²

A pesar del considerable volumen de bibliografía, el método de fase sólida, actualmente bien establecido en el cam

po de la síntesis de péptidos, se considera que está sólo en sus comienzos en lo relativo a la síntesis orgánica general, y se necesitará mucho más trabajo para explorar todas las posibilidades del método y determinar su posible utilidad industrial.

Para situar con precisión el presente trabajo, se expone a continuación una clasificación, inspirada en la bibliografía,^{6,7} de los distintos tipos de reacción de los reactivos poliméricos y de los distintos usos que se les ha dado. Seguidamente se expone el planteamiento del tema, tras lo que se resumen las ventajas e inconvenientes generales del uso de catalizadores poliméricos, acabándose esta introducción con la exposición de la estructuración de la Memoria.

1.1) TIPOS DE REACCION Y USOS DE LOS REACTIVOS POLIMERICOS.

=====

En la ilustración 1 (pág. 4) se representa el esquema de un paso sintético típico en síntesis orgánica convencional. De la secuencia reacción-aislamiento-purificación, el aislamiento es normalmente la parte más lenta y trabajosa, necesitando generalmente mucho más tiempo que la reacción propiamente dicha. Se han realizado muchos intentos para acortar el tiempo dedicado al aislamiento de los productos de las reacciones, uno de los cuales - el de la utilización de reactivos poliméricos - consiste en anclar un catalizador o reactivo a un polímero insoluble, con lo cual la separación de las especies químicas que quedan unidas al polímero se realiza por simple filtración.

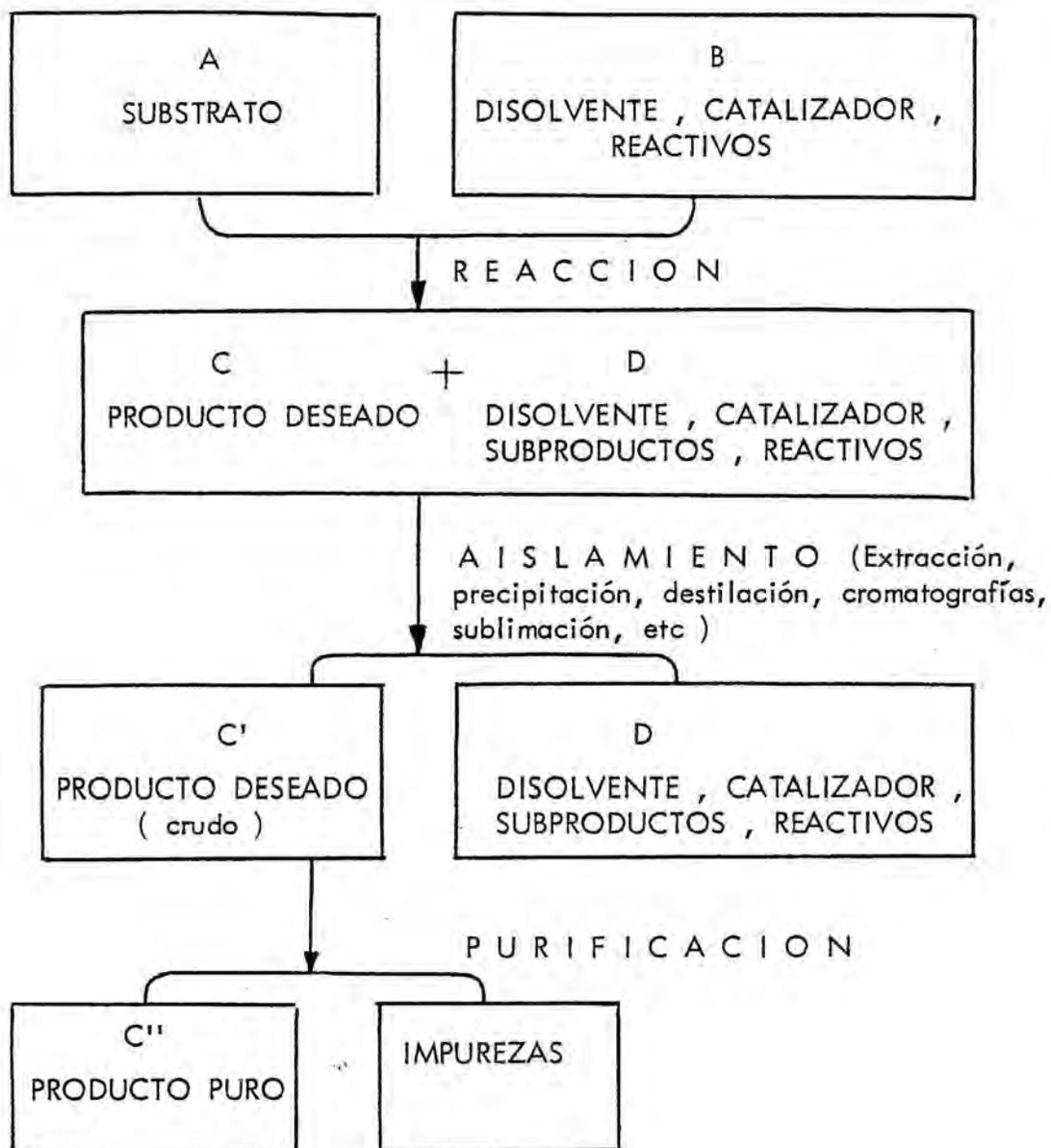


Ilustración 1 : Esquema de un paso sintético típico en síntesis orgánica convencional.

Las reacciones que se han llevado a cabo con ayuda de polímeros funcionalizados pueden clasificarse en los cuatro tipos siguientes, de los cuales se pueden encontrar ejemplos concretos en los trabajos de revisión que mencionamos en la bibliografía.¹⁻¹²

1.1.1) POLIMERO COMO SOPORTE DE SUBSTRATO

Un esquema general de este tipo de reacciones se presenta en la ilustración 2 (pág. 6), en la cual el substrato A se "insolubiliza" por anclaje al soporte polimérico P. El producto de la reacción, producto C, queda normalmente unido al polímero y se precisa una reacción de desanclaje posterior a la reacción propiamente dicha.

Se han usado muchas variantes de este esquema general, entre las que se encuentran las siguientes :

a) Síntesis secuenciales de péptidos (tipo Merrifield) de oligonucleótidos, de polisacáridos, etc., mediante realización de sucesivas reacciones antes de desanclar el producto final.

b) Uso del polímero como grupo protector reversible de uno de los grupos funcionales del substrato, permitiendo - así, por ejemplo, la monoreacción selectiva de substratos - bifuncionales.

c) Uso del polímero como medio de inmovilización de diversas especies químicas, con tres posibles modalidades :

- Generación química o fotoquímica sobre la matriz del polímero, de especies químicas muy reactivas (bencino, p.

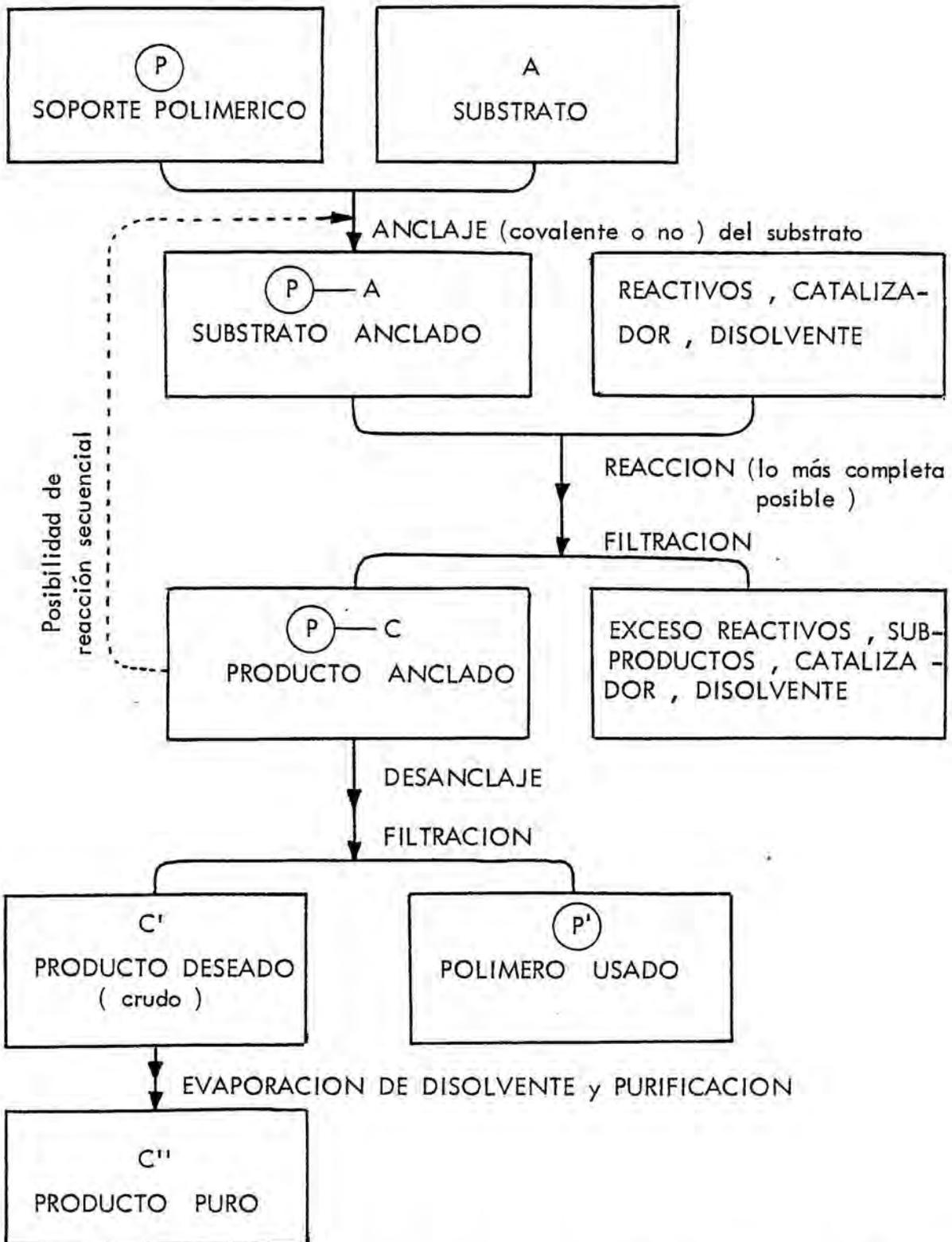


Ilustración 2 : Esquema de una reacción típica en la que un polímero insoluble actúa como soporte de substrato.

ej.) con moléculas lo suficientemente separadas para impedir la reacción entre sí mismas, permitiendo de esta manera la reacción con otro reactivo de la disolución.

- Aumento de la reacción intramolecular del sustrato en menoscabo de la reacción intermolecular, típicamente - en reacciones de ciclación.

- Aumento de la reacción intermolecular frente a la intramolecular, exactamente al revés de lo que sucede en el caso anterior. Se ha conseguido un aumento de rendimiento en la reacción cruzada de dos sustratos distintos, anclando am bos sobre un soporte polimérico. ¹³

d) Aprovechamiento de las propiedades especiales de la matriz polimérica, tales como su quiralidad, para aumentar la estereoselectividad de una reacción, o como su tamaño de poro, para seleccionar, de entre una mezcla de reactivos, aqu é l l os que tengan un volumen apropiado para atravesar los poros.

1.1.2) POLIMERO COMO SOPORTE DE REACTIVO : REACTIVOS POLIMERICOS PROPIAMENTE DICHOS.

El polímero actúa como portador insoluble de un reactivo que transforma un sustrato dado en el producto de reacción. Un esquema general de este tipo de reacciones se presenta en la ilustración 3 (pág. 8). Se han preparado una gran variedad de tales reactivos, todos los cuales comparten como ventajas la posibilidad de usar un gran exceso de reactivo y , en algunos casos, la regenerabilidad a bajo coste de dicho reactivo después de usado. Los primeros polímeros de este ti po fueron los reactivos poliméricos de transferencia electró

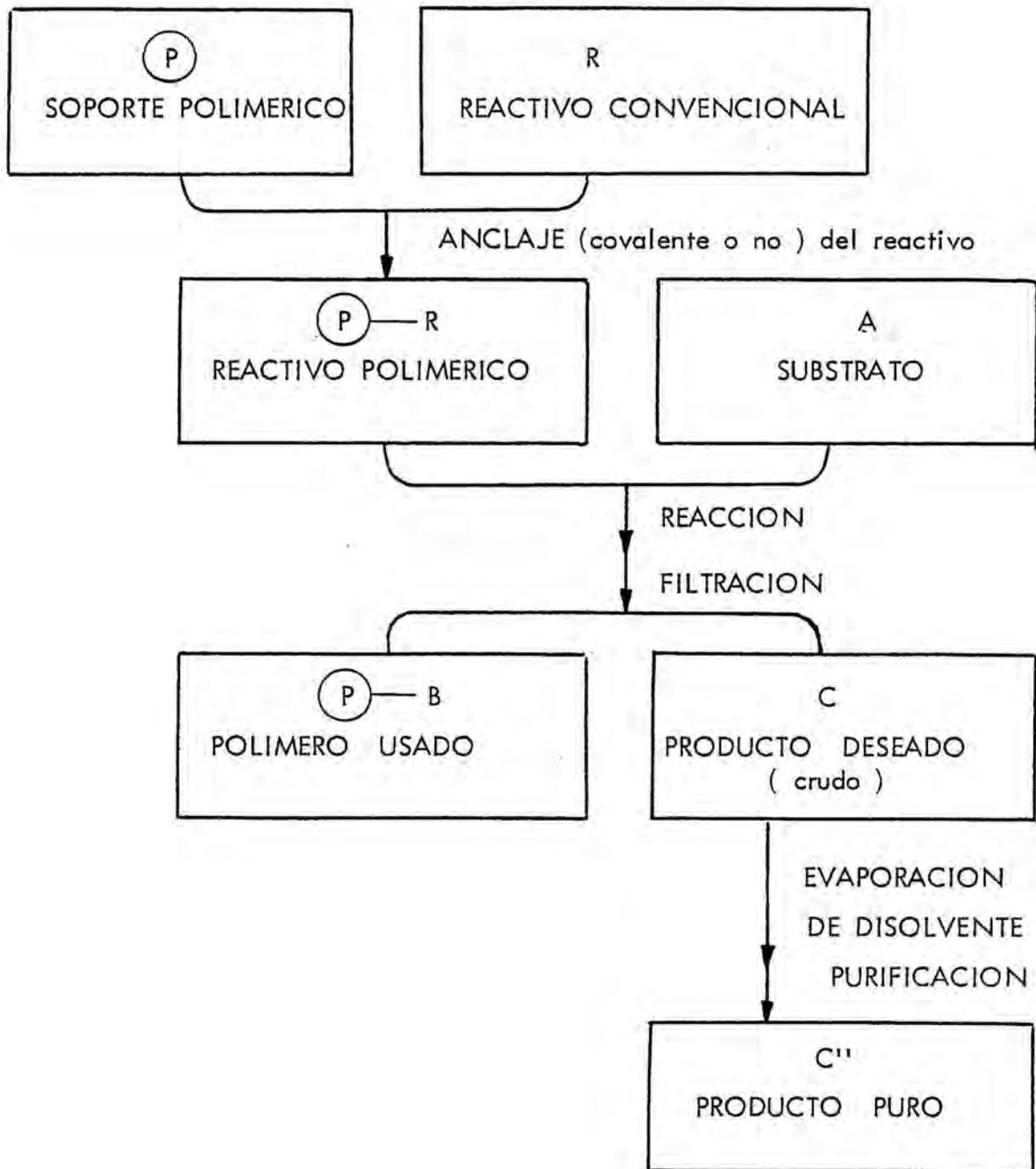


Ilustración 3 : Esquema de una reacción típica en la que un reactivo polimérico actúa como tal reactivo ($B \neq R$), o como catalizador ($B = R = \text{catalizador}$).

nica (agentes oxidantes y reductores), pero, después, se han sintetizado muchos otros, tales como reactivos acilantes, reactivos halogenantes, reactivos de Wittig, agentes condensantes, etc.

El anclaje del reactivo puede ser de tipo químico (enlace covalente, enlace iónico) o de tipo físico (adsorción, - oclusión) ; un buen ejemplo de este segundo tipo lo constituyen las resinas impregnadas de disolvente ("solvent impregnated resins"), usadas como reactivos complejantes de iones metálicos.¹⁴ Aunque los soportes poliméricos más usados son de tipo orgánico (el poliestireno reticulado es, con mucho, el más popular), se han usado también soportes inorgánicos - tales como celita, sílice, alúmina, grafito, etc. Sobre este tema hay un trabajo de revisión reciente.¹²

1.1.3) POLIMERO COMO SOPORTE DE CATALIZADOR : CATALIZADORES

POLIMERICOS

Los catalizadores poliméricos se obtienen generalmente - por anclaje de un catalizador convencional a un polímero insoluble, y su uso práctico es muy parecido al de los reactivos poliméricos propiamente dichos. Sin embargo, por definición, el catalizador polimérico ha de recuperarse intacto al final de la reacción; desgraciadamente, la presencia de reacciones secundarias representa muy a menudo su desactivación. El esquema de la ilustración 3 (pág. 8) es válido para este tipo de utilización del reactivo polimérico, si R = catalizador y se recupera el polímero intacto : $\text{P}-\text{B} = \text{P}-\text{R}$.

1.1) Reacciones con reactivos poliméricos

Podemos distinguir tres grupos de catalizadores poliméricos :

a) Catalizadores biológicos, principalmente enzimas, anclados a polímeros. Aunque estos catalizadores se consideraron en un tiempo como la posible panacea para todos los problemas químicos, su tecnología industrial está aún en la infancia.¹¹

b) Catalizadores no biológicos anclados a polímeros, tales como de intercambio iónico (ácido y básico), tipo ácido de Lewis (p.ej. AlCl_3), metales de transición, fotooxidantes, fotosensibilizadores, etc. Si se usa un centro quiral en el catalizador se consigue a veces inducción asimétrica, aunque los resultados en este sentido todavía no han sido muy brillantes.

c) Catalizadores de transferencia de fase anclados a soporte polimérico. Las sales de amonio cuaternario, las sales de fosfonio, los éteres corona... anclados a polímeros, presentan propiedades de transferencia de fase similares a las de los correspondientes catalizadores convencionales, con la gran ventaja de su posible reutilización.¹⁵ Dentro de este grupo pueden introducirse los llamados codisolventes de fase sólida ("solid phase cosolvents"), introducidos por Regen y col.¹⁵⁻¹⁸ Para aumentar la actividad catalítica del catalizador, es frecuente el uso de los llamados "espaciadores": largas cadenas carbonadas que alejan el centro catalítico de la matriz polimérica.¹⁹

1.1.4) POLIMERO COMO SOPORTE DE REACTIVO PARA SEPARACIONES ESPECIFICAS

En la ilustración 4 (pág. 12) se esquematiza este tipo de reacciones, en las que un compuesto B se separa de una mezcla compleja mediante un enlace específico y reversible a un reactivo polimérico. La purificación de productos biológicos por cromatografía de afinidad y las separaciones de iones metálicos por ligandos específicos anclados a polímeros, entran dentro de este tipo de reacciones. Son de gran interés las resoluciones de racémicos por adsorción enantioselectiva con grupos quirales anclados a polímeros, utilizada ya en cromatografía en columna y cromatografía líquida de alta presión. Es verdaderamente sorprendente la preparación por Wulff y col. de polímeros que, a pesar de no tener grupos quirales, presentan "cavidades asimétricas" que permiten la resolución de racémicos. ^{20,21}

Los cuatro tipos de reacciones con reactivos poliméricos que se han mencionado, tienen aplicaciones que van desde la mera curiosidad de laboratorio hasta el uso industrial de gran interés comercial (p.ej. intercambiadores iónicos ²²), pasando por procedimientos de mayor o menor interés sintético a escala de laboratorio. Pero también se han usado polímeros funcionalizados en estudios de mecanismos de reacción; tal es el caso del uso que hacen Rebek y Gaviña de dos reactivos poliméricos distintos y fácilmente separables entre sí, como método de detección de intermedios de reacción. ²³⁻²⁷

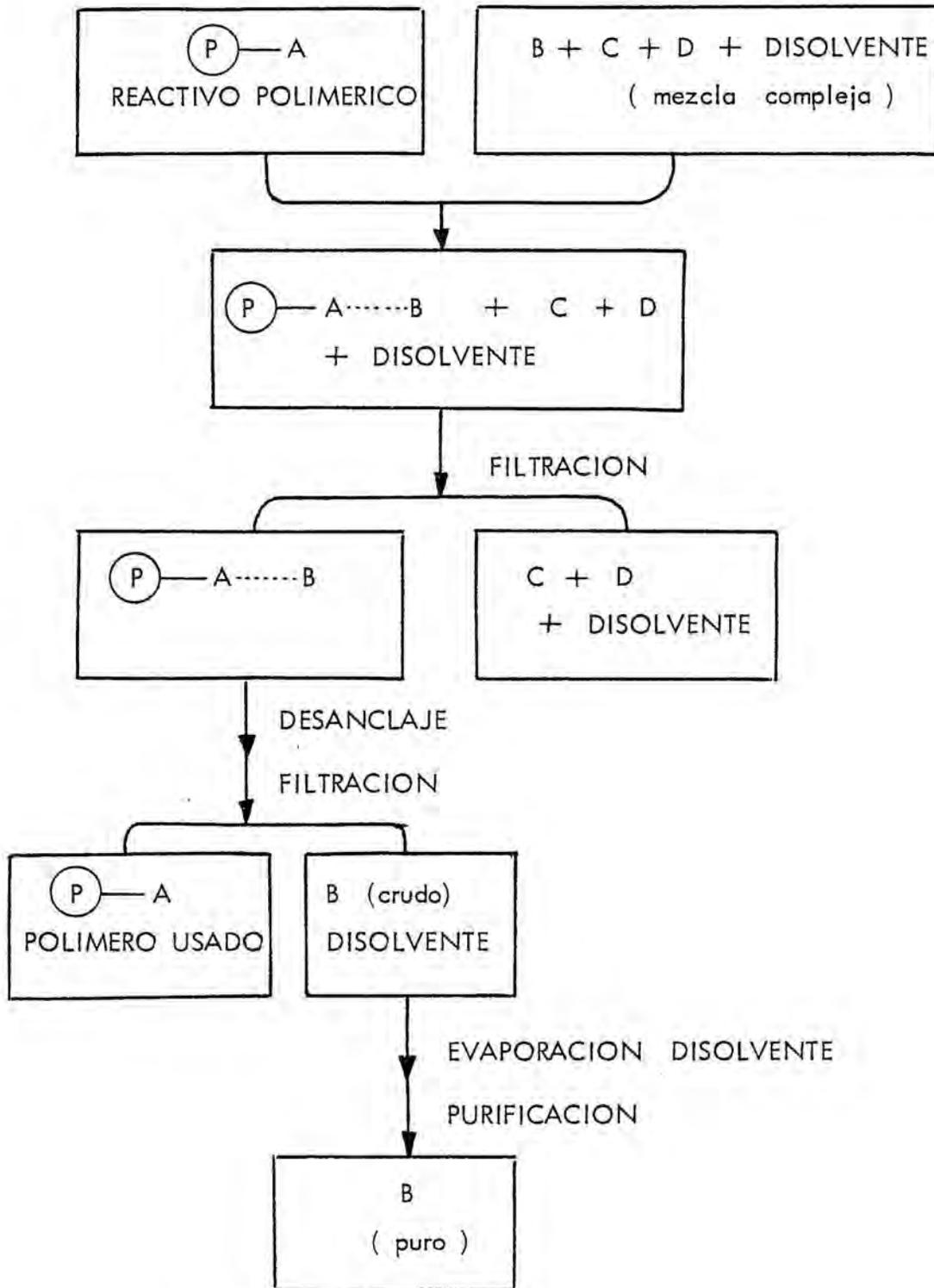
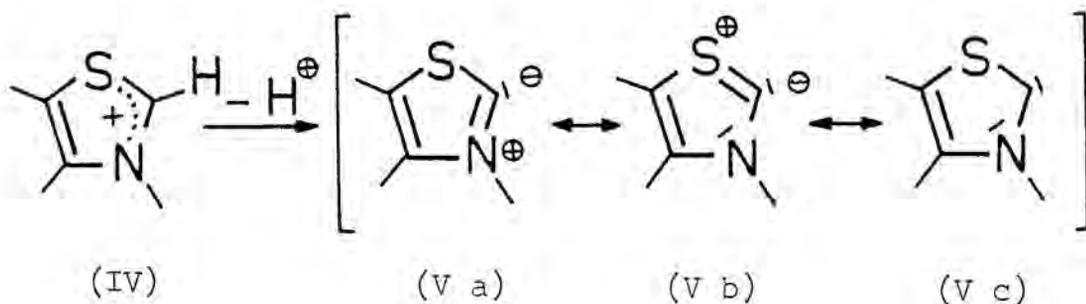


Ilustración 4 : Esquema de una separación típica de un componente de una mezcla mediante enlace específico a un reactivo polimérico.

1.2) PLANTEAMIENTO DEL TEMA

La presente Tesis se encuadra dentro de un plan general de trabajo de nuestro grupo de investigación, en el que se intenta imitar reacciones biológicas aprovechando las ventajas del método de fase sólida, con especial interés en síntesis asimétrica.

Un coenzima muy importante en varias reacciones biológicas es la cocarboxilasa o pirofosfato de tiamina. La tiamina posee un núcleo de ión tiazolio no sustituido en la posición 2 (fórmula general IV), al que se atribuye la actividad catalítica de la misma. Realmente, según el mecanismo de catálisis admitido hoy día (ver revisión bibliográfica en (2.3.2)), el verdadero catalizador no es el ión tiazolio sino su base conjugada (V), especie química cuya entidad molecular puede visualizarse como un "zwitterion" (Va, Vb) o como un carbeno (Vc). Por las razones que se exponen más adelante (ver (2.4)), utilizaremos las representaciones (IV) y (Vc) para los iones tiazolio y sus bases conjugadas, respectivamente.



Según lo dicho, la sal de tiazolio hay que considerarla como un precatalizador que precisa de la adición de una base para formar "in situ" la verdadera especie catalítica, la

cual hace posible la reacción y aparece intacta después de la misma.

En la presente Tesis se pretende estudiar la preparación de las sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble, y su uso como precatalizadores en Química Orgánica. Dentro del esquema esbozado en el apartado anterior, el trabajo se incluye en el punto 1.1.3.b - catalizadores no biológicos anclados a polímeros - con la característica especial de que el verdadero catalizador se genera "in situ" a partir de la sal de tiazolio. En la ilustración 5 (pág. 15) se ha representado un esquema de la utilización de las sales de tiazolio poliméricas, esquema algo diferente al típico para un catalizador polimérico (Ilust. 3, pág. 8). En la ilustración se indica que, aunque por definición el catalizador se recupera tras la reacción, en el transcurso de ésta pueden haber reacciones secundarias de la sal de tiazolio polimérica que conduzcan a subproductos poliméricos no activos ((P)—S en la ilustr.).

Una considerable ventaja del uso de la sal de tiazolio polimérica consistiría en que, al final de la reacción, una simple filtración impediría que la sal de tiazolio recuperada y sus posibles subproductos contaminaran el crudo de reacción, facilitando así el aislamiento y purificación del producto deseado. Además, si la formación del subproducto (P)—S fuese poco importante, el polímero recuperado podría reusarse directamente; en todo caso, siempre se podría intentar la reconversión de (P)—S en la sal de tiazolio polimérica inicial (regeneración de la sal). El uso de las sales de tiazolio poliméricas puede tener, en prin-

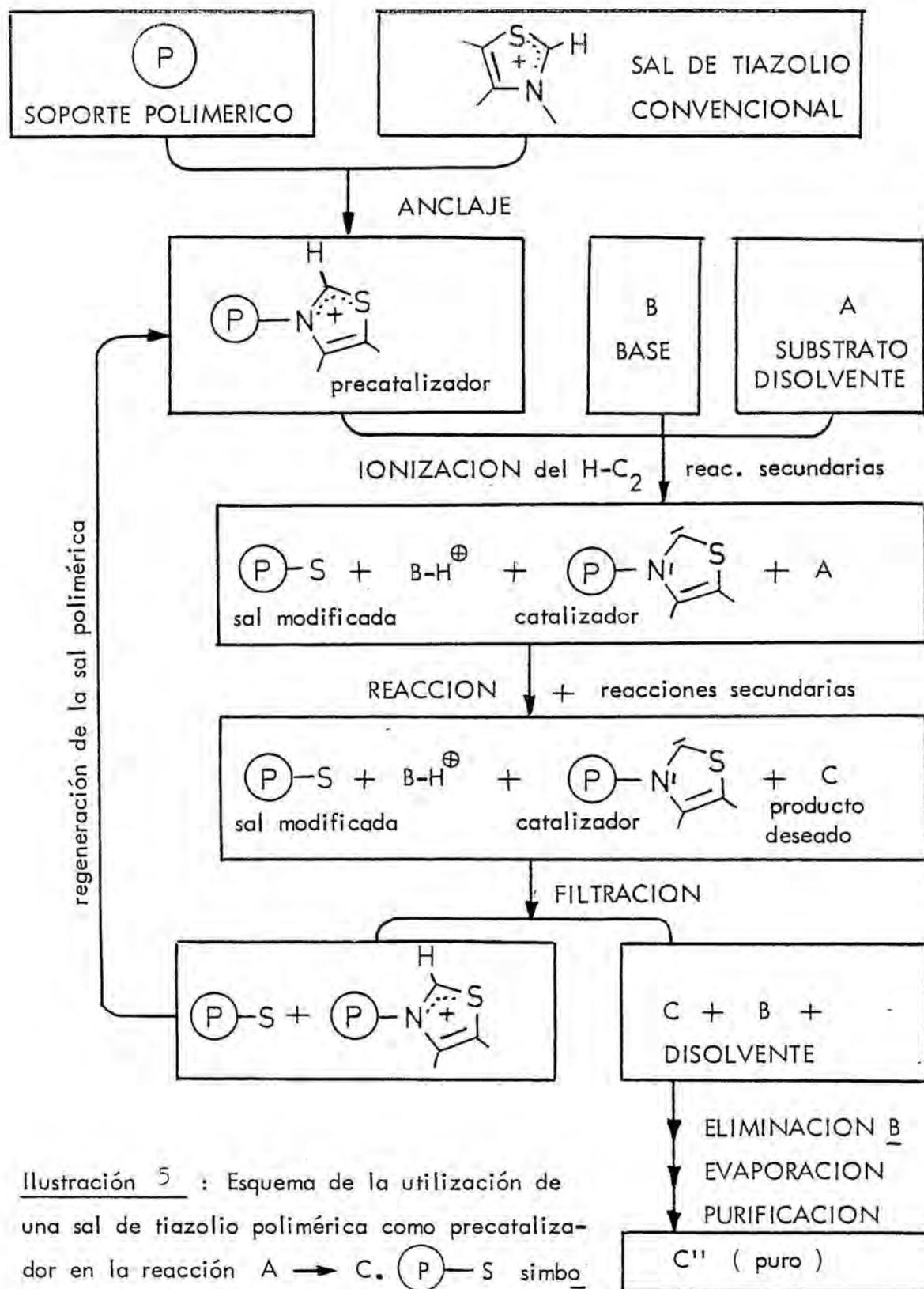


Ilustración 5 : Esquema de la utilización de una sal de tiazolio polimérica como precatalizador en la reacción $A \rightarrow C$. P-S simboliza el conjunto de productos secundarios de la sal que quedan anclados.

cipio, todas las demás ventajas inherentes a los catalizadores poliméricos, las cuales se resumen en el apartado siguiente, junto con los posibles inconvenientes.

1.3) VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL USO DE CATALIZADORES POLIMERICOS

Dependiendo del interés del químico y de las circunstancias concretas, el uso de un catalizador polimérico puede representar distintas ventajas e inconvenientes, que deberán ser analizados en cada caso. De todas formas, pueden hacerse algunas consideraciones generales.

1.3.1) VENTAJAS

Sin pretender hacer una lista completa, se ennumeran a continuación algunas de las posibles ventajas.

a) Los catalizadores usados pueden separarse de la mezcla de reacción por filtración o decantación (en algunos casos se han usado la flotación, la diálisis y la filtración de membrana).

b) Pueden aumentarse los rendimientos de las reacciones usando un gran exceso de catalizador, sin que ello conlleve una impurificación adicional del producto final.

c) Cuando un catalizador polimérico puede regenerarse de forma sencilla mediante una sola reacción posterior a su uso, se puede conseguir gran facilidad operatoria mediante un montaje en columna, parcial o totalmente automa-

tizado.

d) Si un catalizador soluble es muy costoso, su anclaje a un polímero insoluble y posterior reutilización pueden tener un gran interés económico.

e) La fijación a un soporte polimérico puede permitir la existencia conjunta de grupos funcionales catalíticos - que en disolución homogénea reaccionarían entre sí, perdiendo su actividad.

f) Cuando una reacción dependa de la difusión del subtrato hasta el centro catalítico, un control del tamaño de poro del polímero que soporta al catalizador puede permitir una selectividad catalítica del mismo. Igualmente, pueden haber efectos estéricos que no se den en disolución, - cambiando completamente el curso de la catálisis al utilizar el catalizador polimérico.

g) El manejo de catalizadores tóxicos, mal olientes y sensibles a las condiciones ambientales (p.ej. higroscópicos) se simplifica considerablemente al anclarlos a un polímero.

1.3.2) INCONVENIENTES

Por supuesto que no todo son ventajas con los catalizadores poliméricos. El inconveniente más obvio es la necesidad de una elaboración especial, la cual puede resultar - larga y costosa, lo que limita generalmente su aplicación a algunos casos especiales de interés académico. Pero, además, hay que tener en cuenta otros muchos posibles inconvenientes.

nientes, entre los que destacamos los siguientes :

a) Como la inmensa mayoría de los centros catalíticos se encuentran en el interior de las partículas del polímero, son necesarias la difusión del reactivo antes de la reacción y la difusión del producto después de la misma, lo que generalmente se traduce en un mayor tiempo de reacción. Además de la difusión, puede haber efectos estéricos provocados por la trama polimérica en la propia reacción, lo que también se manifestaría en una mayor lentitud de la misma. De todas formas, se han descrito soportes poliméricos muy porosos en los que la difusión queda minimizada,²⁸ y algunos casos de aumento de velocidad respecto a la fase homogénea convencional.²⁹

b) A menudo, al usar como soportes del catalizador polímeros preparados de formas diferentes o de distinta procedencia, se obtienen resultados muy distintos referentes a rendimientos, velocidades de reacción y selectividad, lo que dificulta la reproducibilidad del trabajo experimental.

c) Pueden tener lugar cambios apreciables en el mecanismo de la reacción, lo cual puede no ser deseable.

d) Aunque, por definición, el catalizador polimérico - ha de permanecer intacto tras la reacción, en la práctica se encuentra que, en los casos en los que el catalizador se reutiliza, existe siempre una mayor o menor pérdua de actividad

e) Trabajando con sistemas heterogéneos, el químico - pierde gran parte del control sobre las reacciones.

f) Al problema anterior se le añade la dificultad de -

saber qué le ha pasado al polímero tras una reacción, dadas las limitaciones existentes en las técnicas analíticas empleables. El análisis elemental (A.E.) es largo y costoso, además de tener gran error experimental y de no dar información estructural.³⁰ La espectroscopía de IR tiene muchas limitaciones, siendo la mayor la imposibilidad de su uso cuantitativo. Gracias a los métodos de transformada de Fourier, las espectroscopías de RMN de ^{13}C y ^{31}P son aplicables hoy día a polímeros insolubles, pero tienen el inconveniente de que no siempre son accesibles (cosa que ha sucedido en el presente trabajo); son utilizables también la espectroscopía Raman y la espectroscopía ENDOR ("electron-nuclear double resonance"). Se ha publicado que, debido a los recientes desarrollos de las técnicas de polarización cruzada y de rotación de ángulo mágico ("magic-angle rotation"), se camina hacia el uso rutinario de la espectroscopía de ^{13}C -RMN de sólidos pulverulentos, lo cual podría incidir favorablemente en el análisis de polímeros funcionalizados. En la mayoría de los casos, el método analítico preferido conlleva el desanclaje cuantitativo del reactivo monómero y su determinación posterior en fase homogénea. Otra posibilidad, desarrollada recientemente en nuestro Departamento,³² es la pirólisis despolimerizante del reactivo polimérico, seguida de análisis CG-EM de los productos resultantes. Hay un trabajo de revisión en el que se resumen varios problemas analíticos de la química de reactivos poliméricos.³³

g) Para poder entender y controlar las reacciones del polímero insoluble, es fundamental un conocimiento previo,

lo más completo posible, de las correspondientes reacciones en disolución homogénea, lo cual significa generalmente un trabajo adicional considerable. Sirva como ejemplo modesto la presente Tesis, en la cual la parte de estudios previos en disolución (3.1 y 4.1) tiene una extensión considerable en relación al resto del trabajo.

A pesar de lo que se acaba de exponer, creemos que las ventajas del uso de polímeros funcionalizados superan a los inconvenientes, y que el método de fase sólida ofrece posibilidades inalcanzables de otra manera, en particular en el campo de catalizadores no biológicos.

1.4) ESTRUCTURACION DE LA MEMORIA

En primer lugar (Parte 2) se presenta una revisión bibliográfica completa y crítica de la literatura pertinente al tema, a saber : reacciones en las que las sales de tiazolio actúan como precatalizadores y estudios realizados sobre las sales de tiazolio, muchos de los cuales tienen conexión con la tiamina. Se incluye al final de esta revisión bibliográfica una discusión original sobre un problema no resuelto en la literatura (Parte 2.5).

A continuación sigue la parte teórica (Parte 3), que comienza con la exposición de los estudios previos en disolución homogénea que ha sido necesario realizar para poder entender y controlar el trabajo posterior en fase sólida . (Parte 3.1) Esta parte comprende :

- Un estudio del comportamiento de las sales de tiazolio frente a aminas terciarias en metanol (Parte 3.1.1).

- Un estudio del comportamiento de la tiamina y las sales de tiazolio frente a hidróxidos alcalinos en agua y metanol, con especial hincapié en los aspectos estructurales de los productos de apertura de anillo (Parte 3.1.2).

- Un estudio cinético de las reacciones de cierre de anillo de la tiamina y las sales de tiazolio, con la postulación de un mecanismo aceptable. (Parte 3.1.3).

Las restantes partes de la exposición teórica se dedican a las sales de tiazolio poliméricas, y su estructura se comprende a la vista del esquema de la ilustración 5 (pág. 15). La parte 3.2 trata de la reacción de anclaje al polímero y de los aspectos analíticos. En la parte 3.3 se estudian las reacciones en las que las sales de tiazolio poliméricas actúan como precatalizadores, analizando la dependencia de los rendimientos respecto a las distintas condiciones de reacción : concentraciones, disolventes, tiempos de reacción, etc. La parte 3.4 trata de las modificaciones de la sal polimérica en el medio de reacción (formación del subproducto polimérico $(P-S)$). En la parte 3.5 se estudia la regeneración de las sales de tiazolio poliméricas en vistas a su reutilización. En la parte 3.6 se describen la preparación y actividad catalítica de sales de tiazolio con grupos amino incorporados al polímero. La parte 3.7 es un estudio sobre los espectros de resonancia de spin electrónico (RSE) obtenidos en las reacciones en las que intervienen como precatalizadores las sales de tiazolio, tanto convencionales como poliméricas. Finalmente,

en la parte 3.8 se exponen posibles extensiones futuras de este trabajo y posibles aplicaciones, tanto en química preparativa como en química de mecanismos de reacción.

Tras la parte teórica se describe detalladamente el trabajo experimental (Parte Experimental - parte 4). Las subdivisiones 3.1 a 3.7 de la parte teórica se corresponden respectivamente con las 4.1 a 4.7 de esta parte experimental.

La mayor parte de ilustraciones y tablas se recogen al final de la Memoria (parte 9), en hojas dobladas y con ordenación inversa a su aparición en el texto, lo que permite seguir la exposición teórica desdoblando la hoja correspondiente sin necesidad de plegar las anteriores. Las gráficas, esquemas y espectros se tratan conjuntamente como ilustraciones, y tienen una numeración correlativa con la exposición, independientemente de que se representen en la parte 10 o en el contexto. Otra numeración independiente se da a las tablas numéricas. Nótese que las fórmulas de sustancias concretas reciben un número arábigo y las fórmulas generales, un número romano, y que las referencias van sin paréntesis y sobre la línea de escritura.

En lo posible se ha seguido el clásico esquema Introducción / Resultados / Discusión / Conclusiones en la parte teórica; para facilitar la consulta rápida de las conclusiones, se recogen todas al final (Parte 8). Completan la Memoria los datos de A.E. (Parte 5), los Apéndices (Parte 6) y la Bibliografía (Parte 7).

En la redacción se ha usado nomenclatura IUPAC, y se han seguido bastante las últimas recomendaciones de esta organización en materia de terminología; ³⁴ de todas formas, hemos mantenido el nombre clásico de "condensación benzoinica" a pesar de que, según las recomendaciones de terminología, es una "dimerización" y no una "condensación". Nos parece muy acertada, sin embargo, la distinción entre "paso determinante de la velocidad" y "paso limitante (o controlante) de la velocidad", distinción que hemos incorporado en lugar de la de paso determinante de la velocidad "en sentido estricto" y "en sentido lato", que habíamos usado en otras ocasiones.

2) REVISION CRITICA DE
=====

LA BIBLIOGRAFIA
=====

Dado que en las discusiones de la parte teórica se hacen frecuentes referencias a resultados de la literatura, y puesto que muchas de tales referencias se repiten en apartados distintos, hemos considerado oportuno incluir esta revisión bibliográfica al comienzo de la Memoria. Esto permite presentar una panorámica global del estado del conocimiento sobre las sales de tiazolio no substituídas en la posición 2 del anillo-y la tiamina como caso especial- que puede tener interés por sí misma. Aprovechamos también estas páginas para exponer nuestra particular visión sobre algunos aspectos conflictivos.

La revisión bibliográfica pretende ser exhaustiva hasta el nº 20 del Volumen 89 del Chemical Abstracts (1978), aunque se han revisado también los números más recientes - de las revistas químicas más importantes.

En primer lugar se resume brevemente la utilización - de las sales de tiazolio (mientras no se diga lo contrario nos referimos a sales no substituídas en la posición 2) en reacciones de interés sintético. Después, se exponen con - detalle las diversas modificaciones que sufren las sales - de tiazolio y benzotiazolio en condiciones más o menos relacionadas con las de este trabajo. A continuación, se trata los aspectos mecanísticos, para concluir con los estudios estructurales no mencionados en un reciente trabajo - de revisión. ³⁵

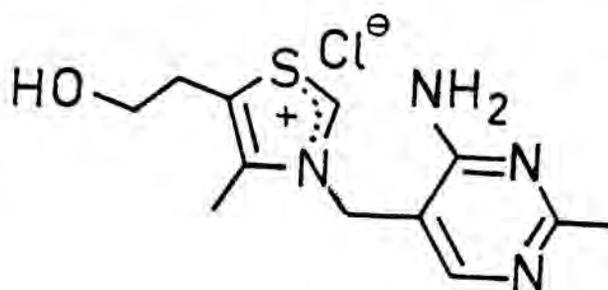
2.1) ASPECTOS SINTETICOS : LOS CATALIZADORES DE LA CONDEN-
 =====
 SACION BENZOINICA Y REACCIONES CONSIDERADAS DE MECA-
 =====
 NISMO RELACIONADO.
 =====

Dos son las reacciones que se han considerado relacio-
 nadas con la clásica condensación benzoínica en cuanto al
 mecanismo : la adición de aldehídos a dobles enlaces acti-
 vados o reacción de Michael-Stetter, y la llamada reacción
 benzoínica oxidativa. La relación entre sus mecanismos se
 ha postulado en base al hecho de que las tres presentan --
 catálisis específica por los mismos catalizadores, y se --
 muestra en la ilustración 6 (pág. 503). A continuación se
 resumen, muy brevemente, los aspectos sintéticos de estas
 tres reacciones.

2.1.1) CONDENSACION BENZOINICA

La condensación benzoínica de aldehídos aromáticos ca-
 talizada por ión cianuro es una reacción clásica de la Quí-
 mica Orgánica cuyas posibilidades sintéticas han sido am-
 pliamente estudiadas.^{36,37} Los intentos de llevar a cabo
 la reacción con aldehídos alifáticos fracasaron, pues, en
 lugar de obtener la correspondiente benzoína (en este caso,
 aciloína) se obtenían productos de condensación aldólica .
 Además de los cianuros alcalinos, se ha usado como catali-
 zador la cianohidrina de la acetona en presencia de carbo-
 nato potásico;³⁸ presumiblemente, la acción catalítica --
 se realiza por el ión cianuro formado "in situ".

Fueron Williams y col.³⁹ quienes demostraron en 1935 la existencia de un anillo de tiazolio en la tiamina o Vitamina B₁ (1), substancia para la que se acuñó el nombre de "vitamina" en 1912, y primera de estas substancias que se aisló en forma pura.⁴⁰ El pirofosfato de tiamina es la cocarboxilasa, un importante coenzima en una serie de reacciones enzimáticas tales como la descarboxilación de ácido pirúvico y las reacciones de transcetolasas.⁴¹

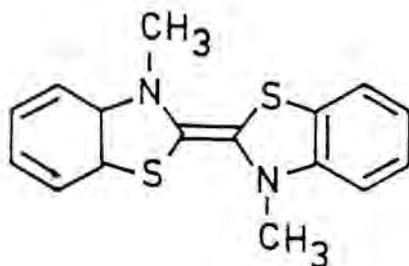


(1)

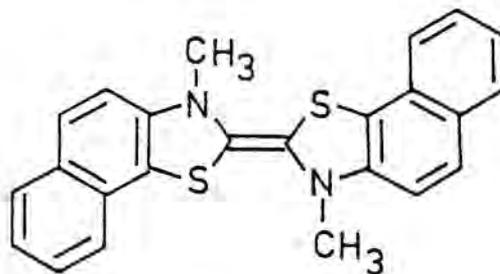
En 1943 se descubrió que las sales de tiazolio catalizan la condensación benzoinica del benzaldehído.⁴² Mizuhara y col. demostraron que la tiamina cataliza, sin necesidad la presencia de enzima, la descarboxilación del ácido pirúvico y la formación de acetoína a partir de acetaldehído y dicho ácido. En base a esta última reacción, elaboraron un ensayo cuantitativo que ha sido muy utilizado posteriormente para determinar la actividad catalítica de distintas sales de tiazolio, y que se conoce como "ensayo de Mizuhara".^{43,44} Breslow interpretó la catálisis por tiamina y sales de tiazolio con el mismo esquema mecanístico postulado para la catálisis por cianuro (ver después (2.3.2)), considerando que la especie catalítica es la base conjugada del ión tiazolio.⁴⁵ Desde los trabajos de Bres-

low, se ha confirmado ampliamente la acción catalítica de las sales de tiazolio -más bases- en la condensación benzoínica tanto de aldehídos aromáticos como alifáticos. La condensación de aldehídos alifáticos daba generalmente bajos rendimientos, pero recientemente Stetter y col. han encontrado condiciones para obtener rendimientos altos en la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos y alifáticos, así como en la condensación benzoínica "mixta", que proporciona benzoínas asimétricas.^{46,47} Los autores utilizan proporciones molares (sal tiazolio)/(aldehído) de 1:20, disoluciones relativamente concentradas de aldehído en etanol (3 M p.ej.), un gran exceso de trietilamina (hasta 6 veces la cantidad de sal de tiazolio) y tiempos de reacción largos.

Algunas sales de imidazolio y benzotiazolio también catalizan la condensación benzoínica,⁴⁵ y se ha observado que los compuestos (2) y (3), dímeros de las bases conjugadas de sendos iones benzotiazolio, catalizan la reacción sin necesidad de adicionar base.⁴⁸⁻⁵⁰



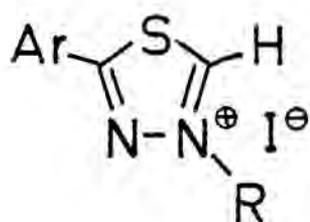
(2)



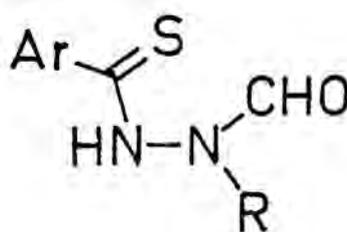
(3)

Recientemente, Alemagna y Bacchetti han publicado que también catalizan la condensación benzoínica del benzaldehído

do las sales de N-alquil-1,3,4-tiadiazolio (V) en presencia de trietilamina y en disolventes protogénicos, así como los productos de su apertura de anillo, las N-tioacil-N'-alquil-N'-formilhidracinas (VI), en etanol neutro o ligeramente ácido; los autores suponen que el producto abierto se cicla antes de catalizar la reacción.



(V)



(VI)

Clásicamente las reacciones de condensación benzoínica se han realizado en medio alcohólico o hidroalcohólico, tanto con cianuro como con sales de tiazolio. Las referencias de la bibliografía antigua sobre la condensación con cianuro en éter de petróleo son muy confusas,^{36,51} pero recientemente se han obtenido buenos rendimientos en disolventes polares no hidroxílicos del tipo DMSO y DMF,^{46,52} y en mezclas de estos dos.⁵³ La reacción se hace posible en cualquier disolvente (p.ej. benceno), o se mejora considerablemente el rendimiento (p.ej. en DMF o DMSO) si se usa un catalizador de transferencia de fase apropiado.⁵⁴ Este último puede formar parte del propio catalizador de la condensación, como en los casos del cianuro de tetrabutilamonio^{53,55,56} y de las sales de N-lauriltiazolio^{57,58} o bien puede ser añadido aparte, como en el de los éteres corona.⁵⁹ La condensación benzoínica de acetaldehído

y de propanal con sal de tiazolio se ha realizado también en tubo cerrado sin ningún disolvente.⁴⁶

2.1.2) ADICION DE ALDEHIDOS A DOBLES ENLACES ACTIVADOS

Sobre esta reacción, merecidamente bautizada como Adición de Michael-Stetter,⁶⁰ Stetter y col. han publicado desde 1973 un total de 22 artículos de investigación en el momento de redactar este trabajo,⁶¹⁻⁸² un resumen parcial de los cuales se encuentra en forma de artículo de revisión.⁸³ El potencial sintético de este tipo de reacción es muy grande, pues son posibles adiciones del tipo $\text{Ar(R)-CHO} + \text{C}=\text{C}-\text{Z} \longrightarrow \text{Ar(R)-CO}-\overset{\cdot}{\text{C}}-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{Z}$ para una gran variedad de grupos Z (grupos generalmente electroatrayentes por resonancia). Los aldehídos aromáticos dan algunas de estas adiciones mediante catálisis por ión cianuro, pero los aldehídos alifáticos forman preferentemente productos de condensación aldólica. Las sales de tiazolio —más bases— catalizan estas reacciones con todo tipo de aldehídos. Stetter y col. utilizan siempre las sales de tiazolio provenientes de la cuaternización del tiazol de la tiamina, el 5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol, dado que este producto es comercial; los autores dicen que para aldehídos alifáticos dan mejores resultados las sales N-bencílicas, mientras que, para aldehídos aromáticos, los dan las sales N-alquílicas.⁷⁰ Con aldehídos heteroaromáticos utilizan ambos tipos de sales. En todos los casos, los autores utilizan trietilamina como base, bien en disolventes hidroxílicos (sobre todo, etanol), bien en disolventes no hidroxíli-

cos (DMF, dioxano), o incluso, en ausencia de disolvente.

En las adiciones con aldehídos aromáticos parece ser - que se forma en primer lugar la benzoína por control cinético, la cual revierte al aldehído en virtud de la conocida reversibilidad de la reacción de condensación benzoínica, con lo que acaba formándose el producto de adición al doble enlace activado. Lo anterior se concluye del hecho - de que puede substituirse el aldehído aromático por su correspondiente benzoína como producto de partida, obteniéndose resultados similares ; tal substitución no es factible con aldehídos alifáticos.⁸³ Recientemente se ha señalado por nuestro grupo de investigación que la adición de la benzoína al doble enlace, tipo Michael y catalizada por base, resulta ser competitiva con la adición Michael-Stetter en ciertas condiciones, particularmente cuando se usan como precatalizadores sales de tiazolio con grupos 1-fenil-etilo en la posición 3.^{60,84}

La significación sintética de la reacción de Michael-Stetter es muy grande, dado que los productos de reacción (1,4-dicetonas, 4-oxonitrilos, 4-oxoesteres, etc) son productos de partida para la síntesis de un gran número de heterociclos. Al igual que en el caso de la condensación benzoínica, esta reacción constituye un método general de acilación con inversión de reactividad ("umpolung") del grupo carbonilo.

Aunque no se han realizado estudios mecanísticos, se - ha supuesto para esta reacción un mecanismo iónico análogo al aceptado para la condensación benzoínica, si bien de tipo irreversible. En la ilustración 6 (pág. 503) se mues-

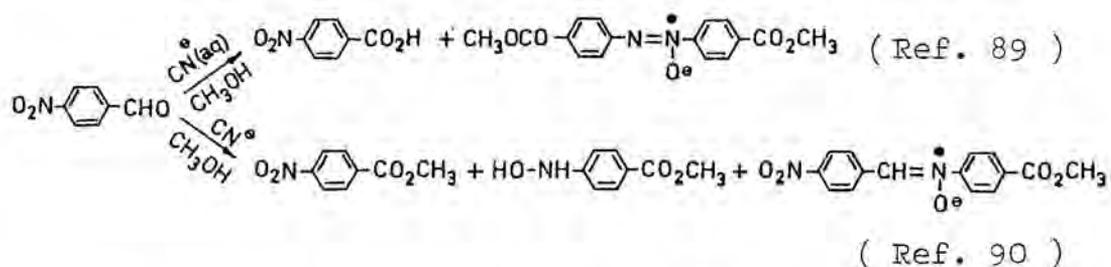
tra dicho mecanismo para el caso de una cetona α, β -insaturada, señalándose así mismo la posible reacción competitiva de adición de benzoína.

2.1.3) OXIDACION DE ALDEHIDOS CON NITROCOMPUESTOS

En 1977 Castells y col. encontraron que tanto el cianuro como las bases conjugadas de los iones tiazolio, catalizan la oxidación de aldehídos aromáticos a derivados de ácido carboxílico por acción de nitrocompuestos como agentes oxidantes.^{85,86} Para esta reacción, que los autores llaman "benzoínica oxidativa", se ha postulado el mecanismo iónico representado en la ilustración 6 (pág. 503) por analogía con el mecanismo aceptado para la condensación benzoínica. Resultados muy recientes apoyan el mecanismo propuesto en el sentido de que el cianuro de bencilo es un intermedio de la reacción.⁸⁷ Una posibilidad mecanística alternativa de tipo radicalario se discute en este trabajo, en base a la detección del radical-anión nitrobenzeno en el transcurso de la misma (ver 3.7).

En una patente norteamericana se ha publicado la oxidación de 4-nitrobenzaldehído a ácido 4-nitrobenzoico en medio acuoso, por acción catalítica de la tiamina y otras sales de tiazolio, reacción claramente relacionada con la que nos ocupa.⁸⁸ También se han encontrado referencias de oxidación de 4-nitrobenzaldehído (se oxida el grupo aldehídico a expensas de la reducción del grupo nitro de una molécula distinta o de la propia molécula) mediante catálisis por ión cianuro. Los dos ejemplos encontrados son los

siguientes:



Un grupo de investigadores soviéticos ha publicado la reacción de oxidación de benzaldehído a benzoato de metilo por acción de quinonas en medio metanólico, y mediante catálisis por bases conjugadas de iones tiazolio, reacción claramente relacionada con la reacción benzoinica oxidativa . 91,92

2.2) MODIFICACION DE LA TIAMINA Y OTRAS SALES DE TIAZOLIO
 =====
 EN CONDICIONES RELACIONADAS CON LAS DEL PRESENTE TRABAJO.
 =====

Los únicos estudios fundamentales sobre la modificación de las sales de tiazolio por las especies químicas del propio medio de reacción cuando se usan dichas sales como precatalizadores, son los estudios cinéticos realizados en disolución acuosa básica. Exceptuando estos estudios, la mayor fuente de información sobre el tema proviene de trabajos relacionados con la tiamina, sal de tiazolio que es - con mucho - la más estudiada de todas. En las reacciones de la tiamina conviene distinguir, no obstante,

entre su comportamiento en cuanto sal de tiazolio y su comportamiento especial debido a su complejidad estructural, o sea al grupo aminopirimidinilmetilo y al hidroxietilo. Para simplificar la exposición al máximo, se utilizan esquemas-resúmenes, tratando en detalle solamente los resultados que tienen una significación grande para el presente trabajo, los cuales se comentan después en las discusiones de la parte teórica.

En principio, las sales de tiazolio son especies químicas que presentan una reactividad múltiple, dado que, ignorando los posibles efectos especiales de substituyentes, pueden tener lugar, al menos, cuatro reacciones iniciales:

a) Retroalquilación (reacción de retro-Menschutkin), - reacción inversa a la cuaternización con haluro de alquilo que se usa en la preparación de la sal. Las reacciones de Menschutkin, aunque muy desplazadas hacia la formación de la sal, son reversibles; esta reversibilidad, observada en muchos casos y determinada cinéticamente en algunas ocasiones, ⁹³⁻⁹⁵ no se ha observado nunca, que sepamos, en la cuaternización de tiazoles. Es más, se ha constatado que no hay reversibilidad apreciable, pues las disoluciones de sales de tiazolio en agua mantienen su conductividad durante varios días. ⁹⁶ Por otra parte, en las condiciones en que suele tener lugar la reacción de retro-Menschutkin se vería favorecido el ataque a la posición 2 del anillo de tiazolio (ver abajo).

b) Solvólisis, y en particular hidrólisis, formando el tiazol y el alcohol correspondiente al haluro de alqui-

lo . Esta reacción se ha observado, cuando menos, en la tiamina.

c) Ionización del enlace H-C(2) , reacción ácido-base en la que radica la actividad catalítica.

d) Ataque nucleófilo a la posición 2 del anillo , reacción que lleva a transformaciones ulteriores que significan pérdida de la actividad catalítica.

La formación de productos de modificación de la sal - puede tener lugar a tres niveles distintos, a saber: sobre el ión tiazolio, sobre su base conjugada y sobre algún intermedio de reacción que incluya al núcleo de tiazol. Dicha formación de productos puede provenir, en principio, de reacciones con el disolvente, con la base añadida, con algún reactivo o, incluso, con la luz ambiental. Por lo tanto, las posibilidades de reacciones modificativas son muy numerosas y, desgraciadamente, muchas de ellas tienen una realidad experimental. Si a todo lo anterior añadimos un - desgasado insuficiente de las mezclas de reacción, el problema se acentúa mucho más, dada la gran facilidad de autooxidación de los compuestos de azufre.

2.2.1) MODIFICACIONES POR ACCION DE HIDROXIDOS ALCALINOS

El comportamiento de las sales de tiazolio frente a hidróxidos alcalinos ha sido muy estudiado. El ión hidróxido puede actuar como base, ionizando el enlace H-C(2), o como nucleófilo, enlazándose al C(2) y formando lo que se - llama una pseudo-base (III), la cual se abre para dar un tiol (II) o un tiolato (I). Hay autores que formulan esta

reacción de apertura de anillo como formación del tiolato y los hay que la formulan como formación del tiol ; nosotros consideraremos, en principio, la posibilidad de que el producto final sea uno u otro, o una mezcla de ambos, según el pK_a del tiol y el pH del medio. Así, para unificar la exposición de los distintos resultados publicados, utilizaremos la notación de la ilustración 7, notación que se usará con profusión en la parte teórica de la Memoria.

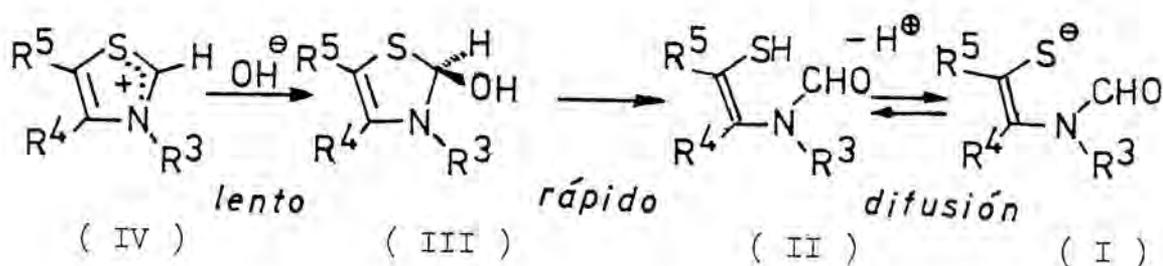


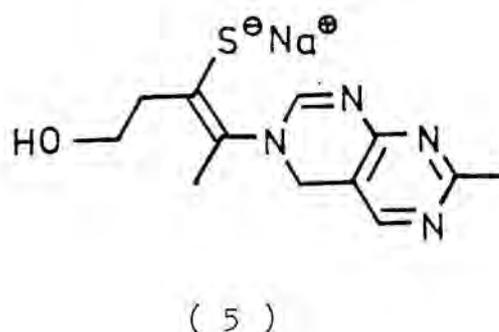
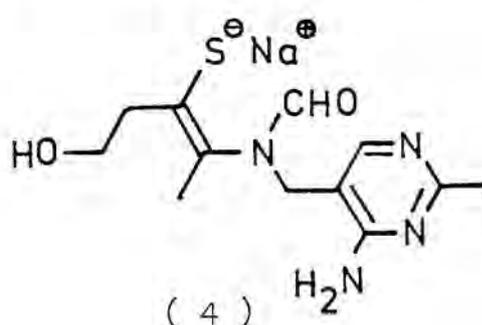
Ilustración 7 : Mecanismo postulado para la apertura de anillo de las sales de tiazolio por acción de hidróxidos alcalinos.

2.2.1.1) DETECCION Y AISLAMIENTO DE PRODUCTOS

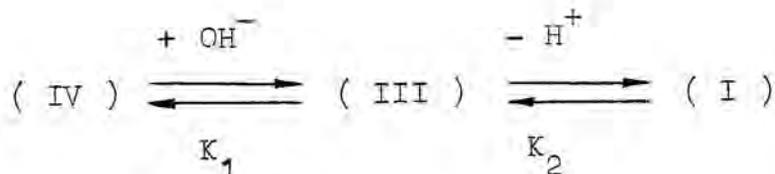
En general, en condiciones controladas de ausencia de oxígeno y de luz intensa, las sales de tiazolio en disolución acuosa reaccionan con hidróxidos alcalinos para dar exclusivamente los tiolatos (I), sin que lleguen a detectarse las pseudo-bases (III) (ver después). Normalmente, las sales de tiazolio no se hidrolizan en agua y son bastante estables en medio ácido acuoso; sin embargo, la tiamina y compuestos análogos son especialmente inestables al

pH ácido, como se indica más adelante (ver ilustr. 12, pág. 49). A continuación se trata de los productos de reacción de la tiamina en medio básico, dada la pertinencia respecto a experimentos de esta Tesis.

En 1940 Zima y Williams aislaron dos formas cristalinas producto resultante de apertura de tiamina con base: la forma blanca, obtenida como tetrahidrato por cristalización a partir de una disolución acuosa básica, y la forma amarilla, obtenida por tratamiento con etóxido sódico en etanol.⁹¹ La forma blanca (4) tiene la estructura típica de tiolato tipo (I), se conoce con el nombre de "sal sódica de tiamina" y ha sido muy estudiada. Para la forma amarilla se ha comprobado posteriormente la estructura (5), propuesta ya en el trabajo inicial, y se han detectado por espectroscopía de ¹H-RMN muchas otras formas amarillas en compuestos análogos a la tiamina (con grupo 4'-amino y anillo de pirimidina).⁹⁸



En 1957 Metzler y col. realizaron un estudio espectrofotométrico de la valoración con base de la tiamina y otras sales de tiazolio en medio acuoso, formulando la reacción de la siguiente manera (según la notación de la ilustración 7):⁹⁹



Los resultados de las valoraciones los expresan como $\text{pK}_{\text{medio}} = \frac{1}{2} (\text{pK}_1 + \text{pK}_2)$, (*) encontrando un valor $\text{pK}_{\text{medio}} = 9.3$ (25 °C) para la tiamina, prácticamente coincidente con otros previamente publicados (9.0 y 9.33). En el caso de la tiamina detectan los autores la formación rápida de la forma amarilla (5), con un $\text{pK}_{\text{medio}} = 11.6$, la cual va desapareciendo paulatinamente para transformarse en la forma tiolato (4), más estable termodinámicamente, todo lo cual se deduce de un estudio cinético de la desaparición del color amarillo de la disolución. Los autores proponen la estructura tetracíclica (6) de la ilustración 8 (pág. 40) como intermedio en la formación de (5), incluyendo en el trabajo la preparación de una sustancia de fórmula molecular $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS}$ a la que asignan tal estructura. Posteriormente se ha mencionado la presencia de la agrupación $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{N}}{\text{C}}}$ en dicha sustancia, ¹⁰¹ y recientemente Takamizawa y col. han intentado repetir la preparación de la misma sin poder conseguirlo; ¹⁰² sin embargo, estos autores han aislado una "base libre de tiamina" (tiamina menos ácido

(*) Nos parece incorrecto y fuente de confusión el hablar en este caso de pK que se puedan interpretar como pK_a de reacciones ácido-base pues, aunque se trate de una reacción con ión hidróxido, no es una reacción ácido-base sino una reacción de adición nucleófila seguida de apertura de anillo. Un ejemplo de tal confusión se encuentra en un trabajo de P. Sykes, en el cual se considera que estos valores pK_{medio} son una medida de la acidez del H-C(2) del anillo.¹⁰⁰

clorhídrico), con la misma fórmula molecular que la supues-
ta sustancia (6), pero con la estructura tetracíclica (7),
la cual podría formarse a través de (6) como se indica en
la ilustración 8. Parece probable, pues, que la sustancia
 $C_{12}H_{16}N_4OS$ aislada por Metzler y col. tenga en realidad la
estructura (7), pero no puede rechazarse la existencia tran-
sitoria de (6), dado que hay un estudio polarográfico y es-
pectroscópico que la apoya.¹⁰³ Según este estudio, la -
tiamina y su forma amarilla (5) presentan actividad polaro-
gráfica, mientras que la forma tiolato (4) y la supuesta -
especie intermedia (6) son inactivas.

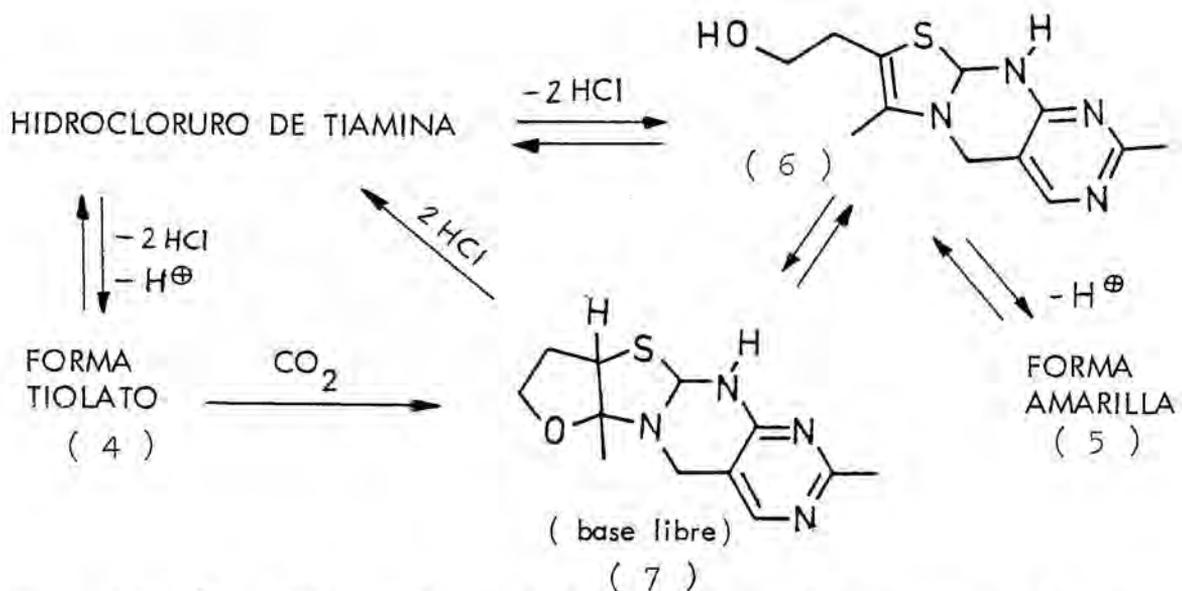
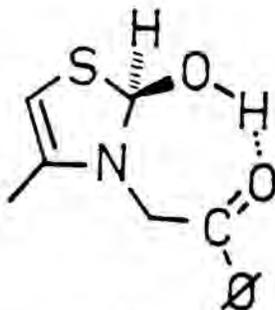


Ilustración 8 : Diversas formas de la tiamina y posibles interconversiones.

En dos trabajos posteriores al antes mencionado,^{104,}
¹⁰⁵ Metzger y col. han determinado los pK_{medios} de la tiamina a varias temperaturas (variación gradual desde 9.43 a 15 °C hasta 8.96 a 40 °C) y de otras sales de tiazolio ($pK_{medio} = 9.9$ y 9.63 para el cloruro de 3-bencil-5-(2-hi--

droxietil)-4-metiltiazolio a 25 y 40 °C resp. ; $pK_{\text{medio}} = 10.2$ para el cloruro de 3,4-dimetil-5-(2-hidroxietil)tiazolio a 25 °C). Otros autores ¹⁰⁶ han publicado un pK_{medio} de 7.8 para la tiamina a 96.4 °C. La disminución del pK_{medio} con la temperatura significa que, para un pH dado, la proporción de cualquier sal de tiazolio en forma abierta de tiolato (I) aumenta con la temperatura, lo que puede tener importancia para la acción catalítica.

En todos los trabajos de valoración en medio acuoso de las sales de tiazolio con hidróxido alcalino, las pseudobases (III) no están nunca en concentración suficiente para afectar a la forma de las curvas de valoración, y tampoco se detectan por oxidación a tiazolona. Hay muchas pruebas experimentales, principalmente de tipo cinético, sobre la existencia de las pseudobases (III) como intermedios en la reacción de apertura de anillo de las sales de tiazolio, pero nunca llegan a aislarse o detectarse. Que sepamos, sólo se ha aislado la forma pseudobase en un caso: por tratamiento del bromuro de 3-fenacil-4-metiltiazolio con la cantidad equimolar de hidróxido sódico en disolución acuosa, precipita el producto (8), cuya insolubilidad se atribuye a la formación de un fuerte puente de hidrógeno intramolecular. ¹⁰⁷



(8)

2.2.1.2) ESTUDIOS CINÉTICOS DE LAS REACCIONES DE APERTURA Y CIERRE DE ANILLO

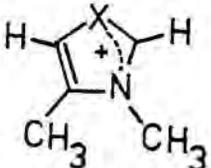
La reacción de apertura de anillo de las sales de tiazolio en medio acuoso básico ha atraído mucho el interés de los químicos debido a su importancia en la degradación de la tiamina, publicándose muchos trabajos sobre su cinética. ¹⁰⁷⁻¹¹⁵ De la tiamina se ha estudiado también la cinética de degradación en medio ácido y neutro, dado su interés farmacológico. ¹¹⁶ Todos los trabajos coinciden en que a pH básicos la reacción de desaparición de la sal de tiazolio puede considerarse irreversible y de 2º orden, 1º orden respecto al catión tiazolio y primer orden respecto al anión hidróxido, lo que es compatible con el siguiente mecanismo:



en el que se considera que el primer paso es determinante de la velocidad.

Es muy interesante la comparación entre las velocidades de apertura de anillo de los iones oxazolio, tiazolio e imidazolio. En la tabla 1 se muestran las constantes de velocidad de 2º orden para la apertura de anillo, catalizada por OH^- en medio acuoso, de tres iones azolio comparables; en la misma tabla se muestran las constantes de velocidad para el intercambio de H por D en la posición 2, catalizado por OH^- , magnitud que constituye un índice de la acidez cinética del H-C(2).

Tabla 1 : Comparación entre las constantes de velocidad de apertura de anillo (30 °C) ¹¹⁷ y de intercambio protónico en la posición 2 del anillo, ³⁵ catalizados respectivamente por OH⁻ y OD⁻, en tres tipos de iones azolio.

	X	$k_{OH}^{apert.} / M^{-1}s^{-1}$	$k_{OD}^{inter.} / M^{-1}s^{-1}$
	N-CH ₃	2.2×10^{-4}	1.3×10^2
	S	1.6×10^1	3.7×10^5
	O	8.0×10^4	3.8×10^7

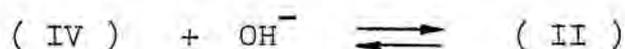
La comparación de los valores de la tabla explica que, de los tres tipos de iones azolio, tan sólo los iones tiazolio presentan actividad como precatalizadores. Los iones oxazolio, en principio más activos que los tiazolio por tener una mayor acidez del H-C(2), son mucho menos estables frente a OH⁻, estando prácticamente abiertos del todo a pH fisiológico. Los iones imidazolio, casi 10⁵ veces más estables que los iones tiazolio, son demasiado poco ácidos. Sin embargo, los iones tiazolio reúnen una elevada acidez y una relativa estabilidad a pH fisiológico, estando favorecida la forma tiolato abierta sólo a pH > 9. ¹⁰⁹

Los iones benzotiazolio, a pesar de presentar una acidez alta del H-C(2), no suelen tener actividad catalítica debido a que su velocidad de apertura de anillo es unas 10⁴ veces mayor que la de los iones tiazolio. ⁴⁵

En cuanto a la reacción de cierre de anillo, reacción inversa a la anterior, el número de estudios realizados -

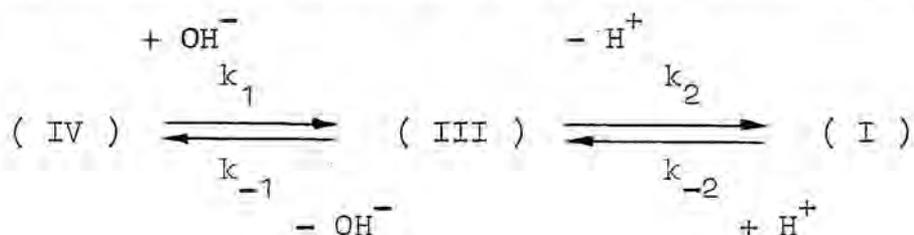
es mucho menor que en aquélla; dada la importancia de la reacción de cierre en el contexto de este trabajo, resumimos a continuación con algún detalle los resultados publicados.

Vera y col. han estudiado la cinética de la apertura y cierre de anillo de la tiamina en el intervalo de pH 9-11.5 mediante una técnica polarográfica. Los autores formulan las reacciones simplemente de la forma : ¹¹³⁻¹¹⁵



formulación que nos parece incorrecta pues, a los pH básicos utilizados, la forma tiolato (I) de la tiamina debe de predominar sobre la forma tiol (II). Los resultados de estos trabajos parecen similares a los que se comentan a continuación, pero están expuestos de una manera que nos parece sumamente confusa.

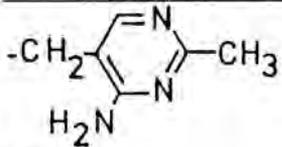
También mediante polarografía, Asahi y Nagaoka han estudiado las reacciones de apertura y cierre de anillo de la tiamina y otras sales de tiazolio a distintos pH. ¹¹² Los autores formulan la reacción de la siguiente manera :



en donde las k representan las constantes de pseudo-primer orden. A pH altos la desaparición de (IV) se comporta como reacción cinéticamente simple, irreversible y de pseudo

do-primer orden. A los pH más bajos del intervalo estudiado, los autores estudian la reacción de cierre de anillo - como reacción cinéticamente simple entre (I) y H^+ , irreversible y de pseudo-primer orden, ignorando la existencia de la especie tiol (II) y considerando que la forma pseudobase (III) es un intermedio inestable que se transforma rápidamente en productos, por lo que la concentración de esta última se considera despreciable en todo momento. La representación de las constantes de pseudo-primer orden frente a las concentraciones de OH^- y H^+ permite a los autores calcular las constantes de velocidad de 2º orden para la reacción de apertura y cierre de anillo, respectivamente, cuyos valores se recogen en la tabla 2.

Tabla 2 : Constantes de velocidad para las reacciones de apertura (k_{OH}) y cierre (k_H) de anillo en la tiamina y otras sales de tiazolio, (25 °C, disoluciones acuosas, pH básicos, fuerza iónica = 0.9) según Asahi y Nagaoka.

Sal de tiazolio				$k_{OH} / M^{-1}s^{-1}$	$k_H / 10^6 M^{-1}s^{-1}$
R^3	R^4	R^5	X^-		
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	NO ₃ ⁻	20	0.79
	CH ₃	CH ₃	NO ₃ ⁻	10	0.63
CH ₃	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	I ⁻	4.0	10

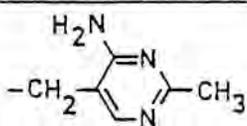
Según Asahi y Nagaoka la dependencia de k_{OH} respecto a la fuerza iónica en el caso de la apertura de anillo de la tiamina es $\log k_{OH} = 1.46 - 0.5 \sqrt{\mu}$, lo que sugiere que se trata de una reacción entre dos iones de carga opues

ta para dar un estado de transición menos cargado, argumento que apoya la formación de la pseudo-base como intermedio de reacción.

Haake y Duclos han estudiado con la técnica "pH-stat" la apertura de anillo del ioduro de 3,4-dimetiltiazolio a pH mayor de 9.9, ^{108,109} encontrando una $k_{OH} = 15.7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 30 °C y estimando una constante de equilibrio global $K = [I] / [IV][OH^-]^2 = 2 \times 10^9 \text{ M}^{-2}$; si el H de la posición 2 se substituye por metilo, la k_{OH} se hace unas cien veces menor, lo que se atribuye a efectos estéricos.

Nogami y col. han estudiado, también con la técnica "pH-stat", las reacciones de apertura y cierre de anillo en la tiamina y otras tres sales de tiazolio, encontrando los valores k_{OH} y k_H que se muestran en la tabla 3. ¹¹⁰

Tabla 3 : Constantes de velocidad para las reacciones de apertura (k_{OH}) y cierre (k_H) de anillo en la tiamina y otras sales de tiazolio, en disoluciones acuosas a pH básicos, según Nogami y col.

Sal de tiazolio				μ	$T / ^\circ\text{C}$	$k_{OH} / \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$	$k_H / 10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
R^3	R^4	R^5	X^-				
	CH ₃	CH ₂ CH ₂ OH	Cl ⁻	0.1	20	34.5	---
				0.1	30	54.8	---
				0.3	20	21.6	1.53
				0.3	30	53.4	---
CH ₂ -∅	CH ₃	H	Cl ⁻	0.1	20	15.1	---
				0.1	30	39.2	0.63
CH ₂ CH ₂ -∅	CH ₃	H	Br ⁻	0.1	20	9.6	---
				0.1	30	18.6	1.18
CH ₃	CH ₃	H	I ⁻	0.1	20	8.6	---
				0.1	30	11.5	0.83

Los autores mencionan ciertas desviaciones en las rectas correspondientes a la reacción de cierre en el intervalo de pH 7-9, desviaciones que se justifican en el presente trabajo (ver 3.1.3.3.1).

Por último, es muy interesante el estudio que Yasnikov y Babicheva han realizado mediante polarografía sobre la influencia del benzaldehído en la reacción de apertura de anillo de las sales de tiazolio.¹¹⁸ En este trabajo se determina la cinética de apertura de anillo del cloruro de 3-bencil-4-metil-tiazolio, en disolución de etanol-agua (1:1), a 20 °C, en el intervalo de pH 8-10 y en presencia de ioduro de tetrametilamonio, concluyéndose que la reacción es aproximadamente de 2º orden. Después se estudia la influencia de la concentración de benzaldehído en la constante de velocidad de pseudo-primer orden correspondiente a la apertura de anillo. En experimentos con proporción molar (cant. aldehído)/(cant. sal tiazolio) = 0 - 16, se encuentra que dicha constante crece considerablemente con la concentración de aldehído, de manera más marcada cuanto mayor es el pH. Los autores interpretan estos resultados postulando que la reacción de apertura de anillo tiene lugar a dos niveles: sobre el catión tiazolio y sobre el catión 2-(α -hidroxibencil)tiazolio producido por protonación de un intermedio de la condensación benzoínica, tal y como se muestra en la ilustración 9.

Sobre la reacción de apertura de anillo no hay suficientes datos en la literatura como para poder estimar la influencia de la naturaleza de los sustituyentes en la velocidad de la reacción. En cuanto a la reacción de cierre,

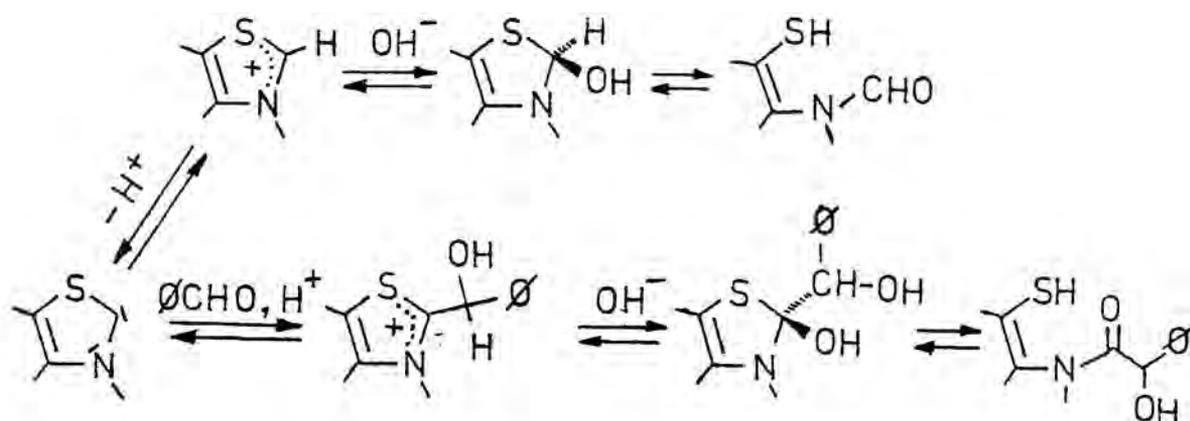


Ilustración 9 : Esquema reactivo propuesto para explicar la influencia del benzaldehído en la reacción de apertura de anillo de una sal de tiazolio, en la condensación benzoínica en medio hidroalcohólico.

la influencia de la naturaleza electrónica de los substituyentes del anillo de tiazolio en la velocidad de la reacción se determina en el presente trabajo (ver 3.1.3.3.4).

2.2.2) OTRAS MODIFICACIONES

No se ha encontrado en la bibliografía ningún estudio cinético sobre las reacciones de apertura y cierre de anillo - en medio no acuoso o con bases distintas de hidróxidos alcalinos. No obstante, se han identificado multitud de productos de modificación de las sales de tiazolio y benzotiazolio en condiciones relacionadas con las usadas en el presente trabajo. Son de destacar la multitud de estudios sobre modificaciones de la tiamina realizados por dos grupos de investigación japoneses.^{102, 119-129} Los resultados - que hemos encontrado en la literatura se hallan resumidos

en las ilustraciones 10 y 11 (págs. 502 y 501) y en la ilustración 12 adjunta. La ilustración 10 se refiere a los productos de modificación de cualquier sal de tiazolio en presencia de aminas terciarias y de hidróxidos alcalinos, - en distintos disolventes. La ilustración 11 muestra los - productos de modificación que son privativos de la tiamina y la ilustración 12 trata de los productos de reacción de las sales de tiazolio con aldehídos. Las referencias bibliográficas se han introducido en las ilustraciones, las cuales consideramos que son autoexplicativas.

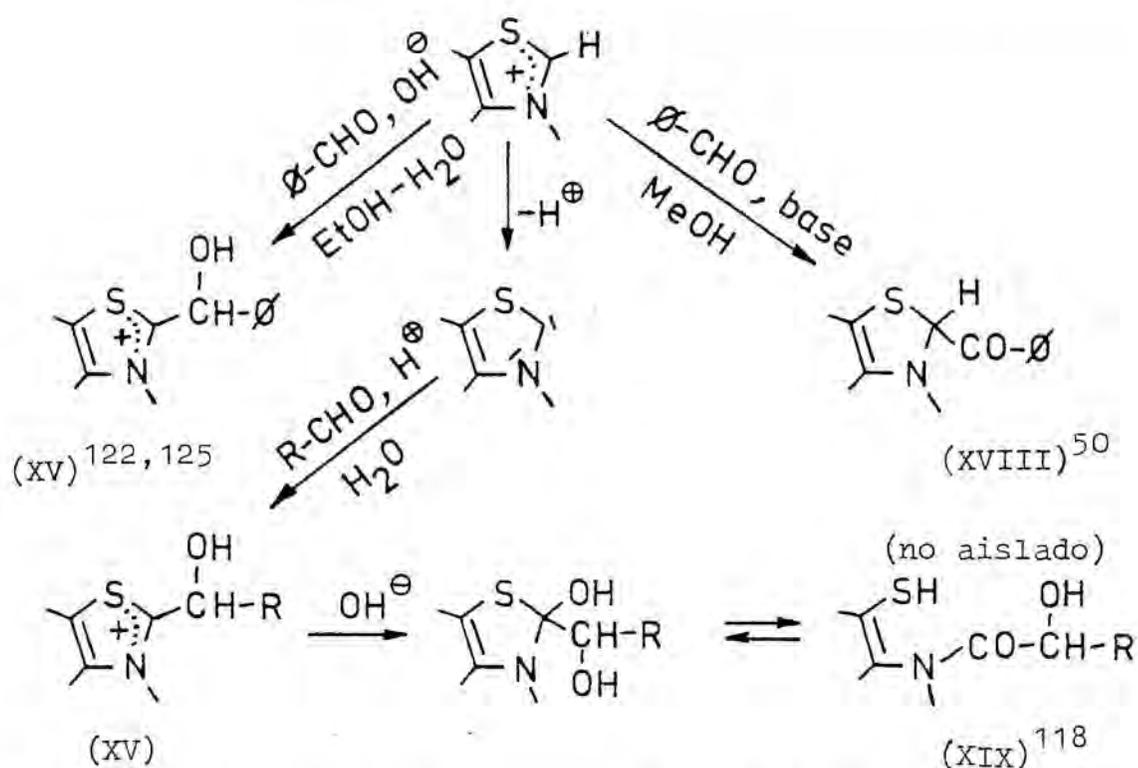


Ilustración 12 : Productos de modificación de la sal de tiazolio por acción del aldehído en presencia de bases. Algunos productos aislados con sales de tiazolio o benzotiazolio.

En el caso de la tiamina, el mecanismo general propuesto por Breslow para la catálisis por bases conjugadas de iones tiazolio no está universalmente admitido. Risinger y col. consideran que el papel que juegan los grupos 4'-NH₂ y 5-(2-hidroxietilo) en la catálisis por tiamina no se explica con el mecanismo de Breslow, y proponen una especie catalítica distinta a la base conjugada del ión tiazolio. Estas ideas están expuestas en forma de tres comunicaciones cortas, cuyo contenido resumimos a continuación.^{101, 133, 134}

En la primera comunicación¹³³ los autores determinan el rendimiento en acetoína, en ensayos de Mizuhara por triplicado, para la tiamina y algunos derivados, obteniendo los resultados de la tabla 4. La variación de rendimientos observada, junto a la necesidad del grupo 5-(2-hidroxietilo) de la tiamina para la reacción de Prebluda-Mc Collum (reacción de sales de diazonio con tiamina), induce a los autores a postular la participación de dicho grupo hidroxietilo en la catálisis mediante formación de la especie (22)

Tabla 4 : Actividad catalítica en el "ensayo de Mizuhara" de la tiamina y algunos derivados, según Risinger y col.

Precatalizador	Rendto. acetoína / mg
tiamina	342 ± 16
O-benzoiltiamina	314 ± 20
O-acetiltiamina	302 ± 14
tiamina con -OH substituído por -Br	280 ± 12
pirofosfato de tiamina	204 ± 12

de la ilustración 13, especie catalítica que visualizan mediante las estructuras mesómeras (22 a) y (22 b).

Creemos que la conclusión de los autores es desmesurada en comparación con la pequeña diferencia de actividad catalítica observada (diferencia que, según los errores publicados en la tabla, no es significativa en algunos casos), y nos parece que la existencia de la especie (22), supuesto catalizador, es sumamente dudosa. En un próximo apartado de esta Memoria, el (2.3.2), se discuten con detalle las variaciones en actividad catalítica observadas para derivados de tiamina y otras sales de tiazolio, y se pone claramente de manifiesto que no tiene ningún sentido la postulación de una especie catalítica distinta para la tiamina que para las demás sales de tiazolio. De todas formas, en los artículos de Risinger y col. hay información experimental muy interesante, por lo que se comentan a continuación las dos comunicaciones restantes.

En una de dichas comunicaciones,¹⁰¹ los autores examinan el espectro ^1H -RMN del hidrocloreuro de tiamina en D_2O y metanol tras la adición de dos equivalentes de metóxido sódico, y observan que la señal a 9.7 ppm (H-C(2)) desaparece y aparece un singulete a 1.70 ppm de protones no intercambiables por deuterio, señal ésta ausente en los espectros de la O-acetiltiamina y del pirofosfato de tiamina. Mencionan también que, al aumentar la temperatura de -37 a 50 °C, aparece una señal a 2.12 ppm que crece a expensas de la de 1.70. Los autores interpretan los resultados anteriores diciendo que, en primer lugar, el hidrocloreuro de tiamina reacciona con dos equivalentes de base para dar

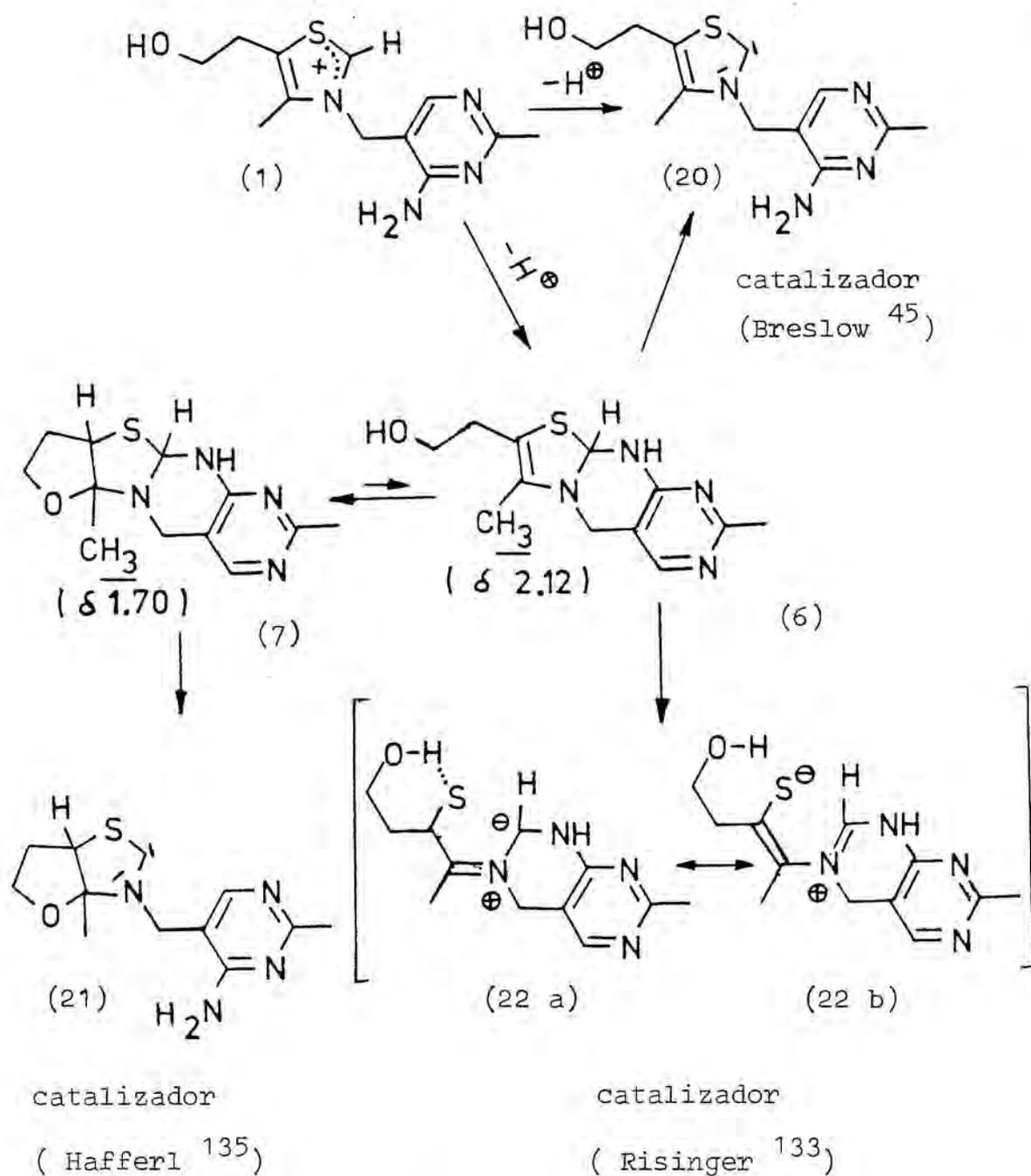
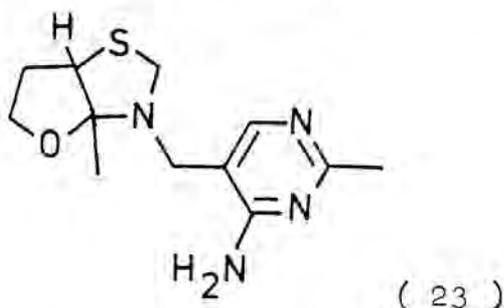


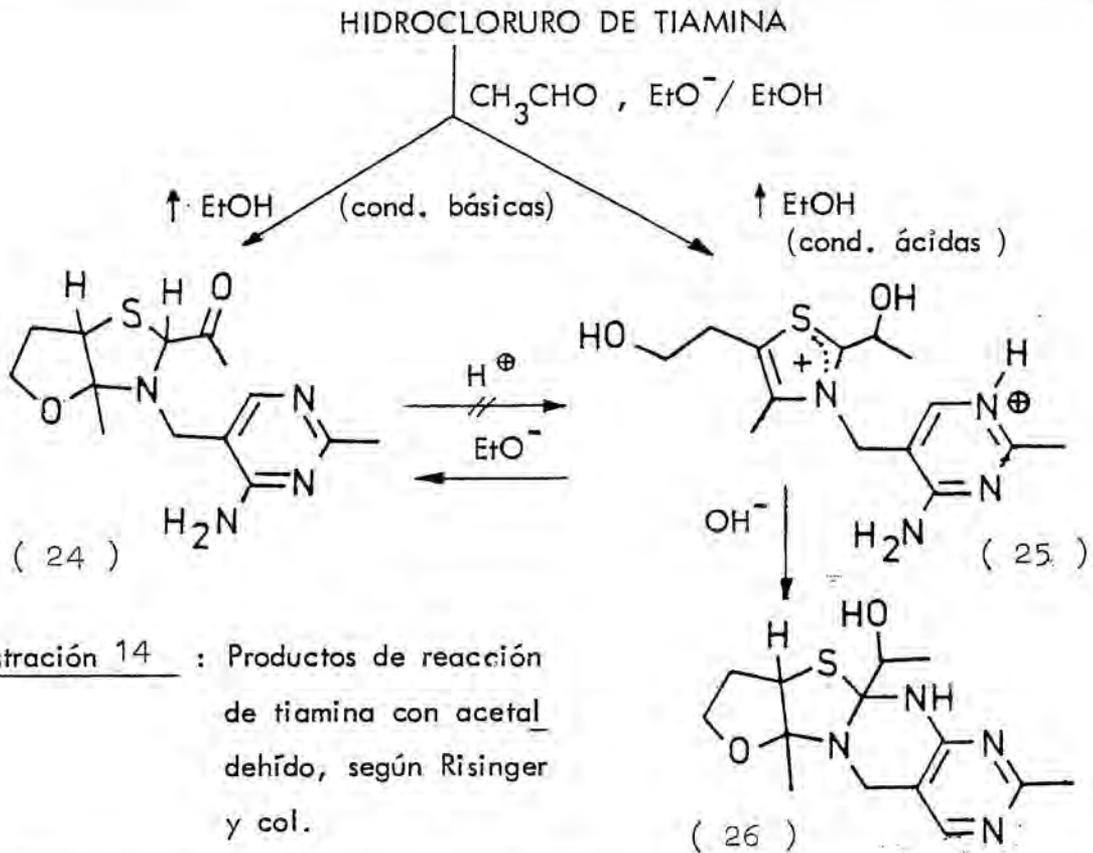
Ilustración 13 : Las tres especies catalíticas postuladas para las reacciones catalizadas por tiamina.

la sustancia (6), postulada por Metzger (ver ilustración 8, pág. 40), la cual se cicla para dar la sustancia tetracíclica (7), "base libre de tiamina" aislada posteriormente por Takamizawa y col. (ver ilustración 8), existiendo un equilibrio entre ambas formas, como se muestra en la ilustración 13. Esta conclusión viene reforzada por la observación de las mismas señales, con idéntico comportamiento al variar la temperatura, en el espectro de la dihidrotiamina (23) y del compuesto $C_{12}H_{16}N_4OS$ aislado por Metzger.



Basándose en estas observaciones, los autores proponen que la función de los grupos 4'-amino y 5-(2-hidroxietilo) en la catálisis por tiamina es la de preservar la estructura de tiazolina, impidiendo la ruptura hidrolítica de la misma, que conlleva la pérdida del centro catalítico C-2. Sugieren que la sustancia (7), a través de la (6), se transforma en la especie catalítica (22) propuesta por ellos, o en la especie catalítica (20) propuesta por Breslow. Otra posibilidad es que (7) se transforme directamente en la especie (21), catalizador sugerido por Hafferl y col. ¹³⁵

En la última de las tres comunicaciones mencionadas, Risinguer y col. encuentran que al tratar el hidrocloreuro de tiamina con etóxido sódico y acetaldehído en etanol ab-



soluto, se forman, dependiendo de que el aislamiento se haga en condiciones básicas o ácidas, el compuesto tricíclico (24) o la 2-(α -hidroxietil)tiamina (25). El compuesto (24) no se pudo isomerizar al (25), pero este último se transforma en el primero (mas tiamina y un derivado no identificado) al ser tratado con base, lo cual se esquematiza en la ilustración 14. Los autores analizan los espectros ¹H-RMN resultantes de someter (25) a pH básicos en D₂O, e interpretan los resultados como una transformación de (25) en (26), substancia ésta a la que atribuyen un metilo que aparece a 1.52 ppm. La transformación análoga a la (25) → (26) en los hidroxietilderivados de las sales de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio y 3-bencil-4,5-dimetiltiazolio, no se observa.

2.3) ESTUDIOS MECANISTICOS

En este apartado resumiremos los trabajos relacionados con el mecanismo de la condensación benzoínica, catalizada tanto por el ión cianuro como por las bases conjugadas de los iones tiazolio. Ya se ha indicado que no se han realizado estudios mecanísticos sobre las otras dos reacciones en las que también son activos los catalizadores anteriores, a saber, la adición de Michael-Stetter y la reacción benzoínica oxidativa.

En el contexto de este apartado, son de mucho interés los estudios realizados sobre la acidez del H-C(2) de las sales de tiazolio y la del H-C(α) de las sales de 2-(α -hidroxialquil)tiazolio. Basándonos en los datos que a continuación se exponen, proponemos una explicación original sobre la diferencia de comportamiento catalítico entre el ión cianuro y las bases conjugadas de los iones tiazolio (ver después, en 2.5).

2.3.1) MECANISMO DE LA CONDENSACION BENZOINICA DE ALDEHIDOS

AROMATICOS CATALIZADA POR ION CIANURO

La condensación benzoínica de aldehídos aromáticos catalizada por ión cianuro proporcionó a la Química Orgánica Física un ejemplo excelente de catálisis específica y, quizás por ello, fué una de las primeras reacciones sometidas a estudio cinético. A principios de siglo, Bredig y Stern encontraron que la reacción es de segundo orden respecto al

benzaldehído y de primer orden respecto al cianuro. ^{136,137} Lapworth, ^{138,139} basándose en su propia demostración de que la formación de la cianohidrina es rápida respecto a la condensación, propuso el mecanismo de la ilustración 15, según el cual el paso 3 es limitante de la velocidad (no determinante de la velocidad) y los pasos 1 y 2 son preequilibrios rápidos. La ecuación de velocidad correspondiente a dicho mecanismo es :

$$\begin{aligned} d[\text{benzoína}]/dt &= -\frac{1}{2} (d[\text{benzaldehído}]/dt) = \\ &= K_1 K_2 k_3 [\text{CN}^-] [\phi\text{-CHO}]^2 = k [\text{CN}^-] [\phi\text{-CHO}]^2 \end{aligned}$$

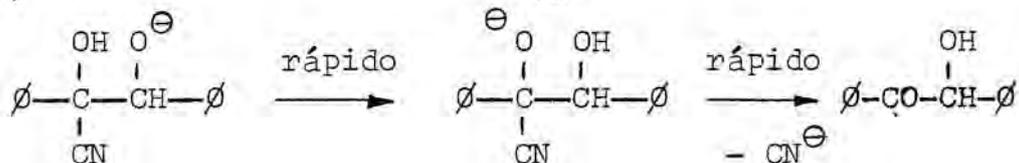
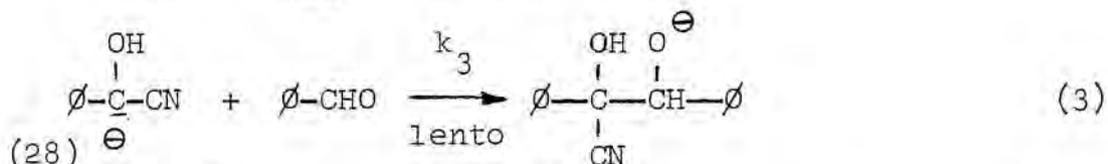
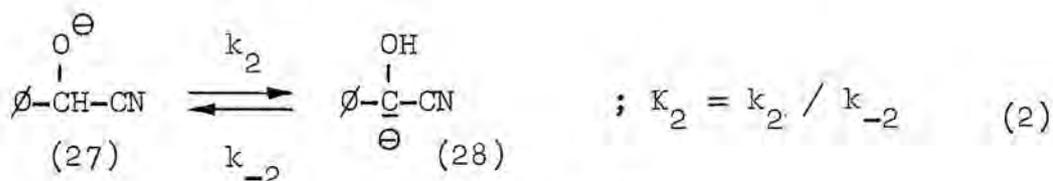
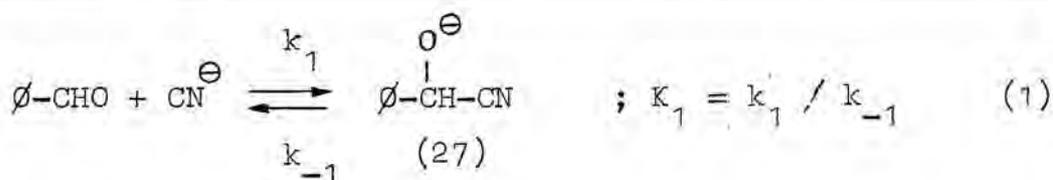


Ilustración 15 : Mecanismo hoy día aceptado para la reacción de condensación benzoínica de aldehídos aromáticos catalizada por ión cianuro, en disolventes protogénicos.

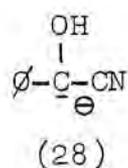
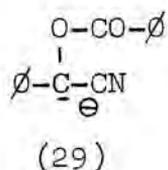
En 1954 Wiberg puso en entredicho el anterior mecanismo al estudiar la reacción en disolvente deuterado por un lado, y con benzaldehído deuterado en disolvente normal por otro.¹⁴⁰ El mecanismo propuesto por Lapworth implica que el intercambio de H por D en el sustrato, a través del intermedio (28), ha de ser más rápido que la reacción de condensación; sin embargo, Wiberg encontró que las velocidades eran aproximadamente iguales. Más recientemente, Schowen y col. han publicado un excelente trabajo en el que se examina paso por paso la condensación benzoínica del benzaldehído en metanol a 44-66 °C; ¹⁴¹ los resultados confirman la validez de las ideas de Lapworth, si bien el oxianión (27) no se muestra como una especie reactiva intermedia de alta energía, sino que se acumula en cantidad importante; además, dado el valor experimental $k_{-2} / k_3 = 7.5$, no parece correcto considerar al paso 3 como completamente limitante de la velocidad, según opinión de los autores. Usando la reciente terminología recomendada por la IUPAC,³⁴ diríamos que los pasos 2 y 3 son limitantes de la velocidad conjuntamente. Una característica interesante de la cinética es que, en las condiciones estudiadas, la concentración total de aldehído (no la de aldehído libre) presenta una dependencia respecto al tiempo típica para un segundo orden, lo que explica que los resultados cinéticos iniciales sean todavía válidos. Las discrepancias con los resultados de Wiberg se comprenden teniendo en cuenta que sus deducciones estaban basadas en datos obtenidos usando disolventes mezclados y parcialmente deuterados; en estas circunstancias, se sabe hoy que la extrapolación a niveles de sustitución del 100 % puede no ser válida, lo que pudo llevar a conclusiones

falsas.

Del trabajo de Schowen y col. es interesante señalar que el paso (2) no aparece como un corrimiento protónico 1-2, sino como un proceso bimolecular en el que interviene una molécula de disolvente, y cuyo estado de transición tiene el enlace H-C en un elevado grado de ruptura, o sea, que el estado de transición está energética y estructuralmente más cerca de los productos (carbanión (28) y metanol) que de los reactivos. El estado de transición del paso (3) tiene también un elevado carácter de carbanión, estando próximo a los reactivos. Por lo tanto, el carbanión intermedio (28) se muestra como reactivo enérgico, con estados de transición "aflojados" y marcado carácter carbaniónico, tanto en su reacción con un ácido de Brønsted (CH_3OH) como con un ácido de Lewis (Ø-CHO).

El gran rigor del trabajo de Schowen y col. hace suponer que sus conclusiones son definitivas para la condensación del benzaldehído en metanol y, por extensión, de aldehídos aromáticos en disolventes hidroxílicos; sin embargo, no sabemos hasta qué punto la situación será análoga en disolventes apolares y no hidroxílicos, en los cuales, como se verá mas adelante, también tiene lugar la condensación benzoínica.

Junto al trabajo arriba comentado, Kuebrich y Schowen publican un estudio sobre la reactividad del carbanión (29), especie química que puede servir como modelo del intermedio (28) de la condensación benzoínica.¹⁶⁶ Los resultados muestran una falta de selectividad de (29) en sus reacciones con



electrófilos, lo que, extendido a (28), está de acuerdo con los estados de transición "aflojados" deducidos del estudio cinético de la reacción de condensación benzoínica, puesto que los efectos que sobre el contenido en G del estado de transición puedan tener los cambios estructurales en el -- electrófilo, serán una mera duplicación de los efectos sobre el sistema reactivo, con lo que no se manifestarán en la energía de Gibbs de activación.

2.3.2) MECANISMO DE LA CONDENSACION BENZOINICA DE ALDEHIDOS ALIFATICOS Y AROMATICOS CATALIZADA POR LAS BASES CONJUGADAS DE LOS IONES TIAZOLIO

Al menos tres mecanismos distintos se postularon para la catálisis por tiamina antes del aceptado en la actualidad, el cual fué propuesto por Breslow en 1958.⁴⁵ Este autor interpretó la catálisis por tiamina y sales de tiazolio (con adición de bases o a pH básico) mediante el esquema original de Lapworth para la catálisis por ión cianuro, considerando que la especie catalítica análoga al ión cianuro es la base conjugada del ión tiazolio. Otras dos especies químicas se han sugerido como catalizadores en las reacciones con tiamina (ver ilust. 13, pág. 52), aunque de manera nada convincente (ver discusión en 2.2.2).

Que sepamos, no hay ni un solo estudio cinético sobre la reacción de condensación benzoínica catalizada por tiamina o sales de tiazolio ; tan sólo hemos encontrado una comunicación en la que, sin mencionar ningún dato numérico ni - describir experimentos, se dice que es de esperar que la velocidad sea proporcional a la concentración de tiamina y al cuadrado de la concentración de furfural.¹⁴³ Suponemos - que los autores de la mencionada comunicación hacen solamente una suposición razonable, pues no hemos encontrado nin-gún trabajo posterior de los mismos en el que se estudie la cinética. Según lo anterior, todas las pruebas a favor del mecanismo postulado por Breslow son de tipo no-cinético, tal y como describiremos más adelante. Pero antes de continuar, es interesante hacer una puntualización relativa a la catálisis por tiamina para evitar lo que, en nuestra opinión , puede confundir al lector de la bibliografía original.

En primer lugar hay que distinguir las reacciones enzimáticas en animales ("in vivo") de las reacciones enzimáticas realizadas en laboratorio ("in vitro"); se han realizado muchos experimentos "in vitro" con el piruvato-descarboxilasa de levadura ("yeast pyruvate decarboxylase"), enzima cuyos dos componentes de bajo peso molecular, o cofactores, son los iones Mg^{2+} y el pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa. En estos experimentos, sea con el enzima antes mencionado o con otro, sólo se observa actividad enzimática cuando el coenzima es pirofosfato de tiamina, obteniéndose actividad enzimática nula cuando dicho compuesto se substituye por otro, bien la propia tiamina, bien productos relacionados, bien sales de tiazolio en general. Es decir, en las re

acciones enzimáticas en las que el pirofosfato de tiamina actúa como coenzima, los aspectos estructurales de la molécula son decisivos : la más mínima variación estructural ha ce completamente imposible la reacción. Los temas de la naturaleza del enlace entre el pirofosfato de tiamina y el apoenzima, en el que parecen jugar un papel muy importante el grupo 4'-NH₂ y los iones Mg²⁺, y el transcurso de la re acción enzimática (mecanismo de inhibición, etc.) han sido muy estudiados y existen algunos trabajos de revisión. ^{144,}
¹⁴⁵ Todavía quedan, empero, muchos puntos oscuros. ¹⁴⁶

El origen de la confusión mencionada está en que, la mayor parte de las reacciones que se catalizan por pirofosfato de tiamina y enzimas, con actividades catalíticas muy grandes, se catalizan también por tiamina y otras sales de tiazolio, aunque con actividades catalíticas mucho menores. Consecuentemente, gran parte de lo que se sabe sobre el mecanismo de la reacción enzimática se ha aprendido a partir de reacciones modelo en las que los enzimas se han excluido, manteniendo no obstante condiciones de reacción similares (medio acuoso a pH fisiológico, temperaturas suaves, etc.) Son estas últimas reacciones las que interesan en el con texto del presente trabajo aunque, desgraciadamente, los resul tados publicados para condiciones cuasi-fisiológicas (p.ej. los resultados de ensayos de Mizuhara) no son extendibles directamente a condiciones químico-orgánicas típicas (alcoholes como disolventes, aminas como bases, temperaturas mayores, etc.) Por ésto hay que puntualizar que, aunque la propia tiamina se ha manifestado como el mejor catalizador en los ensayos modelo de reacciones enzimáticas, no necesi-

riamente ha de serlo en reacciones típicas de síntesis orgánica.

Que sepamos, no se ha realizado ningún estudio comparativo de la actividad catalítica de las sales de tiazolio en condiciones típicas de condensación benzoínica; la única reacción que se ha usado para cuantificar la actividad catalítica de la tiamina, sus productos relacionados y otras sales de tiazolio ha sido el ensayo de Mizuhara, ^{43,44} o sea, la incubación de ácido pirúvico y acetaldehído a pH ligeramente básico (pH 8.4) en presencia del precatalizador y posterior determinación colorimétrica de la acetoina. Los rendimientos encontrados en la literatura, expresados como porcentajes relativos a la actividad de la tiamina en condiciones comparables, se muestran en la tabla 5 (pág. 500).

La comparación de los valores tabulados muestra que, aunque la tiamina es el compuesto más activo (más que su pirofosfato, ej. 22), dado el gran error experimental del ensayo de Mizuhara, algunas diferencias de actividad no son significativas. Por ejemplo, la comparación de los ejemplos 1, 2 y 3 muestra que la sustitución de los H del grupo 4'-NH₂ por metilos no afecta demasiado a la actividad catalítica; la acetilación (ej. 15), bezoilación (ej. 20) o sustitución por Br (ej. 21) del grupo OH, tampoco significan un descenso muy grande en la actividad catalítica. Todo esto es lo que nos hace pensar que la postulación por Risinger y col. de una nueva especie catalítica en la tiamina (ver pág. 51) para explicar la influencia de los grupos 4'-amino y 5-(2-hidroxietilo), está muy infundada (ver discusión en pág. 51).

En la tabla 5 se observan algunas diferencias de rendimiento muy marcadas que necesariamente han de responder a algún efecto estructural. Así, por ejemplo, la sustitución del grupo NH_2 de la tiamina por OH (ej. 4) o por OCH_3 (ej. 14), o la introducción de un sustituyente en la posición -6' (ej. 5), suponen descensos muy considerables en la actividad catalítica. La sustitución del anillo de pirimidina por un anillo bencénico supone una menor actividad (comparar los ej. 1, 10 y 16), y la actividad es siempre menor - para las sales de tiazolio N-bencílicas que para las N-alquílicas (compárense las parejas de ej. 9 y 12, 10 y 11, 16 y 18). La introducción de una ramificación en la posición α del sustituyente sobre el N tiene efectos drásticos sobre la actividad (compárense los ej. 1 y 25, 16 y 17). - El alejamiento del anillo de pirimidina o del anillo de benceno por intercalación de un CH_2 conlleva una disminución - de actividad catalítica comprensible por la disminución del efecto inductivo (compárese 1 y 24).

A pesar de la información resumida arriba, hay que recordar que las condiciones del ensayo de Mizuhara son muy - particulares y sus conclusiones no son extensibles directamente a reacciones de condensación benzoinica en otras condiciones. Ni siquiera son extensibles a la condensación benzoínica del acetaldehído, dado que los rendimiento relativos para los compuestos de los ej. 1, 2 y 3 en la condensa---ción del acetaldehído en condiciones similares a las del ensayo de Mizuhara son 100 (referencia), 165 y 281 respectiva---mente.¹⁴⁵ Por otra parte, es de señalar que Stetter y col. usan sistemáticamente, para obtener los mejores rendimien---

tos, sales de N-alquilo en la condensación benzoínica de benzaldehído y sales de N-bencilo en el caso de aldehídos alifáticos, usando unas y otras en la condensación del furfural. 46,47

De lo expuesto se desprende que no es fácil predecir la actividad catalítica de una sal de tiazolio en una reacción dada ; en todo caso, dependerá del tipo de substrato y del disolvente , además de la naturaleza de los substituyentes sobre el anillo.

Aunque, como hemos dicho, no hay estudios cinéticos sobre la condensación benzoínica catalizada por sales de tiazolio, se ha publicado un gran número de pruebas experimentales a favor del mecanismo postulado por Breslow, entre las cuales pueden destacarse las siguientes (revisión en ref. 144) :

- Aislamiento de aductos ión tiazolio - aldehído del tipo sal de 2-(α -hidroxietil)tiazolio.

- Aislamiento de aductos ión tiazolio - acetoina tipo $Tz^+-C(OH)(CH_3)-CH(OH)-CH_3$.

-Aislamiento de la 2-(α -hidroxibencil)tiamina y observación de que la cinética de su transformación en benzoína es de 1^{er} orden. 151

- Correlación entre acidez cinética del H-C(2) de las sales de tiazolio y actividad catalítica, tema que se trata en el siguiente apartado.

La única novedad importante, postulada para el mecanismo de condensación benzoínica de aldehídos aromáticos (no alifáticos) con sales de tiazolio (no con cianuro), se debe

a Babicheva, Yasnikov y col. y, dado que está muy relacionada con una parte del presente trabajo, se pospone su discusión para más adelante (Parte 3.7).

2.3.3) ACIDEZ DE LA POSICION DOS DE LA TIAMINA Y OTRAS SALES DE TIAZOLIO

La evaluación del pK_a del H-C(2) de la tiamina y las sales de tiazolio ha tenido muchos problemas. Kemp y O'Brien¹⁵² han evaluado un pK_a de 17-19 para la ionización en agua (30 °C, $\mu=1.0$) de la tiamina, de 18-20 para el bromuro de 3-bencil-4,5-dimetiltiazolio y de 16-18 para el bromuro de N-bencilbenzotiazolio. Por un procedimiento distinto, Haake y col.¹⁵³ han determinado los pK_a aproximados de sales de 3,4-dimetiloxazolio, 3,4-dimetiltiazolio y 1,3,4-trimetilimidazolio, obteniendo los valores 12, 14 y 17, respectivamente. Posteriormente, Crosby y Lienhard¹⁵⁴ estiman como límite superior del pK_a de las sales de tiazolio el valor 20.6, y como límite inferior, 19.2. Hopmann y Brugnioni¹⁵⁵ consiguen medir directamente el pK_a de la tiamina y del yoduro de N-metil-benzotiazolio, obteniendo los valores de 12.6 y 12.0 respectivamente; al intentar medir el del yoduro de 3-metiltiazolio no obtienen resultados interpretables, pero le suponen un valor dos unidades mayor ($pK_a \approx 14$).

En resumen, los valores de pK_a evaluados para las sales de tiazolio están comprendidos entre 14 y 20; la tiamina resulta ser algo más ácida ($pK_a = 13-19$), y las sales de benzotiazolio, todavía más ($pK_a = 12-18$). En todo caso, que

da claro que el H-C(2) es relativamente ácido para tratarse de H unido a C, siendo bastante más ácido que, p. ej., el H del acetileno ($pK_a = 25$).

Dadas las dificultades en la determinación de la acidez del H-C(2) de las sales de tiazolio, se han realizado muchas medidas de la constante de velocidad de intercambio protónico con el disolvente, magnitud ésta que representa la acidez cinética de dicho protón. Ya se ha indicado (ver 2.2.1.2) que las sales de oxazolio intercambian el H de la posición 2 mucho más rápidamente que las de tiazolio, y éstas, a su vez, mucho más rápidamente que las de imidazolio. A continuación resumimos la información de que disponemos sobre la velocidad de intercambio de H por D, catalizada por ión deuteróxido, en distintas sales de tiazolio, intentando encontrar los factores estructurales de que depende dicha magnitud.

Tabla 6 : Constantes de velocidad catalíticas para el intercambio del H-C(2) por deuterio (catalizado por OD^-) en D_2O . Valores relativos respecto a la tiamina (=100) para diversas sales de tiazolio.

Ejemplo nº	Ión tiazolio	$(k/k^0) \times 100$	Ref. nº
1	tiamina	100	
2	3-metiltiazolio	60	190
3	3-bencil-4-metiltiazolio	40	148, 153
4	3,4-dimetiltiazolio	12	190
5	4'-hidroxi-4'-deaminotiamina	12	159, 191
6	3-bencil-4,5-dimetiltiazolio	8	18, 152
7	5-(2-hidroxi-etil)-3,4-dimetiltiazolio	4	191

En la tabla 6 se observa que la tiamina presenta la mayor constante de velocidad para el intercambio H/D catalizado por ión OD^- , por lo que es de suponer que será la sal - de tiazolio con mayor acidez en la posición 2. Los distintos substituyentes en el anillo de tiazolio tienen una influencia pequeña pero apreciable en la acidez de la posición 2, influencia que puede resumirse de la siguiente manera:

La introducción de un substituyente alquilo en 4 hace el intercambio más lento (compárense los ejs. 2 y 4); lo - mismo sucede si se introduce un substituyente alquilo en la posición 5 (compárense los ejs. 3 y 6, 4 y 7). La gran velocidad de intercambio en la tiamina, que tiene substituyente alquilo en 4 y en 5, ha de deberse necesariamente al efecto electrón atrayente del aminopirimidinilmetilo en la posición 3, grupo que acelera unas 25 veces la reacción en comparación con un grupo metilo (comparar ejs. 1 y 7). No es de extrañar que se transmita el efecto inductivo a través del - grupo metileno, pues se sabe que este grupo transmite los - efectos inductivos casi tan bien como un grupo vinilo. ¹⁵⁶ El mismo efecto acelerante se observa, aunque en menor medida, al substituir un grupo metilo en 3 por un grupo bencilo (compárense los ejs. 3 y 4). El gran descenso en la velocidad de intercambio protónico que conlleva la substitución - del NH_2 por OH quizás se deba a un cambio grande en la naturaleza electrónica del anillo de pirimidina por tautomería ceto-enólica.

Se ha publicado que la velocidad de intercambio de la tiamina disminuye con el grado de fosforilación (tiamina >

monofosfotiamina > difosfotiamina (pirofosfato) > trifosfotiamina; ^{157,158} sin embargo, otros autores indican que, si se toma la precaución de ajustar la fuerza iónica, el pirofosfato de tiamina intercambia prácticamente con la misma velocidad que la tiamina.³⁵ La velocidad de intercambio de H viene afectada marcadamente por la fuerza iónica de la disolución; ¹⁵⁹ se sabe también que dicha velocidad aumenta con la presencia de iones metálicos, ¹⁶⁰ y, en particular, que el intercambio en la tiamina se acelera por la presencia de iones Mg^{2+} . ¹⁶¹

La acidez de la posición 2 de una sal de tiazolio influirá en la actividad catalítica de la misma, y representa un límite superior a la velocidad de una reacción de condensación benzoínica. En efecto, según el mecanismo aceptado, la máxima velocidad posible para una condensación benzoínica será aquella en la que el paso 1 sea determinante de la velocidad y tenga la máxima velocidad posible, es decir, en la que la velocidad de la reacción sea la correspondiente a un ataque controlado por difusión de la base conjugada del ión tiazolio sobre el aldehído ($k \simeq 10^{-10} M^{-1} s^{-1}$ en agua a 25 °C). Así pues, la máxima velocidad para una condensación benzoínica es :

$$v_{\max} = \frac{d[\text{benzoína}]}{dt} \simeq 10^{-10} [Tz^{+-}] [RCHO] = 10^{-10} K_a \frac{[TzH^+]}{[H^+]}$$

expresión en la que TzH^+ representa al ión tiazolio y Tz^{+-} a su base conjugada.

Pero es muy poco probable que se de la situación límite arriba comentada ; lo más probable es que, análogamente

a la condensación benzoínica catalizada por ión cianuro, influyan en la velocidad la formación del llamado "aldehído - activo" y su ataque a una nueva molécula de aldehído. Sobre la formación de dicho "aldehído activo" en la catálisis con sales de tiazolio trata el siguiente apartado.

2.3.4) ACIDEZ DE LOS IONES 2-(α -HIDROXIALQUIL)TIAZOLIO

En la ilustración 16 se muestra el papel central que tiene en la catálisis la acidez del H(α) del ión (XV), producto de protonación de los aniones intermedios en la reacción (XVI) y (XVII). Productos del tipo (XV) se han aislado

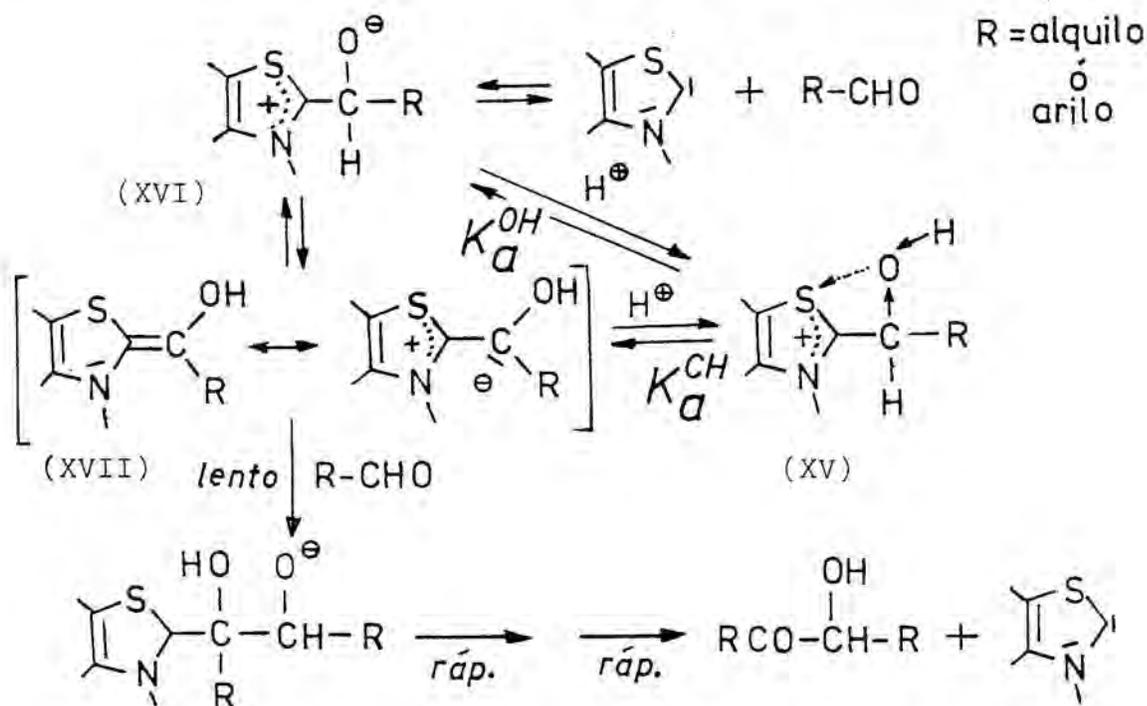


Ilustración 16 : Mecanismo postulado para la condensación benzoínica catalizada por las bases conjugadas de los iones tiazolio, mostrando el producto de protonación (XV).

algunas veces en condensaciones benzoinicas, lo que se considera una prueba a favor del mecanismo de catálisis propuesto por Breslow.

Mieyal y col. demostraron la existencia de intercambio H/D en el enlace H-C(α) de la 2-(α -hidroxietil)tiamina y de la 2-(α -hidroxibencil)tiamina;^{151,162} la tiamina cataliza la formación de benzoina solamente en las condiciones en las que tiene lugar dicho intercambio.

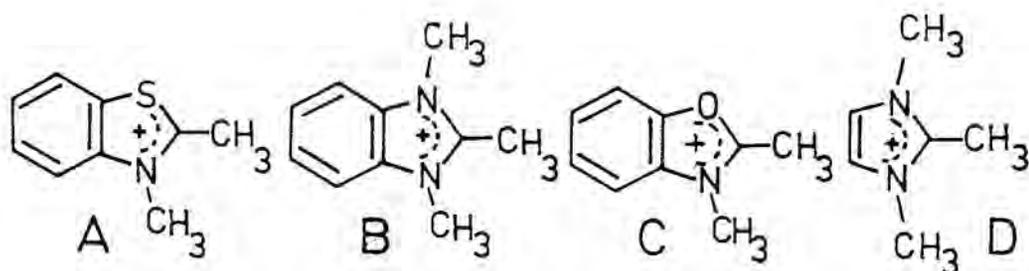
Una estimación de los pK_a^{OH} y pK_a^{CH} correspondientes a la 2-(α -hidroxietil)tiamina, proporciona los valores 12 y 17 respectivamente,¹⁶³ lo que supondría, de ser valores ciertos, que el grupo OH es mucho más ácido que el de un alcohol normal ($pK_a(\text{etanol})=18$) y que el H-C(α) es sólo ligeramente menos ácido que el H-C(2) del ión tiazolio. La diferencia entre los dos valores estimados de pK_a indica que la transferencia del H^+ desde el OH al C(α) está favorecida termodinámicamente. Los Rayos X proporcionan una posible explicación de la relativamente alta acidez del OH y CH de los compuestos tipo (XV) : la 2-(α -hidroxietil)tiamina adquiere en estado sólido una conformación que favorece la interacción electrostática entre el O del OH y el S del anillo (con carga parcial positiva), interacción que "succionaría" electrones del enlace O-C(α), haciendo más ácidos de lo normal a los enlaces H-O y H-C(α).¹⁶⁴

Respecto a la acidez cinética del enlace H-C(α) en compuestos tipo (XV), Gallo y Sable han comprobado que el intercambio por D es más rápido en sales de 2-(α -hidroxibencil)tiazolio (intermedios en la condensación benzoinica de benzaldehído) que en sales de 2-(α -hidroxietil)tiazolio

(intermedios en la condensación benzoínica de acetaldehído).
 165 El intercambio es sólo dos veces más rápido en la 2-(α -hidroxibencil)tiamina que en el ión 3-bencil-2-(α -hidroxibencil)tiazolío, lo que es coherente con un mayor efecto -electronatrayente del grupo aminopirimidinilmetilo que del grupo bencilo. Los mismos autores han investigado la influencia de la naturaleza del sustituyente en el N sobre la velocidad de intercambio por D del H-C(α), encontrando que las velocidades relativas para los grupos aminopirimidinilmetilo, bencilo y metilo son 2.9 , 1.3 y 1.0 , lo que representa una influencia menos marcada que la observada en la acidez del H-C(2) de los iones tiazolío. Las diferencias de velocidad de intercambio observadas en iones tipo (XV) con sustituyentes distintos sobre el N, se explican por los diferentes efectos inductivos de dichos sustituyentes, diferencias atenuadas por la presencia de un enlace adicional respecto a la situación paralela en los iones tiazolío.

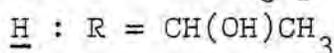
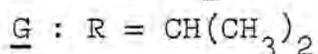
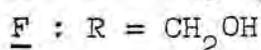
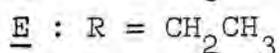
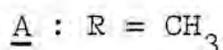
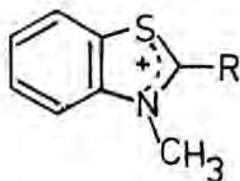
Relacionados con el tema de este apartado están los resultados publicados recientemente por Zoltewicz y col. 166,

167 En un primer trabajo los autores estudian el intercambio H/D a 75 °C y en distintas disoluciones acuosas tamponadas de sales de los siguientes iones :



Del substrato C no pueden obtener ninguna información pues tiene lugar la degradación del mismo. En los demás casos la reacción de intercambio tiene catálisis básica general, siendo A 9.1×10^2 veces más reactivo que B y 3.0×10^5 más reactivo que D en cuanto a la catálisis por OD^- , lo que indica que, de entre los iones azolio, los iones tiazolio ocupan una posición privilegiada, no solamente en cuanto a la acidez del H-C(2), sino también en cuanto a la acidez del ión 2-(α -hidroxialquil)tiazolio, cuya base conjugada es el "aldehído activo" intermedio de reacción. La comparación de B y D indica que la fusión del anillo de ión azolio con un núcleo bencénico aumenta marcadamente la acidez de la cadena lateral, análogamente a lo que sucede en la acidez del H-C(2) del ión tiazolio no sustituido en 2.

En el segundo de los mencionados trabajos,¹⁶⁷ los autores estudian el intercambio de H por D en los siguientes substratos:



Las constantes catalíticas para el agua y el ión formiato (base mucho más fuerte que el agua) son del mismo orden de magnitud, lo que indica, según los autores, que las diferencias de energía de Gibbs de activación de esta reacción están asociadas a los cambios en el substrato, y no a interacciones substrato-base. Tomando el substrato A como referen-

cia, las constantes de velocidad para la catálisis por D_2O correspondientes a los substratos E y F resultan ser de 1.58 y 0.51 respectivamente, mientras que las correspondientes a G y H son 0.015 y 0.029. La gran disminución en la velocidad de intercambio H/D en los substratos G y H se atribuye a efectos estéricos, los cuales influirían en la velocidad de la reacción al desestabilizar el carbanión resultante respecto al substrato de partida. La desestabilización del carbanión se visualiza como una inhibición estérica de la resonancia con la forma enamina, necesariamente plana (ver ilustración 17). Los autores sugieren que la existencia de dicho impedimento estérico puede explicar el hecho de que las sales de 3-(1-feniletíl)tiazolío son completamente inactivas en la conversión de piruvato y acetaldehído en acetoína (ver tabla 5, pág. 500). Queremos notar, sin embargo, que con sales de 3-(1-feniletíl)tiazolío (concretamente el ioduro de 3-(1-feniletíl)-4-metiltiazolío y el bromuro de 3-(1-feniletíl)-5-(2-hidroxietíl)-4-metiltiazolío) se han obtenido en nuestro laboratorio rendimientos altos de furoína (66 y 60%), si bien algo menores que con las respectivas sales de 3-benciltiazolío en idénticas condiciones (77 y 82%).⁸⁴ Como es de suponer que la tensión estérica no varíe o, a lo sumo, aumente, al usar furfural en lugar de acetaldehído, creemos que la presencia de actividad catalítica con el primero se deberá a la estabilización alternativa del carbanión por deslocalización de la carga en el anillo aromático, estabilización que compensará en parte la inhibición estérica de la estabilización por resonancia con el anillo de tiazolío, lo que se ha pretendido visualizar en la ilustración 17.

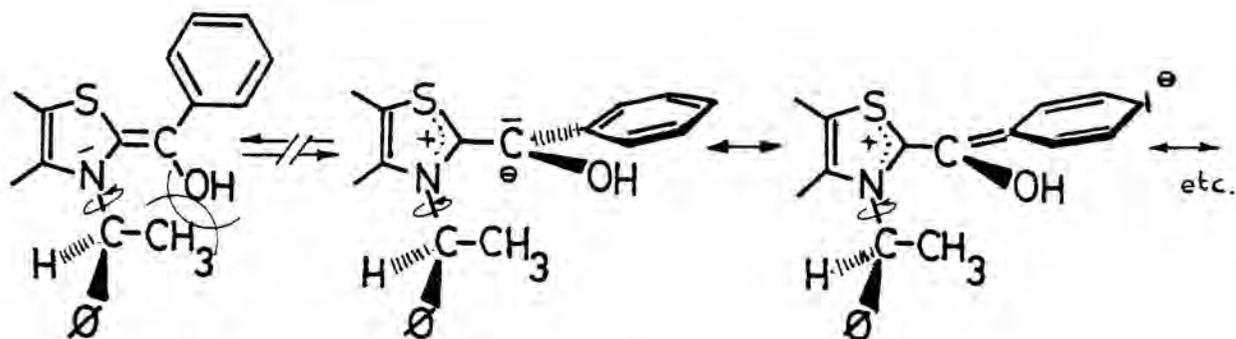


Ilustración 17 : Inhibición estérica de la resonancia con el anillo de tiazolio en los intermedios "aldehído activo", en la catálisis con sales de 3-(1-feniletil)tiazolio. Deslocalización alternativa de la carga, en el anillo aromático del aldehído.

2.4) ESTUDIOS ESTRUCTURALES

=====

Bajo este encabezamiento incluimos los estudios realizados sobre distribuciones de carga, conformaciones en disolución, estructura en estado sólido y lugares de protonación de las sales de tiazolio y sustancias relacionadas. Gran parte de la información disponible en la literatura hace referencia a la tiamina y se ha recogido en un artículo de revisión publicado en 1978, ³⁵ artículo al que remitimos para todo lo relacionado con conformaciones y lugares de protonación. En esta revisión bibliográfica nos limitaremos a resumir brevemente los estudios relacionados con la distribución de carga en las moléculas de interés, en vistas a decidirnos por la representación más adecuada.

Además de los cálculos de orbitales moleculares, la difracción de Rayos X y la espectroscopía de ^{13}C -RMN han proporcionado información sobre la distribución de carga en iones tiazolio y productos relacionados. En la tabla 7 (pág. 499) hemos resumido los valores de carga atómica neta (carga atómica π en los cálculos Hückel) encontradas en la literatura para compuestos de interés.

A la vista de los resultados de la tabla, en los cuales se observa que todos los cálculos menos uno coinciden en colocar mayor carga positiva sobre el S que sobre el N de los anillos de tiazolio, es razonable escoger, de entre todas las posibles formas canónicas para representar a un ión tiazolio (ilustración 18), aquélla que sitúa la carga positiva del ión localizada sobre el átomo de S (forma B de la ilustr. 18). Esta forma es la que se usa sistemáticamente en un popular libro de texto de Química Heterocíclica,¹⁶⁸ y es la que hemos usado nosotros al publicar parte del presente trabajo;¹⁶⁹ sin embargo, considerando que la carga sobre el C(2) es, al menos, tan positiva como la de sobre el N (ejemplos 2, 5, 7 y 8 de la tabla 7), y pensando que es interesante mostrar esta particularidad pues es la que explica la elevada acidez del enlace H-C(2), nos hemos decidido por la utilización sistemática en la presente Memoria de la representación E (ilust. 18) para un ión tiazolio, representación que aconsejamos también para las sales de oxazolio e imidazolio. Con esta representación no queremos dar a entender una mayor o menor aromaticidad del anillo, ni tampoco que la carga es principalmente σ o π (la representación D, encontrada en la literatura, es especialmente am-

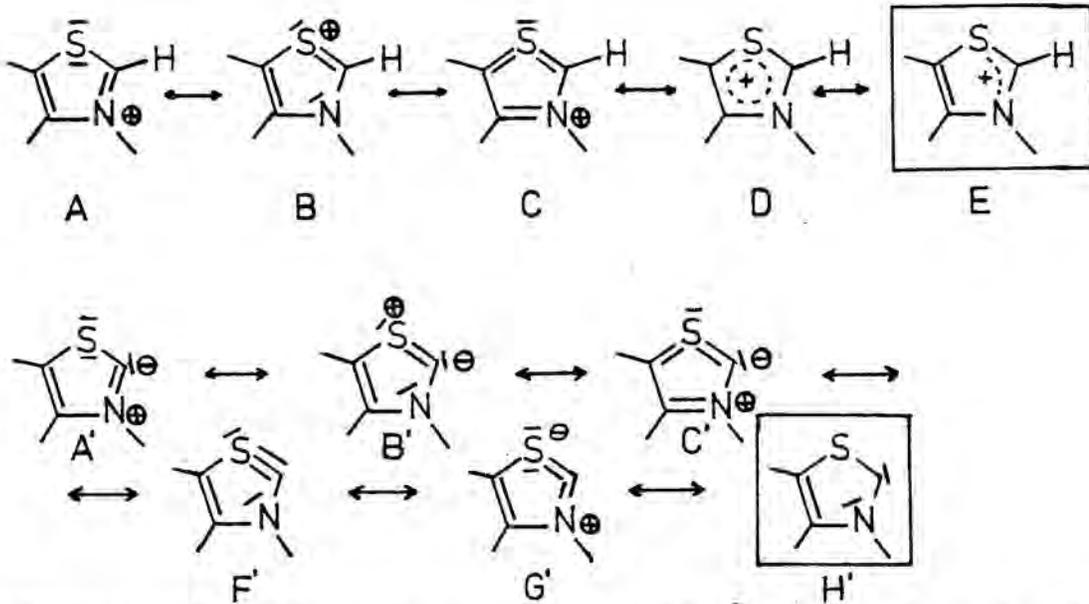


Ilustración 18: Distintas representaciones posibles para los cationes tiazolio y sus bases conjugadas. Enmarcadas las utilizadas en esta Memoria.

bigua en este sentido) ; tan sólo se pretende indicar que - la carga positiva total está principalmente distribuida en las posiciones 1, 2 y 3 del anillo, lo que está bastante -- soportado desde el punto de vista experimental. Como ejem-- plo de este soporte experimental baste mencionar que en la estructura del bromuro de 3-bencil-4-metiltiazolio en estado sólido, hay una interacción fuertemente enlazante entre el bromuro y los átomos de S y C(2) del anillo, pero no con el N . ¹⁷⁰ Anteriormente (pág. 70) ya hemos mencionado la interacción electrostática entre el S, con carga parcial po sitiva, y el O del OH de la 2-(α -hidroxietil)tiamina en estado sólido.

Respecto a las bases conjugadas de los iones tiazolio, la representación más usada en la literatura es la A' de la ilustración 18, consecuencia lógica del uso de la A para -

los iones tiazolio. De nuevo pensamos que no hay razones para preferir la A' a la B' que estén fundadas en algo que no sea la costumbre. Aunque Gallo y col.³⁵ indican que los órdenes de enlace calculados apoyan más representaciones "exóticas" del tipo F' y G' que la representación tipo carbeno H', nosotros opinamos que, dado que no hay necesidad ineludible de utilizar formas de Lewis tipo zwitterion, cuya separación de carga tiene un significado cuestionable, y dado que está ampliamente probada la existencia de dimerización en las bases conjugadas de los iones benzotiazolio, la representación más aconsejable es la tipo carbeno H'. Por lo menos creemos que la complicación adicional de tener que poner dos cargas, en cuyo caso deberíamos elegir la notación B' para estar de acuerdo con el cálculo 6 de la tabla 7, no viene compensada por un mayor significado químico de la notación. Por todo lo anterior, a lo largo de la presente Memoria se ha utilizado la notación tipo carbeno para las bases conjugadas de los iones tiazolio.

Para concluir esta revisión bibliográfica, y puesto que no conocemos ningún artículo de revisión que lo trate, resumimos la información espectral que disponemos sobre las sales de tiazolio y productos relacionados; como de costumbre, la información es mucho más abundante para la tiamina que para ninguna otra sal de tiazolio.

Se han realizado estudios de espectroscopía UV de iones tiazolio¹⁷¹ y de la tiamina y compuestos relacionados^{172, 173}; lo mismo sucede respecto a la espectroscopía de ¹H-RMN,^{174,98} De la tiamina se ha analizado su espectro de ¹³C-RMN¹⁷⁵ y su espectro de masas^{176,177}, incluyéndose muchos -

derivados. Finalmente, existen trabajos recientes sobre el espectro de emisión de la tiamina ¹⁷⁸ y su radiolisis de pulso. ¹⁷⁹

2.5) POSIBLE EXPLICACION DE LAS DIFERENCIAS DE COMPORTAMIENTO CATALITICO ENTRE EL ION CIANURO Y LAS BASES CONJUGADAS DE LOS IONES TIAZOLIO

El hecho experimental de que el ión cianuro no catalice la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos mientras que las bases conjugadas de los iones tiazolio sí, se ha pretendido justificar diciendo que el primero es mucho más básico que las segundas, con lo que, en el primer caso prevalece la reacción competitiva de condensación aldólica. 83,186

Como ya hemos indicado (ver (2.3.3)), sobre la acidez del H-C(2) de las sales de tiazolio hay importantes discrepancias en la literatura, pero todas las evaluaciones publicadas coinciden en que los iones tiazolio son mucho menos ácidos ($pK_a = 14-20$) que el cianuro de hidrógeno ($pK_a = 9.2$); o sea, que el ión cianuro es una base mucho más débil que las bases conjugadas de los iones tiazolio, por lo que la explicación antes mencionada de las diferencias de comportamiento catalítico entre ambos catalizadores es incorrecta.

En este apartado exponemos una reflexión propia, basada en datos de la literatura, que puede servir de explica--

ción aceptable de las diferencias de comportamiento catalítico observadas.

Como hipótesis de trabajo supondremos que el mecanismo de catálisis por una base conjugada de ión tiazolio Tz^{+-} es completamente análogo al de catálisis por ión cianuro (ilus. 15, pág. 56), es decir, supondremos que el paso 3 es el limitante de la velocidad y que los pasos 1 y 2 son preequilibrios relativamente rápidos, con lo que la velocidad de una condensación benzoínica tendrá la ecuación de velocidad :

$$v = K_1 \cdot K_2 \cdot k_3 [\text{aldehído}]^2 [Tz^{+-}]$$

tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos.

En primer lugar se intenta analizar como influirá en cada uno de los pasos del mecanismo la substitución de un aldehído aromático por uno alifático para la catálisis por ión cianuro ; después se hace lo mismo para la catálisis por Tz^{+-} .

Se sabe que el equilibrio de formación de la cianohidrina (1) (ilust. 15) está algo más desplazado a la derecha para el acetaldehído que para el benzaldehído, ¹⁸⁷ lo que indica una K_1 algo mayor para aldehídos alifáticos que para aldehídos aromáticos.

Respecto al paso 3, ataque nucleófilo irreversible del "aldehído activo" (28) al carbonilo del aldehído, en igualdad de las demás condiciones sería de esperar una mayor velocidad para el aldehído alifático que para el aromático, y ésto por partida doble: porque el carbonilo de aldehído es más electrófilo que el de cetona (lo que ya se pone de mani

fiesto en el paso 1) y porque es de esperar que un carba--
nión alquílico sea termodinámicamente más inestable, y ciné--
ticamente más reactivo, que uno bencílico. Sin embargo, ya
hemos mencionado (ver 2.3.1) que los carbaniones "aldehído
activo" son tan reactivos frente a aldehídos y cetonas que
muestran una completa falta de selectividad en sus reaccio--
nes, por lo que no es de esperar una diferencia muy grande
en el valor de k_3 al substituir un aldehído aromático por --
uno alifático.

Por el contrario, el preequilibrio 2 tendrá una cons--
tante bastante menor para un aldehído alifático que para --
uno aromático, dado que en este último caso se presenta una
estabilización por deslocalización de carga en el carbanión
(28) que está ausente en el oxianión (27). Para tener una --
idea del orden de magnitud de este efecto es ilustrativo --
comparar los valores de pK_a de la tabla 8 :

Tabla 8 : Algunos datos de pK_a en agua a 25 °C.

Ejemplo nº	Compuesto	pK_a	Ref. nº
1	Ø-CH_3	35	188
2	$\text{CH}_3\text{-CH}_3$	42	"
3	$\text{Ø-CH}_2\text{-CN}$	18	189
4	$\text{R-CH}_2\text{-CN}$	25	188

La comparación entre los ejemplos 1 y 2 de la tabla, y
los 3 y 4 , indica que tiene lugar un aumento de unas siete
unidades de pK_a al substituir un fenilo por un metilo. Aun--

que la presencia de un grupo hidroxilo puede suavizar algo las diferencias entre los aniones (27) y (28), es de esperar una disminución muy considerable de K_2 al substituir un aldehído aromático por uno alifático, disminución que pesará mucho más que las posibles variaciones en K_1 y k_3 , y que determinará la variación en la constante de velocidad global k . Así se comprende que, usando cianuro como catalizador, la substitución de un aldehído aromático por uno alifático signifique un gran descenso en la velocidad de formación de benzoína y se vea favorecida la reacción competitiva de condensación aldólica.

La comparación entre la catálisis por ión cianuro y la catálisis por bases conjugadas de ión tiazolio, aun suponiendo el mismo mecanismo, no es inmediata. Precisamente porque los iones tiazolio son mucho menos ácidos que el cianuro de hidrógeno en disolución acuosa, a igualdad de pH y de concentraciones totales, la concentración de Tz^{+-} será varios órdenes de magnitud menor que la concentración de CN^- . Dado que el hecho experimental es que la reacción de condensación benzoínica de aldehídos aromáticos tiene velocidades comparables con proporciones molares similares de cianuro alcalino y sal de tiazolio, se concluye que la constante de velocidad para la reacción con la base conjugada del ión tiazolio ($k = K_1 \cdot K_2 \cdot k_3$) ha de ser varios órdenes de magnitud mayor que su análogo con cianuro. A continuación se trata de analizar la influencia que la substitución de un aldehído aromático por uno alifático puede tener en cada uno de los tres pasos importantes para la cinética.

Dada la gran inestabilidad de la especie catalítica -

Tz^{+·}, es de esperar que el preequilibrio 1 esté mucho más - más desplazado a la derecha en la catálisis por Tz^{+·} que en la catálisis por cianuro, es decir, que K_1^{Tz} sea mucho mayor que K_1^{CN} . Respecto a las constantes asociadas a los pasos 2 y 3 nada podemos decir, aunque es razonable suponer - que sus valores serán del mismo orden de magnitud que los - análogos en la condensación catalizada por cianuro, pues - los intermedios implicados, XVI y XVII de la ilust. 16 (pág. 69), son mucho más parecidos a los intermedios (27) y (28) de la condensación benzoínica catalizada por cianuro, que - los son Tz^{+·} y CN⁻ entre sí. El valor de la constante k global resultará ser por, tanto, mucho mayor en la catálisis - por Tz^{+·}.

La substitución de un aldehído aromático por uno alifático en la catálisis por Tz^{+·} es de suponer que afectará a las distintas constantes de los pasos 1, 2 y 3 en el mismo sentido que en la catálisis por cianuro, a saber : provocando una variación pequeña en K_1 y k_3 , y una disminución en K_2 . Sin embargo, es razonablemente aceptable que la disminución en K_2 sea relativamente menor en este caso que en el de la catálisis por cianuro; y ésto es así porque el efecto estabilizador de la carga negativa sobre el C- α es mucho - mayor para un ión tiazolio que para el radical ciano, debido seguramente a la presencia de resonancia tipo enamina (ver estructura XVII en ilust. 16, pág. 69). En un carbanión fuertemente estabilizado por resonancia con el anillo de - tiazolio, la substitución de un radical fenilo por uno alquilo, aunque conlleve una disminución de estabilidad, no será tan grande como la que conllevaría en ausencia de dicha resonancia. Este razonamiento está apoyado por el dato experi

mental de que las sales de 2-(α -hidroxietil)tiazolío son solamente algo menos ácidas que las de 2-(α -hidroxibencil)tiazolío en lo referente a la ionización del enlace H-C(α).¹⁶⁵ Como conclusión, la substitución de un aldehído aromático por uno alifático en la catálisis por Tz^{+-} conllevará una disminución de velocidad relativamente menor que la correspondiente a la catálisis por cianuro. No es de extrañar, pues, que con sales de tiazolío la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos tenga una velocidad mayor que la reacción de condensación aldólica, teniendo en cuenta, además, que las diferencias de velocidad no pueden ser muy grandes, dado que los productos de condensación aldólica aparecen frecuentemente como impurezas importantes en los crudos de aciloínas.

El razonamiento anterior está basado en una completa analogía entre los mecanismos de catálisis por cianuro y por Tz^{+-} , analogía que, aunque está apoyada por el aislamiento de intermedios, no tiene una base cinética. Dado que lo único claro que se puede concluir de los escasos datos de la literatura es que hay una cierta correlación entre la actividad catalítica de una sal y su pK_a para el H-C(2), quizá la reacción de condensación benzoínica catalizada por Tz^{+-} es muy poco selectiva respecto al aldehído, y depende fundamentalmente de la concentración de Tz^{+-} , con lo que la completa analogía con la catálisis por cianuro, que hemos tomado como hipótesis de trabajo, no sería aceptable. Por otra parte, todo el razonamiento está basado en datos obtenidos en disolución acuosa, por lo que no existe ninguna seguridad de que sea válido en otros disolventes hidroxílicos,

y mucho menos de que lo sea en disolventes poco polares y no hidroxílicos, tipo benceno o dioxano.

3) P A R T E T E O R I C A

=====

3.1.1.1) *Con aminas terciarias. Introducción*3.1) ESTUDIOS PREVIOS EN DISOLUCION HOMOGENEA
=====3.1.1) COMPORTAMIENTO DE LAS SALES DE TIAZOLIO^(*), EN DISOLU-
CION ALCOHOLICA , FRENTE A AMINAS TERCIARIAS3.1.1.1) INTRODUCCION

Como se ha puesto de manifiesto en la revisión bibliográfica (ver 2.1.1), las reacciones de condensación benzofónica y mecanísticamente relacionadas con sales de tiazolio como precatalizadores, se han llevado a cabo casi siempre en medios alcohólicos o hidroalcohólicos y con aminas terciarias o hidróxidos alcalinos como bases. Son numerosos los estudios sobre la modificación de las sales de tiazolio en medio acuoso básico (ver 2.2.1), la cual consiste en la apertura del anillo de tiazolio para dar lugar a un tiolato (I) o tiol (II) abiertos (ver ilust. 7, pág. 37); sin embargo, que sepamos, no se han estudiado ni la reacción de las sales de tiazolio con hidróxidos alcalinos en medio alcohólico, ni la reacción de dichas sales con aminas terciarias en cualquier disolvente.

En las reacciones con sales de tiazolio como precatalizadores - en las cuales, lógicamente, la cantidad de sal es mucho menor que la de reactivos - nunca se ha investigado lo que le sucede a la sal en el transcurso de la reacción ,

(*) Si no se dice explícitamente lo contrario, nos referimos siempre a sales de tiazolio no substituídas en la posición 2 .

ni se ha intentado recuperarla después de la misma : la sal no modificada y sus productos de reacción quedan siempre disueltos en los filtrados o formando residuos no volátiles - en las destilaciones.

Dado que uno de los objetivos del presente trabajo es la recuperación del precatalizador polimérico en vistas a - su posible reutilización, se ha considerado interesante el estudiar el comportamiento en alcohol de una sal de tiazol--lio frente a aminas terciarias. Para la realización del estudio se ha elegido la técnica de espectroscopía de ^1H -RMN dada su simplicidad y rapidez, a pesar de tener el inconveniente de exigir concentraciones mucho mayores que las que son usuales en las reacciones de interés preparativo. Como alcohol se ha elegido el metanol por presentar sólo dos singuletes en su espectro. Como sal de tiazolio se ha elegido el cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio (llamada Sal B a lo largo de este trabajo), dado que es fácilmente accesible y su espectro presenta varias señales fuera de la zona de absorción del metanol ($\text{H}(2)$, $\text{H}(5)$, C_6H_5 y CH_2). Se han usado la trietilamina (TEA) y la etildiisopropilamina (EDIA) como aminas terciarias, la primera por ser la comúnmente empleada, y la segunda porque, teniendo una basicidad similar a la primera, posee una nucleofilia mucho menor (se le llama "a-ceptor de protones").

3.1.1.2) RESULTADOS

3.1.1.2.1) ENSAYOS PREVIOS

Ha sido necesario registrar los espectros de ^1H -RMN -

tanto en metanol como en deuterometanol (CD_3OD) porque en el primer disolvente se oculta el singulete correspondiente al metilo de la Sal B, y en el segundo desaparece la señal H(2) del anillo de tiazolio por intercambio con deuterio.

El registro de los espectros en CD_3OD de la TEA, su hidrocioruro y una mezcla de ambos (ver 4.1.1.4.1) muestra que conforme aumenta la proporción de amina protonada tiene lugar un desplazamiento progresivo a campos más bajos de las señales correspondientes a los grupos CH_2 y CH_3 , apareciendo siempre una única señal para cada uno de los grupos (cuadruplete y triplete respectivamente).

3.1.1.2.2) REACCIONES CON PEQUEÑAS CANTIDADES DE AMINA

La adición a una disolución metanólica 0.5 M de Sal B de un 23 % de TEA respecto a la cantidad de sal, conlleva la transformación de una fracción de la misma que se puede evaluar a partir de la disminución de la intensidad de las señales del H(5) y del CH_2 en el espectro registrado al cabo de mucho tiempo. La integración de dichas señales (ver 4.1.1.4.2. y 4.1.1.4.3) dio una intensidad de 0.80 H para el H(5) y 1.43 (1.46) H para el CH_2 , lo que significa una disminución del 20 % y del 28.5 (27) %, respectivamente; en promedio, ha tenido lugar un 25 % de desaparición de Sal B, lo que significa, teniendo en cuenta el error experimental de la integración, una estequiometría aproximadamente 1 : 1. El calentamiento prolongado de la mezcla de reacción (20 h a 60 °C) no se traduce en ningún cambio apreciable en el espectro, lo que indica que la reacción ha llegado a su grado

de extensión máximo.

El desplazamiento progresivo a campos más bajos de la absorción de los CH_3 de la TEA en el transcurso de la reacción se interpreta, de acuerdo con los ensayos previos, como que tiene lugar la protonación de la amina para dar sal de trimetilamonio, aunque, en principio, no puede descartarse la formación de sal de amonio cuaternario. La intensidad de la señal permanece constante con el tiempo a lo largo de la reacción (intensidad experimental entre 2.0 y 2.1 H ; intensidad calculada = 2.07 H), lo que significa que la TEA no entra en la composición de los productos de modificación de la sal de tiazolio, a no ser en forma de sal de amonio - cuaternario.

En el tratamiento en metanol de la Sal B con un 23 % de TEA (ver 4.1.1.4.2) se observó el siguiente fenómeno: la señal correspondiente al H(2), que había desaparecido — completamente a los 20 segundos de la adición de amina, apareció paulatinamente, primero como señal ancha, después cada vez más estrecha, hasta reaparecer como doblete similar al de partida, aunque con una intensidad considerablemente menor (0.68 H). Esto significa que la TEA cataliza el intercambio protónico del H(2) de la sal de tiazolio con los hidrógenos móviles del disolvente. La explicación más sencilla es la siguiente : Al principio, cuando la concentración de TEA es alta, la velocidad de intercambio protónico es — muy grande relativamente a la escala de tiempo propia de la espectroscopía de ^1H -RMN, con lo que la señal del H(2) se — "funde" ("coalesces", en inglés) con la señal de los hidrógenos móviles del disolvente. Conforme va disminuyendo la —

concentración de TEA, la velocidad de intercambio protónico se hace progresivamente menor y se van separando las señales fundidas. Al final, cuando toda la TEA está en forma protonada, el intercambio protónico es lento y se observa de nuevo el doblete correspondiente al H(2), aunque sólo con la intensidad correspondiente a la fracción de sal de tiazolio que no se ha modificado. Es de señalar que la intensidad final de la señal del H(2), 0.68 H, es sensiblemente menor a la del H(5), 0.80 H, siendo poco probable que se trate de un error experimental en la integración, puesto que en esta zona del espectro no interfiere el disolvente.

La desaparición de la sal de tiazolio se manifiesta también en el espectro de ^1H -RMN como una disminución del singulete ancho correspondiente al grupo fenilo, singulete que se transforma en una señal mucho más ancha y centrada a unas 0.15 ppm a campo más alto. Dado que es de suponer que en los productos de reacción de la Sal B el grupo fenilo quedará como tal y aparecerá como singulete, la presencia de una señal muy ancha indica la formación de varios productos distintos en proporciones importantes, cosa que se comprobó posteriormente por análisis por CCF (ver abajo).

En un ensayo de modificación de la Sal B en CD_3OD en el que la TEA se substituyó por EDIA (ver 4.1.1.4.4), se obtuvo un resultado similar en cuanto a la variación de la intensidad de la señal del CH_2 con el tiempo. Por lo tanto, dentro de las limitaciones del error experimental, no hay diferencias aparentes entre los comportamientos de la Sal B frente a las dos aminas mencionadas.

3.1.1.2.3) REACCIONES CON CANTIDADES EQUIMOLAR Y DOBLE-MOLAR DE AMINA. ANALISIS DE LA MEZCLA DE REACCION.

El tratamiento de una disolución 0.5 M de Sal B con una cantidad equimolar de TEA produce la desaparición gradual de dicha sal, desaparición que es del 80 % al cabo de 5 días a 35 °C (ver 4.1.1.4.2); en el ensayo con cantidad doble-molar de TEA la transformación era prácticamente total al cabo de dos días (ver 4.1.1.4.3). Las diferencias en los grados de transformación de la sal con el tiempo se ponen claramente de manifiesto en la ilustración 19, en la cual se han representado las intensidades de las señales correspondientes al H(5) en el experimento con cantidad equimolar de TEA y la mitad de las intensidades de las señales correspondientes al CH₂ en el experimento con cantidad doble-molar de TEA. De la forma de las curvas se deduce que tanto la extensión como la velocidad inicial de la desaparición de la sal dependen directamente de la concentración de amina.

El análisis por CCF analítica de las mezclas de reacción (ver 4.1.1.4.5) pone de manifiesto que se forman ocho o más productos de reacción distintos, los cuales no se intentaron separar. Sin embargo, la presencia en el espectro final de señales singuletes a 8.05 ppm (CHO), 6.30 ppm (H-C=C), 5.28 ppm (CH₂), 1.82 y 1.72 ppm (CH₃ las dos), señales todas atribuibles al tiol o tiolato provenientes de la apertura de anillo de la Sal B (ver 3.1.2.2.2), indica que dicho, o dichos, productos se han formado en cantidad importante. La integración de la señal a 5.28 ppm en el es-

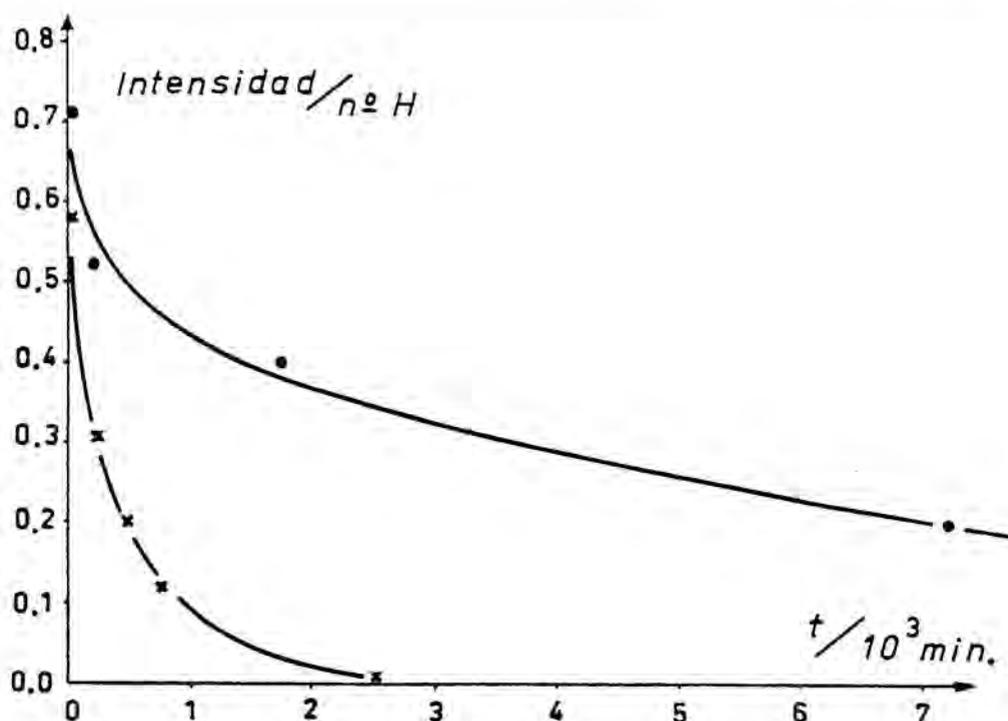


Ilustración 19 : Variación de la concentración de Sal B con el tiempo en presencia de cantidad equimolar de TEA (curva sup.) y cant. doble-molar de TEA (curva inf.) en metanol (ver texto).

pectro que mostraba la total desaparición de la sal de tiazolio, permitió calcular que dicho producto se había formado aproximadamente en un 25 % de rendimiento. Aunque a partir del espectro no podemos excluir la posibilidad de que gran parte del tiol esté en forma de tiolato, esto nos parece poco probable dada la ausencia de bases fuertes en el medio (la amina está protonada) y las características poco básicas del disolvente.

3.1.1.3) DISCUSION

(Las fórmulas de este apartado se refieren a las de la

ilustración 10 (pág. 502), en la cual se recogen las referencias bibliográficas).

En base al conocimiento actual sobre la química de las sales de tiazolio, las dos reacciones iniciales que son de esperar entre el ión tiazolio y la amina terciaria son, por una parte, la ionización del H(2) para dar la base conjugada de la sal (especie catalítica) y, por otra, el ataque nucleófilo del N de la amina para dar un aducto tipo (VIII).

La base conjugada el ión tiazolio (V), en ausencia de aldehído con el que reaccionar, probablemente se dimerizará en parte para dar especies tipo (VII), especies aisladas en sales de bencenotiazolio; éstos dímeros pueden reaccionar con el disolvente dando aductos tipo (XII), que también se han aislado. Lo que es seguro, dados los valores elevados de pK_a de las sales de tiazolio (ver 2.3.3), es que dicha base conjugada no permanece en la disolución en cantidad importante.

En cuanto a la curiosa reaparición de la señal del H(2) cuando toda la amina se ha protonado, cabe decir que está de acuerdo con lo publicado en la literatura, según lo cual el intercambio protónico es lento en presencia de aminas protonadas.¹⁹² La diferencia de intensidad entre las señales del H(2) y el H(5) al acabar la reacción con pequeña cantidad de amina puede deberse a que todavía queda algo de fusión ("coalescence") entre la señal del H(2) y la de los hidrógenos móviles del disolvente; esta explicación nos parece más plausible que la posibilidad de que entre los productos de reacción de la sal haya alguno que, manteniendo la naturaleza de sal de tiazolio, tenga substituído el H(2).

El ataque nucleófilo de la amina al C(2) del anillo de tiazolio conllevaría la formación de aductos tipo (VIII), - los cuales no se comprende bien cómo pueden evolucionar; la única evolución razonable que se nos ocurre sería la ionización del H-C(2) para dar iluros tipo (IX), compuestos que - han sido aislados en el caso de sales de bencenotiazolio en condiciones anhidras; este iluro se transformaría en la forma tiol (II) en presencia de agua. El hecho de que la velocidad de desaparición de la sal de tiazolio no varíe al sustituir la TEA por EDIA (de basicidad similar pero de nucleofilia mucho menor) parece indicar que la transformación de la sal no tiene lugar a partir del aducto con la amina, sino por otro mecanismo. Apunta en este mismo sentido el hecho de que la amina no entra en la formación de productos de reacción distintos de su hidrocioruro, aunque no puede excluirse la posibilidad de la presencia de sales de amonio cuaternario como las del tipo (VIII).

La amina también puede actuar como base arrancando protones de otras especies ácidas del medio, tales como el propio disolvente y las trazas de agua que pudiera contener - (las condiciones no eran escrupulosamente anhidras). De esta manera podrían haberse formado productos de adición de metóxido tipo (XIII), productos detectados espectrofotométricamente en el caso de sales de bencenotiazolio. Y si, a pesar del degasado, todavía existiera algo de oxígeno en la disolución, serían de esperar todo un conjunto de productos de oxidación (tipos (X) y (XIV), p.ej.).

De todas formas, dado que el tiol (o tiolato) producto de apertura de anillo por reacción con OH^- se ha formado en

proporción importante (un 25 % de la sal inicial, aproximadamente), hay que concluir que en el medio de reacción existía, como mínimo, la cantidad de agua necesaria para su formación (bastaría con una humedad del 0.28 % en peso, en el metanol). En presencia de agua pueden haberse formado también productos del tipo (XI), resultantes de la adición de agua a dímeros tipo (VII).

Sean cuales sean los productos de modificación de la sal de tiazolio y los mecanismos de formación de los mismos, es comprensible que la velocidad inicial de desaparición de la sal sea tanto mayor cuanto mayor la concentración inicial de amina, dado que las concentraciones de todas las bases que se hayan formado (base conjugada del ión tiazolio, ión hidróxido, ión metóxido) estarán relacionadas directamente con la cantidad de amina añadida. Para cuantificar estas relaciones se podría haber estudiado la cinética de desaparición de la sal, sin antecedentes en la literatura para estas condiciones; igualmente, se podría haber intentado separar e identificar algunos productos de reacción; sin embargo, no se consideró interesante realizar dichos estudios dado que, para los objetivos del presente trabajo, una modificación de la sal de tiazolio como la observada, inevitable y presumiblemente irreversible, es un fenómeno a evitar, no a estudiar.

3.1.1.4) CONCLUSIONES

Generalizando los resultados discutidos anteriormente, podemos concluir que el tratamiento de las sales de tiazolio con aminas terciarias en medio alcohólico, conlleva la

protonación de la amina y la transformación cuantitativa de la sal en varios otros productos, transformación tanto más rápida cuanto mayor es la concentración de amina. Esto significa que, cuando una sal de tiazolio se usa como precatálizador en una reacción sintética típica (alcoholes como disolventes y aminas terciarias como bases), está condenada - de antemano a su destrucción. De todas maneras, la experiencia indica que, antes de desaparecer, el ión tiazolio suele tener tiempo suficiente para ejercer la acción catalítica - deseada, a través de su base conjugada.

3.1.2) COMPORTAMIENTO DE LA TIAMINA Y OTRAS SALES DE TIAZOLIO FRENTE A HIDROXIDOS ALCALINOS . ESTUDIO CONFORMACIONAL DE LOS PRODUCTOS DE APERTURA DE ANILLO.

3.1.2.1) INTRODUCCION

Contrariamente a lo que sucede en el caso de aminas terciarias, la reacción de las sales de tiazolio con ión hidróxido en medio acuoso ha sido bastante estudiada, tanto en lo referente a su cinética (ver 2.2.1.2) como en lo referente al aislamiento de productos (ver 2.2.1.1). Como ya se ha indicado, la estequiometría de la reacción es de 2 moles de OH^- por mol de sal, y el producto final es un tiolato vinílico del tipo (I) (ver ilust. 7 pág. 37).

En el caso de la tiamina, sal de tiazolio que es - con mucho - la más estudiada, la situación anterior se complica bastante. Así, por reacción del hidrocloreuro de tiamina con la cantidad triple molar de base, se han aislado dos sustancias cristalinas distintas: la forma tiolato normal (4) y la llamada forma amarilla (5) (ver pág. 38); además, por reacción del hidrocloreuro con dos moles de base, se ha señalado la existencia en disolución de las sustancias (6) y (7) (ilust. 8, pág. 40 , o ilust. 13, pág. 52), sustancias especiales, distintas de las formas pseudo-base (III) y tiol (II) generales para toda sal de tiazolio.

Para comprender los procesos de modificación de las sales de tiazolio poliméricas y para estudiar la posible regeneración, tanto de las sales poliméricas como de las sales

convencionales, se consideró interesante la realización previa de un estudio sistemático de los espectros de ^1H -RMN de varias sales de tiazolio en disolución básica de hidróxido sódico. Se pensó que un estudio de este tipo podría dar información sobre la estructura en disolución de los productos de apertura de anillo, tema éste del que apenas hay datos en la literatura.

3.1.2.2) RESULTADOS

3.1.2.2.1) ENSAYOS PREVIOS

Se comprobó, en primer lugar, que la Sal B (cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio) en disolución acuosa 0.5 M, aunque es estable frente a los ácidos, reacciona rápida y cuantitativamente con la cantidad doble-molar de hidróxido sódico para dar una disolución básica de N-bencil-N(1-sulfido-^(*)propen-2-il)formamida sódica, tiolato proveniente de su apertura de anillo, y que llamaremos Tiolato B. Tras el tratamiento de la Sal B con la cantidad equimolar de hidróxido sódico aparece un espectro de ^1H -RMN suma de los correspondientes a la Sal B y al Tiolato B, lo que indica que en la reacción no se forman cantidades importantes de intermedios o productos distintos del tiolato.

(*) Si bien el equivalente castellano del inglés "sulfide" es "sulfuro", no conocemos el correspondiente a "sulfido" (prefijo para el grupo $-\text{S}^-$) ni sabemos si existe un equivalente universalmente aceptado; por ello, se utiliza el término inglés sin modificación.

La adición rápida de ácido clorhídrico a la disolución acuosa básica del Tiolato B conlleva la precipitación inmediata del tiol correspondiente: N-bencil-N(1-mercaptopropen-2-il)formamida, que llamaremos Tiol B, aislado en un 73 %, si bien no en estado puro, sino como un sólido pegajoso de aspecto amorfo y sensible al aire (ver 4.1.2.1.3). La poca resolución de su espectro de ^1H -RMN no permite concluir nada sobre la estereoquímica del mismo (Z ó E). El análisis de su espectro de masas muestra la presencia de picos a m/e superiores al del ión molecular, que se atribuyen a impurezas formadas, probablemente, por polimerización (ver espectros en ilustración 20, pág. 498).

Por tratamiento en metanol del cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (Sal A) con la cantidad -doble molar de hidróxido sódico, se obtiene, quizá con metanol de cristalización, la sal sódica de N-bencil-N(5-hidroxi-3-sulfido-2-penten-2-il)formamida, tiolato sódico tipo - (I) proveniente de la apertura de anillo que denominaremos Tiolato A; el producto resulta ser sensible al aire y en su espectro de IR (ilustración 21, pág. 497) se observa que - la banda "amida I" aparece a 1655 cm^{-1} , 25 cm^{-1} más baja de lo que corresponde a una formamida disustituida, ¹⁹³ lo - que indica la presencia de fuerte asociación, seguramente por formación de puente de hidrógeno (con moléculas de metanol de cristalización o con el grupo hidroxietilo del propio producto).

Un ensayo análogo al anterior, realizado con la Sal B, rinde un sólido blanco, muy sensible al aire, que no funde y que presenta un espectro IR coherente con la estructura

de Tiolato B con metanol de cristalización (ilustración 22, pág. 497)(ver 4.1.2.1.6).

Un intento de separación por cromatografía en columna de productos de modificación de la Sal B en la condensación benzoínica del furfural con hidróxido sódico como base, resultó infructuoso, poniéndose de manifiesto la presencia de varios productos de reacción - ocho como mínimo - en cantidades importantes (ver 4.1.2.1.4).

3.1.2.2.2) ESPECTROS DE ^1H -RMN , EN AGUA Y METANOL, DE LAS SALES DE TIAZOLIO Y SUS PRODUCTOS DE APERTURA DE ANILLO.

En las ilustraciones 23-32 (págs. 496 a 487) se han representado esquemáticamente los espectros de ^1H -RMN obtenidos antes y después del tratamiento de cinco sales de tiazolio con una cantidad ligeramente superior a la doble molar de hidróxido sódico (ver 4.1.2.2.1. para los detalles sobre el registro de los espectros y la construcción de los diagramas). Las cinco primeras ilustraciones (23-27) corresponden a espectros registrados en agua, mientras que las cinco restantes corresponden a espectros registrados en metanol:agua (4:1, v/v). Cada una de las ilustraciones contiene dos diagramas; el de la parte superior representa el espectro de la sal de tiazolio de que se trate, y el de la parte inferior representa el espectro obtenido tras la adición del hidróxido. Cada uno de los diagramas contiene la información obtenida en dos espectros, uno registrado en disolvente normal (que oculta algunas señales) y otro en su análogo deuterado (que intercambia algunos protones). Los es--

pectros se registraron poco tiempo después de la adición de la disolución de base; en algunos casos se observó la aparición de señales pequeñas, distintas de las iniciales, al cabo de varios días, lo que indica la formación lenta de nuevos productos.

Los espectros obtenidos para las sales de tiazolio coinciden en líneas generales con los publicados,¹⁸⁶ no mereciendo comentario especial; la interpretación de los mismos se muestra en los diagramas.

Sin embargo, los espectros en disolución básica muestran regularidades muy significativas, que se resumen a continuación.

Todas las sales de tiazolio estudiadas tienen en común un metilo en la posición 4, y en todos los espectros en disolución básica se observan dos señales correspondientes a dichos metilos, la más intensa de las cuales está siempre a δ mayor. En las cinco sales se observa que la separación entre las dos señales es algo menor en metanol-agua que en agua; de hecho, en los espectros en metanol-agua de las disoluciones procedentes de las sales de 3,4-dimetil, 3,4,5-trimetil y 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetiltiazolio, la señal pequeña de las dos correspondientes al $\text{CH}_3(4)$ aparece como un hombro a la derecha de la señal más intensa (ilust. 28-30, págs. 491-489). Por otra parte, las dos señales $\text{CH}_3(4)$ en los espectros de las disoluciones provenientes de la Sal A (ilust. 27 y 32) y de la Sal B (26 y 31) están más separadas entre sí y a valores de δ considerablemente menores que en los espectros de las demás sales.

Los grupos metilo en posición 3 de las sales de 3,4-dimetiltiazolio, 3,4,5-trimetiltiazolio y 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetiltiazolio dan lugar también, en las disoluciones básicas, a la aparición de dos señales singulete, similares en su distribución de intensidades a las de los $\text{CH}_3(4)$, pero en posición invertida: la señal de mayor intensidad aparece siempre a δ menor. Contrariamente a lo observado para los $\text{CH}_3(4)$, la separación entre las señales de cada pareja no disminuye apreciablemente al cambiar el agua por metanol como disolvente.

La razón de intensidades de las parejas de señales $\text{CH}_3(4)$ - o, en su caso, $\text{CH}_3(3)$ - de los distintos espectros se muestra en la tabla 9.

Tabla 9 : Proporciones aproximadas (sobre 100) entre las intensidades de las dos señales singulete correspondientes a los $\text{CH}_3(4)$ o a los $\text{CH}_3(3)$, en los espectros $^1\text{H-RMN}$ de sales de tiazolio en medio básico. (ver 4.1.2.2).

Sal tiazolio	En agua	En metanol-agua (4:1, v/v)
ioduro de 3,4-dimetiltiazolio	84 : 16	90 : 10
ioduro de 3,4,5-trimetiltiazolio	80 : 20	90 : 10
ioduro de 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetiltiazolio	75 : 25	80 : 20
Sal B	70 : 30	80 : 20
Sal A	60 : 40	70 : 30

Tanto la Sal B como la Sal A poseen grupos $\text{CH}_2\phi$ en posición 3; en los espectros de las disoluciones básicas es imposible la integración precisa de las señales correspon--

dientes a los CH_2 por la proximidad de la señal de los H móviles del medio, los cuales provienen del OH^- añadido como hidróxido sódico, del H-C(2) de la sal de tiazolio de partida, de las impurezas de CD_3OH y HOD que tienen los propios disolventes deuterados y, en el caso de la Sal A, del grupo OH de la propia sal de tiazolio. De todas formas, en tres de los cuatro espectros correspondientes a las Sales A y B, se consiguen detectar tres parejas de señales (líneas de puntos en los correspondientes diagramas), claramente diferenciadas de la señal de los H móviles, que no se trata de bandas laterales ("side bands"); en estas parejas, la señal a δ menor es sensiblemente más intensa que la otra, análogamente a lo que sucede con las señales CH_3 (3) en las sales N-metílicas.

Las señales asignadas a grupo formilo aparecen en todos los casos - excepto los de las sales A y B - como singuletes anchos. En la disolución básica procedente de la Sal A se detectan dos señales claramente diferenciadas, la más intensa a menor δ ; la relación entre sus intensidades es prácticamente la misma que la que hay entre las intensidades de las señales CH_3 (4), tanto en agua como en metanol-agua. En la disolución procedente de la Sal B las dos señales aparecen prácticamente juntas: en el espectro en agua se observan dos picos muy próximos, el menos intenso a δ mayor, y en el espectro en metanol tan sólo se observa un pico ancho con un hombro a campos más bajos.

Si bien no hay cambio substancial en la posición de la señal CHO para una misma sal al pasar de agua a metanol-agua, sí que lo hay al comparar sales distintas. Comparan-

do, p. ej., los espectros registrados en agua, se observa - que en el espectro de la disolución procedente de la sal de 3,4-dimetiltiazolio (ilust. 23) el CHO aparece a $\delta \approx 8.0$ ppm; la introducción de un substituyente alquilo en 5 conlleva - un apantallamiento pequeño de la señal, lo que se deduce de que aparece a $\delta \approx 7.85$ en las disoluciones provenientes de las sales de 3,4,5-trimetil y 5-(2-hidroximetil)-3,4-dimetil tiazolio, (ilust. 24 y 25); la substitución en el anillo de tiazolio del $\text{CH}_3(3)$ por $\text{CH}_2\phi$ conlleva un desapantallamiento substancial, apareciendo una señal ancha (que de hecho son dos muy próximas) a δ 8.3 para la Sal B, y dos singuletes anchos a 8.3 y 8.1 ppm para la Sal A (ilusts. 26 y 27).

Los demás detalles de los espectros en disolución básica no merecen comentario especial.

3.1.2.2.3) ESPECTROS DE ^1H -RMN DEL HIDROCLORURO DE TIAMINA Y SUS PRODUCTOS DE APERTURA DE ANILLO.

De los espectros del hidrocioruro de tiamina (diagramas superiores de las ilustraciones 33 y 34, págs. 486-485), es interesante mencionar la aparición de una señal muy ancha que, en el espectro en agua está centrada aproximadamente a 8.8 ppm y, en el de metanol-agua, lo está a 8.5 ppm.

El tratamiento de disoluciones de hidrocioruro de tiamina con una cantidad ligeramente superior a la triple-molar de hidróxido sódico, rindió disoluciones básicas cuyos espectros se registraron de forma análoga a la anteriormente mencionada para las otras sales de tiazolio. Los espectros registrados, esquematizados en las ilusts. 33 y 34, presentan

las particularidades que a continuación se exponen (los datos de corrimiento químico son los correspondientes a los espectros en agua, pero en metanol la situación es completamente paralela).

a) El $\text{CH}_3(4)$ de la tiamina de partida da lugar a tres señales; las dos de mayor intensidad tienen la posición y relación de intensidades típicas encontradas para las demás sales de tiazolio, pero aparece un singulete nuevo a 2.00 ppm que seguramente proviene del $\text{CH}_3(4)$, pues el conjunto de las tres señales integra 3 H. En distintos espectros se comprobó que las razones entre las intensidades de las señales análogas a las de las demás sales, permanecía prácticamente constante (1 : 4 aprox.), mientras que la intensidad relativa de la señal nueva respecto al conjunto de las otras dos variaba de unos espectros a otros, representando entre un 10 y un 20 % de la intensidad total. Se observó que, en igualdad de las demás condiciones, la intensidad relativa de la señal nueva era tanto mayor cuanto menos tiempo había transcurrido entre la adición de base y el registro del espectro.

b) Aparece un nuevo singulete a δ 7.46 ppm, poco intenso, que, junto con el racimo de señales alrededor de 8 ppm, integra 2 H.

c) El hidrógeno del anillo de pirimidina de la tiamina de partida, H(p), que no se intercambia por D en los espectros del hidrocloreuro de tiamina, da lugar a dos singuletes en la disolución básica, uno de los cuales (7.98 ppm) es mucho más intenso que el otro (8.06 ppm). Para asegurar lo anterior, eliminando la posibilidad de que quedase algo de la

señal H(p) de la tiamina, fué necesario registrar un espectro en disolvente deuterado (para evitar la aparición de las señales CHO) y tras la adición de sólo la cantidad doble-molar de hidróxido sódico, observándose entonces la presencia simultánea de las tres señales .

d) En los espectros de las disoluciones básicas de tiamina en disolventes no deuterados, se observan varias señales en la zona 9-7 ppm, que suman un total de 2 H. Una de dichas señales se ha mencionado en b) y el resto de las mismas constituyen un racimo de aparentemente cuatro señales, del cual emergen dos picos a 7.98 y 8.10 ppm. El pico a 7.98 ppm se atribuye al H(p) como se indica arriba, y el otro será la mayor de las dos señales que, por analogía con el caso de la Sal A, son de esperar para el grupo CHO.

e) El metilo del anillo de pirimidina original, CH₃(p), da lugar a dos singuletes en el espectro en disolución básica: uno, poco intenso (imposible evaluar su intensidad por integración), a 2.51 ppm y otro, de intensidad próxima a 1 H, a 2.41 ppm.

f) Al adicionar un exceso de disolución de ácido clorhídrico en D₂O a la disolución básica de tiamina, se observa la reaparición progresiva de las señales correspondientes a su hidrocioruro. Sin embargo, la transformación en hidrocioruro de tiamina de la especie química (o especies químicas) a la que correspondan las señales "nuevas" mencionadas arriba, ha de ser considerablemente más lenta - si es que no es nula - que la correspondiente transformación del producto principal de apertura de anillo; ésto se deduce del hecho de que las señales "nuevas", mucho menos intensas

que las correspondientes al producto normal antes de la adición del ácido, acaban siendo de una intensidad similar - cuando la mayor parte del producto ya está en forma de hi-drocloruro de tiamina. El distinto comportamiento que frente a la neutralización rápida presenta la tiamina respecto a la Sal B (ensayos previos, 3.1.2.2.1), se refleja en el hecho de que, en condiciones de concentración similares, mientras que de la disolución básica de Sal B precipita el tiol en cantidad considerable al añadir ácido, de la disolución básica de tiamina se recupera gran parte del hidrocloreuro, observándose tan sólo la presencia de algunas motas negras.

3.1.2.3) DISCUSION

Los espectros de ^1H -RMN registrados tras la adición de la cantidad doble-molar de hidróxido sódico son coherentes con la formación cuantitativa de los tiolatos tipo (I), reacción bien establecida en la literatura (ver 2.2.1); la - asignación de señales se muestra en cada uno de los diagramas. Pero, lo que consideramos más importante es que el análisis detallado del conjunto de espectros registrado, proporciona una información estructural muy valiosa sobre los tiolatos producto de apertura del anillo de tiazolio, que no tiene, que sepamos, antecedentes en la literatura. La discusión de los resultados relativos a la tiamina se realiza al final, de forma separada.

3.1.2.3.1) CONFORMACIONES EN DISOLUCION DE LOS TIOLATOS PRO- VENIENTES DE LA APERTURA DE ANILLO DE LAS SALES DE TIAZOLIO.

La aparición de dos señales singulete correspondientes al $\text{CH}_3(4)$, y otras dos correspondientes al $\text{CH}_3(3)$, en los espectros de las disoluciones básicas de las sales de 3,4-dimetil-, 3,4,5-trimetil y 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetiltiazolio, junto con la coincidencia de intensidades de dichas señales agrupadas dos a dos, podría deberse, bien a la existencia de dos sustancias distintas, bien a la presencia de dos conformómeros distinguibles de una sola sustancia. La posibilidad de dos sustancias distintas no isómeras es muy poco probable, dado que las demás señales del espectro son únicas (CHO y H-C=C); la posibilidad de dos estereoisómeros E - Z se discute y rechaza más adelante. La explicación más plausible es que se han formado los tioletos productos de apertura de anillo, en los cuales existe un equilibrio conformacional, originado seguramente por la rotación alrededor del enlace N-CHO del grupo formamido, rotación que, en las condiciones de trabajo, es lenta respecto a la escala de tiempo de la espectroscopía de ^1H -RMN. Este tipo de rotación lenta es típico de las amidas y se observa frecuentemente por espectroscopía de ^1H -RMN,^{194,195} y no es extraño que se dé en nuestras condiciones pues se sabe que la barrera energética para la rotación crece generalmente con la polaridad del disolvente, siendo mucho mayor en agua o metanol que en CCl_4 , p. ej.¹⁹⁶ Hay bastantes pruebas de que las dos conformaciones en equilibrio de las amidas, la cis y la trans, presentan una disposición aproximadamente planar, por lo que podemos suponer que esta disposición se dará en los grupos formamido de los tioletos (I), tal y como se muestra en la ilustración 35.

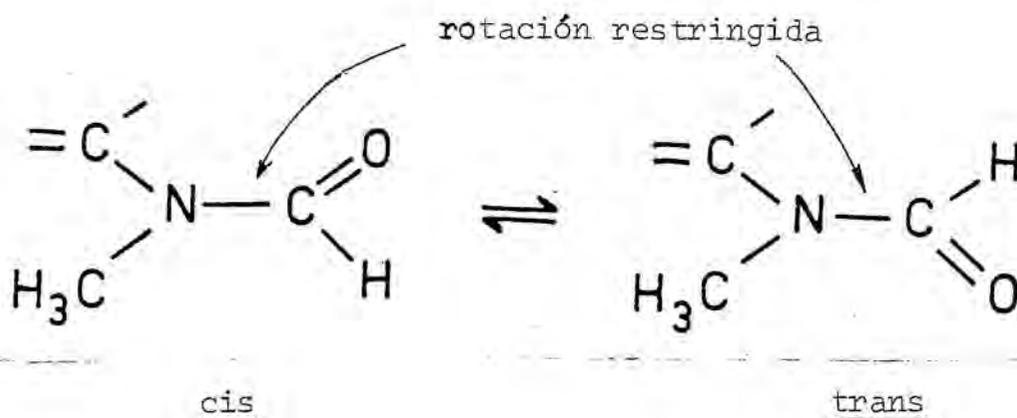


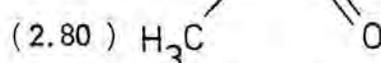
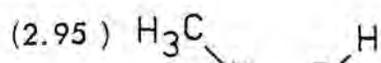
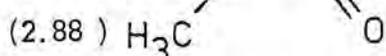
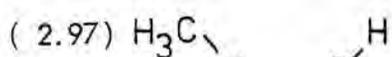
Ilustración 35 : Equilibrio conformacional en los tiolatos productos de apertura de anillo de las sales de tiazolio por reacción con OH^- . Las posiciones de los grupos $-\text{C}=\text{C}$ y $=\text{O}$ son las que se comparan para dar la notación estereoquímica.

El equilibrio cis-trans no sólo se da en los tiolatos derivados de las sales de tiazolio arriba mencionadas, sino que se presenta también en los tiolatos provenientes de las Sales A y B (Tiolatos A y B), como se deduce del hecho de que se observa una separación de señales análoga para los grupos CH_3 (4) y CH_2 (3). Como se muestra a continuación, las posiciones e intensidades relativas de todas las parejas de señales observadas se pueden interpretar de forma coherente si se admite la existencia del equilibrio cis-trans y se consideran algunos datos de la literatura.

Es bien conocido que en el espectro de ^1H -RMN de la dimetilformamida pura aparecen dos singuletes (de hecho son dobles con $|J| = 0.3$ y 0.7 Hz aproximadamente), de los cuales se está seguro que el de mayor δ corresponde al CH_3

trans respecto al =O (La asignación inicial, basada en la magnitud del acoplamiento entre protones, ha sido confirmada recientemente mediante experimentos de efecto Overhauser nuclear ¹⁹⁷). En disoluciones con disolventes aromáticos - las dos señales pueden juntarse o, incluso, invertir sus posiciones, pero la adición de agua apenas modifica el espectro de la dimetilformamida pura. ^{198,199} La aparición de - dos señales se ha observado en muchas otras amidas, encontrándose la misma situación en cuanto a la posición relativa de las señales; en la ilustración 36 se muestran algunos - ejemplos, tomados de unas tablas, ²⁰⁰ que resultan interesantes. Se observa en los datos de la ilustración que, en todos los casos, los CH₃-N que aparecen a mayor δ son los trans respecto al =O ; se observa también que hay una regularidad en los corrimientos químicos de los CH₃ de los grupos N-isopropilo: las conformaciones que presentan los grupos CH₃-N a δ mayor (trans respecto al =O) corresponden a los CH₃ isopropílicos de menor δ .

Considerando que en los tiolatos que nos ocupan los - CH₃(3) tienen una posición análoga a los CH₃-N de los ejemplos de la ilustración 36, y que los CH₃(4) tendrán una posición relativa al C=O bastante similar a la de los grupos CH₃ isopropílicos de dichos ejemplos, se observa una coherencia completa entre las posiciones relativas de las señales de los ejemplos y las posiciones relativas correspondientes a los tiolatos en estudio. En efecto, en los espectros registrados (ilusts. 23-32) se observa que las señales CH₃(4) a menor δ (las menos intensas y, por lo tanto, las - que corresponden al conformómero menos poblado) se corres-



(líquido puro)

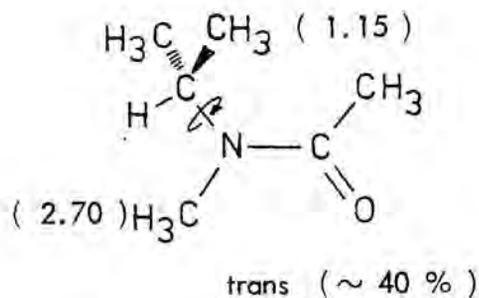
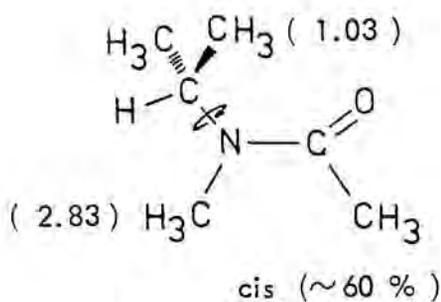
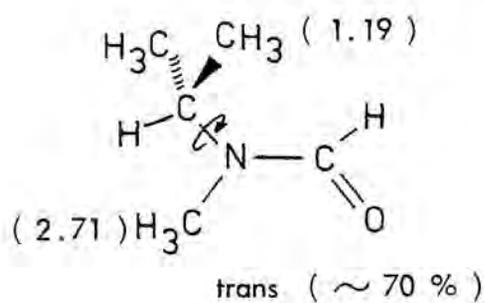
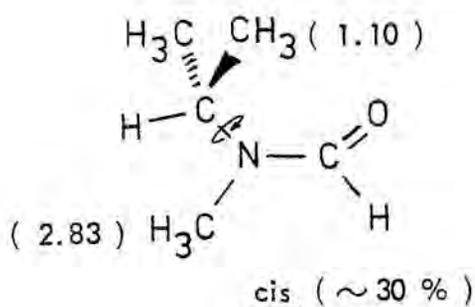


Ilustración 36 : Algunos datos de corrimiento químico (δ / ppm) en amidas N-metil substituídas, tomados de la literatura.

ponden en intensidad con las señales $\text{CH}_3(3)$ ó $\text{CH}_2(3)$ que aparecen a mayor δ ; es decir, de las parejas de señales, las menos intensas (conformación menos poblada) corresponden a la conformación en la que el $\text{CH}_3(3)$ o el $\text{CH}_2(3)$ están trans respecto al =O , o sea, a la conformación cis de la molécula (ver ilust. 35, pág. 111). Complementariamente,

la señal más intensa de cada pareja corresponde al conformómero trans, que resulta ser el más abundante en el equilibrio conformacional de todos los casos estudiados. Consecuentemente, las intensidades relativas de las dos señales de cada pareja (tabla 9, pág. 104) representan la abundancia relativa de cada conformómero en el equilibrio conformacional.

Basándonos en la conclusión anterior, trataremos a continuación de obtener más información estructural de un análisis más detallado de los espectros. Para realizar este análisis nos hemos ayudado de modelos moleculares de "paliitos cortados a escala" y de modelos moleculares "macizos"; los primeros permiten mayor exactitud en las distancias y ángulos de enlace, mientras que los segundos ponen mejor de manifiesto los condicionamientos estéricos de las moléculas. Los detalles de la construcción de dichos modelos se dan en el apartado (4.1.2.3). Para estimar el apantallamiento introducido por el anillo bencénico de los grupos N-bencilo, hemos utilizado la gráfica correspondiente a los cálculos de Johnson y Bobey,²⁰¹ suponiendo implícitamente que los efectos anisotrópicos del anillo bencénico y del grupo carbonilo son aproximadamente aditivos. Como las comparaciones entre espectros de distintos tiolatos han de realizarse en igualdad de condiciones, nos referiremos - mientras no se diga lo contrario - a los corrimientos químicos de los espectros registrados en agua; los espectros en metanol-agua muestran unas variaciones completamente paralelas, aunque, en algunos casos, menos marcadas. En primer lugar se analizan las modificaciones en los espectros que conlleva la subs

titución del $\text{CH}_3(3)$ por $\text{CH}_2\emptyset(3)$, tanto sobre la señal CHO como sobre las de $\text{CH}_3(4)$; después se explican los cambios que, para una misma sal, conlleva el cambio de disolvente; posteriormente se discute la posibilidad de isomerización del doble enlace (de momento suponemos que el doble enlace etilénico tiene exclusivamente la configuración Z en los tiolatos), y finalmente, se intenta explicar por qué los conformémeros trans son, en todos los casos estudiados, más abundantes que los cis en el equilibrio conformacional.

Al comparar los espectros del tiolato de la sal de 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetiltiazolio con los del Tiolato A, se observa que con la introducción del anillo bencénico se distinguen las dos señales CHO correspondientes a las dos conformaciones en equilibrio. La señal menos intensa, o sea, la correspondiente a la conformación cis, sufre un desapantallamiento de 0.45 ppm, mientras que la correspondiente a la conformación trans sólo se desapantalla 0.30 ppm. Un desapantallamiento de 0.45 ppm corresponde, según los cálculos de anisotropía de anillo bencénico, a una zona del espacio no superior a 1.3 Å por encima del plano del anillo, y no más lejos de 4.3 Å del centro del mismo, zona del espacio donde el H del CHO en la configuración cis puede estar fácilmente, según muestran los modelos. La rotación en el modelo molecular del enlace N-CHO un ángulo de 180° , lleva el H del CHO a una zona del espacio más alejada del anillo bencénico, que es compatible con el menor desapantallamiento observado (0.30 ppm). Obviamente, los mismos desapantallamientos son de esperar, en principio, para las dos posiciones simétricas del grupo CHO respecto al plano perpendicular al anillo bencénico que pasa por los C(1) y C(4) del mismo.

Curiosamente, las dos señales CHO en el espectro del Tiolato B salen prácticamente juntas, habiéndose desplazado 0.35 ppm a campos más bajos respecto de su posición en el tiolato de la sal de 3,4-dimetiltiazolio. Como hay que admitir la existencia de los conformómeros cis y trans debido a la presencia de dos señales para el CH_3 (4) y el $\text{CH}_2\emptyset$ (3), se infiere que lo que sucede en este caso es que, diferentemente al caso del Tiolato A, el anillo bencénico apenas distingue a los dos H del CHO de las dos conformaciones, manifestándose prácticamente el mismo desapantallamiento.

Como posible explicación del comportamiento diferen---cial mencionado, se nos ocurre que en el Tiolato B el ani---llo bencénico tiene mayor movilidad que en el Tiolato A, pa---sando fácilmente el grupo formilo de uno al otro lado del plano perpendicular al anillo que pasa por C(1) y C(4), y---recibiendo los dos H de las dos conformaciones un desapanta---miento promedio similar. En el Tiolato A habría algún efec---to estérico o de asociación que dificultaría el que el ani---llo bencénico residiera en la parte de la molécula en la ---que se encuentra el $-\text{S}^-\text{Na}^+$, parte cuya lipofobia se habría aumentado por la presencia del grupo hidroxietilo; con ello el paso del grupo formilo de uno a otro lado del plano arri---ba mencionado queda dificultado y, en la posición "conge---lada" resultante, el anillo de benceno distingue a los dos H del CHO al someterlos a diferente desapantallamiento. ---La posibilidad de un efecto diferenciador del grupo hidroxi---etilo por formación de puente de hidrógeno intramolecular también se ha considerado, y, aunque en principio tal enla---ce es posible (en los modelos los dos átomos de O implica---

dos pueden estar a 2.9 Å sin introducir tensiones), nos parece poco probable teniendo en cuenta la gran capacidad de solvatación, por formación de puente de hidrógeno, que tienen los disolventes empleados.

La sustitución de un CH(3) por un CH₂Ø afecta también a las señales de los CH₃(4), lo que se discute a continuación.

La sustitución del CH₃(3) por CH₂Ø significa, en el espectro del Tiolato A, un apantallamiento de 0.42 ppm para la señal CH₃(4) de la conformación cis, y uno de 0.30 ppm para la señal de la conformación trans; en el caso del Tiolato B, dichos apantallamientos (referidos ahora al tiolato de la sal de 3,4-dimetiltiazolio) son, respectivamente, de 0.35 y 0.25 ppm. En los modelos moleculares macizos se observa que el grupo formamido (supuestamente planar) y el doble enlace etilénico (ídem) no pueden estar en el mismo plano, lo que significa la exclusión de la posibilidad de deslocalización del doble enlace. Para que el modelo se pueda construir, se precisa un giro alrededor del enlace =C—N', que lleve a los grupos anteriores a una posición más o menos perpendicular. La necesidad de este giro se comprende fácilmente teniendo en cuenta la gran tensión estérica, y posiblemente eléctrica (recuérdese el carácter fuertemente dipolar de las amidas), que es de esperar entre el O del grupo CHO y el voluminoso conjunto formado por el azufre y su contraición (Na⁺), ambos solvatados. Probablemente esta tensión será algo mayor en la conformación cis que en la trans, dado que en la primera el azufre y el O del CHO están más cerca, lo que puede explicar, a su vez, el mayor apantallamien

to observado para el $\text{CH}_3(4)$ en la conformación cis, como se discute a continuación. En los modelos macizos de los Tiolatos A y B se observa que, si los planos del doble enlace etilénico y del grupo formamido están exactamente perpendiculares, hay una cierta tensión entre el $\text{CH}_3(4)$ y el anillo bencénico cuando se intenta que aquél pase por encima de éste para ocupar la regiones del espacio de fuerte apantallamiento. Sin embargo, si el ángulo diedro entre los dos planos indicados es mayor de 90° , el $\text{CH}_3(4)$ puede situarse fácilmente sobre el anillo bencénico, con sus átomos de H cerca del centro del anillo, en la zona de máximo apantallamiento. El aumento en el ángulo diedro entre los planos de los grupos formamido y C=C puede deberse a la repulsión entre el azufre y el O del grupo CHO, repulsión que será mayor en la conformación cis, lo que explica el mayor apantallamiento observado para el $\text{CH}_3(4)$ de dicho conformómero. El razonamiento se ha intentado visualizar en la ilustración 36.

El hecho de que los apantallamientos de las señales de $\text{CH}_3(4)$ sean algo mayores en el Tiolato A que en el Tiolato B, puede explicarse por el mismo argumento expuesto anteriormente para justificar la coincidencia de corrimiento químico entre las dos señales del CHO en el Tiolato B. En efecto, una menor movilidad del anillo bencénico en el Tiolato A significaría un confinamiento de dicho anillo en la zona más hidrófoba de la molécula, es decir, entre el CHO y el $\text{CH}_3(4)$; este confinamiento o mayor tiempo de residencia cerca del $\text{CH}_3(4)$ explicaría el mayor apantallamiento observado, comparado con el caso del Tiolato B. O, dicho de otra mane-

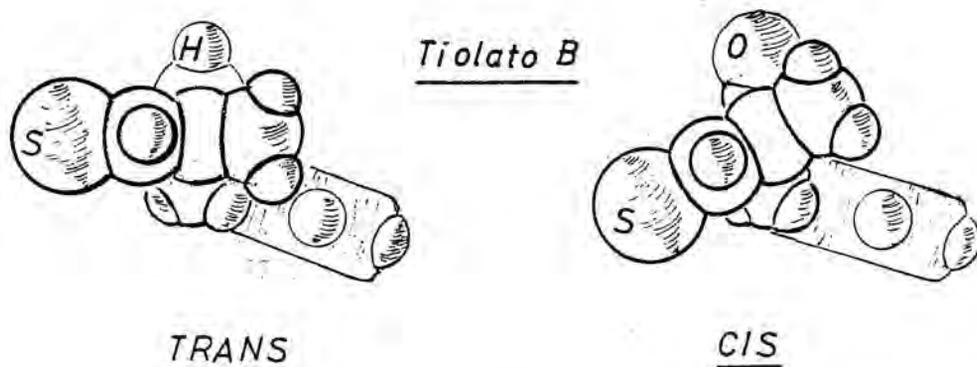


Ilustración 36 : Modelos macizos ("space filling" en inglés) del Tiolato B, mostrando un aumento del ángulo diedro entre los planos del grupo formamido y del doble enlace, en la conformación cis.

ra, en el Tiolato B el anillo bencénico podría residir más tiempo en la zona más hidrófila de la molécula (entre el $-S^-Na^+$ y el CHO), en posiciones muy alejadas del $CH_3(4)$, lo que explicaría un efecto global de apantallamiento, menor que en el Tiolato A.

Al comparar los espectros en agua y en metanol-agua (4:1, v/v) para cada uno de los tiolatos, se observa que -- los corrimientos químicos de las dos señales correspondientes al $CH_3(3)$ - o, en su caso, al $CH_2(3)$ - apenas varían. Sin embargo, los corrimientos químicos de las parejas de señales correspondientes a los $CH_3(4)$ varían en el sentido de que las dos señales están más juntas en metanol-agua que en agua. Dejando de lado los Tiolatos A y B, en los cuales coexisten los efectos anisotrópicos del carbonilo y del anillo bencénico, una medición cuidadosa de los corrimientos -

químicos de las parejas de señales $\text{CH}_3(4)$ muestra que, en todos los casos, el corrimiento químico de la señal más intensa no varía al pasar de agua a metanol-agua, siendo la señal menos intensa (la correspondiente al conformómero cis) la que se acerca a la más intensa, aumentando su valor de δ . Es decir, que el corrimiento químico de la señal $\text{CH}_3(4)$ correspondiente al conformómero trans no se modifica por el cambio de disolvente, mientras que el correspondiente a la señal del conformómero cis disminuye ligeramente (en valor δ) al pasar de metanol-agua a agua. La explicación más sencilla que se nos ocurre es la siguiente:

Dado que el efecto anisotrópico se transmite a través del espacio, no es de sorprender que no varíen los efectos de anisotropía del grupo carbonilo sobre los CH_3 ó CH_2 en posición 3, pues no cambia la distancia entre los grupos y el $\text{C}=\text{O}$ al cambiar de disolvente. Invirtiendo el razonamiento, el hecho de que no cambien los corrimientos químicos de las señales $\text{CH}_3(4)$ -trans indica que no varía substancialmente la distancia entre el grupo metilo y el grupo carbonilo, en la conformación trans, al cambiar de disolvente. La explicación lógica del mayor apantallamiento de la señal $\text{CH}_3(4)$ -cis en agua que en metanol-agua es que en el primer disolvente la distancia entre el $\text{CH}_3(4)$ y el grupo carbonilo es menor, lo que significa que el ángulo diedro entre el grupo formamido y el doble enlace etilénico es mayor, como se muestra en la ilustración 37. La causa de un mayor ángulo diedro en la conformación cis cuando el disolvente es agua que cuando es metanol, puede ser una solvatación mayor en el primer disolvente que se manifieste como una mayor tensión estérica entre el átomo del oxígeno del CHO (con

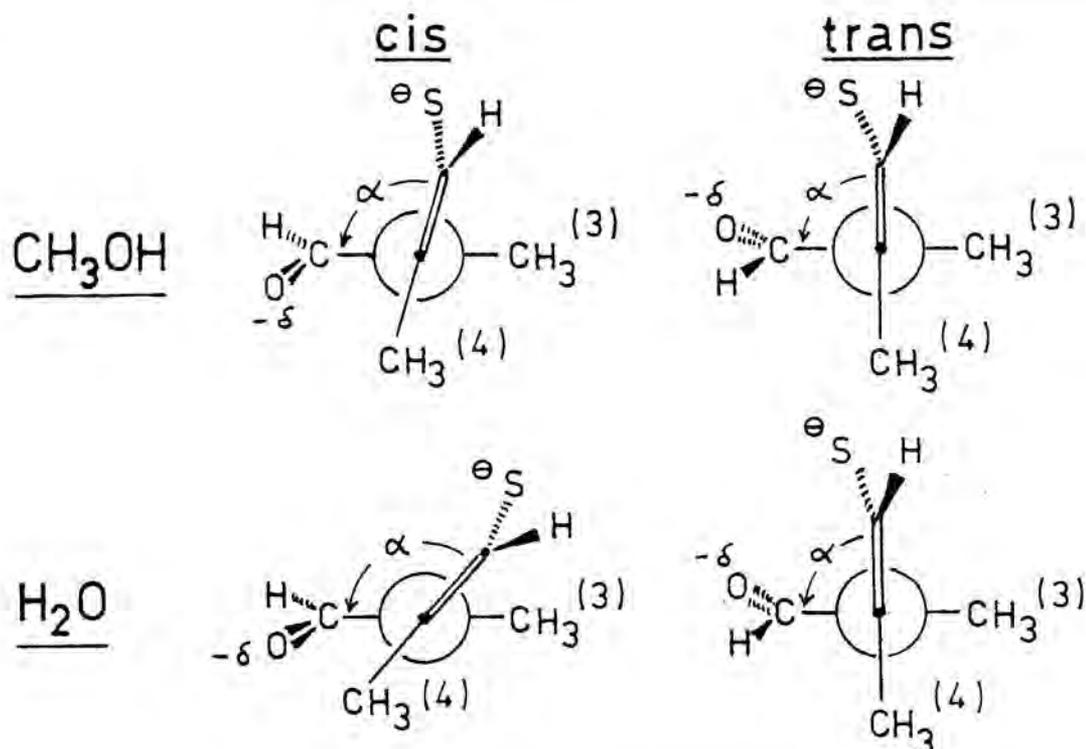


Ilustración 37 : Supuesta variación del ángulo diedro entre los planos del grupo formamido y del doble enlace etilénico, con el cambio de disolvente, para los conformómeros *cis* y *trans* de los tiolatos productos de apertura de las sales de tiazolio.

carga parcial negativa y, consecuentemente, fuertemente solvatado en disolventes protogénicos) y el conjunto formado por el azufre y su contraión, ambos solvatados. Nótese que el argumento de un mayor ángulo diedro en los conformómeros *cis* que en los *trans* se ha usado también para justificar el hecho de que el apantallamiento resultante de la substitución de un $\text{CH}_3(3)$ por $\text{CH}_2\emptyset$, en los Tiolatos A y B, es mayor para la conformación *cis* que para la *trans*; por lo tanto, los razonamientos son perfectamente coherentes.

No es extraño que en todos los tiolatos estudiados el conformómero trans sea más abundante que el cis, pues esto sucede de manera bastante general en las formamidas y se explica por ser el H de menor volumen que el O (ver los ej. de la ilustración 36, pág. 113). Lo que requiere una explicación especial es el porqué la proporción de conformómero cis disminuye al pasar de agua a metanol-agua (ver tabla 9, pág. 104).

La explicación más sencilla del fenómeno anterior sería que el conformómero cis tuviese un momento dipolar mayor que el trans con lo que, en igualdad de los demás factores, el primero estaría favorecido en el disolvente más polar (agua). Realmente, no podemos evaluar, ni siquiera aproximadamente, el momento dipolar de los dos conformómeros a partir de los datos de la literatura, pues se trata de una sal. De todas formas, si se considera la conformación en la que el ángulo diedro entre los planos del enlace etilénico y el grupo formamido es de 90° , y si se supone que el momento dipolar del grupo $C-S^-Na^+$ tiene la dirección del enlace $C-S$ y el sentido $Na^+ \rightarrow S^- \cdot C$, y que el momento dipolar del grupo formamido tiene la dirección que va desde el N al O (recuérdese la resonancia en las amidas), se encuentra que el ángulo entre ambos momentos dipolares (medido en los modelos de palitos) es menor en el conformómero cis ($\sim 60^\circ$) que en el trans ($\sim 115^\circ$), por lo que el momento dipolar total sería mayor en el conformómero cis y se comprendería el fenómeno observado.

Finalmente, queda por aclarar un punto: la posibilidad de isomerización del doble enlace etilénico en la reacción

de apertura de anillo de las sales de tiazolio. En toda la discusión hemos supuesto que tal isomerización no tiene lugar, pero sin aportar pruebas. El problema se plantea en estos términos: ¿cómo asegurar que tras la adición de hidróxido sódico a una sal de tiazolio, el tiolato de apertura de anillo, originalmente de configuración Z, no se isomeriza total o parcialmente a su estereoisómero E?

En principio, la propia espectroscopía de ^1H -RMN podría aportar pruebas directas sobre si la configuración del tiolato es Z ó E. Por ejemplo, en los tiolatos provenientes de la Sal B y la sal de 3,4-dimetiltiazolio la distinción podría hacerse fácilmente en base a la magnitud de la constante de acoplamiento entre el $\text{CH}_3(4)$ y el $\text{H}(5)$ (la J trans sería mayor que la J cis, en valor absoluto) o en base al efecto Overhauser nuclear (la irradiación del $\text{CH}_3(4)$ en posición cis respecto al $\text{H}(5)$ produciría un aumento de la intensidad de este último protón mucho mayor que la irradiación del posible $\text{CH}_3(4)$ trans). Sin embargo, no hemos realizado experimentos de este tipo por dudar mucho del posible éxito de los mismos con el instrumental de que disponíamos. Las señales de los $\text{CH}_3(4)$ aparecen en nuestros espectros como singuletes demasiado anchos como para intentar resolver su estructura fina y determinar con precisión las constantes de acoplamiento. Respecto al efecto Overhauser nuclear, nos era imposible satisfacer dos requerimientos experimentales : utilización de disolventes con pocos núcleos magnéticos (ni la sal de tiazolio ni el tiolato sódico son solubles en CS_2 o CCl_4 , p. ej.) y uso de disoluciones relativamente diluídas (no lo permitía nuestro instrumental). -

Además, es dudoso que pueda tener éxito un experimento de efecto Overhauser nuclear en una sustancia, como son los tiolatos, en la que es de esperar una elevada presencia de interacciones dipolo-dipolo intermoleculares.

Aunque no podemos presentar pruebas directas sobre la ausencia de isomerización Z-E en los tiolatos en estudio, sí que se presentan pruebas de tipo indirecto. La completa coherencia de la interpretación de los espectros registrados, sin necesidad de considerar dicha isomerización, ya apunta hacia la inexistencia de la misma, lo que también viene sugerido por el hecho de que la transformación de la sal en el tiolato es, en las condiciones de registro de los espectros, prácticamente instantánea (a los 30 segundos ya ha tenido lugar cuantitativamente la transformación). Como prueba a favor de la ausencia de isomerización se puede aducir que dicha reacción no se ha detectado en el estudio cinético de la reacción de cierre de anillo que constituye la parte (3.1.2) de este trabajo, por lo que, de existir, tendría que ser reversible y muy rápida. Finalmente, la ausencia de isomerización, que hemos supuesto, está de acuerdo con los resultados encontrados en la literatura para sistemas iguales o muy similares, dos ejemplos de los cuales se muestran en la ilustración 38.

El primero de los ejemplos de la ilustración muestra los resultados de Hoff y col.²⁰², autores que han preparado las sales (29) como productos estables en ausencia de oxígeno y humedad, que se transforman en 2,4-dimetiltiazol por tratamiento con ácido clorhídrico, sin detectarse en ningún momento la isomerización del doble enlace; para con-

seguir isomerizar los productos de alquilación (30), se necesita tratarlos con una base muy fuerte, y; ni aun así, se consigue isomerizar al compuesto análogo al (30) con $\text{CH}_3\text{-N}$ en lugar de H-N . El segundo de los ejemplos de la ilustración muestra que en la reacción de preparación de tiazanos a partir de sales de tiazolio, reacción que tiene al tiolato tipo (I) como intermedio, tampoco se ha observado isomerización del doble enlace etilénico.²⁰³

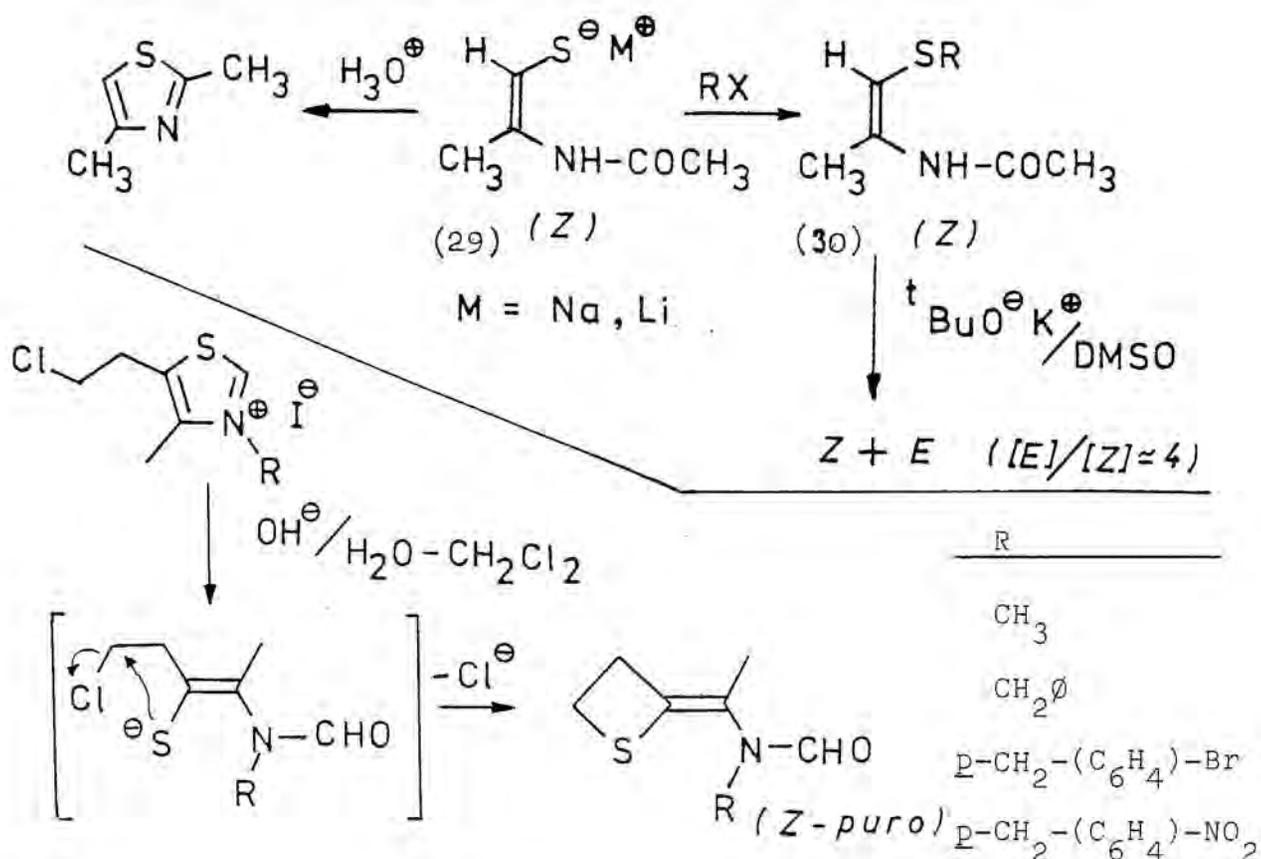


Ilustración 38 : Dos ejemplos, tomados de la literatura, que ilustran la dificultad de isomerización cis-trans de los tiolatos productos de apertura de anillo de las sales de tiazolio.

3.1.2.3.2) LA TIAMINA EN DISOLUCION BASICA. FORMA AMARILLA DE LA TIAMINA.

De los espectros de ^1H -RMN del hidrocioruro de tiamina (partes superiores de las ilusts. 33 y 34), sólo comentamos la presencia de dos señales anchas centradas a δ 8.5 ppm - (en agua) y δ 8.8 ppm (en metanol-agua, 4:1, v/v). Estas señales, observadas en los espectros con disolventes no deuterados, se atribuyen a los protones de los grupos $-\text{NH}_2$. Fue de parecer extraño que dos H-N no se intercambien con los protones móviles del disolvente, pero se sabe que en este caso la velocidad de intercambio es muy lenta. Suchy y col. han estudiado el espectro de ^1H -RMN de la tiamina en disolución acuosa, en el intervalo de concentraciones 0.1-1.0 M y en el intervalo de pH 0-9, encontrando una variación apreciable en la forma y posición de la señal NH_2 con el cambio de pH, pero una intensidad de la señal correspondiente a 2 H en todos los casos, lo que constituye la primera prueba directa de que la protonación en la tiamina no tiene lugar en el $-\text{NH}_2$.²⁰⁴ Todas las investigaciones recientes sobre la protonación de la tiamina coinciden en que, tanto en el hidrocioruro sólido como en disolución, la protonación tiene lugar sobre el N-1' ;²⁰⁵⁻²⁰⁹ tan sólo en un caso se menciona un equilibrio entre el producto protonado en el N-1' y en el N-3'.²⁰⁷ En el espectro de la tiamina en ácido sulfúrico concentrado a - 20 °C se han observado señales a 12.5 y 13.0 ppm, que se atribuyen a los H unidos a los N-3' y N-1' respectivamente.²⁰⁷ Este comportamiento no es privativo de la tiamina, pues se ha observado en varias aminopirimidinas : en los espectros de varias aminopirimidinas

en disolución de ácido trifluoroacético, se han observado señales de intensidad 2 H, asignadas a los grupos NH_2 , y otras señales asignadas a H unidos a los N del anillo.²¹⁰

El resto de la discusión se refiere a los espectros registrados tras la adición de hidróxido sódico a la disolución de hidrocloreuro de tiamina. Los datos de corrimiento químico, si no se dice lo contrario, se refieren al espectro registrado en agua (parte inferior de la ilust. 33).

La presencia en el espectro en disolución básica de señales a 8.06, 7.46, 2.51 y 2.00 ppm, señales distintas de las asignadas al tiolato de apertura de anillo típico de todas las sales de tiazolio, indica claramente la formación de una nueva sustancia. La variación en las intensidades de las señales indica que la proporción de dicha sustancia respecto a la cantidad de tiolato no es constante, sino que disminuye con el tiempo.

La explicación más plausible es que al añadir base a la disolución de hidrocloreuro de tiamina se forma una cierta cantidad de forma amarilla de tiamina (5) (pág. 38), la cual disminuye con el tiempo, lo que explica la presencia de color y es coherente con el espectro observado (ver la asignación de señales en la ilustración 39). El singulete a 7.46 ppm es compatible con la estructura (5), como se muestra al considerar los ejemplos de la ilust. 39, tomados de unas tablas.^{200,211} Las señales correspondientes a los CHO de las conformaciones cis y trans deberían de salir separadas, por analogía con la situación en el Tiolato A. Aunque dichas señales no pueden verse con claridad, dado el solapamiento con las correspondientes al H(p), en el espec-

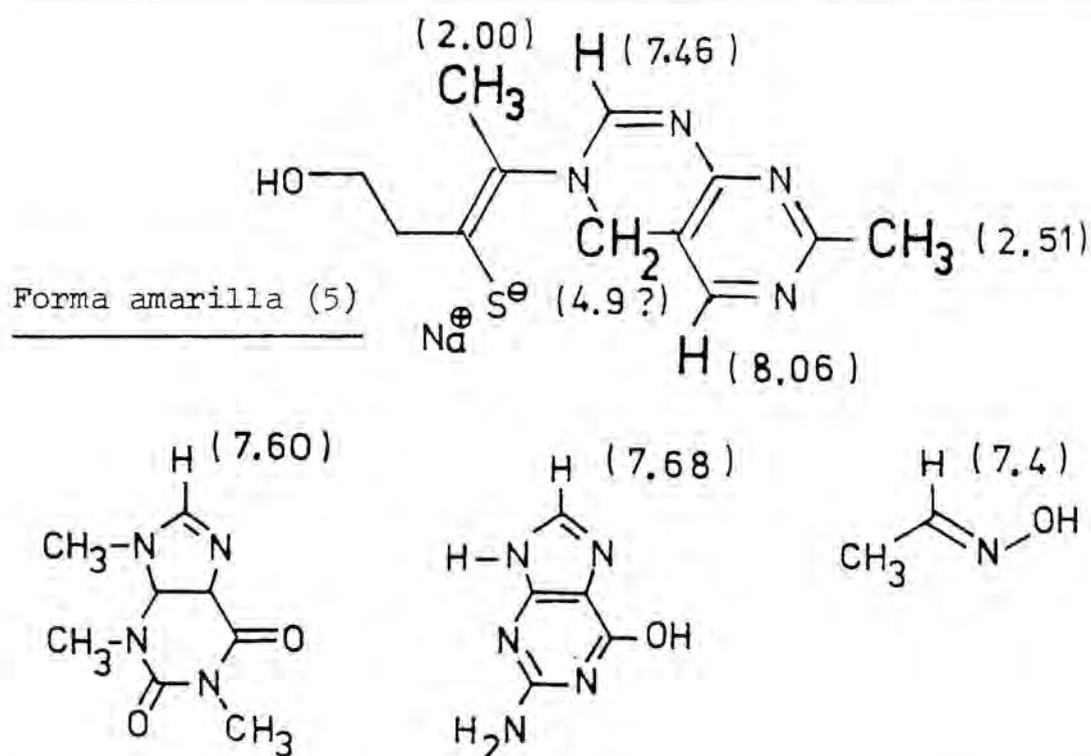


Ilustración 39 : Asignación de señales de ^1H -RMN correspondientes a la forma amarilla de la tiamina, y datos tomados de la literatura. (Corrimientos químicos en δ / ppm).

tro registrado en agua son visibles cuatro picos emergentes del racimo de señales a 8.2-7.9 ppm, de los cuales el que aparece a campos más bajos, que tiene una intensidad relativa pequeña, podría ser el correspondiente al grupo CHO en el conformómero cis. Bien es cierto que, si fuera así, la separación entre las dos señales CHO sería en el tiolato de la tiamina menor que en el Tiolato A. Y realmente es de esperar que así sea, pues la separación de las señales CHO en el Tiolato A se debe al efecto anisotrópico del anillo aromático, efecto que será menor para el anillo de pirimidina

que para el anillo bencénico, como se desprende de los cálculos de efecto anisotrópico (usando el procedimiento correspondiente al benceno pero con la introducción de un factor)³⁵ y del hecho de que los apantallamientos que ocasiona un compuesto como la piridina, al ser usado como disolvente, son menores que los que ocasiona el benceno.²¹² En el espectro de la disolución básica de tiamina se manifiesta también el menor efecto apantallante del anillo de pirimidina, respecto al de benceno, en el hecho de que la separación entre las dos señales del CH_3 (4) es bastante menor que en el espectro del Tiolato A.

En principio, existen en el tiolato de la tiamina, al menos, dos posibles interacciones que podrían manifestarse como dos señales distintas para los H del grupo formamido. La primera es la posibilidad de formación de un puente de H intramolecular entre los hidrógenos del grupo amino y el O del grupo formamido del conformómero trans; puentes de hidrógeno de este tipo se han observado, p. ej., en las mezclas de N-metilanilina y dimetilformamida,¹⁹⁹ pero, dado que los disolventes empleados tienen una gran capacidad de formación de puente de hidrógeno, nos parece poco probable que se forme tal enlace con los H-N del grupo NH_2 en lugar de con los H-O del disolvente.

La segunda posible interacción sería del tipo "nucleófilo incipiente", observada en varios casos.²¹³ En la ilustración 40 se muestra este tipo de interacción, que puede visualizarse como una interacción dador-aceptor de Lewis, y que conllevaría cierta deformación piramidal del grupo carbonilo. Pero, de hecho, este tipo de interacción sólo se ha

observado en muy contadas ocasiones (grupos amino terciario y carbonilos de cetona dentro de una misma molécula, que no pueden llegar a enlazarse) y, dado que el carbonilo de amida es relativamente poco electrófilo y que el N del NH_2 es muy poco nucleófilo (al menos es muy poco básico), pensamos que una interacción de este tipo no se dará en el anión tiolato en estudio. Además, dado que no hay ningún obstáculo para la formación de enlace, si se diera tal interacción lo que pasaría es que se formaría un enlace $\text{C}(\text{OH})\text{-NH}$ que, por deshidratación, daría la forma amarilla (5). Sin embargo, parece ser que esta última substancia se forma por ataque directo del NH_2 al C(2) de la sal de tiazolio (ver pág. 40).

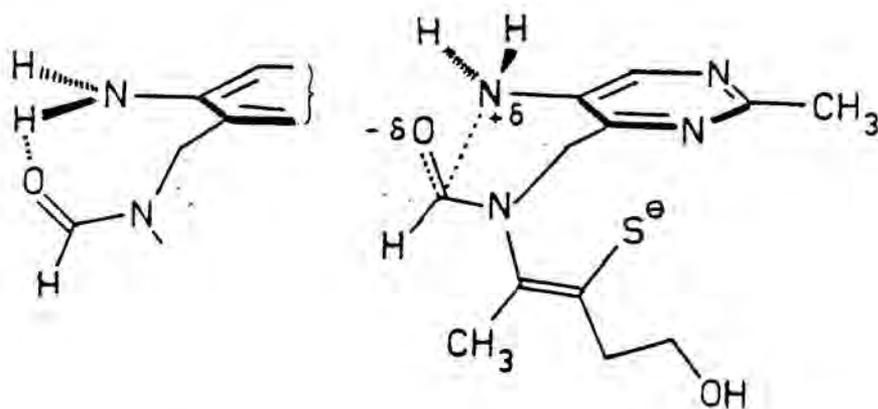


Ilustración 40 : Dos tipos de interacción intramolecular imaginables, en el tiolato proveniente de la apertura de anillo de la tiamina.

En resumen, la explicación más sencilla de la presencia de dos señales de CHO en el espectro del tiolato de la tiamina, es la de que se trata de una situación análoga a la del Tiolato A.

Nuestros resultados relativos a los espectros de ^1H -RMN de la tiamina en disolución básica, son prácticamente coincidentes con los publicados por Asahi en lo referente a la ausencia de isomerización del doble enlace y al valor de los corrimientos químicos del tiolato (4) y la forma amarilla (5),⁹⁸ si bien este autor no menciona la existencia de dos señales CHO.

En agua, la razón de intensidades entre la pareja de señales CH_3 (4) es de aproximadamente 4 : 1, lo que indica que la conformación trans del tiolato es unas cuatro veces más abundante que la cis. La intensidad de las señales correspondientes a la forma amarilla disminuye con el tiempo, lo que está de acuerdo con los resultados del estudio de Metzger y col. sobre la desaparición del color amarillo de las disoluciones básicas de tiamina (ver pág. 39).

La discusión de los distintos comportamientos observados al añadir rápidamente ácido clorhídrico a las disoluciones básicas de tiamina y Sal B, se pospone a la parte (3.1.3), para hacerla en el contexto de la reacción de cierre de anillo de las sales de tiazolio.

3.1.2.4) CONCLUSIONES

El estudio comparado de los espectros de ^1H -RMN, en agua y metanol-agua (4:1, v/v), de disoluciones 0.5 M de iodo de 3,4-dimetiltiazolio, ioduro de 3,4,5-trimetiltiazolio, ioduro de 5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio, cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio y cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio, tras la adición de una

cantidad doble molar de hidróxido sódico, lleva a la conclusión de que se forman cuantitativamente los tiolatos sódicos de apertura de anillo, cuyos nombres sistemáticos son, respectivamente, los siguientes :

- (Z)-N-metil-N(1-sulfidopropen-2-il)formamida sódica.
- (Z)-N-metil-N(2-sulfido-2-buten-3-il)formamida sódica.
- (Z)-N(5-hidroxi-3-sulfido-2-penten-2-il)-N-metilformamida sódica.
- (Z)-N-bencil-N(1-sulfidopropen-2-il)formamida sódica.
- (Z)-N-bencil-N(5-hidroxi-3-sulfido-2-penten-2-il)formamida sódica.

Dichos compuestos presentan en disolución dos conformaciones relativamente rígidas en equilibrio : la cis y la trans respecto al enlace N-C del grupo formamido. La abundancia relativa de una y otra conformación se ha determinado (ver tabla 9, pág. 104), observándose que, en todos los casos la trans es más abundante que la cis, y lo es aún más en metanol-agua que en agua.

La interpretación detallada de los distintos espectros, realizada con ayuda de modelos moleculares y cálculos de anisotropía magnética de la literatura, indica que: a) los grupos formamido y doble enlace etilénico (ambos supuestamente planares) se encuentran más o menos perpendiculares; b) en cada compuesto, el ángulo diedro entre los planos de los grupos anteriores es mayor en la conformación cis que en la trans; c) en cada compuesto, el ángulo diedro en la conformación cis es mayor en agua que en metanol-agua, mientras que los ángulos en la conformación trans son aparentemente iguales. Estas variaciones se justifican con argumen-

tos sencillos.

Por tratamiento de disoluciones metanólicas de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazolio y de cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio con cantidades equimolares de hidróxido sódico sólido, se han aislado los respectivos tiolatos (ver nombres arriba). También se ha aislado, aunque de forma impura el tiol producto de neutralización del segundo de los tiolatos anteriores : la N-bencil-N(1-mercapto propen-2-il)formamida.

Al tratar disoluciones de hidrocioruro de tiamina con la cantidad triple molar de hidróxido sódico, se forma una cantidad disminuyente con el tiempo de la llamada forma amarilla (ver pág. 38), junto con el tiolato sódico análogo a los de las demás sales de tiazolio : la (Z)-N-[(4-amino-2-metil-5-pirimidinil)metil]-N(5-hidroxi-3-sulfido-2-penten-2-il)formamida sódica. Este producto presenta las conformaciones cis y trans, antes mencionadas, que, en disolución acuosa, están en proporción 1 : 4 .

3.1.3) REACCION DE CIERRE DE ANILLO EN MEDIO ACUOSO DE LA
TIAMINA Y OTRAS SALES DE TIAZOLIO

3.1.3.1) INTRODUCCION. BREVE DESCRIPCION DE LA TECNICA "pH-
-STAT".

Como se menciona en la revisión bibliográfica (ver 2.2.1.2), conocemos tres trabajos en los que se ha estudiado la cinética de la reacción de cierre de anillo en la tiamina y algunas otras sales de tiazolio, en todos ellos usando disoluciones acuosas. En dos de los trabajos, ^{112,113} se ha utilizado la polarografía como técnica experimental, - mientras que en el otro, ¹¹⁰ se ha empleado la técnica conocida como "pH-stat". El número total de sales de tiazolio cuya reacción de cierre se ha estudiado, es muy pequeño (la tiamina y otras seis) y, entre ellas, solamente hay una que tenga un grupo N-bencilo: (ver tablas 2 y 3, págs. 45 y 46).

Para los fines de este trabajo interesaba especialmente conocer el comportamiento de las sales N-bencil substituídas, dado que el anclaje al polímero en las sales de tiazolio poliméricas se lleva a cabo a través de un grupo poliestirilmétilo, análogo polimérico de un grupo bencilo. Por otra parte, interesaba también conocer los factores estructurales que pudieran influir en la regenerabilidad de las sales de tiazolio (reacción de cierre de anillo), pues su conocimiento podría condicionar la elección de la sal concreta que se ancle al polímero. Por último, dado que nuestro interés era más sintético que mecanístico, interesaba estu-

diar la reacción de cierre de anillo en condiciones de interés preparativo, es decir, a pH neutro para asegurarnos de que la ciclación fuese completa, y a concentraciones más altas que las usadas en los estudios cinéticos.

Como técnica experimental se ha elegido la de "pH-stat" fundamentalmente por tres razones: a) porque era accesible, rápida y relativamente sencilla ; b) porque podía usarse - tanto en disoluciones diluídas, de interés cinético, como - en disoluciones concentradas, de interés preparativo; y c) porque podríamos comparar nuestros resultados con los publicados por Nogami y col. en el trabajo en que se estudia , mediante dicha técnica, la cinética de la reacción de cierre de anillo de la tiamina y otras tres sales de tiazolío, determinando, aparentemente con éxito, las correspondientes - constantes de velocidad (tabla 3, pág. 46).

En la parte de Resultados, se exponen primero los obtenidos en disoluciones diluídas, siguiendo a continuación - los de los ensayos en condiciones concentradas; todo lo relativo a los ensayos "pH-stat" con sales poliméricas se pospone al apartado 3.5, que trata de la regeneración de tales sales.

A continuación, y antes de acabar esta Introducción, - se expone una breve descripción de la técnica "pH-stat", - que sirve para introducir la terminología y notación usadas en esta Memoria.

La técnica "pH-stat", de cuyos fundamentos se ha encontrado en la literatura una minuciosa descripción,²¹⁴ se ha usado ampliamente en Bioquímica, pero, relativamente poco en

Química Orgánica convencional; en este último campo se ha empleado en varias ocasiones para seguir la cinética de una reacción en la que se genera o consume ácido a una velocidad no demasiado grande.²¹⁵⁻²¹⁸ Las dos principales limitaciones de la técnica provienen de la velocidad máxima de la adición del reactivo neutralizante (disolución de ácido o base fuertes), y de la velocidad de respuesta del conjunto de la disolución a dicha adición, velocidad que está relacionada inversamente con la capacidad tampón de la disolución. En general, es interesante una velocidad de respuesta a la variación en la cantidad de ácido (o base) lo mayor posible, y, en cada caso concreto, se selecciona la velocidad de adición de reactivo neutralizante a fin de obtener gráficas lo menos "escalonadas" posible y con curvaturas adecuadas para determinar de forma precisa sus tangentes (ver abajo).

La realización práctica de una neutralización "pH-stat" con fines cinéticos se comprende fácilmente a la vista de la ilustración 41 (pág. 484), en la que se ha representado el montaje concreto usado en este trabajo. El "modus operandi" puede resumirse así:

a) Se coloca la disolución de ácido clorhídrico en la autobureta.

b) Se coloca la disolución a neutralizar (disolución acuosa básica de tiolato, en nuestro caso) en la cubeta del montaje de valoración.

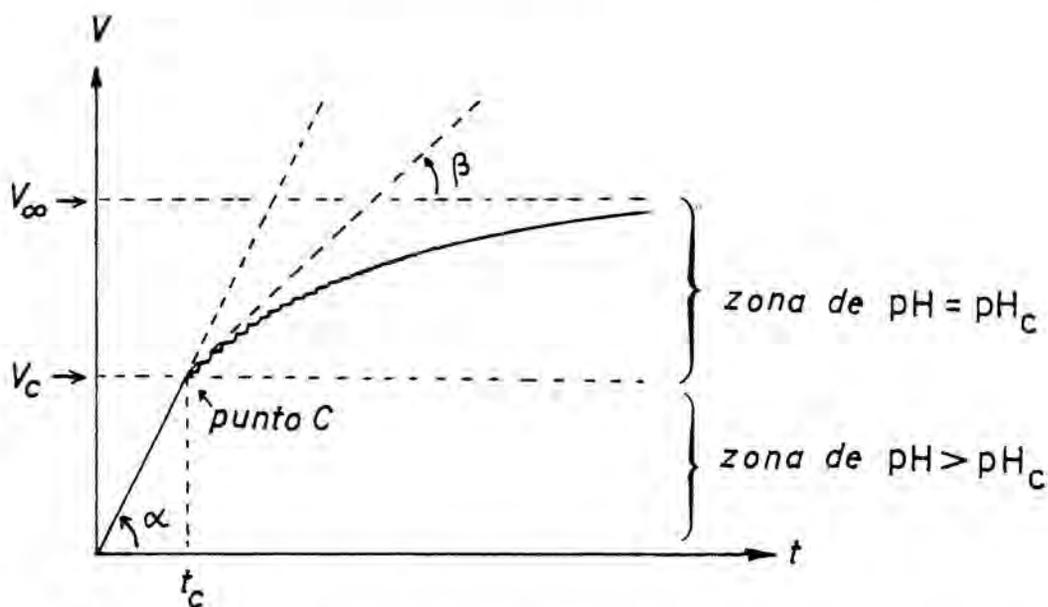
c) Se selecciona en el "valorador" ("titrator" en inglés) el pH constante al que se determinará el consumo de ácido y, por lo tanto, la velocidad de la reacción (pH_c).

d) Se selecciona en la autobureta la velocidad inicial de adición de disolución de ácido clorhídrico, $(dV/dt)_{ABU}$, velocidad a la que se añadirá dicha disolución hasta que se alcance el pH_c .

e) Con el montaje preparado y una buena agitación de la disolución, se comienza la neutralización.

Lo que sucede a partir de este momento viene gobernado automáticamente por el valorador y puede resumirse así:

La autobureta comienza la adición continuada de disolución de ácido clorhídrico a la velocidad preseleccionada $(dV/dt)_{ABU}$, lo cual hace disminuir el pH de la disolución a neutralizar, pH que constantemente se mide por el pH-ímetro y cuyo valor se transmite al valorador. Cuando se alcanza el pH_c preseleccionado, el valorador desconecta el motor de la autobureta, con lo que cesa la adición de ácido clorhídrico. A partir de este momento (punto c), conforme se va consumiendo ácido en la disolución, la autobureta va añadiendo el volumen de ácido clorhídrico necesario para mantener el pH de la disolución constantemente igual a pH_c . Si se pretende obtener resultados cinéticos, es necesario disponer de una gráfica de la neutralización, cosa que se consigue con un sistema de registro automático. En el sistema empleado en este trabajo, cuando comienza la neutralización la plumilla empieza a desplazarse transversalmente a una velocidad constante previamente seleccionada, la cual se ha calibrado para que sirva como escala lineal de tiempo. Independientemente del movimiento anterior de la plumilla, el papel de registro se desplaza verticalmente en la medida en que se adiciona ácido clorhídrico, gracias a una conexión



$$\left(\frac{dV}{dt} \right)_{\text{ABU}} = \text{tg } \alpha \quad (\text{valor preseleccionado})$$

$$\left(\frac{dV}{dt} \right)_c = \text{tg } \beta \quad (\text{valor leído gráficamente})$$

Ilustración 42 : Esquema de una gráfica típica de neutralización "pH-stat" con disolución ácida ; magnitudes asociadas, con la notación utilizada en este trabajo.

mecánica entre el motor de la autobureta y el rodillo del registrador. De esta manera, se consigue una gráfica de volumen añadido (V) en función del tiempo (t), del tipo esquematizado en la ilustración 42, en la cual se introduce el resto de la notación que se usa en esta Memoria.

El escalonamiento de la curva experimental se produce porque en la adición de ácido se sobrepasa un poco el pH_c - prefijado, fenómeno que tiene varias causas imponderables - tales como: a) la agitación insuficiente de la disolución (problema sin solución técnica, pues si se aumenta mucho la

velocidad de agitación, se producen vórtices y salpicaduras) ; b) la respuesta no instantánea del electrodo de vidrio - del pH-ímetro; c) la respuesta no instantánea de la disolución al cambio en la cantidad de protones en la misma, lo - que está directamente relacionado con la capacidad tampón , y d) la inercia propia del motor de la autobureta, el cual continuará girando un corto tiempo después de que se haya cortado la corriente. En nuestros experimentos en los que $(dV/dt)_{ABU}$ ha sido igual o mayor de 2 ml/mín. , el escalonamiento ha sido considerable , lo que ha significado un considerable error en los correspondientes valores de las tangentes $(dV/dt)_c$.

3.1.3.2) RESULTADOS

3.1.3.2.1) NEUTRALIZACION "pH-STAT" DE DISOLUCIONES ACUOSAS DILUIDAS DE LOS PRODUCTOS DE APERTURA DE ANILLO DE LA TIAMINA Y OTRAS SEIS SALES DE TIAZOLIO.

3.1.3.2.1.1) Datos experimentales

En la tabla 10 (pág. 483) se recogen los datos experimentales de las neutralizaciones de las disoluciones resultantes de tratar la tiamina y otras seis sales de tiazolio con una cantidad ligeramente superior a la doble-molar de hidróxido sódico (triple molar en el caso del hidrocloreuro de tiamina). En la mencionada tabla se indican también las - ilustraciones en las que se encuentran representadas las - curvas obtenidas promediando el escalonado típico de las - gráficas experimentales, el cual sólo fué considerable en - los casos de $(dV/dt)_{ABU} \geq 2$ ml/min.

En la gráfica de la ilustración 43, en la cual hemos reunido las curvas obtenidas en condiciones experimentales idénticas para todas las sales estudiadas (ver nota referente a la tiamina en la leyenda de la ilustración), se pone claramente de manifiesto la existencia de grandes diferencias entre las distintas sales de tiazolio, en cuanto a su neutralización "pH-stat". En efecto, se observa que V_c es muy próximo a V_∞ para la Sal A y la sal de 3,4,5-trimetiltiazolio, tiene un valor algo menor que $\frac{1}{2} V_\infty$ para la Sal B y las sales de 3,4-dimetil y 3-(1-benciletil)-4-metiltiazolio, y llega a ser muy pequeño para la sal de 4,5-difenil-3-metiltiazolio. Esta ilustración representa ya una ordenación cualitativa de los tiolatos productos de apertura de anillo en cuanto a su "facilidad" para la reacción de cierre, ordenación decreciente desde la Sal A (curva superior) hasta la sal de 4,5-difenil-3-metiltiazolio (curva inferior).

En la ilustración 44 (pág. 481) se observa como, para la Sal B, el valor de V_c se hace progresivamente menor cuanto mayor es la velocidad inicial de adición de ácido clorhídrico, fenómeno extensible a todas las demás sales. En la ilustración 45 de la misma página, se pone de manifiesto que, para la Sal A, se consume prácticamente la totalidad del ácido añadido en la neutralización con la misma velocidad inicial con que se añade, incluso para valores grandes de esta velocidad inicial; la pequeñez de los tramos curvos en las gráficas de esta ilustración hace imposible la determinación precisa de las tangentes $(dV/dt)_c$, lo que constituye un ejemplo de limitación en la aplicabilidad de la técnica

ca por excesiva velocidad de consumo de ácido. En la ilustración 46 se muestran las gráficas de las neutralizaciones de la disolución básica de tiamina, observándose también la antes mencionada disminución de V_c al crecer $(dV/dt)_{ABU}$.

En la tabla de datos experimentales (tabla 10) se observa que, exceptuando los ensayos con tiamina, en todos los demás casos los valores V_∞ son, dentro del error experimental, prácticamente iguales (valor medio = 1.135 ml), lo que es comprensible dado que los distintos substituyentes de las sales utilizadas no presentan hidrólisis ácida o básica importante. La cantidad de ácido consumida al final de la neutralización ($0.516 \text{ mmol} = 1.135 \text{ ml} \times 0.455 \text{ mmol/ml}$) es sensiblemente igual a la de base añadida a la sal de tiazolio original ($0.512 \text{ mmol} = 1.00 \text{ ml} \times 0.512 \text{ mmol/ml}$), lo que indica que, al final de las neutralizaciones, prácticamente toda la sal de tiazolio original se ha regenerado; esto se ha comprobado para la Sal A y la Sal B, liofilizando la disolución final y observando que en el espectro $^1\text{H-RMN}$ del residuo no se detectan más señales que las de la sal de tiazolio inicial (ver 4.1.3.2).

En los ensayos con tiamina se observan valores de V_∞ sensiblemente mayores que los de las demás sales, con un valor promedio de 1.214 ml. La diferencia se comprende si se considera que la tiamina presenta una hidrólisis básica importante; así, para que al final de la neutralización se alcance el $\text{pH}_c = 7.00$ preseleccionado, ha de consumirse dos moles de ácido clorhídrico por mol de tiamina para cerrar el anillo de tiazolio, y una pequeña cantidad adicional para contrarrestar la hidrólisis básica del producto (para -

protonar parcialmente el N-1 del anillo de pirimidina).

A partir de las gráficas experimentales que presentan tramos curvos ni muy pequeños ni demasiado escalonados, se han leído gráficamente las tangentes $(dV/dt)_c$, obteniéndose los valores que se recogen en la tabla 10.

3.1.3.2.1.2) Cálculos numéricos y resultados finales

En este apartado se utiliza la notación $N(X)$ para expresar la cantidad de una sustancia X dada; el subíndice c , afectando a una magnitud, representa el valor de la misma - en el punto c de la gráfica de neutralización (ver ilustración 42, pág. 138), y los subíndices ∞ y o hacen referencia a los valores al final y al comienzo de la neutralización, respectivamente. Para simplificar las expresiones - numéricas, el volumen se expresa en ml, la concentración en M ($=\text{mol/l} = \text{mmol/ml}$) y, coherentemente, la cantidad de substancia en mmol. Las demás unidades son todas S.I. Los números romanos para designar a las sustancias son los usados en la revisión bibliográfica (ver ilust. 7, pág. 37). Las - magnitudes calculadas en este trabajo se denotarán con un - asterisco como supraíndice para facilitar la discusión posterior.

La técnica "pH-stat" se utiliza en cinética química generalmente para estudiar cinéticas iniciales de reacciones en las que se consume (o forma) ácido a una velocidad moderada, pero en condiciones tales que se alcanza el pH_c muy - rápidamente, de forma que apenas varía la concentración del reactivo cuya desaparición se sigue (los V_c son pequeños),

con lo que se puede suponer que su concentración en el punto \underline{c} es prácticamente la inicial. Realizando experimentos con distintas concentraciones iniciales, puede determinarse la dependencia funcional de la velocidad respecto a la concentración. Por el contrario, en nuestros experimentos se obtienen valores de V_c muy considerables, incluso cercanos a V_∞ en algunos casos, lo que significa que no se puede considerar que la concentración de tiolato (I) en el punto \underline{c} , $[I_c]$, sea aproximadamente igual a la concentración inicial.

En cada una de las neutralizaciones, el valor V_c nos indica el total de ácido consumido en el punto \underline{c} , pero no se puede saber, a partir de los datos de nuestros experimentos, en qué medida dicho ácido se ha empleado en cerrar el anillo (formando el catión tiazolio (IV)), en neutralizar el tiolato (I) (formando el tiol (II)), o en formar la pseudo-base (III). En principio, y dado que no tenemos otro remedio, tomaremos como hipótesis de trabajo la misma que en los artículos en los que se estudia esta reacción, a saber: que la concentración de tiol (II) en el punto \underline{c} es despreciable; ésto equivale, no a negar su existencia como especie reactiva intermedia, sino a considerar que no se ha acumulado en el punto \underline{c} , es decir, que su concentración en este punto es despreciable frente a las de las demás especies químicas.

El objetivo principal es el de encontrar un parámetro cinético que nos permita cuantificar la facilidad de cierre de anillo de los tiolatos de las distintas sales de tiazolio. Si, como se ha publicado, la reacción de cierre de anillo

llo es de 2º orden (primer orden respecto al tiolato (I) y primer orden respecto a H^+), el parámetro buscado es la constante de velocidad k (de segundo orden) para dicha reacción. Dado que sólo se dispone de información relativa al punto c de la neutralización, se intentará, en primer lugar, evaluar la velocidad de la reacción en el punto c a partir de la velocidad de consumo de ácido, y, en segundo lugar, evaluar la concentración de tiolato (I) en el mismo punto a partir del valor de V_c . La existencia de una correlación lineal entre la velocidad de reacción y la concentración de (I) permitiría calcular la constante de velocidad de pseudo-primer orden (k_{ap}); una posterior correlación entre k_{ap} y $[H^+] = 10^{-pH}$ permitiría calcular la verdadera k de 2º orden.

A partir del instante en que se alcanza el punto c , dado que la concentración (estrictamente, la actividad) de H^+ permanece constante ($= 10^{-7}$ en nuestros experimentos) y el cambio de volumen de la disolución es muy pequeño, la cantidad de H^+ en la disolución permanece prácticamente constante. Así pues, el consumo de ácido clorhídrico a partir del punto c , y particularmente en dicho punto, se deberá a la formación de la sal de tiazolio (IV), lo que matemáticamente se expresa como :

$$\left(\frac{dN(HCl)}{dt} \right)_c = 2 \left(\frac{dN(IV)}{dt} \right)_c \quad (1)$$

Si se tiene en cuenta que el volumen total de la disolución es $(51+V_c)$ ml (51 ml iniciales mas V_c ml de ácido clorhídrico, suponiendo que no hay expansión o contracción de volumen) y que la concentración de ácido clorhídrico usado pa

ra neutralizar es de 0.455 M , la ecuación anterior queda - en la forma :

$$0.455 (dV/dt)_c = 2 (51 + V_c) (d[IV]/dt)_c^* \quad (2)$$

ecuación que se ha usado para calcular los valores $(d[IV]/dt)_c^*$ de la tabla 11 (pág. 479), a partir de los correspondientes datos experimentales (tabla 10, pág. 483).

Para evaluar la concentración de (I) en el punto c , - que denotaremos por $[I]_c^*$, hay que considerar el balance - de masa en dicho punto, el cual, con las aproximaciones in- troducidas de despreciar las concentraciones de las pseudo- bases (III) y de los tioles (II), queda en la forma:

$$N_c(I) + N_c(IV) = 0.250 \text{ mmol} \quad (3)$$

El valor experimental V_c es una medida de la cantidad de á- cido consumida en el punto c :

$$N_c(\text{HCl}) = 0.455 (\text{mmol/ml}) \times V_c (\text{ml}) \quad (4)$$

Hay que distinguir ahora el caso especial de la tiami- na del de las demás sales de tiazolio. Comenzamos por este último.

Para asegurarnos de la completa apertura de la sal de tiazolio antes de iniciar la neutralización, se añade en ca da caso un exceso de 0.012 mmol de hidróxido sódico respec- to a la cantidad doble-molar de sal, dejando transcurrir un tiempo razonable. Por lo tanto, el ácido adicionado al lle- gar al punto c se habrá consumido, parte en neutralizar el exceso inicial de hidróxido sódico y parte en formar el -

anillo de tiazolio, con lo que :

$$N_c(\text{HCl}) = 0.012 + 2 N_c(\text{IV}) \quad (5)$$

De donde, despejando $N_c(\text{IV})$ y substituyendo en (3), se obtiene:

$$N_c(\text{I}) = 0.256 - N_c(\text{HCl})/2 \quad (6)$$

Dividiendo ahora por el volumen de la disolución en el punto c y considerando la ec. (4) :

$$[I]_c^* = \frac{0.256 - 0.2275 \times V_c}{51 + V_c} \quad (7)$$

ecuación que se ha usado para calcular los valores $[I]_c^*$ de la tabla 11 .

A continuación se considera el caso especial de la neutralización de las disoluciones básicas de tiamina.

Las disoluciones iniciales se han preparado añadiendo 1.5 ml de hidróxido sódico 0.512 M a 50 ml de disolución acuosa 0.5×10^{-3} M de hidrocioruro de tiamina ; por lo tanto, antes de la neutralización la disolución contiene 0.250 mmol de producto (o productos) de apertura de anillo y un exceso de 0.018 mmol de NaOH (= $0.512 \text{ (mmol/ml)} \times 1.5 \text{ (ml)} - 3 \times 0.250 \text{ (mmol)}$). Al acabar la neutralización, se han consumido en promedio 0.552 mmol de HCl (= $0.455 \text{ (mmol/ml)} \times 1.214 \text{ (ml)}$), lo que significa que se necesitan 0.034 mmol de ácido (= $0.552 - 0.500 - 0.018$) para contrarrestar la hidrólisis básica de la tiamina a pH 7.00 , fundamen

talmente por protonación del N-1 del anillo de pirimidina. (ver 3.1.2.2.2). Es de suponer que, dada la lejanía del anillo de pirimidina respecto al S del tiolato, la protonación de ambos centros básicos será bastante independiente y que la protonación del anillo de pirimidina no influirá apenas en la reacción de cierre de anillo. Por lo tanto, podemos suponer que en el punto c se habrá consumido, para contrarrestar la hidrólisis básica del tiolato (I) y del ión tiazolio (IV) ya formado, la misma cantidad de ácido que cuando se acabe la neutralización, es decir, 0.034 mmol. Esta cantidad, junto con la cantidad de ácido consumida en neutralizar el exceso inicial de NaOH (0.018 mmol), es la cantidad de ácido consumido en el punto c que no se ha empleado en la reacción de cierre. Así pues, considerando que los números romanos incluyen a la fracción protonada de una sustancia, la ecuación (5) queda ahora en la forma :

$$N_c(\text{HCl}) = 0.052 + 2 N_c(\text{IV}) \quad (8)$$

y la ec. (7) se transforma en :

$$[I]_c^* = \frac{0.276 - 0.2275 \times V_c}{51.5 + V_c} \quad (9)$$

ecuación utilizada para calcular los valores $[I]_c^*$ de la tabla 11 correspondientes a la tiamina.

En las ilustraciones 47 y 48 (págs. 478 y 477) se ha representado $(d[IV]/dt)^*$ frente a $[I]_c^*$ para la Sal B y la tiamina, respectivamente, encontrándose dos correlaciones lineales con ordenada en el origen negativa y pequeña,

que, a pesar del escaso número de puntos, tienen un nivel - de significación aceptable (ver las leyendas de las figuras). Por lo tanto, experimentalmente se cumple la relación :

$$(d[IV]/dt)_c^* = k_{ap}^* \cdot [I]_c^* + b \quad ; \quad (b \lesssim 0) \quad (10)$$

siendo k_{ap} la constante de pseudo-primer orden y b la ordenada en el origen.

Para comprobar si la cinética es de segundo orden, habría que repetir los experimentos variando el pH_c , buscando la existencia de una correlación lineal entre k_{ap} y $[H^+]_c$. Estos experimentos no se realizaron por los motivos que se exponen en la Discusión.

Por extensión de los casos de la Sal B y la tiamina, - hemos supuesto que la correlación de la ec. (10) se cumple para las demás sales de tiazolio, consecuentemente hemos calculado los correspondientes valores k_{ap}^* dividiendo simplemente $(d[IV]/dt)_c^*$ por $[I]_c^*$ (se supone $b \cong 0$); los valores obtenidos se incluyen en la tabla 11.

Resumiendo, el único parámetro de velocidad calculable a partir de nuestros datos experimentales, y que puede servir para expresar la facilidad de cierre de anillo, es k_{ap}^* . Al comparar la ordenación de los valores k_{ap}^* con la disposición de las curvas de la ilust. 43 (pág. 482), se encuentra prácticamente la misma secuencia, la cual representa - cualitativamente la facilidad relativa para la reacción de cierre de anillo de las sales de tiazolio estudiadas.

3.1.3.2.2) NEUTRALIZACION "pH-STAT" DE DISOLUCIONES ACUOSAS CONCENTRADAS DE LOS PRODUCTOS DE APERTURA DE ANILLO DE LA TIAMINA Y OTRAS SALES DE TIAZOLIO.

Se han realizado cinco ensayos de neutralización "pH-stat" a $pH_c = 7.00$ de disoluciones 0.25 M de los productos de apertura de la tiamina, la Sal B y la Sal B. Los datos experimentales (tabla 12, pág. 476) y las gráficas (ilustraciones 49 y 50) difieren marcadamente de los obtenidos en condiciones diluídas, además de ser muy diferentes entre sí. Los pH iniciales son considerablemente mayores que en las neutralizaciones en disolución diluída, como corresponde a una mayor concentración inicial de hidróxido sódico en exceso.

Consideraremos la neutralización de cada una de las sales de tiazolio estudiadas, por separado.

3.1.3.2.2.1) Neutralización de disoluciones concentradas de Tiolato A.

Si la neutralización se lleva a cabo muy lentamente ($(dV/dt)_{ABU} = 0.5 \text{ ml/min}$), se obtiene una gráfica (nº 16 de la ilust. 49) de forma muy similar a las obtenidas en disolución diluída, y la disolución final es transparente, de lo que se deduce que el Tiolato A se ha transformado cuantitativamente en la Sal A. (En estas condiciones tan concentradas, las lecturas del pH-ímetro no son muy fiables, por lo que los volúmenes añadidos los utilizaremos sólo para comparaciones de tipo cualitativo).

Por otra parte, al añadir ácido clorhídrico muy rápida

mente ($(dV/dt)_{ABU} = 4 \text{ ml/min.}$) se obtiene una gráfica (nº 19, ilust. 50) con un V_c menor al del caso anterior, como es de esperar; pero se observa también un V_∞ sensiblemente mayor al del caso anterior, con una detención brusca de la adición de ácido. La disolución final es muy turbia, indicando la presencia de una pequeña cantidad de sólido, que suponemos es el Tiol A por analogía con lo que sucede en el caso de la neutralización del Tiolato B (ver abajo). La forma de la gráfica sugiere que la precipitación del Tiol A tiene lugar cerca del final de la neutralización y de manera brusca. En la ilustración se ha señalado con línea de puntos el tramo de curva que sería de esperar para el cierre total del tiolato, alcanzando un V_∞ igual al del ensayo anterior.

3.1.3.2.2.2) Neutralización de una disolución concentrada de Tiolato B.

Sólo se ha realizado un ensayo, en el cual la adición de ácido clorhídrico ha sido lenta ($(dV/dt)_{ABU} = 0.5 \text{ ml/min.}$). El valor de V_∞ obtenido es considerablemente menor que en el ensayo paralelo con Tiolato A, y precipita en gran cantidad el Tiol B resultante de la neutralización del Tiolato B (ver 3.1.2.2.1). La forma de la gráfica (nº 20 de la ilust. 49) sugiere, no una precipitación súbita como en el ensayo 19, sino más bien una precipitación simultánea con el cierre de anillo.

3.1.3.2.2.3) Neutralización de una disolución básica y concentrada de tiamina.

El ensayo con adición lenta de ácido (nº 17, ilust. 49) presenta una gráfica similar en su forma a la obtenida en disolución diluída para la misma velocidad de adición (nº 1 ilust. 46). Sin embargo, la gráfica no llega a alcanzar un "techo" horizontal en el que no aumente el volumen de ácido consumido (es decir, un V_{∞} constante) sino que se observa un aumento muy lento del volumen añadido a partir de $V \simeq 1.33$ ml . Algo completamente análogo, pero con el aumento lento a partir de $V \simeq 1.18$ ml se observa en el ensayo con adición rápida de ácido (nº 18, ilust. 50). En todo momento de ambas neutralizaciones, las disoluciones son transparentes e intensamente amarillas.

3.1.3.3) DISCUSION

En primer lugar, en base a nuestros resultados y a ciertos datos encontrados en la literatura, postulamos un mecanismo para la reacción de cierre de anillo, cuya originalidad radica en la introducción de los tioles tipo (II) como intermedios que se acumulan en proporción importante . A continuación, se discuten los resultados propios en función de dicho mecanismo, se muestra cómo el mismo sirve para explicar ciertas irregularidades encontradas en la literatura y permite, por vez primera, dar una justificación estructural a la facilidad relativa de cierre de anillo de las sales de tiazolio.

3.1.3.3.1) Mecanismo postulado para la reacción de cierre de anillo.

Dado que los tramos rectos de las gráficas de neutralización obtenidas en este trabajo son muy grandes, y que en los ensayos en disolución concentrada hemos constatado la precipitación de los tioles (II), hay que pensar que, en nuestras condiciones de trabajo, la aproximación de despreciar la concentración de (II) en todo momento, y en particular en el punto c , es inadmisibile. Esto nos ha llevado a postular una modificación al mecanismo publicado para la reacción de cierre (ver 2.2.1.2), consistente en la introducción del preequilibrio de protonación del tiolato (I), controlado por difusión, que da lugar a la formación de (II) en concentración considerable. El mecanismo que postulamos se esquematiza en la ilustración 51 (pág. 474).

Como se indica en el esquema del mecanismo, ignoramos la posibilidad de que el tiolato (I) se isomerice en el transcurso de la reacción; de entrada, ignoramos también la posibilidad de tautomería tioenol-tiocetona o tioenol-tioaldehído, y la subsiguiente posible formación de polímeros; esta última suposición, aceptable en condiciones diluídas, no lo es tanto en las condiciones concentradas, en las que precipita el tiol (II), como se discutirá más adelante (ver 3.1.3.3.5). Por otra parte, aunque hay bastantes pruebas a favor de la existencia de las pseudo-bases (III) como intermedios en la reacción de apertura de anillo, normalmente no llegan a aislarse ni siquiera a detectarse (ver 2.2.1.1), por lo que las consideraremos como especies intermedias muy reactivas que, en cuanto se forman, se transforman rápidamente en productos de reacción; es decir, que la concentración de (III) es despreciable en todo momento. Men

ción aparte merece la protonación de (I) para dar (II).

Al añadir ácido a la disolución acuosa básica de tiolato (I), una vez neutralizada la base más fuerte que hay en el medio (el ión hidróxido), es de suponer que los H^+ (aq) se unirán a los centros más básicos del tiolato (I), o sea, a los grupos $-S^-$, dando lugar al tiol (II). De todas formas, con la notación (II) y bajo el nombre de tiol, incluiremos también otras posibles formas protonadas del tiolato (I) tales como la que tiene el H^+ sobre el O del grupo carbonilo (II' en el esquema) o la que tiene el H^+ sobre el N (no mostrada en el esquema), especies todas ellas de carga global nula.

De hecho, es cinéticamente imposible distinguir si la formación de la pseudo-base (III) tiene lugar a partir de la forma tiol (II) por ataque nucleófilo del $-SH$ al $C=O$, o si, por el contrario, tiene lugar a partir de la forma (II') - por ataque del $-S^-$ (más nucleófilo que el $-SH$) al $C=OH^+$ (más electrófilo que el $C=O$). Un problema análogo existe en la hidrólisis con catálisis ácida intramolecular de las amidas, como se ejemplifica en la ilustración 52 para el caso concreto del ácido ftalámico; ^{219,220} en esta reacción se sabe que el anhídrido ftálico es un intermedio en la hidrólisis, pero no hay pruebas para inclinarse por una u otra de las dos posibilidades mecanísticas para su formación.

En ninguno de los estudios cinéticos realizados sobre la reacción de cierre de anillo se ha considerado a los tiol (II) como intermedios que puedan tener concentración importante, por lo que no se incluyen en los esquemas mecanísticos (ver 2.2.1.2). Esta aproximación, aceptable quizás pa

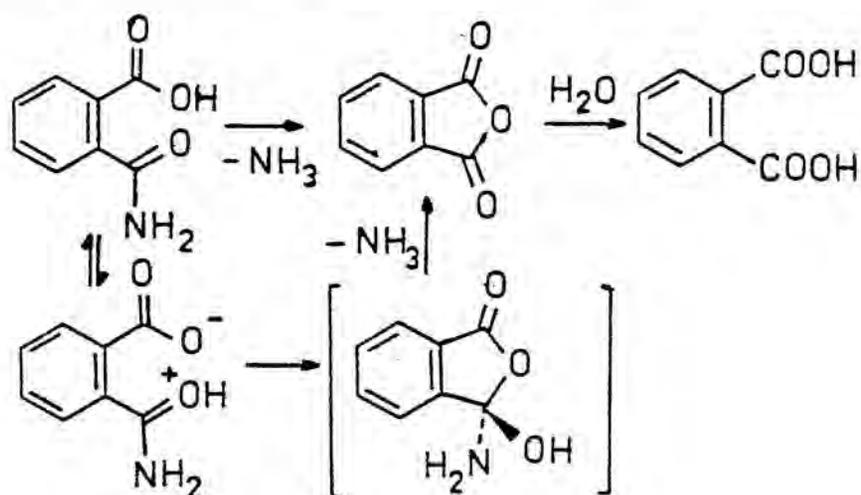


Ilustración 52 : Dos posibilidades mecanísticas , cinéticamente indistinguibles, para la formación de anhídrido ftálico en la hidrólisis del ácido ftalámico (catálisis ácida intramolecular).

ra los pH_c muy básicos de los trabajos de la literatura, - no lo es para el pH_c neutro utilizado en este trabajo, como se muestra a continuación.

Si bien no hemos encontrado en la literatura datos sobre la acidez de los tioles vinílicos, es de suponer que sus pK_a serán intermedios entre los de los tioles alquílicos ($\text{pK}_a = 10-11$) y los de los tiofenoles ($\text{pK}_a = 6.50$ para el propio -tiofenol), valores éstos que son considerablemente menores - que los de los alcoholes análogos, como corresponde a la conocida mayor acidez del grupo -SH respecto a su análogo -OH .²²¹ Por lo tanto, a título orientativo, podemos suponer que los pK_a en agua de los tioles vinílicos serán del orden 7-8; si ésto fuese así, la proporción $[\text{tiolato}]/[\text{tiol}]$, determi-

nada en cada momento por el pH de la disolución, aumentará constantemente en una neutralización "pH-stat" desde el comienzo de la misma hasta el punto \underline{c} , alcanzando los siguientes valores en el caso concreto de nuestros experimentos:

-Al inicio de la neutralización ($\text{pH} \approx 11$) :

$$\frac{[\text{tiolato}]}{[\text{tiol}]} = \frac{K_a}{[\text{H}^+]_o} = \frac{10^{-7(-8)}}{10^{-11}} = 10^3 - 10^4$$

-Al final de la neutralización ($\text{pH} = \text{pH}_c = 7.00$) :

$$\frac{[\text{tiolato}]}{[\text{tiol}]} = \frac{K_a}{[\text{H}^+]_c} = \frac{10^{-7(-8)}}{10^{-7}} = 10^{-1} - 1$$

Como indican estas estimaciones, la proporción de tiol (II), seguramente despreciable a pH muy básicos, puede llegar a ser muy considerable conforme el pH de la disolución se acerca al pH_c preseleccionado en nuestros experimentos. Como se ha visto en (3.1.3.2.2), en las neutralizaciones en condiciones concentradas, la concentración de tiol (II) llega en algunos casos a sobrepasar la concentración de saturación. Por todo lo dicho, en el esquema mecanístico postulado hemos considerado que el paso (1) es un preequilibrio controlado por difusión, al que sigue el paso limitante de la velocidad (paso 2, ilust. 51). La ecuación de velocidad correspondiente al mecanismo postulado, expresada como formación de producto, es la siguiente:

$$d[\text{IV}]/dt = k_2 [\text{II}] = (k_2/K_a) [\text{H}^+] [\text{I}] \quad (11)$$

ecuación en la que K_a es la constante de acidez del tiol (II). Desde el punto de vista cinético-formal, la reacción sería de 2º orden, o de pseudo-primer orden si, como sucede en la técnica "pH-stat", la velocidad se determina a pH constante. Así, experimentalmente se encontraría que:

$$d[IV]/dt = k_{ap} [I] = k [H^+] [I] \quad (12)$$

3.1.3.3.2) Interpretación de los resultados propios

La introducción del preequilibrio de protonación del tiolato (I), y la consideración de que dicho equilibrio se alcanza muy rápidamente comparado con la velocidad del paso 2, supone considerar que en todo momento las concentraciones de (I) y (II) están relacionadas por: $[I] / [II] = K_a [H^+]$. Por otra parte, la presencia de una cantidad importante de (II) influirá tanto en la cantidad de ácido consumido como en la velocidad con la que se consume. Todo esto hace necesaria una reinterpretación de los cálculos numéricos realizados con los datos experimentales obtenidos en los experimentos en disolución diluída. A continuación se hace tal reinterpretación.

A partir del punto c, y en particular en dicho punto, el consumo de ácido clorhídrico se debe al efecto conjunto de la variación en la cantidad de (IV) y en la cantidad de (II), lo que significa que la ecuación (1) debe de substituirse por la siguiente:

$$(dN(HCl)/dt)_c = (dN(II)/dt)_c + 2 (dN(IV)/dt)_c \quad (13)$$

y, consecuentemente, la magnitud $(d[IV]/dt)_c^*$, calculada a partir de los datos experimentales, no es la verdadera velocidad de formación de (IV), sino que está relacionada con ella por la expresión:

$$(d[IV]/dt)_c^* = (d[IV]/dt)_c + (d[II]/dt)_c/2 \quad (14)$$

Por otra parte, el balance de masa en el punto c , antes formulado según la ecuación (3), queda ahora en la forma:

$$N_c(I) + N_c(II) + N_c(IV) = 0.250 \text{ mmol} \quad (15)$$

y la cantidad de ácido consumida en el punto c resulta ser:

$$N_c(HCl) = 0.012 + N_c(II) + 2 N_c(IV) \quad (16)$$

con lo que mediante un razonamiento paralelo al desarrollado en (3.1.3.2.1) se concluye que la magnitud $[I]_c^*$ no es la verdadera concentración de (I) en el punto c , sino que está relacionada con ella mediante la ecuación:

$$[I]_c^* = [I]_c + [II]_c/2 = [I]_c (1 + [H^+]_c/2 K_a) \quad (17)$$

Según la interpretación anterior, la correlación lineal que experimentalmente hemos encontrado entre las magnitudes $(d[IV]/dt)_c^*$ y $[I]_c^*$, y que se formulaba en la ec. (10), pág. 148, representa en realidad una correlación lineal del tipo:

$$\begin{aligned} (d[IV]/dt)_c + (d[II]/dt)_c/2 &= \\ &= k_{ap}^* [I]_c (1 + [H^+]_c/2K_a) + b \end{aligned} \quad (18)$$

La correlación esperable según el mecanismo postulado sería del tipo :

$$(d[IV]/dt)_c = k_{ap} [I]_c \quad (19)$$

la cual es compatible con la observada experimentalmente si se cumple que $(d[II]/dt)_c / 2 \cong \text{cte.} = b$. Esta última relación aparece como muy razonable si se considera que la concentración de (II), en todo momento relacionada con la concentración de H^+ mediante la expresión $[II] = [H^+][I] / K_a$, aumenta rápidamente al principio de la neutralización y disminuye progresivamente a partir del punto \underline{c} ($[H^+] = [H^+]_c = \text{cte.}$), por lo que necesariamente ha de presentar un máximo antes de llegar al punto \underline{c} y, presumiblemente, cerca de este punto. Así, es de esperar que $(d[II]/dt)_c$ sea negativo y pequeño y, consecuentemente, prácticamente constante para distintos ensayos con una misma sal. Aceptando esta aproximación, que de hecho es aceptar la Aproximación de Bodenstein para el intermedio (II) en el punto \underline{c} , los valores k_{ap}^* determinados en este trabajo están relacionados con los k_{ap} reales mediante la ecuación:

$$k_{ap}^* = k_{ap} / (1 + [H^+]_c / 2 K_a) \quad (20)$$

Esta ecuación pone de manifiesto que no puede calcularse k_{ap} si no se dispone del valor K_a para el tiol (II) en estudio. Alternativamente, podría calcularse k_{ap} si, mediante una técnica auxiliar, se pudiese determinar la concentración de (I) en el punto \underline{c} . Así pues, la técnica "pH-stat" por sí sola, solamente permite determinar la cinética de la reacción de cierre de anillo en los casos límite en los que $[H^+]_c / 2K_a$

sea mucho menor que 1, lo que se cumplirá, bien para tioles muy ácidos (K_a muy grande) (*) o a pH_c muy básicos; bien entendido que, puesto que es aceptable la Aproximación de Bodenstein para la especie (II) en el punto c , la inadecuación de la técnica para determinar la cinética radica en la incapacidad para conocer la concentración de (I) en el punto c , no en la incapacidad para determinar la velocidad de la reacción en dicho punto.

Como se ilustra en la ec. (20), no tiene objeto realizar nuevos experimentos como los del presente trabajo a pH_c distintos, en vistas al cálculo de la constante de velocidad de segundo orden para la reacción de cierre de anillo: la dependencia respecto a la concentración de H^+ que se obtendría, no sería lineal.

Los parámetros cinéticos k_{ap}^* , que no sirven para cuantificar la facilidad de cierre de anillo, tampoco pueden usarse para determinar cuantitativamente la facilidad relativa de una sal respecto a otra tomada como referencia; en efecto, el cociente entre dos constantes de velocidad (k/k^0), expresado por la ecuación (21), será distinto de $(k_{ap}^*)/(k_{ap}^0)$ excepto en el caso particular de que las acideces de los respectivos tioles (II) sean iguales. Por lo tanto, hay que con

(*) De las sales de tiazolio estudiadas en este trabajo, el ioduro de 4,5-difenil-3-metiltiazolio sería la única con un tiol (II) de K_a suficientemente grande para que se pudiera estudiar la cinética de cierre de anillo con la técnica "pH-stat", dado que a $pH_c = 7.00$ el V_c es muy pequeño (ver la gráfica en ilustración 43, nº 6, $pág. 482$).

siderar a los parámetros cinéticos k_{ap}^{\star} sólo como una expresión cualitativa o grosera de la facilidad de cierre de anillo.

$$\frac{k}{k^{\circ}} = \frac{k_{ap}}{k_{ap}^{\circ}} = \frac{k_{ap}^{\star} (1 + H_c^+ / 2 K_a)}{(k_{ap}^{\star})^{\circ} (1 + H_c^+ / 2 K_a^{\circ})} \quad (21)$$

El que la técnica "pH-stat" es inadecuada para determinar la cinética de la reacción de cierre de anillo, cosa que ya sospechábamos en base a nuestros resultados, se nos confirmó al analizar con detalle los datos publicados en el único trabajo de la literatura en el que se utiliza dicha técnica para tal fin, como se muestra en el apartado siguiente.

3.1.3.3.3) Aclaración de las irregularidades mencionadas en la literatura.

Nogami y col.¹¹⁰ en su estudio cinético de la reacción de cierre de anillo mediante la técnica "pH-stat", dicen que entre pH 7 y 9 se obtienen líneas ligeramente curvadas en lugar de las rectas esperables. Según se desprende de la parte experimental del trabajo, los autores, utilizando un montaje instrumental similar al de este trabajo, registraron curvas de neutralización cuyos tramos rectos, relativamente cortos, atribuyen los autores a la cantidad de ácido clorhídrico necesaria para neutralizar el ligero exceso inicial de base y alcanzar el pH_c prefijado, suponiendo que en el punto c no tiene lugar prácticamente nada de reacción de cierre. Consecuentemente, los autores consideran que las tangentes en los puntos c representan las velocidades iniciales de la reac-

ción de cierre de anillo. La representación de las "velocidades iniciales" así calculadas frente a la concentración inicial de (I) para varios ensayos con distintas concentraciones iniciales de (I), permite a los autores el cálculo de las supuestas constantes de velocidad de pseudo-primer orden k_{ap}^N (el supraíndice N hace referencia a Nogami). En nuestro caso, dado que los tramos rectos de las gráficas de neutralización son muy grandes, la aproximación hecha por Nogami y col. es impensable. A continuación, reinterpretemos los resultados publicados por estos autores, según el esquema interpretativo desarrollado en el apartado anterior.

Lo que Nogami y col. consideran $(d[IV]/dt)_0 = - (d[I]/dt)_0$ es en realidad $(d[IV]/dt)_c^*$ según nuestra notación, magnitud que sólo con la aproximación $(d[II]/dt)_c = 0$ se hace igual a $(d[IV]/dt)_c$. Puesto que la protonación de (I) para dar (II) es una reacción controlada por difusión y, dado que, según los autores, los tramos rectos de las gráficas de neutralización son pequeños, se puede suponer que en el punto c de sus neutralizaciones sólo habrá tenido lugar la protonación del tiolato (I) para dar el tiol (II), y en la extensión requerida por la K_a del tiol y el pH_c . Es decir, que se puede aceptar la aproximación de considerar que no ha tenido lugar prácticamente nada de reacción de cierre de anillo, con lo que:

$$\begin{aligned}
 [I]_0 &= [I]_c + [II]_c + [IV]_c \simeq [I]_c + [II]_c \\
 &= [I]_c \left(1 + [H^+]_c / K_a \right) \qquad (22)
 \end{aligned}$$

Así pues, las constantes aparentes calculadas por correla--

ción en el trabajo de Nogami y col. se reinterpretan de la siguiente manera:

$$k_{ap}^N = \frac{(d[IV]/dt)_c^*}{[I]_0} \approx \frac{(d[IV]/dt)_c}{[I]_c (1 + [H^+]_c / K_a)} \quad (23)$$

Con lo que, teniendo en cuenta (19), la relación entre k_{ap}^N y la verdadera k_{ap} será la siguiente:

$$k_{ap}^N = k_{ap} / (1 + [H^+]_c / K_a) \quad (24)$$

En la ecuación (24) se pone de manifiesto que los valores obtenidos por Nogami y col. serán muy próximos a los reales - cuando $([H^+]_c / K_a)$ sea mucho menor que 1, pero que, para una sal de tiazolio dada, serán progresivamente menores que los reales conforme disminuya el pH_c .

Analizando con detalle el trabajo publicado, hemos encontrado una confirmación de la afirmación anterior. En efecto, la Figura 2 del trabajo, reproducida fielmente en la ilustración 53 de esta Memoria, muestra la representación de $\log k_{ap}^N$ frente a pH_c para el caso de la tiamina. Los autores aceptan que los puntos experimentales se ajustan a una recta de pendiente -1 y calculan la constante de velocidad de segundo orden, k^N , a partir de la ordenada en el origen:

$$\log k_{ap}^N = \log k^N - pH_c \quad (25)$$

Nosotros creemos, por el contrario, que los puntos deben de ajustarse a una curva como la que se señala en la ilust. 53; la forma de dicha curva es coherente con nuestra interpretación pues muestra que, aunque a pH_c altos se cumpla aproxima

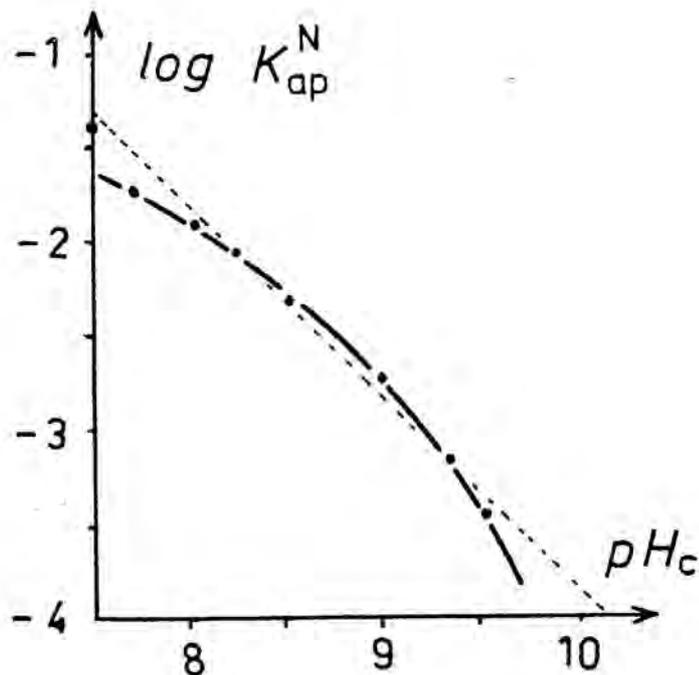


Ilustración 53 : Representación gráfica del logaritmo de la constante de pseudo-primer orden frente a pH_c , para la reacción de cierre de anillo correspondiente a la tiamina, según Nogami y col. (En trazo discontinuo, la dependencia funcional supuesta por los autores).

damente que $k_{ap}^N \simeq k_{ap}$, conforme disminuye pH_c la diferencia ($k_{ap} - k_{ap}^N$) se hace progresivamente mayor.

Los resultados publicados por Nogami y col. son, pues, -coherentes con la interpretación mecanística que hemos postulado y constituyen una prueba indirecta a favor de la misma.

Sin entrar en detalles, queremos mencionar que quizá la técnica polarográfica, usada en los otros dos trabajos que -tratan sobre la reacción de cierre de anillo, sí que permite

determinar las verdaderas constantes de velocidad de segundo orden; ello será posible si la técnica es sensible sólo a la especie tiolato (I) y no a la tiol (II). Dado que los resultados publicados parecen satisfactorios (no se señalan desviaciones de las rectas a pH_c bajo), hemos de suponer que es así.

3.1.3.3.4) Factor estructural que determina la facilidad relativa de cierre de anillo de las sales de tiazolio.

Si el mecanismo postulado en este trabajo es cierto (ver ilust. 51, pág. 474), la facilidad de cierre de anillo del tiolato proveniente de una sal de tiazolio dada vendrá expresada cuantitativamente por el valor numérico de k , la cual comprende a la constante del preequilibrio y a la constante de velocidad del paso limitante de la velocidad, según la expresión : $k = K_1 \cdot k_2 = k_2 / K_a$.

En el apartado anterior se ha visto que, debido a la imposibilidad de determinar la concentración de tiolato (I) en el punto c de las neutralizaciones "pH-stat", no se ha podido calcular la verdadera k , ni siquiera una magnitud proporcional; lo único que se puede calcular es una k^\star de 2º orden definida como $k^\star = k_{ap}^\star / [H^+]_c = k_{ap}^\star / 10^{-7}$, y que estará relacionada con la k real por la ecuación:

$$k^\star = k / (1 + 10^{-7}/2K_a) = k_2 / (K_a + 10^{-7}/2) \quad (26)$$

En la tabla 13 se han ordenado las sales de tiazolio estudiadas en este trabajo por orden decreciente del valor k^\star ,

Tabla 13 : Sales de tiazolio ordenadas según el valor del parámetro cinético k^* (disoluciones acuosas 5.0×10^{-3} M , pH = 7.00 , 20-22 °C).

Sal de tiazolio	$\frac{k^*}{10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}}$
cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (Sal A)	muy grande
ioduro de 3,4,5-trimetiltiazolio	grande
tiamina	3.21
ioduro de 3,4-dimetiltiazolio	1.16
cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio (Sal B)	1.14
cloruro de 3-(1-benciletil)-4-metiltiazolio	0.83
ioduro de 4,5-difenil-3-metiltiazolio	0.44

calculado a partir de los valores k_{ap}^* mediante división por 10^{-7} . Según la ecuación (26), las diferencias en los valores encontrados de k^* para las distintas sales de tiazolio - pueden deberse a diferencias en la k_2 (constantes de velocidad de primer orden para la formación de las pseudo-bases (III) a partir de los tioles (II)) o a diferencias en la K_a (constantes de acidez de los tioles (II)), o -más probablemente- a diferencias en las dos magnitudes. De todas formas, puede haber una magnitud que determine fundamentalmente las diferencias observadas, y el intento de identificación de esta magnitud es lo que se trata a continuación; en primer lugar se intenta identificar el factor estructural que determina las diferencias en k^* (y presumiblemente en k), para discutir a continuación la posible influencia de dicho factor - estructural en las dos magnitudes en consideración : k_2 y K_a .

Según los valores de la tabla 13, ignorando de momento el caso especial de la tiamina, se constata que la naturaleza de los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 del anillo de tiazolio influye muy poco en el valor de k para la reacción de cierre de anillo del tiolato correspondiente; en efecto, sales con estos dos sustituyentes iguales (p.ej. la Sal A y la Sal B, o la sal de 3,4,5-trimetiltiazolio y la de 3,4-dimetiltiazolio) tienen valores de k^* muy distintos. Por el contrario, la naturaleza eléctrica del sustituyente en 5 se manifiesta como el factor estructural determinante del valor k^* , pudiendo distinguirse aproximadamente tres grupos de sales :

a) Las dos primeras sales de la tabla, que tienen sustituyente alquilo en 5, muestran valores altos de k^* .

b) Las tres sales siguientes (ignorando la tiamina), sin sustituyente en 5, tienen valores próximos a $1 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

c) La última sal de la tabla, con un sustituyente fenilo en 5, presenta el valor de k^* más pequeño.

Dado que el tiol (II) es una especie no cargada y la pseudo-base (III) también lo es, resulta difícil imaginar que las diferencias en los efectos electrónicos de los sustituyentes en la posición 5 puedan influir tan marcadamente en las propiedades nucleófilas del grupo -SH como para originar diferencias tan grandes en los valores k_2 de las distintas sales, y mucho menos probable es una influencia marcada en la electrofilia del grupo carbonilo. Por el contrario, dado que los tiolatos (I) tienen una carga negativa, es comprensible una influencia notable de la naturaleza electrónica del sustituyente en 5 sobre los valores K_a , lo que se -

discute a continuación.

En los tiolatos correspondientes a las sales del grupo (a) anteriormente mencionado, la presencia de un sustituyente alquilo sobre el mismo carbono que el grupo $-S^-$ desestabilizará al tiolato (I) respecto al tiol (II) en mayor medida que la ausencia de sustituyente (clásicamente explicado por el efecto de campo electrón-dador de los grupos alquilo), lo que hace suponer un menor valor de K_a para las sales del grupo (a) respecto a las del grupo (b). Por otra parte, si el sustituyente es electrón-aceptor, como el fenilo (grupo c), la K_a del tiol (II) será mayor que en el grupo (b). Nos hubiera gustado ilustrar estas reflexiones con datos de pK_a , pero desgraciadamente no hemos encontrado en la literatura datos sobre la acidez de tioles vinílicos, presumiblemente debido a la gran facilidad de alteración de estos compuestos (ver después); en su defecto, puede resultar ilustrativa la comparación de los pK_a de tioles alquílicos y tiofenoles que se recogen en la tabla 14. La comparación de los ejemplos 1, 2 y 3 por una parte, y la de los 5 y 6 por otra, pone de manifiesto la disminución de K_a que conlleva la sustitución de un H- α a un grupo -SH por un grupo alquilo. El aumento de K_a provocado por la sustitución de un H por un fenilo en el tiol (II) no se debería a una deslocalización de carga negativa por conjugación (lo que originaría un aumento muy grande), sino al débil efecto de campo de un grupo fenilo, lo que se ilustra comparando los pK_a de los ácidos carboxílicos de los ejemplos 7 y 8 de la tabla.

En resumen, el factor determinante de la facilidad de cierre de anillo en una sal de tiazolio es la naturaleza

Tabla ¹⁴ : Datos de pK_a (en agua, a 25 °C) de algunos tioles²²¹ y ácidos carboxílicos²²², tomados de la literatura.

Ejemplo nº	Compuesto	pK_a
1	CH_3-SH	10.3
2	CH_3-CH_2-SH	10.61
3	$CH_3-CH(CH_3)-SH$	10.86
4	$\emptyset-CH_2-SH$	9.43
5	$\underline{o}-CH_3-C_6H_4-SH$	6.64
6	$\emptyset-SH$	6.50
7	CH_3-CO_2H	4.76
8	$\emptyset-CH_2-CO_2H$	4.31

electrónica del sustituyente en la posición 5; este factor estructural se manifiesta sobre todo en el valor de la K_a - del tiol (II) intermedio, magnitud que se muestra como la determinante de las diferencias en el parámetro cinético k^* y que probablemente se mostraría como determinante de las diferencias en la k de la reacción de cierre ($k = k_2/K_a$). (*)

Queda por justificar todavía un punto : la diferencia de comportamiento entre la tiamina y la Sal A, sales de tiazoo-

(*) Nótese que el efecto electrón-dador del sustituyente - en 5, que hace la K_a del tiol (II) menor que la correspondiente al tiol sin sustituyente, haría también más nucleófilo al grupo $-S^-$ de la estructura (II') (ilust. 51) y, por lo tanto, mayor la k_2 si la estructura (II') predominase sobre la (II); sin embargo, esto no es así, como se desprende de la consideración de las basicidades de los grupos $C=C-S^-$ y $N-CHO$.

lio que, a pesar de diferir sólo en la naturaleza del sustituyente en la posición 3, presentan una notable diferencia - en la reacción de cierre de anillo: en la tiamina se observa un valor de k^* notablemente menor que en la Sal A. La explicación más plausible, teniendo en cuenta los resultados del estudio estructural de la tiamina en disolución básica (ver 3.1.2.2.2), radica en la existencia de tiamina en su forma - amarilla (5). De esta manera, en ensayos paralelos la concentración del tiolato de la tiamina tipo (I) (estructura (4)) es, en todo momento, menor que la concentración de Tiolato A, lo que explica la menor velocidad de reacción. La forma amarilla, protonada en parte, se transforma en tiamina más lentamente que el tiolato (4), pero todo el producto acaba ciclándose. Con esta explicación están de acuerdo los resultados de los experimentos en disolución concentrada, como se discute en el apartado siguiente.

Para terminar, queremos mencionar que nuestros resultados y la explicación dada a los mismos son coherentes con los únicos publicados -además de los ya comentados de Nogami y col.- es decir, con los obtenidos mediante polarografía - por Asahi y Nagaoka.¹¹² En efecto, en la tabla 2 (pág. 45) se muestra que estos autores han obtenido valores similares de k de cierre de anillo para la tiamina y una tiamina modificada en la que el grupo 2-hidroxietilo se ha substituído - por metilo (lo importante es que los dos son grupos alquilo en la posición 5), y un valor de k bastante mayor que aquéllos, para el ioduro de 5-(2-hidroxietil)-3,4-dimetiltiazolio (compuesto que, a diferencia de los dos anteriores, no presenta "forma amarilla").

3.1.3.3.5) Reacción de cierre de anillo en disoluciones concentradas : precipitación eventual de los tioles.

La precipitación del tiol (II) intermedio en algunos de los ensayos en disolución concentrada, constituye una prueba adicional a favor del mecanismo postulado. Los factores que condicionarán tal precipitación serán fundamentalmente dos : la solubilidad del tiol (II) en el medio de reacción y la concentración de este producto que se alcanza en cada momento. Idealmente, si la precipitación y la redisolución fuesen procesos instantáneos , la precipitación del tiol (II) tendría lugar en cuanto se sobrepasase la concentración de saturación, y se redisolvería el precipitado a medida que disminuyese la concentración de (II) en la disolución, por transformación en (IV). Los resultados experimentales, muy alejados de tal situación ideal, se discuten a continuación.

Al neutralizar lentamente la disolución concentrada de Tiolato A, tiene lugar la ciclación completa de la sal, sin observarse la separación de Tiol A (no hay turbidez). La neutralización en las mismas condiciones del Tiolato B origina la precipitación abundante de Tiol B en forma de sólido pegajoso de aspecto amorfo, producto que se ha obtenido en un 73 % de rendimiento en un ensayo preparativo (ver 3.1.2.2.1), aunque de forma impura. Esta diferencia de comportamiento puede deberse, bien a que el Tiol A es más soluble en agua que el Tiol B, bien a que se alcanza mayor concentración de Tiol B que de Tiol A, bien a la conjunción de las dos circunstancias. En la discusión del apartado anterior se ha dicho que el Tiol A debe de ser menos ácido que el Tiol B, lo cual

significa que, a igualdad de pH y de concentración conjunta $[I] + [II]$, la concentración de Tiol A sería mayor que la de Tiol B, lo que favorecería la precipitación del primero. Dado que el hecho experimental es justamente el contrario, parece ser que el factor determinante de la precipitación es la solubilidad del tiol, magnitud que es mayor para el Tiol A (con un grupo hidroxilo) que para el Tiol B, en medio acuoso. De todas formas, la situación no será reducible a un solo factor, pues debe de influir el hecho de que el Tiol A, tautómero de una tiocetona, tiene menor tendencia a la polimerización que el Tiol B, tautómero de un tioaldehído; este fenómeno se discute al final del apartado.

A pesar de todo, si se neutraliza muy rápidamente la disolución concentrada de Tiolato A, llega a separarse algo de Tiol A, lo que se pone de manifiesto en un menor consumo de ácido y en la aparición de una gran turbidez. En el ensayo realizado (nº 16, ilust. 49), el consumo de ácido por la disolución se detiene bruscamente, lo que sugiere que la precipitación ha tenido lugar cerca del final de la neutralización, tras pasar por un periodo de sobresaturación.

El caso de la tiamina, como siempre, requiere una discusión especial. La neutralización de su disolución básica presenta dos diferencias notables respecto a la de Tiolato A : por una parte, no tienen lugar la precipitación de sólido y la disolución tiene color amarillo en todo momento; por otra, no se alcanzan techos horizontales en las gráficas, sino que el volumen consumido va aumentando muy lentamente hacia el final de la neutralización.

La explicación del comportamiento diferente de la disolución básica de tiamina se encuentra en la presencia de una proporción considerable de forma amarilla (5), proporción mayor que en los ensayos en disolución diluida, como corresponde a un pH_0 mayor ($\text{pH}_0 \simeq 12$). El hecho de que se consuma tanta menor cantidad de ácido para alcanzar el techo de las curvas (techo que va aumentando lentamente) cuanto mayor es la velocidad de adición, se comprende considerando que cuanto más rápida es la adición, más cantidad de forma amarilla que dará sin ciclar al alcanzarse el punto c , bien como (5), bien como su tiol producto de neutralización (5'), lo cual se pretende esclarecer en la ilustración 54 (pág. 173).

Se sabe que (5) y la tiamina están en equilibrio rápido a pH muy básicos (ver pág. 39); independientemente de cual sea la velocidad de transformación de (5) en tiamina a pH 7, será mucho más rápida que la transformación del tiol (5'), dada la mayor nucleofilia de $-\text{S}^-$ respecto $-\text{SH}$. Así, para una misma proporción (forma amarilla 5)/(forma tiolato 4) inicial (proporción mucho mayor en disolución concentrada que en disolución diluida), cuanto más rápida sea la adición de ácido, menos tiempo se le deja a (5) para que se transforme en tiamina, es decir, más cantidad de (5') habrá en el punto c . Dado que el consumo de ácido al final de la neutralización es muy lento, debe concluirse que la transformación de la forma amarilla protonada (5') en tiamina será muy lenta.

Existe otro factor a considerar en la formación de tiamina a partir de las formas amarillas (5) y (5'), el cual contribuirá también a un menor consumo de ácido. En efecto, independientemente de la mayor o menor protonación de los

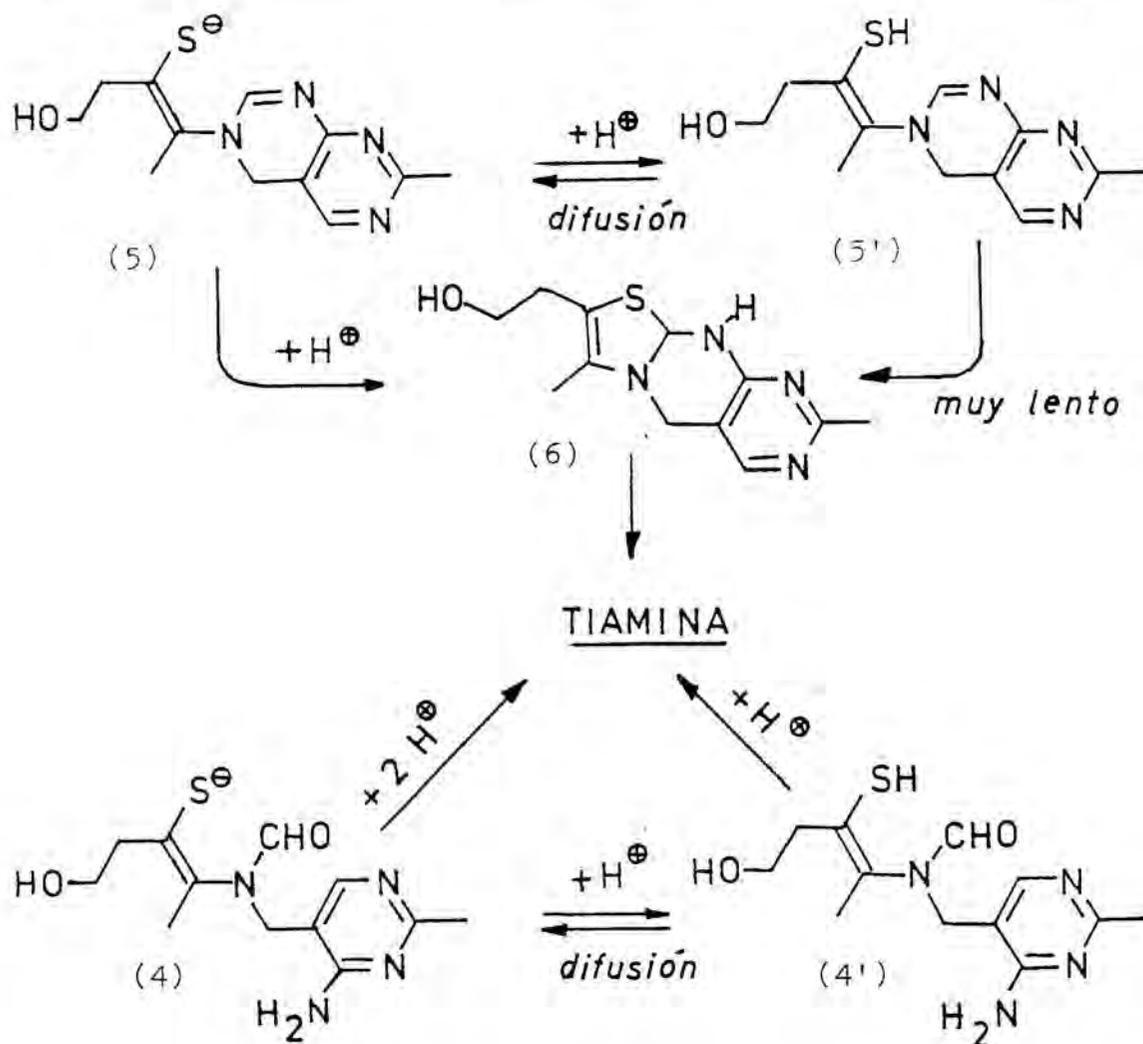


Ilustración 54 : Equilibrios ácido base y reacciones de cierre de anillo en la neutralización rápida de una disolución acuosa básica de tiamina.

grupos $-S^{-}$ (mayor o menor proporción de (4') y (5') respecto (4) y (5)), en el punto c habrá una pequeña parte de los anillos de pirimidina que estarán protonados, fundamentalmente en el N-1, lo que habrá significado un consumo extra de ácido. No obstante, dicha protonación de anillo será menos

importante -prácticamente inexistente- en las formas amarillas (5) y (5') que en las formas abiertas normales (4) y (4'), lo que significa un consumo de ácido en el punto \underline{c} menor que en ausencia de formas amarillas.

La justificación de la menor protonación en los anillos de pirimidina de las formas amarillas que en los de las formas abiertas es sencilla si se consideran los pK_a de los N-1 de ambas formas: El N-1 del anillo de 4-amino-2-metilpirimidina de la tiamina y sus formas abiertas (4) y (4') es mucho más básico ($pK_a = 4.76$ en la tiamina) que los N de la propia pirimidina ($pK_a = 1.3$), debido a la presencia en posición para del grupo amino, fuertemente electrón-dador por resonancia.²⁰⁵ Pero en las formas amarillas (5) y (5') no existe dicho grupo amino, sino un grupo enamino, electrón-aceptor, por lo que los N de dichas formas amarillas serán menos básicos incluso que los de la propia pirimidina.

En los ensayos en disolución diluída, en los cuales la proporción de tiamina en forma amarilla (5 y 5') en el punto \underline{c} es pequeña, la cantidad de ácido no consumida por ausencia de hidrólisis básica del anillo de pirimidina será muy pequeña; si no fuera así, no sería aceptable una de las aproximaciones que se han hecho en el cálculo de k^* , a saber, la aproximación de considerar que en el punto \underline{c} se ha consumido -para contrarrestar la hidrólisis básica de los anillos de pirimidina- la misma cantidad de ácido que se consume -para dicho fin- al finalizar la neutralización (ver pág. 147).

La presencia de una cantidad importante de forma amarilla (5 y 5') en la neutralización en disoluciones concentradas, viene apoyada también por el resultado de un experimen-

to en el que se registraron los espectros de $^1\text{H-RMN}$, a distintos tiempos, de una disolución básica concentrada de tiamina tras la adición de ácido clorhídrico en exceso (ver 3.1.2.2.3.f) : en el espectro al cabo de 12 horas se detecta una cantidad importante de forma amarilla (5' probablemente) cuando ya ha desaparecido la mayor parte de forma abierta normal para transformarse en tiamina. El que no precipiten las formas tiol (4') y (5') se comprende por la presencia en este caso de más grupos polares que en el de los Tioles A y B, lo que significará una mayor solubilidad en agua.

Para concluir la discusión, se intenta justificar el comportamiento observado en estado sólido de los tiolatos y tioles obtenidos en el trabajo, comportamiento generalizable a todos los productos de apertura de anillo de las sales de tiazolio.

A lo largo de toda la discusión, se ha ignorado la posibilidad de tautomería tienol-tiocetona y tienol-tioaldehído, debido a que en disolución los productos de apertura de anillo están fundamentalmente en forma de tienoles (o tioles vinílicos). Pero en la preparación del Tiol B (ver 3.1.2.2.1) se ha obtenido este producto de forma impura, como un sólido pegajoso y aparentemente amorfo; las mismas características tiene el supuesto Tiol A (ver 3.1.3.2.2.1). Por otra parte, los tiolatos sódicos aislados en estado sólido (con metanol de cristalización), son sólidos inestables al aire y la humedad.

El comportamiento observado para los tioles y tiolatos sódicos arriba mencionados es típico de este tipo de compues

tos, como se desprende de la abundante bibliografía que hay sobre ellos, la cual no hemos considerado pertinente incluir en la presente Memoria. Tan sólo mencionaremos un par de características generales.

Las sales de tiazolio sin sustituyente en 5 dan lugar a tioles vinílicos del tipo $\text{C}=\text{CH}-\text{SH}$, tautómeros de tialdehídos $\text{CH}=\text{CH}=\text{S}$. En mayor o menor extensión, y más fácilmente - en presencia de trazas de ácido o base, los tioles se transformarán en tialdehídos, compuestos éstos que tienen una facilidad muy grande para polimerizarse. Así pues, no es de extrañar la dificultad en preparar el Tiol B en estado puro, y se comprende que las impurezas sean de peso molecular superior.

Las sales de tiazolio con sustituyente en la posición 5 dan lugar a tioles vinílicos en equilibrio tautomérico con - tiocetonas, las cuales polimerizan fácilmente (no tanto como los tialdehídos), reaccionan con agua para dar cetonas, reaccionan con alcoholes para dar acetales, y presentan una - fuerte coloración (roja, violeta, beige, amarilla, etc). Esta última propiedad podría explicar la aparición fugaz de color amarillo al tratar algunas sales de tiazolio con bases, y también la fantasía de colores que se observa a veces en - las reacciones con sales de tiazolio como precatalizadores; no obstante, son posibles otras explicaciones al color observado, tales como la presencia de trazas de radicales libres (ver 3.7).

Tanto los tioles y los tiolatos, como los tialdehídos y tiocetonas, tienen una facilidad muy grande para la autooxidación, lo que les hace muy sensibles al aire. La inestabilidad

dad de los Tiolatos A y B a la humedad se explica por su higroscopía y su fuerte hidrólisis básica, la cual conlleva la formación superficial de algo de tiol. No obstante, los productos de apertura de anillo de las sales de tiazolio son térmicamente estables y pueden almacenarse durante mucho tiempo en condiciones escrupulosamente secas y sin oxígeno, como se ha reseñado en la literatura. ²⁰²

3.1.3.4) CONCLUSIONES

El estudio de la neutralización "pH-stat" a $\text{pH}_c = 7.00$ de las disoluciones acuosas diluídas resultantes de tratar la tiamina y otras seis sales de tiazolio con una cantidad ligeramente superior a la doble molar de hidróxido sódico, pone de manifiesto que tiene lugar la regeneración completa de las sales, aunque con velocidades muy distintas. El intento de cálculo de la constante de velocidad de 2º orden de la reacción de cierre de anillo muestra que la técnica "pH-stat" no es adecuada por sí sola para estudiar la cinética de esta reacción; tan sólo se puede calcular un parámetro cinético k^* , que representa semicuantitativamente la facilidad de cierre de anillo en las sales estudiadas, y cuyos valores se recogen en la tabla 13 (pág. 165). Se ha postulado un mecanismo de cierre de anillo (ver esquema en ilustración 51), cuya originalidad radica en la introducción de los tioles vínicos como intermedios que se acumulan en proporción importante, lo que permite, por una parte, explicar ciertas irregularidades encontradas en la literatura, y, por otra, dar por primera vez una justificación estructural a la facilidad relativa de cierre de anillo de las sales de tiazolio. Res--

pecto a esto último, el factor estructural que aparece como determinante de la facilidad relativa de cierre de anillo es la naturaleza electrónica del sustituyente en la posición 5 de la sal, y su influencia parece manifestarse en la constante de velocidad de la reacción de cierre a través de la constante de acidez del tiol intermedio.

La neutralización "pH-stat" de disoluciones acuosas concentradas y básicas de tiamina y otras sales de tiazolio, muestra en algunos casos la precipitación parcial de los tioles intermedios, apoyando así al mecanismo postulado. Las diferencias de comportamiento entre la tiamina y el cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio, tanto en disolución diluída como concentrada, se justifican en base a la probada existencia de tiamina en su forma amarilla.

Aunque la exposición es lineal por condicionamientos de redacción, la mejor prueba a favor del mecanismo postulado y las hipótesis realizadas, es la gran coherencia de todos los resultados obtenidos, entre sí y con los reseñados en la literatura.

3.2) PREPARACION Y ANALISIS DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIME- ===== RICAS =====

3.2.1) INTRODUCCION

Según se ha expuesto en la Introducción de la Tesis (ver planteamiento del tema en pág. 13), el objetivo primero del presente trabajo es la preparación de sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble, tema del que no hay antecedentes en la literatura.

Existen dos métodos generales de preparación de sales de tiazolio no sustituidas en la posición 2, ²²³ a saber: a) la obtención de la sal en la formación del núcleo de tiazol, mediante reacción de una α -halocetona con tioformamida adecuadamente monosustituída, y b) la cuaternización de un tiazol, convenientemente sustituido, con un haluro de alquilo, reacción típica de formación de sales de heterociclos nitrogenados; ambos procedimientos se esquematizan en la ilustración 55.

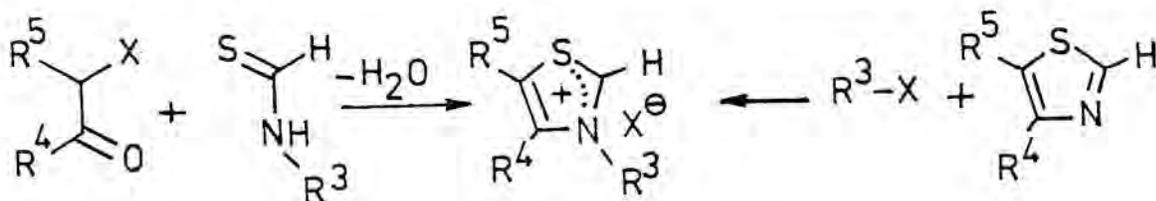


Ilustración 55 : Métodos generales de preparación de sales de tiazolio no sustituidas en la posición 2.

El primer método es el de elección cuando se quiere preparar una sal de tiazolio con un grupo R^3 quiral, ²²⁴ pero suele elegirse el segundo método para sales ópticamente inactivas, y con mayor razón si el tiazol de partida es comercial, como sucede con uno de los empleados en este trabajo.

Independientemente del método elegido para preparar la sal de tiazolio, si nuestro objetivo es obtener una sal anclada covalentemente a un soporte polimérico insoluble, se puede realizar dicho anclaje únicamente a través de las posiciones 3,4 y 5 del núcleo de tiazol, presumiblemente con resultados similares en cuanto a la posible actividad catalítica. Ahora bien, tanto la preparación de un polímero con el anillo de tiazol, como la formación directa sobre el polímero de la sal de tiazolio por el primero de los métodos mencionados, aparecen como procedimientos muy complicados, dado que en dichas reacciones son de esperar muchos subproductos. Por ello hemos optado por el método aparentemente más sencillo : la cuaternización de tiazoles con haluros de alquilo poliméricos. Como haluro de alquilo polimérico se ha elegido el más popular de todos , el Polímero de Merrifield , que tiene las ventajas de ser comercial y estar ampliamente estudiado.

Presumiblemente, cuanto mayor sea la accesibilidad del centro catalítico (en nuestro caso la posición 2 del anillo de tiazolio), mayor será la actividad del polímero, por lo que interesaría un polímero lo menos reticulado posible; pero, por otra parte, cuanto menos reticulado esté el polímero, menos insoluble será y mayor degradación mecánica sufrirá, factores que representarían serios inconvenientes para la re

utilización del mismo. Como solución de compromiso, hemos elegido un Polímero de Merrifield de reticulado medio (2% de DVB), bastante estandarizado en química de reactivos poliméricos.

Como en las reacciones que ensayaremos no se formarán largas cadenas sobre el polímero, en principio es de esperar que un elevado grado de funcionalización será recomendable ; por ello, hemos elegido un polímero comercial de funcionalización relativamente alta (3.5 mmol Cl/g), la cual significa clorometilación en un 40-44 % de los núcleos de benceno.

Los tiazoles elegidos para preparar las sales de tiazolio poliméricas han sido dos : el 5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol por ser comercial, y el 4-metiltiazol por tener una preparación relativamente sencilla.

Finalmente, los únicos métodos analíticos aplicables a polímeros insolubles a los que hemos tenido acceso han sido dos : el análisis elemental (A.E.) como método cuantitativo, y la espectroscopía de infrarrojo (I.R.) como método cualitativo.

3.2.2) RESULTADOS

3.2.2.1) EXPERIMENTOS DE CONTROL : DEGRADACION MECANICA Y MODIFICACION POR ACCION DE LOS DISOLVENTES

Como disolventes en la preparación de las sales de tiazolio poliméricas se han usado dos : DMF y dioxano. Para poder interpretar correctamente los datos analíticos de las sales

de tiazolio poliméricas es fundamental conocer las modificaciones que puede sufrir el propio soporte polimérico por acción de los disolventes empleados ; con este fin, se han realizado dos experimentos de control con el Polímero de Merrifield y los dos disolventes mencionados, con los resultados que se exponen a continuación.

3.2.2.1.1) MODIFICACION EN DIOXANO

El tratamiento a reflujo durante dos días del Polímero - de Merrifield con dioxano (ver 4.2.1.1) no conlleva modificaciones apreciables en el espectro IR, pero sí en la composición elemental, disminuyendo el contenido en cloro desde 3.52 a 3.09 mmol/g . Al comparar las razones molares (*) en el polímero recuperado ($H/C = 1.03$, $Cl/C = 0.046$, $O/C = 0.018$) - con las correspondientes en el Polímero de Merrifield de partida ($H/C = 1.05$, $Cl/C = 0.052$, $O/C \simeq 0$), se constatan disminuciones en las cantidades relativas de H y de Cl, y un aumento en la de oxígeno.

Tanto el dioxano como los disolventes usados en el lavado estándar (benceno, éter etílico y etanol, ver Apéndice 2), tienen razones molares H/C mayores o iguales a 1 ; por lo tanto, la oclusión de disolventes, que justifica el elevado

(*) Las razones molares (cocientes entre los contenidos de los elementos en mmol/g) se expresan arbitrariamente con dos o tres cifras significativas, sin que ello exprese nada en cuanto a la precisión de las mismas. Las comparaciones son sólo semicuantitativas. Una discusión sobre la significación estadística de las cantidades de elemento y de las razones molares, se hace más adelante (ver 3.2.3.2).

valor de O/C, no puede explicar la disminución en el valor H/C. Esta disminución y la disminución en Cl/C se atribuyen a la presencia de deshidrocloración, probablemente con aumento de la reticulación mediante formación de puentes del tipo $\text{P}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{P}$, reacción que se da en pequeña extensión al clorometilar el copolímero poliestireno-DVB para obtener el Polímero de Merrifield.

3.2.2.1.2) MODIFICACION EN DIMETILFORMAMIDA

La calefacción (100 °C, 24 h) con agitación mecánica suave del Polímero de Merrifield en DMF (ver 4.2.1.2), conlleva ciertas modificaciones en el polímero, que se ponen de manifiesto tanto en el espectro IR (ilustraciones 56 y 57, pág.

473) como en el A.E. (reducción del contenido en Cl a 2.95 mmol/g); también se observa un 2.5 % de pérdida de peso. A continuación se da una interpretación cualitativa de los resultados obtenidos.

La aparición en es espectro IR del polímero recuperado de una absorción relativamente estrecha a 1728 cm^{-1} , que no puede asignarse a la banda "amida I" de DMF ocluída, se atribuye a la existencia de grupos formiato, lo que está de acuerdo con la aparición de una absorción en la zona $1200-1150 \text{ cm}^{-1}$. Esta asignación se ha hecho de acuerdo con los datos de la literatura,²²⁵ según los cuales los formiatos de alquilo presentan una banda $\nu(\text{C}=\text{O})$ a $1724-1722 \text{ cm}^{-1}$ (algo más baja que la correspondiente a los demás esteres alifáticos) y dos bandas $\nu(\text{C}-\text{O})$ a $1200-1180$ (intensa) y a $1161-1151 \text{ cm}^{-1}$ (poco intensa). El espectro IR del polímero recuperado también muestra una pérdida de resolución en la zona

3150-2850 cm^{-1} , lo que es coherente con la aparición de nuevas vibraciones ν (C-H), entre las que se encontrará la correspondiente al grupo formiato (a 2935 cm^{-1} en el formiato de metilo).

Al comparar las razones molares en el polímero recuperado ($\text{H/Cl} = 1.04$, $\text{N/C} = 0.0040$, $\text{Cl/C} = 0.044$, $\text{O/C} = 0.016$) - con las correspondientes al Polímero de Merrifield (ver apartado anterior), se constata una disminución en la cantidad de Cl y la aparición de cantidades considerables de N y, sobre todo, de O.

Dado que no se observa absorción carbonílica de DMF en el espectro IR, la cantidad de N en el polímero recuperado, la cuarta parte que la de O, no puede atribuirse a la existencia de disolvente ocluido. Como tampoco se observan absorciones de ν (N-H), suponemos que la mayor parte del N estará en forma de grupo dimetilamino, lo que es coherente con la pérdida de resolución de la zona de ν (C-H) del espectro. La aparición de una cantidad considerable de oxígeno es coherente con la existencia de grupos formiato, pero parte del O puede provenir también de los disolventes de lavado. La disminución de Cl/C en este ensayo de modificación es mayor que en el correspondiente al dioxano. (*)

La interpretación más plausible de los datos anteriores

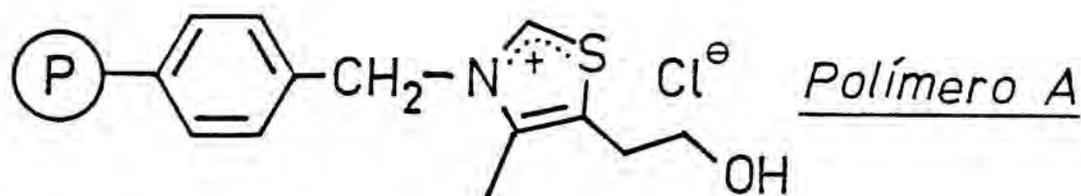
(*) Los valores Cl/C no son comparables directamente pues en el presente ensayo hay aumento en la cantidad de C del polímero por introducción de NMe_2 y O-CHO ; pero una estimación de la corrección máxima esperable, no cambia la situación: $(\text{Cl/C})_{\text{corr.}} = 0.0447$ (Ver discusión en 3.2.3.2).

consiste en aceptar la existencia de cierta sustitución de Cl por dimetilamina y formiato, productos éstos que provendrán de la hidrólisis de la DMF con las trazas de agua que seguramente contenía. Independientemente de estas dos reacciones, habrá tenido lugar algo de deshidrocloración y algo de oclusión de disolventes, por analogía con los resultados en dioxano.

De las posibles modificaciones del polímero antes mencionadas, tan sólo la deshidrocloración significa pérdida de peso del polímero original. La sustitución de Cl por NMe_2 y la sustitución de Cl por O-CHO, significan aumentos de peso de 8.5 y 9.5 mg/mmol Cl sustituido, respectivamente. Ni siquiera en el caso más favorable, irreal seguramente, de que sólo hubiese tenido lugar pérdida de cloruro de hidrógeno, la disminución observada en la cantidad de cloro - que significaría una pérdida de peso del 2.0 %- sería incapaz de explicar la pérdida de peso observada en el polímero recuperado (2.5 %). Lo anterior indica que hay una cierta pérdida de peso debida a la degradación mecánica, es decir, a la rotura de las bolitas ("beads" en inglés) del polímero con formación de polvo que pasa a través de los filtros.

3.2.2.2) PREPARACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

Por tratamiento de una suspensión de Polímero de Merri-field con exceso de 5-(2-hidroxietil)-4-metilthiazol y de 4-metilthiazol, se han obtenido respectivamente las dos siguientes sales de thiazolio poliméricas, con distintos grados de funcionalización (ver 4.2.2) :

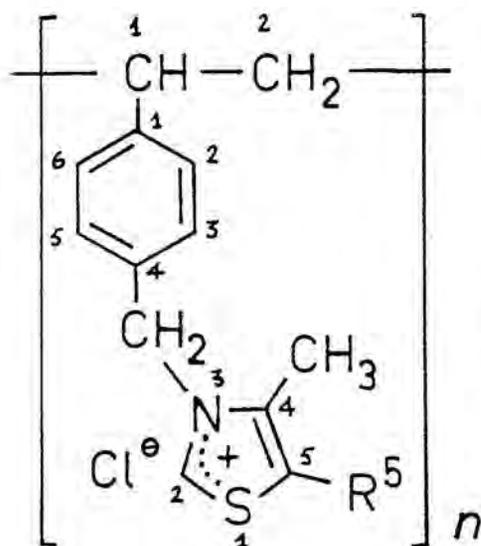


La nomenclatura de estas dos sustancias es necesaria-- mente ambigua, pues depende de qué factor estructural se de-- sea resaltar. Así, si se considera al soporte polimérico co-- mo un sustituyente más en el núcleo de tiazolio, se les pue-- de llamar:

Polímero A : Cloruro de 5-(2-hidroxietil)-4-metil-3-po-- liestirilmetil-tiazolio ; Polímero B : Cloruro de 4-metil-3-- -poliestirilmetil-tiazolio, nombres con los que hemos publica-- do su preparación. ¹⁶⁹

Si se quiere indicar las características del soporte po-- limérico, convendrá llamarlos como productos de cuaterniza-- ción de un determinado polímero (o resina) de Merrifield, in-- dicando el grado de sustitución y la reticulación.

Probablemente, la nomenclatura más recomendable sea la sistemática, ²²⁶ la cual toma como base la agrupación es-- tructural más sencilla que se repite en el polímero, y que -- sigue la dirección que va desde los sustituyentes más exter-- nos hacia los puntos de unión de dicha unidad básica con su vecina. Desgraciadamente, esta nomenclatura ignora detalles como la presencia de reticulación por copolimerización, y la



Polímero A : $R^5 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

poli (cloruro de 1- { 4- [5-(2-hidroxi-etil)-
-4-metil-3-tiazoliumetil] fenil } eteno)

Polímero B : $R^5 = \text{H}$

poli { cloruro de 1- [4-(4-metil-3-tiazolium-
metil) fenil] eteno }

Ilustración 58 : Nomenclatura sistemática de los Polímeros A y B "idealizados", con indicación de la numeración correspondiente a los localizadores. El prefijo poli indica la repetición sucesiva de todo lo englobado dentro del corchete.

funcionalización parcial, obligando a considerar siempre polímeros idealizados. La aplicación de esta nomenclatura a los Polímeros A y B se muestra en la ilustración 58. (*) En la presente Memoria se utiliza la notación Polímero A y Polí

(*) Según las reglas de nomenclatura de la IUPAC en su versión inglesa (ref.227), cuando el nombre de un catión se quiere usar como prefijo ha de cambiarse la terminación "-ium" por "-io". Ahora bien, en castellano es habitual usar la terminación "-io" como equivalente al inglés "-ium" y, que sepamos, no hay una terminación diferente que corresponda al inglés "-io". Por lo tanto, a pesar de que se presta a confusión, utilizamos la terminación "-io" en los dos casos: para el ion tiazolio como compuesto padre (nombrado como sufijo), y para el ion tiazolio como sustituyente (nombrado como prefijo). Una vez más se pone de manifiesto la necesidad de una versión castellana autorizada y completa de la reglas de nomenclatura.

mero B con un subíndice numérico que indica qué material en concreto, de los once preparados, se está considerando.

En la tabla 15 (pág. 472) se resumen las condiciones de reacción de las distintas preparaciones de Polímeros A y B, así como los datos analíticos de los mismos. La preparación de dichos polímeros se ha seguido cualitativamente mediante espectroscopía de IR, de la manera que se indica más adelante (ver 3.2.3.3). En la tabla no se muestran los polímeros obtenidos en condiciones más suaves que presentaban grados de funcionalización muy pequeños.

En cuanto a los espectros IR de los polímeros obtenidos, en la tabla 15 se señala que todos los preparados en DMF presentan ligeras absorciones en la zona $1730-1650\text{ cm}^{-1}$. Las absorciones cerca de 1730 cm^{-1} se atribuyen, en virtud de los resultados del ensayo de control en DMF (ver 3.2.2.1.2), a la presencia de una cierta sustitución de cloro por formiato. Las absorciones entre 1700 y 1650 cm^{-1} podrían provenir de DMF ocluida pues, aunque en el experimento de control no se detecta oclusión importante de este disolvente, hay que considerar que la sal de tiazolio polimérica es mucho más "salina" que el polímero utilizado en el control (Polímero de Merrifield), lo que podría dar lugar a una oclusión de DMF más importante. Sin embargo, de acuerdo con los resultados del estudio sobre la modificación de las sales de tiazolio poliméricas que se expone más adelante (ver 3.4), parece mucho más plausible que la absorción centrada a 1680 cm^{-1} en el Polímero A obtenido en DMF (claramente visible en el IR del Polímero A₂), se deba a grupos formamido resultantes de una cierta apertura de anillo. En los Polímeros preparados -

en dioxano no se observan absorciones en la zona 1730-1650 cm^{-1} , lo que indica la ausencia de anillos de tiazolio abiertos, en cantidad importante.

En la tabla se observa que, con la excepción del Polímero A_2 , los contenidos molares de N y S son similares, dentro de la precisión del A.E. (ver discusión en 3.2.3.2), por lo que se ha considerado al promedio de las cantidades de N y S como la mejor medida disponible de la cantidad de sal de tiazolio en el polímero. El exceso de N sobre S, bien patente en el Polímero A_2 , puede explicarse por la existencia de cierta sustitución de Cl por NMe_2 , pero el exceso de S sobre N, que se da por ejemplo en los Polímeros A_5 y A_9 , lo atribuimos al propio error experimental del método analítico.

Aceptando el promedio de las cantidades de N y S (Media N,S) como medida más probable de la cantidad de sal de tiazolio, un exceso de Cl sobre la media N,S indica la existencia de grupos clorometilo sin cuaternizar. En estos casos, se ha calculado el porcentaje de grado de sustitución (cant. de CH_2Cl no sustituido / Cant. CH_2Cl sustituido) de la siguiente manera : $\text{grado de sustitución (\%)} = 100 \times \text{Media N,S} / \text{Cant. Cl}$; y se ha tomado como funcionalización (cant. de sal de tiazolio por unidad de masa del polímero, medida en $\text{mmol sal tiazolio/g}$) a la cantidad Media N,S . En los restantes casos, en los cuales el contenido en Cl es inferior a la Media N,S, se ha supuesto sustitución total (100 %) y se ha tomado como funcionalización el contenido en Cl ; se supone que ha tenido lugar algo de apertura de anillo de tiazolio, lo que habrá significado una pequeña pérdida de Cl sin modificación en las cantidades de N y S . (El caso más

claro es el del Polímero A₂, ya comentado). Los grados de --
substitución y las funcionalizaciones de las once sales de --
tiazolio poliméricas preparadas se muestran en la tabla 15.

3.2.3) DISCUSION

3.2.3.1) CONSIDERACIONES SOBRE LA PREPARACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

Elegido el método de cuaternización con Polímero de Merrifield para preparar las sales de tiazolio poliméricas, tan sólo faltaba elegir el disolvente y las condiciones de reacción. En cuanto a estas últimas, era de esperar que, en ausencia de reacciones secundarias, todo aumento de la concentración de reactivos, de la temperatura o del tiempo de reac
ción redundaría en un aumento de funcionalización del polímero resultante; bastaba con pasar paulatinamente de condiciones suaves a más enérgicas para conseguir un resultado --
aceptable. Pero la elección del disolvente ha requerido un --
análisis más detallado, que se expone a continuación.

En primer lugar hemos buscado información sobre la reac
ción de cuaternización de los tiazoles, en fuentes secunda---
rias de documentación y, por lo tanto, sin pretensiones de --
exhaustividad. En la cuaternización del tiazol influye marcaca
damente el tamaño del radical alquilo del haluro utilizado ,
descendiendo la constante de velocidad (de 2º orden) en la
forma metilo > etilo > i-propilo , en igualdad de todas --
las demás condiciones. ²²⁸ Se ha estudiado la cinética de --
la cuaternización con ioduro de metilo (en acetonitrilo, ace

tona, nitrobenzeno y mezclas acetonitrilo- CCl_4) de 2-alquil y 4-alquiltiazoles, encontrando correlaciones lineales entre $\log k$ y los parámetros estéricos de Taft (E_s), con mayor pendiente para los sustituyentes en 4 que para los sustituyentes en 2, en todos los disolventes.²²⁹ En nitrobenzeno el tiazol y el 4-metiltiazol se cuaternizan con cinética de 2º orden y constantes de velocidad de 9.4 y $9.8 \times 10^{-6} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 25°C ; cuando aumenta el volumen del sustituyente en 4 la velocidad disminuye muy rápidamente. Desgraciadamente no disponemos de los datos de k en otros disolventes distintos al nitrobenzeno, pues, que sepamos, sólo se hallan publicados en forma de Tesis Doctoral.²³⁰ No hemos encontrado, pues, datos de variación de constante de velocidad de cuaternización con el cambio de disolvente, para tiazoles. De todas formas, todas estas reacciones pertenecen al tipo general de cuaternización de aminas terciarias con haluros de alquilo (Reacción de Menschutkin), reacción de segundo orden cuya variación de velocidad con el disolvente se ha estudiado bastante.

En la cuaternización de tiazoles, y en general en toda reacción tipo Menschutkin, es de esperar que aumente la velocidad con un aumento en la polaridad del disolvente, pues el estado de transición tendrá un carácter más dipolar que el sistema de reactivos. Sin embargo, la constante dieléctrica ϵ , parámetro que se considera frecuentemente como medida de la polaridad de un disolvente, se muestra como un parámetro nada adecuado para expresar el cambio de velocidad de este tipo de reacciones, lo que se ha justificado diciendo que, además de la polaridad (expresada como $(\epsilon - 1)/(2\epsilon + 2)$), influye mucho la polarizabilidad del disolvente (expresada

en función del índice de refracción). Un parámetro más adecuado para representar la polaridad de un disolvente en la reacción de Menschutkin sería el parámetro solvatocrómico E_T de las betaínas de N-fenolpiridinio, pues se comprueba que, para disolventes no hidroxílicos, existe una relación directa, ligeramente curvada, entre los $\log k$ en la cuaternización de la tripropilamina con ioduro de metilo, y los parámetros E_T . Los disolventes hidroxílicos (etanol y metanol), debido a la formación de puentes de hidrógeno, dan valores de k mucho menores que los que serían de esperar por su polaridad y polarizabilidad, por lo que los hemos considerado inadecuados para la preparación de las sales de tiazolio poliméricas.

Para las reacciones tipo Menschutkin se ha propuesto un parámetro "ad hoc" para representar la influencia de la polaridad del disolvente en la constante de reacción, parámetro que es el logaritmo de la constante de velocidad de la cuaternización de tripropilamina con ioduro de metilo.²³¹⁻²³³ En la tabla 16 (pág. 193) se muestran las constantes de velocidad para la reacción anterior en tres disolventes distintos. Por otra parte, se ha comprobado que los efectos de disolvente de varias reacciones de Menschutkin (incluida entre ellas la cuaternización de piridina con bromuro de bencilo, muy similar a la que aquí se trata) correlacionan muy bien con los efectos de disolvente en la cuaternización de trietilamina con ioduro de etilo,²³⁴ reacción para la cual se muestran cuatro valores de k en la tabla 16. Los dos conjuntos de valores de k de la tabla constituyen los mejores parámetros que hemos encontrado, para expresar la influencia que la polaridad de un disolvente dado tendrá en la cuaterniza--

Tabla 16 : Constantes de velocidad para dos reacciones de Menschutkin típicas, en cuatro disolventes distintos. Parámetros de disolvente E_T .

Disolvente	k_{20}° $\text{MeNPr}_3 \text{ I}^- / 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	k_{25}° $\text{NEt}_4^+ \text{ I}^- / 10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$	$E_T^{(a)}$
dioxano	61.6	1.18	36.0
acetonitrilo	783	21.6	46.0
DMF	1000	22.7	43.8
DMSO	---	87.3	45.0

(a) Ref. 240. Para los demás valores, ver texto.

ción de un tiazol con un haluro de alquilo.

En la selección del disolvente para la preparación de las sales de tiazolio poliméricas, eliminamos primero los disolventes poco polares (hidrocarburos, CCl_4, \dots) y los disolventes protogénicos (agua, alcoholes) porque sus constantes de velocidad eran muy pequeñas. Eliminamos también a los disolventes clorados ($\text{CHCl}_3, \text{CH}_2\text{Cl}_2, \dots$) por su bajo punto de ebullición y porque pensamos que la posible oclusión de disolvente interferiría en el A.E. de Cl. De entre los disolventes polares no hidroxílicos, el DMSO, que según los datos de la tabla 16 es el que daría mayor velocidad de cuaternización, se ha rechazado al saber que dicho disolvente oxida las sales de tiazolio (ver ilustr. 10, pág. 502). De entre el acetonitrilo y la DMF nos hemos inclinado por esta última, más por la ventaja de tener un punto de ebullición alto -lo que permite realizar las reacciones a presión atmosférica- que por su polaridad ligeramente superior (ver tabla 16).

Además de la DMF, hemos querido utilizar otro disolvente no hidroxílico para preparar las sales de tiazolio poliméricas, y, considerando los factores de inercia química, punto de ebullición y disponibilidad, hemos elegido al dioxano. A priori, aunque este disolvente tiene frente a la DMF la desventaja de una menor polaridad (ver tabla 16), posee, sin embargo, la ventaja de una mayor capacidad de hinchamiento del polímero de Merrifield, factor éste que influirá también en la bondad de un disolvente para la preparación de sales de tiazolio poliméricas. La capacidad de hinchamiento del Polímero de Merrifield se ha cuantificado en la literatura, dando un valor 2.5 para el dioxano y un valor 2.0 para la DMF.

235

A continuación se discuten los resultados obtenidos en los dos disolventes empleados : dioxano y DMF.

El análisis de los resultados obtenidos muestra que la reacción transcurre más rápidamente en DMF que en dioxano, - como era previsible (comparar, p.ej., las preparaciones de - los polímeros B_1 y B_2); no obstante, en dioxano pueden prepararse polímeros con una funcionalización igual o incluso mayor que la de los preparados en DMF, si se da tiempo suficiente (El polímero A_9 , preparado en dioxano, tiene la mayor funcionalización de todos los de la tabla 15).

En los ensayos en blanco se pone de manifiesto que en DMF tiene lugar una modificación del polímero adicional a la deshidrocloración y oclusión de disolvente observadas en dioxano y esperables en cualquier disolvente. Dicha modificación se atribuye a la substitución nucleófila de cloruro por formiato y dimetilamina, fenómeno comprensible dado que, si

no se toman precauciones especiales, la DMF siempre se hidroliza algo debido al agua absorbida y, por lo tanto, contiene algo de dimetilamina (que le da el olor típico) y de ácido fórmico. La cantidad de dimetilamina resultante de la hidrólisis puede verse aumentada por la procedente de la descomposición térmica, reacción observada a temperaturas cercanas al punto de ebullición, favorecida por la presencia de bases, y en la que se forma también monóxido de carbono. La descomposición fotoquímica del disolvente, también observada, proporciona igualmente dimetilamina.²³⁶ En las condiciones de reacción empleadas no se ha considerado viable una reacción del monóxido de carbono con el Polímero de Merrifield. En la preparación de sal de tiazolio polimérica en DMF parece existir una ligera reacción de apertura de anillo de tiazolio, atribuible más a la acción de la dimetilamina formada que a la pequeña basicidad del disolvente ($pK_a = -0.01$, en agua a 20 °C). Aunque la apertura de anillo puede llegar a ser importante (caso del polímero A₂), generalmente no lo es apenas.

En resumen, los inconvenientes que conlleva el uso de DMF como disolvente (pequeña modificación del Polímero de Merrifield y pequeña apertura de anillo de tiazolio) pueden verse ampliamente compensados por el empleo de un menor exceso de tiazol y un menor tiempo de reacción. Así pues, los procedimientos recomendados, de entre los ensayados, son los A₁ y B₁.

Basándonos en la discusión anterior, pensamos que probablemente el disolvente ideal para la reacción de preparación de sales de tiazolio Poliméricas, de entre los disolventes

habitualmente accesibles, sea el acetonitrilo, pues a una capacidad de hinchamiento y polaridad similares a las de la DMF, une una mayor inercia, una menor basicidad y una mayor facilidad de purificación. El único inconveniente del uso de acetonitrilo estaría en su menor punto de ebullición, lo que conllevaría la necesidad de trabajar a presión; pero, como demuestra la preparación del polímero A₈, el trabajo en tubo cerrado y con poco disolvente no es ningún problema, e incluso puede representar un considerable ahorro de tiazol.

Como era prioritario el estudio de la actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas a la optimización de la preparación de las mismas, se ha dejado para un momento más oportuno el estudio del acetonitrilo como disolvente.

3.2.3.2) EL ANALISIS ELEMENTAL COMO METODO ANALITICO CUANTITATIVO EN QUIMICA DE REACTIVOS POLIMERICOS. ANALISIS DE LA SIGNIFICACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS PROPIOS.

Ya se ha mencionado en la Introducción (ver pág. 18) que las técnicas analíticas aplicables a química de reactivos poliméricos, lo son solamente con grandes limitaciones. En concreto, como se ha señalado en la literatura,³⁰ el análisis elemental por combustión (A.E.) da resultados que no siempre son fiables; fenómenos como la combustión deficiente de las muestras y la oclusión de los disolventes se han señalado como posibles causas de las anomalías encontradas. Muchas veces, cuando se quiere conocer la funcionalización de un polímero dado, se opta por un desanclaje cuantitativo y un análisis en fase homogénea.

Encontrar una reacción de desanclaje apropiada para determinar la funcionalización de nuestras sales de tiazolio - poliméricas nos parece muy difícil. El análisis cuantitativo de un posible producto de transformación de la sal no sería de utilidad si no permitiera distinguir entre la cantidad de sal de tiazolio que está como tal, y la que pueda estar en forma abierta. Por ello, a pesar de su precisión relativamente baja, hemos elegido el A.E. como método cuantitativo de análisis de las sales de tiazolio poliméricas, tanto en su preparación como en los estudios sobre su modificabilidad.

Un inconveniente de índole práctico que tiene el uso del A.E. como método analítico rutinario, radica en la gran lentitud que de ordinario tiene; no obstante el Departamento de Análisis Elemental que ha realizado la mayoría de A.E. de este trabajo es relativamente ágil. Para obviar en parte el inconveniente anterior, y para poder adaptar la técnica lo más posible a las condiciones óptimas para la combustión de polímeros insolubles, hemos puesto a punto un método de A.E. de halógenos tipo Schöniger, que se describe en el Apéndice 1 .

En este apartado se elaboran algunas generalizaciones - sobre la precisión del A.E. aplicado a polímeros insolubles, a partir de los propios resultados analíticos, los cuales se hallan tabulados en la Parte 5 de la Memoria.

Obviamente, dado que los polímeros estudiados no tienen una estequiometría definida, no puede hablarse de porcentajes calculados , como se suele hacer al expresar resultados de A. E. Por la misma razón no puede hablarse de errores absolutos

y errores relativos para expresar la precisión del análisis. El cálculo de errores que nos parece más adecuado es el que se aplica al conjunto de medidas de una magnitud experimental cuando el número de las mismas es pequeño (ver un resumen personal de la misma en el Apéndice 3); la aplicación de este análisis estadístico de error a los propios resultados se expone a continuación.

En la tabla 17 (pág. 471) se muestra, para cada elemento, la media de los valores de desviación estándar (D.S.) de todos los A.E. de la Parte 5 de este trabajo, A.E. que corresponden a sales de tiazolio poliméricas y sus productos de modificación. Como normalmente se han realizado dos A.E. de cada elemento para cada muestra ($n=2$), se ha considerado que sólo hay un grado de libertad ($\nu = n-1 = 1$) para el cálculo de los límites de confianza (L.C.) típicos en la determinación de cada elemento. Para $\nu = 1$ y niveles de significación (N.S.) de 75, 90 y 95 %, los valores t de Student son 2.000, 6.156 y 12.628 respectivamente. Al multiplicar estos valores t por los respectivos valores medio de error estándar de la media (E.S.M.), se han obtenido los L.C. típicos para cada elemento y cada uno de los tres N.S. considerados, cuyos valores se recogen en la tabla 17.

Considerando que un nivel de significación del 90 % es aceptable para el método analítico en cuestión, y a modo de ilustración, se ha incluido en la tabla un resultado más o menos típico del porcentaje en peso para cada elemento, incluyéndose el L.C. Se ha tomado como criterio el de representar los L.C. con una sola cifra significativa, excepto en el caso en que la primera cifra es un 1, en cuyo caso se to-

man dos. Para tener una idea de la precisión típica de los resultados, relativamente al N.S. que se esté considerando, se puede dividir el L.C. correspondiente a un porcentaje dado por el valor de dicho porcentaje (una especie de error relativo), lo que se ha hecho para obtener la última columna de la tabla. Los valores de esta columna indican que, por lo general, los A.E. de sales de tiazolio poliméricas dan resultados bastante precisos para el C, algo menos para el H, considerablemente menos para el Cl, y muy poco precisos para el N y el S.

La imprecisión en los resultados obtenidos se debe, por una parte a que se ha realizado un número de análisis por muestra que es insuficiente (como mínimo habría que haber realizado tres, y no dos) (*), y por otra, a que los porcentajes en peso de N, S y Cl en las muestras son de por sí pequeños, debido a la limitación en el peso de polímero que se puede quemar. Nosotros hemos intentado evitar en parte este problema, en lo referente al Cl, quemando cantidades de muestra relativamente grandes (de hasta 20 mg), y para ello he--

(*) Nótese la diferencia de planteamiento entre la realización de un A.E. de un compuesto estequiométrico y un polímero funcionalizado. En el primer caso se va buscando tan sólo una confirmación de una fórmula molecular correspondiente a una estructura que se ha determinado previamente por otros métodos; un único A.E., cuyos resultados coincidan con los calculados, es suficiente. En polímeros funcionalizados no se conoce el valor "verdadero", sino que dicho valor ha de surgir del propio análisis, por lo que dos únicos ensayos son insuficientes para tener una buena precisión. Tan sólo la realización de tres ensayos en lugar de dos, conlleva una reducción del factor t desde 6.156 a 3.772, lo que significa una reducción de un 40 % en el L.C.

mos hecho construir matraces de combustión Schöniger de volumen cuatro veces mayor al normal (ver Apéndice 1).

Para interpretar correctamente las modificaciones en la composición elemental de un polímero en una operación dada, hay que tener en cuenta que lo que se mide en el A.E. son porcentajes en peso, y que la adición o eliminación de un determinado peso de sustancia modifica siempre la composición porcentual de todos los elementos del polímero. Por ello, hemos considerado que es más sencillo hacer comparaciones entre razones molares que entre porcentajes en peso. Como referencia interna para el cálculo de las razones molares se ha tomado a la cantidad de carbono, dado que éste es el elemento que se determina con mayor precisión. Con dos ejemplos del propio trabajo, se ilustra a continuación el tipo de información obtenible de la comparación entre razones molares, y la significación estadística de dicha comparación.

Ejemplo 1 : Modificación en dioxano (ver 3.2.2.1.1)

Como hipótesis de trabajo podríamos suponer que en el tratamiento del Polímero de Merrifield (razones molares: $H/C = 1.05$, $Cl/C = 0.052$, $O/C \approx 0$) con dioxano, la única modificación del polímero consiste en una ligera deshidrocloración. Las razones molares del polímero recuperado ($H/C = 1.03$, $Cl/C = 0.046$, $O/C = 0.018$) permitirían calcular la extensión de la supuesta reacción de la siguiente manera:

Considerando el peso de Polímero de Merrifield que posee un mmol de C (14.896 mg), si en la reacción se perdiesen x mmol de cloruro de hidrógeno a partir de dicho peso, las

razones molares H/C y Cl/C en el polímero recuperado serían:

$$\text{Cl/C} = 0.052 - x = 0.046 \quad ; \quad x = 0.006 \text{ mmol de HCl}$$

$$\text{H/C} = 1.05 - x = 1.03 \quad ; \quad x = 0.02 \text{ mmol de HCl}$$

La gran diferencia entre ambos valores de x , si fuese significativa, indicaría que nuestra hipótesis de trabajo no era correcta.

La aparición de una cantidad considerable de oxígeno en el polímero final indica que ha tenido lugar oclusión de disolventes; pero, a partir del valor de la razón molar O/C no se puede calcular la extensión de dicha oclusión, por dos razones: porque el porcentaje en peso de O es muy poco fiable (se calcula por diferencia respecto al 100 % y, por lo tanto, acumula todos los demás errores), y porque además de dioxano puede haber tenido lugar oclusión de disolventes de lavado, los cuales poseen razones molares O/C distintas a la del dioxano.

La imposibilidad de conocer la extensión de oclusión de disolventes se une al problema intrínseco de la poca precisión de los resultados de A.E. de polímeros insolubles, haciendo que las comparaciones entre resultados de A.E. hayan de ser necesariamente semicuantitativas, como se ilustra a continuación, con los resultados del presente ejemplo.

Los datos analíticos del polímero recuperado en el ensayo de modificación en dioxano (A.E. nº 2) son los siguientes:

$$\text{Porcentaje de C} = 80.21 \% \quad (\text{D.S.} = 0.27)$$

$$\text{" de H} = 6.935 \% \quad (\text{D.S.} = 0.08)$$

$$\text{" de Cl} = 10.96 \% \quad (\text{D.S.} = 0.10)$$

Considerando que en este tipo de análisis es aceptable un N.S. del 90 % (certeza en un 90 % de los casos), se puede calcular el L.C. de cada razón molar. Para ello conviene expresar el resultado del análisis en forma de cantidad de sustancia por unidad de masa, con su respectiva D.S. calculada por división entre la masa molar, considerada sin error:

$$\text{Cant. de C} = 66.80 \text{ mmol/g} \quad (\text{D.S.} = 0.23)$$

$$\text{Cant. de H} = 68.8 \text{ mmol/g} \quad (\text{D.S.} = 0.8)$$

$$\text{Cant. de Cl} = 3.09 \text{ mmol/g} \quad (\text{D.S.} = 0.03)$$

Calculando la D.S. de los cocientes (Cant. H)/(Cant. C) y (Cant. Cl)/(Cant. C) por el método diferencial típico del cálculo de errores, se encuentra que:

$$\text{D.S. (H/C)} = 0.016$$

$$\text{D.S. (Cl/C)} = 0.00065$$

y considerando que el valor t de Student correspondiente es 6.156, y que el E.S.M. = $\text{D.S.}/\sqrt{2}$, las expresiones finales para las razones molares, incluyendo sus L.C., son las siguientes:

$$\text{H/C} = 1.03 \pm 0.07$$

$$\text{Cl/C} = 0.046 \pm 0.003$$

La comparación de estos valores de razón molar con los del Polímero de Merrifield de partida ($\text{H/C} = 1.05$, $\text{Cl/C} = 0.052$), indica una disminución significativa en la cantidad de Cl ($0.052 > 0.046 + 0.003$), pero una variación en la cantidad de H sin significación estadística. Por lo tanto, no

tiene sentido evaluar la extensión de deshidrocloración a partir del valor H/C del polímero recuperado. En general, la poca precisión de los valores de las razones molares, consecuencia de la poca precisión en los porcentajes en peso experimentales, hace que las únicas conclusiones extraíbles de la comparación de resultados de A.E. sean, a lo sumo, de tipo semicuantitativo, y es así como se hace a lo largo del presente trabajo.

Ejemplo 2 : Modificación en DMF (ver 3.2.2.1.2)

La diferencia de este ejemplo respecto al anterior es-- triba en que ahora la modificación funcional del polímero en la reacción (ignorando la imponderable oclusión de disolventes), modifica el contenido en carbono del mismo. Así, si suponemos que en el peso de Polímero de Merrifield que contiene 1 mmol de C ha tenido lugar la sustitución de x mmol de Cl por NMe_2 , la de y mmol de Cl por O-CHO, y además se han perdido z mmol de HCl por deshidrocloración, las ecuaciones que permitirían calcular dichas cantidades son :

$$\text{N/C} = x / (1 + 2x + y) = 0.0040$$

$$\text{Cl/C} = (0.052 - x - y - z) / (1 + 2x + y) = 0.044$$

$$\text{H/C} = (1.03 + 6x + y - z) / (1 + 2x + y) = 1.04$$

Este sistema de ecuaciones permitiría el cálculo de x , y - z si la precisión de las razones molares fuese buena y si no existiese oclusión importante de disolvente, circunstancias éstas que, desgraciadamente, no se dan en la práctica. Se podría pensar en utilizar el dato del peso de polímero re

cuperado, pero la existencia comprobada de degradación mecánica, importante e imponderable, hace que el valor del peso de polímero recuperado no tenga gran utilidad analítica. Para terminar este apartado, hacemos un par de consideraciones sobre la degradación mecánica de los polímeros funcionalizados.

La extensión de la degradación mecánica de un reactivo polimérico depende de factores estructurales (grado de reticulación, p. ej.) y de las condiciones de reacción, incluyendo en éstas no solamente el disolvente, la naturaleza de los reactivos, la temperatura, etc, sino también el dispositivo experimental utilizado, existiendo diseños especiales de aparatos para reducir en lo posible dicha degradación (ver p.ej. la ref. 237). A lo largo de este trabajo se han usado, generalmente, agitaciones suaves de vaivén, utilizando para ello un agitador-sacudidor ("shaker" en inglés) con el que se puede conseguir una frecuencia de sacudimiento muy baja. A pesar de todo, se ha observado la presencia de degradación mecánica importante (ver 3.2.2.1.2). Como se ha dicho arriba, la presencia de esta degradación hace poco útil el valor del peso de polímero recuperado como dato analítico, lo cual, -unido a que la determinación precisa de dicho peso significaba una considerable complicación operatoria (trasvases y filtraciones cuantitativos, secados hasta peso constante, pesadas de precisión, etc), nos ha impelido a no pesar el polímero recuperado mas que en contadas ocasiones.

En el estudio de la regeneración de las sales de tiazolio poliméricas, que se expone más adelante (ver 3.5.2), se observa que en medio ácido la pérdida de peso por degrada---

ción mecánica es bastante importante, lo que pone de manifiesto que en dicha degradación influye marcadamente la naturaleza química del medio, por lo que quizá sería más conveniente llamarla degradación químico-mecánica.

3.2.3.3) LA ESPECTROSCOPIA DE INFRARROJO COMO METODO ANALITICO CUALITATIVO PARA LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS.

La espectroscopía de IR proporciona una información que, aunque cualitativa, es mucho más rápida de obtener que la correspondiente al A.E. Hemos registrado los espectros en pastilla de bromuro potásico, comprobando que, para obtener una buena transparencia de la pastilla, es importante pulverizar el polímero antes de mezclarlo con el bromuro. A pesar de todo, puede observarse en los espectros IR de las ilustraciones 59-63 (págs. 470 a 468) que las bandas son bastante anchas y la resolución bastante pobre. De todas formas, la aparición de absorciones en zonas muy características del espectro puede ser muy útil ; así, por ejemplo, la aparición de una pequeña banda carbonílica a 1728 cm^{-1} ha llevado a la conclusión de la formación de formiato de alquilo por acción de la DMF sobre el Polímero de Merrifield (ver 3.2.2.1.2). A lo largo de todo el trabajo, se ha usado con éxito la espectroscopía de IR para seguir cualitativamente el grado de funcionalización de las sales de tiazolio poliméricas en su preparación, y el grado de modificación de las mismas en las diversas reacciones en las que se han usado. La manifestación en los espectros IR de las modificaciones de las sales de tiazolio poliméricas se trata en la Parte (3.5), mencionándo

se en este apartado tan sólo los espectros obtenidos en la preparación de los polímeros A y B, los cuales presentan las siguientes características :

a) La desaparición de la banda a 675 cm^{-1} , asignada a la vibración $\nu(\text{C-Cl})$, es un índice del grado de substitución del cloro del Polímero de Merrifield original por tiazol, lo que se muestra al comparar, por una parte, el espectro IR del Polímero de Merrifield (ilust. 56, pág. 473) con los de los polímeros B de 53 y 98 % de substitución (ilusts. 59 y 60), y, por otra, el espectro del Polímero de Merrifield con los de los polímeros A con 17, 97 y 100 % de substitución (ilusts. 61, 62 y 63 respectivamente).

b) En los espectros IR de los polímeros B aparecen absorciones muy intensas en la zona $3700-3200 \text{ cm}^{-1}$, absorciones que no pueden provenir de vibraciones $\nu(\text{O-H})$ ó $\nu(\text{N-H})$. Hemos comprobado que en la Sal B y otras sales de tiazolio N-bencílicas, aparecen también absorciones a $\bar{\nu} 3200 \text{ cm}^{-1}$, mientras que en sales similares con metilo o con 1-feniletilo en la posición 3 del anillo, no se observan. Este fenómeno se ha señalado en la literatura,¹⁸⁶ pero sin encontrarle ninguna explicación. La realización de una búsqueda bibliográfica para intentar localizar alguna explicación al fenómeno, ha sido infructuosa; tan sólo ha servido para constatar que algunas sales de tetraalquilamonio también presentan bandas en dicha zona del espectro, bandas cuya presencia depende del contraión y cuyo origen no está aclarado, aunque es presumible que correspondan a vibraciones $\nu(\text{C-H})$. Así, por ejemplo, el cloruro de tetrabutylamonio presenta cinco bandas en la región $4000-3100 \text{ cm}^{-1}$, que no aparecen en el iodu-

ro ni en el hidrogenosulfato; el cloruro de tetraetilamonio presenta una banda ancha a 3500 cm^{-1} . Desde el punto de vista práctico, la absorción $3700\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$ del polímero B ha resultado muy útil como índice cualitativo del grado de funcionalización del mismo (ver, p.ej. 3.5.2.3).

c) En el espectro IR de la Sal A (no incluido en la Memoria) aparecen dos absorciones, parcialmente solapadas, en la zona $3500\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$, la menos intensa centrada a 3240 cm^{-1} y la otra a 3300 cm^{-1} . Dado que esta última aparece a $\tilde{\nu}$ demasiado bajo para ser de ν (O-H, libre), y puesto que no se comprende cómo podrían aparecer dos bandas de ν (O-H, asociado) en esta molécula, es probable que la banda a 3240 se deba a la existencia del grupo N-bencilo en la sal de tiazolio. En los espectros de los polímeros A sólo se observa una banda muy ancha en la zona $3700\text{--}3150\text{ cm}^{-1}$; la intensidad de esta banda ha resultado útil como índice de funcionalización - en la preparación de la sal polimérica, pero no lo es tanto para indicar el grado de modificación de la sal ya formada, pues, aunque desaparezca parte de la banda "inexplicada" correspondiente al núcleo de tiazolio con N-bencilo, resta la fuerte absorción del grupo -OH .

d) En la preparación de los polímero A y B aparecen absorciones distintas a las anteriormente mencionadas que, por su poca intensidad o por su posición poco característica, no son de gran utilidad. La banda típica del anillo de tiazolio, que en la Sal A aparece a 1590 cm^{-1} y en la B a 1580 cm^{-1} , se manifiesta en los espectros IR de los respectivos polímeros A y B. Además, en el polímero A aparece una banda a 1075 cm^{-1} y en el polímero B, dos absorciones no existentes en el Po-

límero Merrifield de partida ($1400-1350\text{ cm}^{-1}$ y $1250-1150\text{ cm}^{-1}$). Tanto al formarse el polímero A como el B, desaparece la banda a 1270 cm^{-1} del Polímero de Merrifield.

3.2.4) CONCLUSIONES

Por tratamiento de una suspensión de Polímero de Merrifield (3.5 mmol Cl/g) en DMF ó dioxano, con exceso de 5-(2-hidroxietyl)-4-metiltiazol y de 4-metiltiazol, se obtienen, respectivamente, las siguientes dos sales de tiazolio poliméricas, con grados de funcionalización de hasta $1.9\text{ mmol sal de tiazolio/g}$:

Polímero A : Cloruro de 5-(2-hidroxietyl)-4-metil-3-poliestirilmetil-tiazolio, ó poli(cloruro de $1-\{4-[5-(2\text{-hidroxietyl})-4\text{-metil-3-tiazoliometil}] \text{fenil}\}$ eteno).

Polímero B : Cloruro de 4-metil-3-poliestirilmetil-tiazolio, ó poli{cloruro de $1-[4-(4\text{-metil-3-tiazoliometil})\text{fenil}]$ eteno} .

Los ensayos de control muestran que en la calefacción del Polímero de Merrifield con cualquier disolvente es de esperar cierta cantidad de deshidrocloración, de oclusión de disolventes y de degradación mecánica. De manera adicional, cuando el disolvente es DMF tiene lugar una ligera substitución de cloro por los productos de hidrólisis de la DMF, si se trata del Polímero de Merrifield, y una cierta apertura de anillo de tiazolio en el caso de una sal polimérica; estos fenómenos hacen recomendable la substitución de DMF por acetonitrilo como disolvente.

El análisis de la significación estadística del conjunto de resultados de análisis elemental obtenidos a lo largo del trabajo, muestra que dichos resultados son bastante precisos para el carbono, algo menos para el hidrógeno, considerablemente menos para el cloro, y muy poco precisos para el nitrógeno y el azufre. El análisis de significación de las razones molares calculadas a partir de los porcentajes en peso, muestra que dichas razones tienen intervalos de confianza bastante grandes, lo que obliga a que la comparación entre ellas tenga que ser necesariamente de tipo semicuantitativo.

El análisis de los espectros IR de los diversos polímeros funcionalizados preparados en el presente trabajo, muestra que, aunque la resolución es relativamente mala, la presencia de absorciones en zonas muy características del espectro proporciona una información estructural muy valiosa, aunque de tipo cualitativo. Esta técnica es muy útil, por ejemplo, para seguir cualitativamente el grado de funcionalización de una sal polimérica en su preparación, y el grado de modificación de la misma en una reacción dada.

3.3) ACTIVIDAD CATALITICA DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS (MAS BASES) EN LA CONDENSACION BENZOINICA, EN LA ADICION DE MICHAEL-STETTER Y EN LA REACCION BENZOINICA OXIDATIVA

3.3.1) INTRODUCCION

Como se ha puesto de manifiesto en la revisión bibliográfica (ver 2.1), las sales de tiazolio convencionales actúan como precatalizadores en tres tipos de reacciones : la condensación benzoínica (incluyendo la variante "mixta"), la adición de Michael-Stetter y la llamada reacción benzoínica oxidativa.

La gran ventaja sintética de las sales de tiazolio respecto al ión cianuro estriba en la posibilidad de realizar las reacciones anteriores tanto con aldehídos aromáticos como con alifáticos; una limitación tanto de las sales de tiazolio como de los cianuros alcalinos proviene, empero, de la poca solubilidad de dichos compuestos en disolventes poco polares, limitación que se ha superado sólo mediante catálisis de transferencia de fase (ver 2.1.1).

En esta parte del trabajo se estudia la actividad catalítica (*) de las sales de tiazolio poliméricas en los tres

(*) Utilizaremos este término referido a una sal de tiazolio a pesar de que, estrictamente hablando, tendríamos que usar el de "actividad precatalítica", dada la gran influencia que la naturaleza y concentración de la base tienen en la catálisis.

tipos de reacciones mencionados, intentando, no optimizar un procedimiento en concreto, sino elaborar generalizaciones sobre los aspectos preparativos de las reacciones que permitan encauzar dicha optimización cuando se desee.

Se exponen conjuntamente los Resultados y la Discusión correspondientes a los experimentos de la parte (4.3), pero no se sigue el rígido esquema utilizado en la parte experimental (tipo de reacción - tipo de aldehído - tipo de disolvente), sino que se exponen de forma consecutiva las generalizaciones deducibles del conjunto de experimentos.

3.3.2) RESULTADOS Y DISCUSION

3.3.2.1) DETERMINACION CUANTITATIVA DE LA ACTIVIDAD CATALITICA : ENSAYO NORMALIZADO DE FUROINA

El rendimiento de una reacción depende de tantos factores, algunos de ellos tan difícilmente ponderables, que a veces es muy difícil poder comparar la actividad catalítica de dos catalizadores. Como ya se ha indicado (ver 1.3.2.b), este problema se agrava en el caso de catalizadores poliméricos.

Para poder comparar la actividad catalítica del polímero A con la del B y con las publicadas en la literatura para sales de tiazolio poliméricas solubles,²³⁸ hemos puesto a punto el que llamamos "ensayo normalizado de furoína" (ver 4.3.1.1.1), modificación de uno publicado por Schilling y Mulvaney.²³⁸ Las condiciones de este ensayo, a saber: disolución 1.5 M de furfural en metanol seco, proporción molar -

(sal de tiazolio)/(amina)/(furfural) de 1/3/100 , temperatura de 60.0 ± 0.5 °C y tiempos de reacción de 24 horas, no son las más adecuadas para obtener los máximos rendimientos de furoína (ver después), pero el objetivo no es éste, sino el de poder cuantificar la actividad catalítica a efectos de comparación. En el ensayo normalizado de furoína es muy importante la pureza de los reactivos (especialmente el furfural), el desgasado de la disolución y el control de la temperatura. La determinación del rendimiento se hace por aislamiento de la furoína (precipitación mas extracción, y posterior sublimación), lo que resulta muy laborioso y susceptible de errores por pérdida de producto.

Un ensayo normalizado de furoína con el polímero A y dos ensayos sucesivos con el polímero recuperado en el primero (todos ellos por duplicado), muestran rendimientos de furoína entre el 64 y el 67 %, sin observarse ninguna tendencia clara a crecer o disminuir con la reutilización (ver 4.3.1.1.2). Resultados similares, con rendimientos entre el 54 y el 58 % , se obtienen con el polímero B (ver 4.3.1.1.3). De estos resultados se concluye que en polímero A es, en las condiciones de reacción, más activo que el Polímero B. Se puede estar tentado a concluir que la sal de tiazolio polimérica no ha sufrido desactivación alguna, pero ésto no puede ser así, como se pondrá de manifiesto más adelante. De hecho, la experiencia adquirida en este trabajo permite afirmar que el polímero recuperado después de cada reacción con amina en alcohol, tiene necesariamente menor funcionalización (mmol sal de tiazolio /g) que el de partida; lo que seguramente sucede es que la diferencia de rendimiento en furoína corres--

pondiente a la -supuestamente- pequeña diferencia en funcionalización, cae dentro del error experimental del ensayo normalizado de furoína. La posibilidad de que la reacción llegue en todos los casos a una situación de equilibrio, con el máximo rendimiento alcanzable, hay que descartarla dado que se obtienen rendimientos significativamente distintos con el polímero A y con el B. Más adelante se expone un caso (ver 3.3.2.3) en el que el ensayo normalizado de furoína muestra una amplia gama de rendimientos, resultando entonces muy adecuado. Para conseguir diferenciar entre la actividad de dos muestras de una misma sal polimérica con grados de funcionalización no muy diferentes, se podrían modificar las condiciones del ensayo normalizado de furoína en dos sentidos : por una parte, en el sentido de utilizar mayores proporciones de polímero para acentuar las diferencias en cantidad de sal de tiazolio; y por otra, en el de disminuir la temperatura, el tiempo o la proporción de amina, para conseguir rendimientos ni demasiado pequeños ni demasiado cercanos al límite superior. Como lo anterior requeriría un estudio ad hoc en cada caso, a lo largo del presente trabajo se ha tomado como índice de la desactivación de una sal de tiazolio polimérica, la pérdida de cloro mostrada en su A.E., tema que se trata en el apartado siguiente.

Los rendimientos de furoína para el polímero A y el polímero B son comparables a los mejores publicados por Schilling y Mulvaney en ensayos similares con sales poliméricas solubles (42 y 72 %), y se acercan bastante al mejor rendimiento en furoína que se ha encontrado en la literatura (88 %), usando sal de tiazolio como precatalizador. ⁴⁶ Hemos --

comprobado también la acción catalítica con aldehídos alifáticos en etanol como disolvente (ver 4.3.2.1).

En resumen, el hecho de que la sal de tiazolio esté anclada a un polímero insoluble no supone un impedimento para su acción catalítica.

3.3.2.2) DISMINUCION DE LA ACTIVIDAD CATALITICA CON EL USO. LA PERDIDA DE CLORO COMO INDICE DEL GRADO DE DESACTIVACION.

Si la cinética de la condensación benzoínica catalizada por las bases conjugadas de los iones tiazolio es la misma que la de la reacción catalizada por cianuro (cosa por confirmar, ver 2.3.2) , en igualdad de las demás condiciones, el rendimiento en benzoína será tanto mayor cuanto mayor la concentración de aldehído y mayor la concentración de catalizador. Una mayor proporción de sal de tiazolio (precatizador) conllevará siempre una mayor concentración de su base conjugada (catalizador) y, consecuentemente, repercutirá en un mayor rendimiento; ésto no es siempre así para una mayor proporción de amina, como se expone en el apartado siguiente. En este apartado se estudia la desactivación (disminución del rendimiento) de una sal de tiazolio polimérica en sucesivas reutilizaciones, desactivación que, dado que todos los demás factores permanecen constantes, hay que atribuir a una disminución en la cantidad de núcleos de tiazolio en el polímero.

El mayor rendimiento publicado para la condensación benzoínica del benzaldehído, con sales de tiazolio como precat

lizadores, es el de Stetter y col.⁴⁶, autores que obtienen un 94 % de benzoína usando una proporción molar (sal de tiazolio)/(amina)/(aldehído) de 1/6/20, una concentración 3.3 M de benzaldehído en etanol, y 1.5 horas de reflujo. Nosotros, en un ensayo con proporción molar 1/1/10 de (Sal B)/(KOH)/(benzaldehído) y la misma concentración de aldehído, hemos obtenido un 92 % de benzoína al cabo de 1 hora (ver 4.3.1.1.6), lo que indica que se pueden obtener rendimientos igualmente altos aumentando la cantidad de sal de tiazolio y disminuyendo la de base, la cual no necesariamente ha de ser amina terciaria. Precisamente estas últimas condiciones son las que hemos elegido para estudiar la variación de la actividad catalítica con la utilización sucesiva. A continuación se expone el estudio realizado.

Un ensayo de condensación benzoínica de benzaldehído en etanol, con proporción molar (polímero A)/(tris(2-hidroxietil)amina)/(benzaldehído) de 1/1/10, concentración de aldehído 3 M aprox. en etanol, y 5 h de reflujo, proporciona un 76 % de benzoína aislada (ver 4.3.1.1.5). El polímero recuperado da, al reusarlo en sucesivas reacciones, los siguientes rendimientos: 73, 66, 60, 63, 53, 39, 27, 16 y 11 %, valores representados en la gráfica de la ilustración 64. La gráfica muestra que tiene lugar una disminución continua del rendimiento. El polímero recuperado después del ensayo 10 presenta sólo trazas de cloro, lo que indica que sus núcleos de tiazolio iniciales se han transformado prácticamente por completo, desprendiéndose los contraiones cloruro.

A pesar del gran error experimental del A.E. (ver 3.2.3.2), a lo largo de este trabajo se tomará la pérdida de Cl

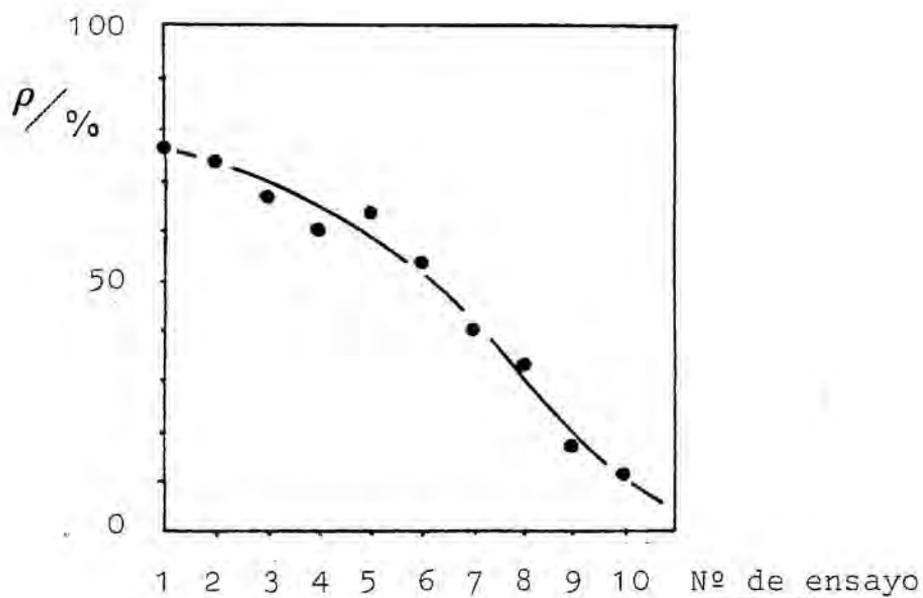


Ilustración 64 : Variación del rendimiento (ρ) en la reutilización de una sal de tiazolio polimérica en la condensación benzoínica. ([benzaldehído] \cong 3 M , proporción molar (Polímero A)/ (tris(2-hidroxiethyl)amina)/(aldehído) de 1/1/10 y 5 h reflujo en etanol). (Ver 4.3.1.1.5).

en una sal de tiazolio polimérica como índice cuantitativo - de su desactivación. Esto se hace así, fundamentalmente por dos razones: porque determinar varios análisis elementales - de Cl para una muestra es más rápido, más barato y probablemente más preciso que realizar varios ensayos normalizados - de furoína, y porque tales ensayos, como se ha visto en el - apartado anterior, no siempre dan rendimientos significativa- mente distintos para polímeros con grados de funcionaliza- ción no muy diferentes. La espectroscopía IR complementará -

los datos de A.E., proporcionando una información cualitativa sobre la modificación de las sales de tiazolio poliméricas.

3.3.2.3) VARIACION DE LA ACTIVIDAD CATALITICA CON LA PROPORCION (BASE)/(SAL DE TIAZOLIO).

En 1951, antes incluso de que se postulara el mecanismo de catálisis que hace intervenir a las bases conjugadas de los iones tiazolio, Mizuhara señaló la presencia de un máximo a pH 8.4 en el rendimiento de acetoína en la reacción del acetaldehído y del ácido pirúvico catalizada por tiamina.^{43,}
⁴⁴ Sin embargo, en las preparaciones posteriores en las que se usan las sales de tiazolio como precatalizadores, no se menciona que se haya investigado la optimización del rendimiento al variar la proporción molar (base)/(precatalizador), utilizándose normalmente proporciones entre 3 y 6 .

La presencia de un máximo en el rendimiento de todas las reacciones catalizadas por las bases conjugadas de los iones tiazolio es comprensible, teniendo en cuenta que la base añadida influye de dos maneras opuestas en dicho rendimiento: por una parte, cuanto mayor es la proporción de base, mayor es la proporción de ión tiazolio en forma de su base conjugada y mayor la velocidad de reacción; pero, por otra parte, al aumentar la proporción de base también aumenta la extensión de la modificación de la sal de tiazolio por formación de productos no activos en la catálisis.

En el contexto de este trabajo, era muy importante determinar la variación del rendimiento con la proporción (ba-

se)/(sal de tiazolio polimérica) pues, si se desea la reutilización de la sal polimérica usada, interesa que tenga lugar la menor modificación posible de la misma y, por lo tanto, interesa utilizar proporciones cuanto más bajas mejor. Lógicamente, la proporción que dé mejor rendimiento será distinta en cada caso, dependiendo de la reacción y de las condiciones experimentales concretas que se empleen. A fin de comprobar la supuesta existencia del máximo antes mencionado, hemos estudiado la variación de la actividad catalítica del polímero A en la condensación benzoínica del furfural, variando progresivamente la proporción (amina)/(sal de tiazolio polimérica) desde 0.25 hasta 5. Para la realización del estudio hemos seleccionado el ensayo normalizado de furoína, con concentración 1 M de furfural y proporción (polímero A)/(aldehído) de 1/100. Cada ensayo se realizó por duplicado, obteniéndose los resultados de la tabla 18, que se hallan representados en la gráfica de la ilustración 65.

La gráfica muestra la aparición clara de un máximo en el rendimiento, lo que apoya la interpretación antes mencionada. Más que el valor concreto de la proporción molar correspondiente al máximo (3.5 aprox.), que seguramente cambiará con las condiciones de reacción, es interesante notar que dicho máximo es poco pronunciado. Así, si se pretende reutilizar la sal polimérica usada, quizás la pequeña disminución de rendimiento aneja al uso de una proporción inferior a la óptima (p. ej., 2,0), se verá compensada por una modificación menor de dicha sal.

Una variación en el rendimiento similar a la observada en el experimento anterior, es de esperar al variar el pH de

Tabla 18 : Variación del rendimiento (ρ) en la condensación benzoínica con la proporción (base)/(sal de tiazolio polimérica). Resultados promedio de ensayos normalizados de furoína, por duplicado, con $[\text{furfural}] = 1 \text{ M}$, proporción molar (Polímero A)/(furfural) de 1/100, 60°C , 24 h y tris(2-hidroxietil)amina como base.

Ensayo n ^o	Prop. molar (base)/(sal tiazolio)	ρ medio / %
1	0.25	14
2	0.50	24
3	0.75	32
4	1.0	46
5	1.5	55
6	2.0	63
7	3.0	69
8	3.5	72
9	4.0	69
10	5.0	52

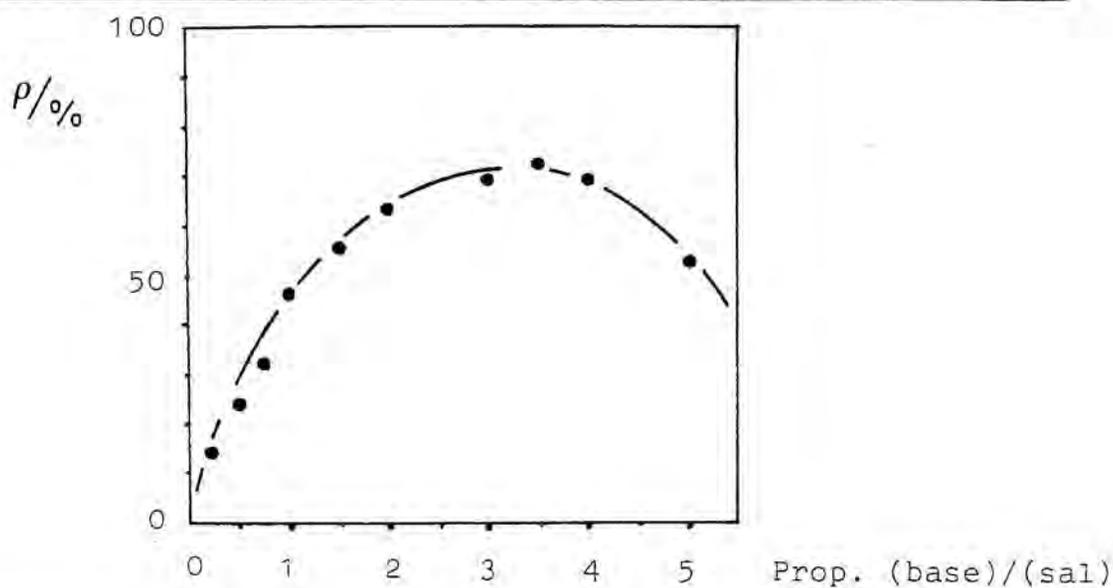


Ilustración 65 : Representación gráfica de los resultados de la Tabla 18 .

de la disolución, si la reacción se realiza en medio acuoso tamponado.

3.3.2.4) ACTIVIDAD CATALITICA EN DIMETILSULFOXIDO. COMPARACION ENTRE SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS Y CONVENCIONALES.

Sabiendo que la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos catalizada por cianuros alcalinos da rendimientos buenos en disolventes dipolares no hidroxílicos del tipo DMF y DMSO (ver 2.1.1), hemos considerado interesante comprobar la actividad catalítica de las sales de tiazolio, tanto convencionales como poliméricas, en uno de estos disolventes. Se ha elegido el DMSO porque permite seguir cómodamente la reacción por espectroscopía de ^1H -RMN, dado que la furoína es muy soluble en dicho disolvente y todas sus señales espectrales aparecen en la zona transparente del espectro del disolvente ($\delta > 4.0$ ppm).

Con una concentración 2 M de furfural, una proporción molar (sal de tiazolio)/(tris(2-hidroxietil)amina)/(furfural) de 1/1/10 y 90 °C de temperatura, se han determinado los rendimientos de furoína a distintos tiempos, mediante toma de muestras seguida de integración de la señal correspondiente al $\text{CH}(\text{OH})$ en el espectro ^1H -RMN (ver 4.3.1.2.1). Los resultados obtenidos con la Sal A y el polímero A se muestran en la tabla 19, y se han representado gráficamente en la ilustración 66.

Los valores de rendimiento de furoína muestran que, aunque tanto las sales de tiazolio convencionales como las

Tabla 19 : Variación con el tiempo del rendimiento (determinado por integración en $^1\text{H-RMN}$) en la condensación benzoínica de furfural en DM SO, con sales de tiazolio convencionales y poliméricas como precatalizadores.

Sal A		Polímero A	
t / min.	ρ / %	t / min.	ρ / %
20	58	8	37
31	80	43	67
49	87	62	75
205	78	255	63

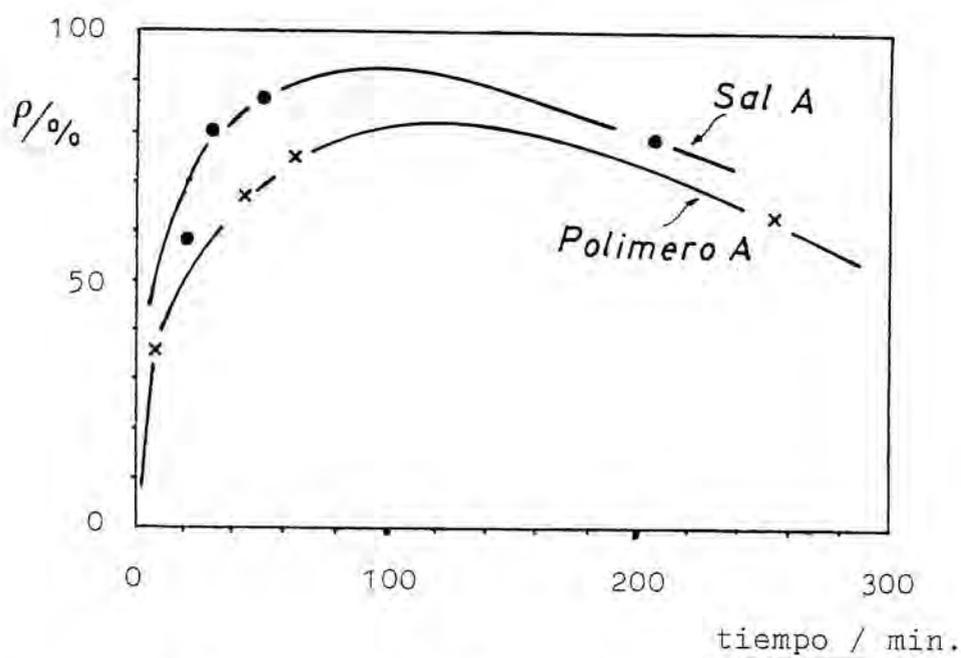


Ilustración 66 : Representación gráfica de los resultados de la tabla 19.

poliméricas son bastante activas en DMSO, hay una diferencia significativa entre los resultados con unas y con otras. A pesar del escaso número de puntos en las gráficas y la relativamente baja precisión del ensayo (motivada en parte porque se ha seguido la reacción por integración de la señal de un solo protón), se observa que tanto la velocidad inicial de la reacción como la extensión de la misma en todo momento, son mayores con la Sal A que con el polímero A. Como se menciona en la introducción de la Tesis, este comportamiento es típico de los catalizadores poliméricos, y se atribuye a la necesidad de difusión a través de la trama polimérica y a posibles efectos estéricos en el propio acto catalítico.

Lo que a primera vista resulta sorprendente es que el rendimiento disminuya a tiempos de reacción suficientemente largos, lo que implica la existencia de un rendimiento máximo. Este punto merece una discusión especial, que se realiza a continuación.

En principio, si una reacción es prácticamente irreversible, su rendimiento aumentará monótonamente con el tiempo; por el contrario, si es operativamente reversible (*), puede no suceder así, presentándose una dicotomía control cinético-control termodinámico.

Desde antiguo se sabe que la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos es reversible, cosa que se manifiesta, p. ej., en que se pueden obtener benzoínas mixtas tratando -

(*) Los términos reversible e irreversible se usan aquí en su sentido cinético.

con cianuro una mezcla de dos benzoínas simétricas,³⁶ o que se pueden obtener productos de adición Michael-Stetter partiendo de una benzoína en lugar de su correspondiente aldehído aromático.⁸³ Sin embargo, la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos se muestra como irreversible, dado que en la adición de Michael-Stetter no puede substituírse el aldehído por su correspondiente aciloína.⁸³ Está bien establecido que una reacción competitiva con la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos es la condensación aldólica, reacción que resulta ser predominante si se usa cianuro en lugar de sal de tiazolio; pero, que sepamos, no se ha mencionado ninguna reacción competitiva con la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos (la desproporción de Cannizaro precisa medios más básicos y la condensación aldólica es imposible). Por lo tanto, aunque la condensación de aldehídos aromáticos sea reversible, no se comprende cómo puede dar productos de reacción distintos a la benzoína si se alarga el tiempo de reacción.

Pero el hecho experimental es contundente. La disminución de rendimiento de furoína a tiempos muy largos indica que tiene lugar alguna reacción secundaria, bien sobre la furoína, bien sobre el furfural producto de reversión de la misma. La explicación más plausible es que el propio disolvente -dadas sus propiedades oxidantes- oxida, bien a la furoína (dando furilo, proceso que sucede fácilmente con el oxígeno atmosférico), bien al furfural (dando ácido furoico), o bien a los dos. La oxidación por el DMSO del grupo hidroxilo secundario de la furoína a grupo carbonilo (formando furilo), no sería sorprendente, pues, aunque en síntesis se uti-

liza el DMSO para oxidar alcoholes primarios y sus correspondientes haluros y esterés a aldehídos, el mecanismo propuesto predice que los alcoholes secundarios se oxidan a cetonas, lo que se ha observado en varias ocasiones.²³⁹ En la literatura se ha encontrado la mención de un comportamiento similar del rendimiento en benzoína en un solo caso, en metanol con Sal B como precatalizador y KOH como base.²⁴¹

A pesar de los buenos rendimientos obtenidos en la condensación benzoínica de aldehídos aromáticos en DMSO, este disolvente no es aconsejable si se pretende reutilizar la sal de tiazolio polimérica, pues hemos comprobado, por espectroscopía de ¹H-RMN, que la adición de hidróxido sódico a una disolución de sal de tiazolio en DMSO provoca la formación de varios productos de modificación de la sal, que son distintos del tiolato de apertura de anillo tipo (I) y, por lo tanto, presumiblemente irreconvertibles en la sal original. Uno de los productos de reacción en condiciones desoxigenadas, la 4-tiazolín-2-ona, ha sido identificado en la literatura.¹³²

3.3.2.5) ACTIVIDAD CATALITICA EN MEDIO HIDROALCOHOLICO TAMPONADO. DESACTIVACION DE LA SAL DE TIAZOLIO POLIMERICA EN FUNCION DEL pH.

De la bibliografía antigua sobre la condensación benzoínica con ión cianuro se desprende que no existe ningún impedimento grave para su realización en agua, y si clásicamente se han usado medios alcohólicos o hidroalcohólicos ha sido sobre todo por razones de solubilidad de los aldehídos. Nosotros hemos comprobado que las sales de tiazolio poliméricas

pueden usarse en agua, realizando algunos ensayos de condensación con el furfural, aldehído relativamente soluble en este disolvente. Pero, en general, preferimos utilizar mezclas hidroalcohólicas para mejorar así el mojado del polímero; típicamente, hemos utilizado mezclas etanol:agua, 1:2 (v/v).

De las sales de tiazolio poliméricas de que disponíamos, hemos elegido al polímero A para ser utilizado en medio hidroalcohólico tamponado, pensando que la presencia del grupo hidroxietilo favorecerá el mojado del polímero y colaborará al hinchamiento del mismo, factores que influirán favorablemente en la catálisis. Por otra parte, si se piensa en la regeneración de la sal de tiazolio polimérica una vez usada, la elección del polímero A es aún más clara, dado que, como se desprende del estudio sobre la reacción de cierre de anillo en medio homogéneo, la Sal A es la que se regenera más rápidamente de todas las estudiadas.

Con el polímero A hemos realizado cuatro ensayos de condensación benzoínica de furfural. En los tres primeros (ver 4.3.1.3.1.2) se ha usado como medio de reacción, que incluye ya al OH^- necesario para la formación de la base conjugada del ión tiazolio, disoluciones hidroalcohólicas de tampón borato a tres pH distintos. (*) El cuarto ensayo (ver 4.3.1.3.2.2) se llevó a cabo en una disolución tampón fosfato de pH

(*) Cuando hablamos de pH de una disolución hidroalcohólica, nos referimos siempre al pH efectivo leído con un pH-ímetro estándar (electrodo de vidrio-electrodo de calomelanos), sin entrar en la discusión de su significado. De todas formas, en la parte experimental se recogen también las lecturas de pH de las disoluciones acuosas antes de añadir el etanol.

menor a los tres anteriores, pero de concentración mucho mayor. Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se han resumido en la tabla 20 (pág. 467).

Los resultados de los tres primeros ensayos muestran que, en igualdad de los demás factores, aumenta la modificación de la sal de tiazolio polimérica (disminuye el contenido en Cl) al aumentar el pH. La variación en el rendimiento de furoína no es tan sencilla : aunque el rendimiento disminuye del ensayo 1 al 3, mientras que al pasar del 1 al 2 tiene lugar una disminución relativamente pequeña (un 12% por unidad de pH), del 2 al 3 la disminución es mucho mayor (38 % por unidad de pH). Si, como se ha mencionado antes (ver pág. 218) es de esperar la presencia de un máximo en el rendimiento al variar el pH, los resultados indican que nos encontramos en una zona de pH superior al pH correspondiente al rendimiento máximo. Así pues, es de esperar que a pH inferiores a los usados en los ensayos 1-3, se consiga un rendimiento - algo superior al 60 %, con una pérdida de cloro seguramente menor.

El tiempo de reacción es un factor que está a favor de la desactivación de la sal, pues, dado que el pH permanece - constante, la apertura del anillo de tiazolio tendrá lugar continuamente hasta su completa desaparición.

En el ensayo 4, realizado en condiciones no comparables a las de los otros tres ensayos, se pone de manifiesto que - con un pH más adecuado y un tiempo de reacción muy largo, se pueden conseguir rendimientos muy altos de furoína, incluso con tres veces menos de sal de tiazolio. Pero un tiempo tan largo (26 h) redundará en la desaparición completa de la sal -

de tiazolio, desaparición en la que no sabemos el papel que puede jugar la concentración de tampón.

Como generalización, podemos decir que, una vez seleccionado el pH que da rendimiento máximo (o un pH ligeramente inferior), convendrá utilizar concentración alta de aldehído y tiempos de reacción cortos. Estas condiciones son fáciles de conseguir con montajes en columna y reacciones en flujo continuo, lo que puede significar una buena aplicación de las sales de tiazolio poliméricas (ver perspectivas de futuro en 3.9).

Un último factor a considerar será la temperatura, pues, aunque todo aumento de temperatura signifique un aumento de constante de velocidad, sólo significará un aumento de rendimiento si no hay reacciones competitivas que estén favorecidas a temperaturas altas. En nuestro caso, como se ha mencionado en la revisión bibliográfica (ver pág. 41) un aumento de temperatura favorecería la apertura de anillo de la sal de tiazolio, lo que estaría en contra del aumento de rendimiento. Una vez más se precisa una solución de compromiso.

Como se desprende de toda la discusión hecha hasta ahora, la optimización de las condiciones de reacción requerirá un estudio detallado, que no será sencillo dado el gran número de factores en juego, y que sólo tiene sentido hacer cuando se quiera aplicar las sales de tiazolio poliméricas a una reacción concreta. Un factor decisivo de tal aplicación estará en la posibilidad de reutilización de la sal polimérica, lo que se trata en la parte 3.5 de la Memoria.

3.3.2.6) ACTIVIDAD CATALITICA EN DISOLVENTES POCO POLARES Y NO-PROTOGENICOS: ACCION SOLUBILIZADORA DEL SOPORTE POLIMERICO. INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DE LA BASE Y DEL TIPO DE SAL DE TIAZOLIO POLIMERICA.

Según se ha puesto de manifiesto en la revisión bibliográfica (ver pág. 30) la condensación benzoínica se ha hecho posible recientemente en cualquier disolvente gracias al uso de catalizadores de transferencia de fase. En los apartados anteriores se ha visto que las sales de tiazolio poliméricas son activas en medio acuoso, alcohólico y dipolar no-protogénico (*). Restaba por saber si eran activas en disolventes poco polares y no-protogénicos.

A continuación dividimos la exposición en tres apartados.

a) Acción solubilizadora del soporte polimérico

Los resultados de los experimentos realizados, que se exponen después (ver tabla 21, pág. 466), han sido positivos en el sentido de obtener buenos rendimientos en la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos y aromáticos, en disolventes como benceno, tolueno y dioxano, usando sales de tiazolio poliméricas como precatalizadores. Por lo tanto, la sal de tiazolio, insoluble en estos disolventes, actúa como si estuviese "solubilizada" en la trama del polímero, mani--

(*) Según las recomendaciones de terminología de la IUPAC,³⁴ los términos "dipolar aprótico" y "prótico" deben de rechazarse. Las características de un disolvente deben expresarse como más o menos "protogénico" o "protofílico", o simplemente usando una terminología descriptiva como "no-hidroxílico".

festándose así su capacidad catalítica. La gran capacidad - de hinchamiento del polímero que tienen los disolventes mencionados, debe de influir muy favorablemente en esta "acción solubilizadora".

Es importante resaltar que la acción que hemos llamado solubilizadora es distinta de la catálisis por transferencia de fase y de la acción "codisolvente" observada en algunos - polímeros insolubles (ver pág. 10). No se trata de transfe--rir un reactivo o catalizador de una fase a otra inmisible con la primera, sino de ampliar la versatilidad de uso de un reactivo o catalizador, con solubilidad restringida, de manera que sea utilizable en cualquier disolvente. Es paradójico que haya que anclar el reactivo o catalizador a un soporte - insoluble, para conseguir la acción solubilizadora. Que sepa mos, esta faceta de los reactivos poliméricos, que indudablemente constituye una ventaja, no ha sido reseñada en la literatura.

En la tabla 21 se han resumido las condiciones de reacción y los resultados de los ensayos de condensación benzoínica realizados en benceno, tolueno y dioxano. Una ojeada a la columna de rendimientos justifica la conclusión de que - las sales de tiazolio poliméricas son activas en estos disolventes; considerando los resultados de los apartados anteriores, se concluye que dichas sales son activas en cualquier - disolvente, lo que puede tener un gran interés sintético y una importante significación mecanística (ver después, 3.8).

Un análisis detallado de los resultados resumidos en la tabla 21 permite extraer otras conclusiones, como se muestra a continuación.

b) Influencia de la naturaleza de la base.

En los ensayos 4 y 5 se pone de manifiesto que ni la piridina ni la dimetilanilina son bases adecuadas para que tenga lugar la acción catalítica de las sales de tiazolio. Este resultado no es nada sorprendente considerando las diferen--cias en basicidad entre estas dos aminas y las aminas alifá--ticas terciarias que normalmente se usan, diferencias que se manifiestan en sus pK_a en agua (a 25 °C) : Piridina (5.2), Ø-NMe_2 (5.1), NR_3 (~ 10). A pesar de conocer la menor basicidad de las dos primeras aminas, hemos querido cerciorarnos - de la ausencia de actividad catalítica, dado que no habíamos encontrado ninguna mención en la literatura relativa a este hecho. Un ensayo en el que se usó piridina como disolvente , polímero A (muy hinchado en este disolvente) y furfural, proporcionó sólo trazas de furoína.

La comparación de los ensayos 1 y 2, por una parte, y - los 6 y 7 por otra, pone de manifiesto dos hechos: que los - rendimientos obtenidos con TEA son ligeramente superiores a los obtenidos con EDIA en idénticas condiciones, y que la - desactivación de la sal polimérica (medida por la pérdida de cloro) es considerablemente mayor en las reacciones con TEA que en las realizadas con EDIA, lo que se manifiesta cuanti--tativamente en los A.E. (ensayos 2 y 3) y cualitativamente - en los espectros IR (ensayos 2,3,6 y 7).

El primero de los hechos arriba mencionados podría es--tar causado por una menor basicidad de la EDIA respecto a la TEA , o por una mayor dificultad de la primera para difun--dirse a través de la trama polimérica, debido a su mayor vo-

lumen efectivo; de todas formas, el efecto en el rendimiento no es muy marcado (la diferencia entre los rendimientos de los ensayos 6 y 7 es ya cercana al error experimental). Sin embargo, la diferencia entre las dos aminas en lo referente a la desactivación de la sal es bien patente (el polímero recuperado del ensayo con EDIA tiene cuatro veces más de cloro que el recuperado del ensayo con TEA). Esta diferencia de comportamiento, que ya se puede prever proviene del hecho de que la EDIA es mucho menos nucleófila que la TEA, - se discute más adelante, en el apartado que trata de la modificación de las sales de tiazolio poliméricas (ver 3.4.2.4). De momento, consideramos que es más recomendable el uso de EDIA que el de TEA en medios poco polares y no-protogénicos, pensando en la reutilización de la sal de tiazolio polimérica, y así lo hemos hecho en el resto de experimentos.

c) Influencia del tipo de sal de tiazolio polimérica

La comparación de los resultados de los ensayos 9 y 10, indica dos hechos: un mayor rendimiento en octaína con el polímero B (80 %) que con el polímero A (26 %), y una mayor desactivación en el polímero B recuperado que en el polímero A, que se manifiesta tanto en los A.E. como en los espectros IR. De nuevo, posponemos la discusión de este segundo punto al apartado (3.4.2.4), y nos limitamos a discutir aquí el primero.

Respecto a la actividad catalítica de la Sal A y la Sal B en medio alcohólico, los escasos datos de la literatura no señalan diferencias significativas (ver ejs. 12 y 18 de la tabla 5, pág. 500 , y los datos de nuestro laboratorio, pág.

73). Lo que parece bien establecido es que la Sal B es cinéticamente más ácida que la Sal A (ver tabla 6, pág. 66), lo que favorecería una mayor actividad de la Sal B. Nosotros hemos observado una mayor actividad catalítica del polímero A que del polímero B en el ensayo normalizado de furoína (el disolvente es metanol) (ver pág. 212), por lo que, al constatar ahora una actividad mayor para el polímero B en tolueno, nos inclinamos a pensar que el factor diferenciador es la mayor hidrofilia del polímero A (presencia del $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), factor favorable en alcohol, pero contraproducente en un disolvente poco polar y para un aldehído (octanal) con una cadena saturada tan larga.

En el ensayo 8, prácticamente paralelo al 10, con polímero A pero usando furfural en lugar de octanal, se observa un rendimiento considerablemente mayor, lo cual estaría de acuerdo con una mejor difusión, a través de los canales del polímero A, para el furfural que para el octanal.

Del conjunto de experimentos se puede sacar la conclusión general de que, sin considerar la desactivación de la sal de tiazolio polimérica, las mejores condiciones para obtener altos rendimientos en disolventes poco polares y no-protogénicos son : a) disolventes anhidros (secados previamente o llevando a cabo la reacción en presencia de tamices moleculares); b) utilización de polímero B mejor que de polímero A, y c) utilización de EDIA mejor que de TEA.

Como se discute más adelante, la consideración de la desactivación de la sal polimérica y de su posible regeneración, sugiere la substitución de los polímeros A y B por otro, que presenta las ventajas de los dos (ver 3.5.3).

3.3.2.7) ACTIVIDAD CATALITICA EN LA ADICION DE MICHAEL-STETTER.

En cuanto a la adición de aldehídos a dobles enlaces - activados (Condensación de Michael-Stetter), segundo tipo de reacciones en el que las bases conjugadas de los iones tiazolio son activas como catalizadores (ver revisión bibliográfica en pág. 31 y siguientes), nos hemos limitado a comprobar que las sales de tiazolio poliméricas son activas en este tipo de reacción. Para ello, hemos elegido cinco de las preparaciones publicadas por Stetter y col., de manera que se incluyan las variantes más importantes, a saber: aldehídos aromáticos y alifáticos por un lado, y dobles enlaces activados por grupo carbonilo de cetona, grupo carbonilo de ester, y grupo ciano, por el otro. A fin de poder comparar nuestros resultados con los publicados, hemos utilizado las mismas condiciones de reacción (etanol como disolvente, 4 veces más de TEA que de sal de tiazolio), tan sólo substituyendo la sal de tiazolio convencional por la misma cantidad (en mmol) de sal de tiazolio polimérica (polímero A), y alargando algo el tiempo de reacción (24 h en lugar de 12-15 h). Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se resumen en la tabla 22 (pág. 465).

De la tabla se concluye que, en general, las sales de tiazolio poliméricas son activas en la condensación de Michael-Stetter. La comparación entre los rendimientos obtenidos y los publicados no es directa, pues alguno de estos últimos están referidos a la cantidad de aldehído transformado, no a la cantidad de aldehído inicial. De todas formas, con

las sales de tiazolio poliméricas los rendimientos son sensiblemente menores a los obtenidos con las sales convencionales. Al comprobar que una duplicación del tiempo de reacción del ensayo 1, sólo aumentaba el rendimiento en un 3 %, se optó por realizar todos los ensayos con 24 h de tiempo de reacción. En el caso en el que se reutilizó el polímero recuperado (observación b), la actividad catalítica se perdió casi completamente en la segunda reutilización, lo que es comprensible dada la elevada concentración de amina en la disolución.

El menor rendimiento obtenido con la sal polimérica puede deberse, en parte, a que la diferencia entre las velocidades de reacción correspondientes a la sal convencional y la sal polimérica es mayor que la diferencia entre las respectivas velocidades de modificación para dar productos no catalíticos. Así, en igualdad de tiempos de reacción, la diferencia entre los rendimientos en producto de adición sería mayor que la diferencia entre sus grados de modificación. Un alargamiento del tiempo de reacción no puede representar entonces un gran aumento en el rendimiento de producto de adición. Este mismo razonamiento es válido para la condensación benzoínica y la reacción benzoínica oxidativa.

3.3.2.8) ACTIVIDAD CATALITICA EN LA OXIDACION DE ALDEHIDOS CON NITROCOMPUESTOS : REACCION BENZOINICA OXIDATIVA

Las sales de tiazolio poliméricas se muestran también activas en este tipo de reacción, tercero de los tres en los que las bases conjugadas de los iones tiazolio muestran actividad catalítica. (ver revisión bibliográfica en pág. 33). La

repetición de la reacción, publicada por Castells y col.,⁸⁵ de oxidación de furfural a furoato de metilo con nitrobenzeno como oxidante, pero substituyendo el ioduro de 3,4,5-trimetiltiazolio por la misma cantidad de polímero A (ver 4.3.4), rindió un 45 % de producto, lo que representa un rendimiento inferior al publicado (79 %). En la reutilización del polímero recuperado no se detectó furoato de metilo y, al acabar la misma, el polímero no tenía cloro. Las condiciones de reacción ($[\text{furfural}] \approx 1 \text{ M}$, $[\text{nitrobenzeno}] \approx 3 \text{ M}$, triple exceso de amina respecto a la cantidad de sal) deben de resultar demasiado enérgicas para que no tenga lugar la destrucción de la sal.

3.3.3) CONCLUSIONES

Las sales de tiazolio poliméricas son activas en todos los tipos de reacción en los que lo son las sales convencionales, a saber: la condensación benzoínica, la adición de Michael-Stetter y la reacción benzoínica oxidativa, las dos primeras tanto con aldehídos aromáticos como alifáticos.

Las sales de tiazolio poliméricas (más bases) catalizan la condensación benzoínica en todos los disolventes ensayados: disolventes protogénicos (agua, alcoholes y mezclas de ambos), disolventes dipolares no-protogénicos (DMSO) y disolventes poco polares no-protogénicos (benceno, tolueno, dioxano); ésto hace pensar que son activas en cualquier disolvente. La actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas en disolventes como benceno o tolueno, en los cuales las sales convencionales son insolubles, constituye una ven-

taja importante de las primeras respecto a las segundas, acuñándose para describir este fenómeno el término "acción solubilizadora" del soporte polimérico.

En las distintas reacciones ensayadas, los rendimientos obtenidos con sales de tiazolio poliméricas varían desde - aproximadamente la mitad hasta un valor algo inferior a los obtenidos con sales convencionales, en condiciones comparables (excepción hecha de los disolventes poco polares y no-protogénicos).

La disminución en la actividad catalítica de una sal de tiazolio polimérica y la disminución en el contenido en cloro son paralelas, por lo que se toma esta última magnitud como índice de la desactivación del precatalizador polimérico.

La dependencia del rendimiento de la condensación benzoínica (y presumiblemente de los otros dos tipos de reacción) con la proporción (base)/(sal de tiazolio), presenta un máximo de forma poco pronunciada.

Se ha estudiado la variación del rendimiento y de la desactivación de la sal de tiazolio polimérica respecto a factores tales como naturaleza del medio de reacción, (incluyendo disoluciones hidroalcohólicas tamponadas), naturaleza de la sal polimérica, pH, naturaleza de la amina, tiempo de reacción, etc, elaborándose generalizaciones sobre aspectos de interés preparativo.

3.4) MODIFICACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

=====

3.4.1) INTRODUCCION

De forma análoga a lo que sucede en el Polímero de Merrifield (ver pág. 181 y sgtes.), es de esperar que una sal de tiazolio polimérica sufra una cierta degradación mecánica, algo de oclusión de disolventes y, si tiene grupos clorometilo sin substituir, cierta deshidrocloración.

En la parte (3.1.1) de este trabajo hemos estudiado la modificación de las sales de tiazolio convencionales en disolución alcohólica y presencia de aminas terciarias. Las conclusiones de este estudio serán extensibles, en general, a las sales de tiazolio poliméricas, si bien la trama del polímero, al igual que representa un cierto freno a la reacción de catálisis, puede significar un freno a las reacciones de modificación de la sal polimérica para dar productos no catalíticos. Hemos visto también, anteriormente, que la modificación de las sales de tiazolio poliméricas en medios hidroalcohólicos tamponados es función directa del pH (ver pág. 224 y sgtes.). Finalmente, cabe recordar que el uso de sales de tiazolio poliméricas en disolventes poco polares y no-protogénicos, sin analogía en sales convencionales, conlleva modificaciones que son menos extensas con EDIA que con TEA (ver pág. 230).

En el presente capítulo se exponen los resultados de una serie de experimentos diseñados para profundizar en el conocimiento de la modificación de las sales de tiazolio po-

liméricas en condiciones relacionadas con las del presente - trabajo, estudiando la dependencia de dicha modificación respecto a la naturaleza de la base, su concentración, el tiempo de reacción, etc. La información obtenida a partir de estos experimentos, junto con la que -sobre el tema- se halla diseminada en apartados anteriores de la Memoria, se usa para extraer conclusiones generales sobre la modificación de las sales de tiazolio poliméricas en distintas condiciones de reacción.

3.4.2) RESULTADOS Y DISCUSION

3.4.2.1) ENSAYO DE CONTROL: AUSENCIA DE MODIFICACION POR ACCION DEL ALDEHIDO

En ausencia de bases, no se ha encontrado en la literatura ninguna reacción de las sales de tiazolio con aldehídos, y resulta difícil imaginar alguna en las condiciones de trabajo habituales. De todas formas, para asegurarnos de la ausencia de modificación, hemos realizado un ensayo normalizado de furoína con un polímero A del 100% de grado de sustitución, excluyendo solamente la amina. La comparación de las razones molares en el polímero recuperado ($H/C = 1.08$, $N/C = 0.030$, $S/C = 0.027$, $Cl/C = 0.020$) con las del polímero A original ($H/C = 1.11$, $N/C = 0.032$, $S/C = 0.028$, $Cl/C = 0.020$), muestra que la modificación en la composición elemental del polímero, si existe, cae dentro del error experimental del A.E. y, puesto que tampoco se manifiesta en el espectro de IR, la consideraremos despreciable. El que no se observe pérdida de cloro debida a la mayor o menor deshidrocloración es

perable en todo disolvente, es consecuencia de que el polímero A utilizado no posee grupos clorometilo sin substituir.

3.4.2.2) INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DE LA BASE, SU CONCENTRACION Y EL TIEMPO DE REACCION EN LA MODIFICACION EN MEDIO ALCOHOLICO

Para la realización de este estudio se ha escogido un polímero A con 100 % de grado de substitución, de manera que, al no existir grupos clorometilo sin cuaternizar, la disminución en el contenido de cloro puede usarse directamente como índice de la extensión de la desactivación en un ensayo dado. Se han realizado cinco ensayos, con suspensiones de sal de tiazolio moderadamente concentradas y usando como bases hidróxido potásico en cuatro de ellos y TEA en el quinto. Las condiciones de reacción y los datos de A.E. de los polímeros recuperados se muestran en la tabla 23 (pág. 464), en la que se han incluido también las pérdidas de cloro observadas.

Los resultados de la tabla indican que, mientras los contenidos en N y S de la sal polimérica inicial no se modifican apreciablemente en los distintos ensayos, la cantidad de Cl disminuye hasta llegar a anularse en uno de ellos. Este comportamiento significa la presencia de una mayor o menor extensión de reacción de apertura de anillo.

Tomando el ensayo 1 como referencia, el ensayo 2 indica que una cuadruplicación del tiempo de reacción se traduce en algo menos de una cuadruplicación en la pérdida de cloro. Igualmente, el ensayo 3 muestra que si se triplica la proporción de base, se obtiene una pérdida de cloro algo mayor del

triple, prácticamente la misma pérdida que en el ensayo 2. - Esto parece indicar que, en las condiciones de reacción, la prolongación del tiempo de reacción es menos contraproducente respecto a la desactivación de la sal, que un aumento en la proporción de base. La cuadruplicación del tiempo de reacción junto a la triplicación de la proporción de base (ensayo 4), se traducen en una desactivación completa de la sal de tiazolio polimérica, como era previsible.

La comparación entre el ensayo 5 y el ensayo 3 indica - que, en igualdad de todas las demás condiciones, la desactivación por TEA es sensiblemente menor que por hidróxido potásico, resultado generalizable a otras trialkilaminas y otros hidróxidos alcalinos.

3.4.2.3) MODIFICACION EN LA CONDENSACION BENZOINICA EN MEDIO ALCOHOLICO, CON PROPORCION (AMINA)/(SAL DE TIAZOLIO POLIMERICA) MUY PEQUEÑA.

En el estudio de la variación de la actividad catalítica con la proporción (base)/(sal de tiazolio polimérica) en las condiciones del ensayo normalizado de furoína (ver pág. 219), se ha determinado que el máximo rendimiento ($\sim 70\%$) - se obtiene con una proporción de 3.5 aproximadamente. Cuando dicha proporción es de 0.5, el rendimiento sólo llega al 25%. Dado que, según los resultados del apartado anterior, la prolongación del tiempo de reacción es menos contraproducente, respecto a la desactivación de la sal polimérica, que el aumento en la proporción de base, se pensó que quizás con - una proporción (base)/(sal de tiazolio polimérica) muy peque

ña y un tiempo de reacción suficientemente largo, el rendimiento sería comparable al obtenido en condiciones de exceso de amina, y la desactivación de la sal polimérica sería considerablemente menor.

Con esta idea se han realizado cuatro ensayos normalizados de furoína con proporción (tris(2-hidroxietil)amina)/(polímero A) de 0.54, y distintos tiempos de reacción. En cada ensayo se analizó el contenido en Cl del polímero resultante, y en el ensayo 4, realizado por duplicado, se determinó el rendimiento en furoína. Los resultados se muestran en la tabla 24; la variación de la cantidad de cloro con el tiempo se ha representado gráficamente en la ilustración 67.

Tabla 24 : Modificación del Polímero A (2.04 mmol Cl /g) en ensayos normalizados de furoína, a distintos tiempos de reacción. (Proporción molar (sal tiazolio)/(tris(2-hidroxietil)amina)/(furfural) de 0.92/0.5 / 100 ; furfural 1 M en etanol).

<u>Ensayo nº</u>	<u>t / días</u>	<u>A.E. nº</u>	<u>Cant. Cl / mmol g⁻¹</u>
1	1	23	1.26
2	2	20	1.01
3	3	21	0.88
4	4	22	0.73 (a)

(a) Rendimiento en furoína, promedio de dos ensayos : 57 % .

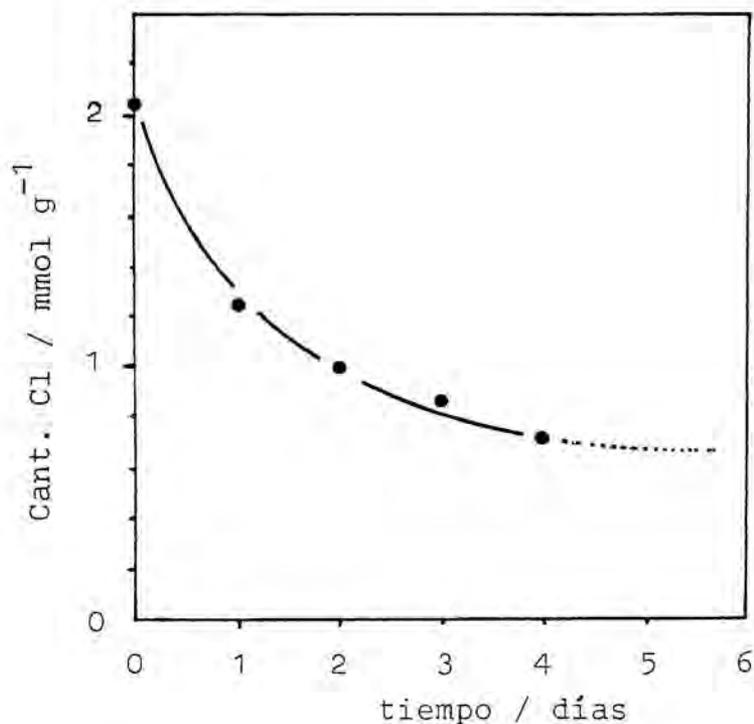


Ilustración 67 : Representación gráfica de los resultados de la tabla 24 .

El rendimiento al cabo de cuatro días es importante (57 %), aunque algo menor a los mejores obtenidos en condiciones similares. La forma de la curva indica que la mayor parte de la desactivación tiene lugar en el primer día de reacción, y que la cantidad de cloro en el polímero tiende a estabilizarse, lo que sucederá seguramente cuando toda la amina esté en forma de hidrocloreuro. La disminución de cloro en el ensayo 4 es ligeramente superior a la correspondiente a una reacción estequiométrica con la amina; de todas formas, dicha desactivación es menor que la que tiene lugar en los ensayos de condensación benzoínica en medio hidroalcohólico para obtener rendimientos similares (ver tabla 20, pág. 467), por lo que este procedimiento puede resultar interesante.

3.4.2.4) MODIFICACION EN DISOLVENTES POCO POLARES Y NO-PRO-TOGENICOS.

En un disolvente poco polar y no protogénico, tipo benceno o tolueno, pensábamos que una sal de tiazolio se modificaría poco por la acción de una amina terciaria. Las únicas reacciones imaginables, de entre las resumidas en la ilustración 10 (pág. 502), son la dimerización de la base conjugada del ión tiazolio para dar dímeros tipo (VII), y la adición de amina a la posición 2 del anillo para dar estructuras tipo (VIII) y (IX), estructuras todas ellas relativamente poco estables y en equilibrio con el ión tiazolio. La presencia de trazas de agua u otro disolvente protogénico, amplía considerablemente las posibilidades de reacción, como se muestra en dicha ilustración.

Para aclarar la suposición anterior, hemos realizado un experimento en condiciones de anhidridad muy controlada (ver 4.4.4): una disolución 0.3 M de EDIA purificada (sin agua ni aminas 1^aS ó 2^aS) en tolueno anhidro se mantuvo a temperatura ambiente durante dos días, en presencia de tamices moleculares recién activados, para conseguir así un medio super-seco (Los fabricantes de los tamices moleculares garantizan un contenido residual de agua menor o igual al 0.003 %). Se añadió después el peso necesario de polímero B para tener una proporción (amina)/(sal de tiazolio) de 4, y se mantuvo el conjunto durante 6 horas a 60 °C con agitación de vaivén. El polímero recuperado no presenta modificación apreciable ni en su espectro IR ni en su A.E. (la pérdida de 0.12 mmol de Cl/g puede deberse a cierta deshidrocloración o a la presencia de algo de polvo de tamices moleculares). Otros ensa-

yos en los que no se controló escrupulosamente la anhidridad, rindieron polímeros con modificaciones detectables en sus espectros IR, lo que pone de manifiesto la gran importancia que dicho factor tiene para impedir la desactivación de la sal de tiazolio polimérica en las condiciones consideradas. En el contexto de este trabajo, es muy importante el ensayo anterior, ya que se trata de la primera vez en la que, puestas en contacto una sal de tiazolio y una base en gran exceso, no hay reacciones de modificación de la sal.

En el estudio de la actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas en disolventes poco polares no-protogénicos, expuesto en la parte (3.3.2.6) de esta Memoria, además de la menor desactivación de la sal con EDIA que con TEA, ya comentada, se observa también una dependencia marcada de dicha desactivación respecto a las condiciones de anhidridad del medio. Así, en la tabla 21 (pág. 466) se constata que en los ensayos 9 y 10 (EDIA, tolueno anhidro) las pérdidas de cloro son considerablemente menores que en el ensayo 3 (EDIA, tolueno no escrupulosamente seco). Además, el contenido en cloro aparente de los polímeros recuperados en los ensayos 9 y 10 es sólo un límite inferior al real, pues junto al polímero se obtiene una cantidad apreciable de polvo de tamices moleculares, detectada en el espectro IR de la mezcla sólida. Así, por ejemplo, el polímero recuperado del ensayo 10 presenta un espectro IR superponible con el del polímero A de partida, excepto en la zona de absorción de los tamices moleculares, lo que indica que la pérdida de cloro real es menor que la que se desprende del análisis elemental, la cual ya es pequeña de por sí (0.5 mmol Cl/g).

En el ensayo 8 de la tabla 21, se muestran los resultados de la condensación benzoínica del furfural en tolueno y en presencia de tamices moleculares. El rendimiento en furoí na es aceptable, pero se forma una cantidad considerable de polvo de tamiz molecular, que no hemos conseguido separar de la sal polimérica usada por más que se han intentado la fil tración, la sedimentación, la centrifugación y la flotación selectivas de los dos sólidos. En un experimento de control, se comprobó que la disgregación del tamiz molecular se origi na por acción del furfural y la agitación mecánica; en las - mismas condiciones, el octanal produce sólo una pequeña cantidad de polvo.

3.4.3) CONCLUSIONES

Aparte de las modificaciones generales en todo polímero funcionalizado (degradación mecánica, oclusión de disolven-- tes), las sales de tiazolio poliméricas, que no se modifican apreciablemente por acción de aldehídos, lo hacen por acción de las bases, debido -presumiblemente- a las mismas reaccio-- nes químicas que en las sales convencionales . La extensión de ésta modificación, medida por la disminución del conteni-- do en cloro, varía con las condiciones de reacción del si--- guiente modo:

a) En medio alcohólico crece con la concentración de ba-- se y con el tiempo de reacción, influyendo más el primer fac-- tor, y es mayor para hidróxidos alcalinos que para aminas - terciarias.

b) En medio acuoso o hidroalcohólico tamponados, crece

con el pH y el tiempo de reacción.

c) En disolventes poco polares y no-protogénicos la modificación es prácticamente nula en condiciones controladas de presencia exclusiva de aminas terciarias (ausencia escrupulosa de agua, aminas secundarias, alcoholes, etc), y muy pequeña en la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos y aromáticos en las anteriores condiciones. En estos disolventes aparecen diferencias entre las modificaciones de distintas aminas, siendo la correspondiente a la EDIA menor que la de la TEA, lo que se atribuye a la menor nucleofilia de la primera.

La modificación de la sal de tiazolio polimérica, inevitable en la condensación benzoínica en disolventes protogénicos, puede reducirse, sin menoscabo del rendimiento, disminuyendo la proporción (base)/(sal de tiazolio) o, en su caso, disminuyendo el pH, y alargando el tiempo de reacción.

3.5) REGENERACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS.

=====

3.5.1) INTRODUCCION

Si extendemos a las sales de tiazolio poliméricas las conclusiones obtenidas en la parte (3.1.2) de este trabajo para sales convencionales, podemos prever que en una reacción en medio acuoso o hidroalcohólico la modificación fundamental de la sal polimérica consistirá en la apertura de anillo de tiazolio para dar los tiolatos vinílicos tipo (I) típicos, lo que conllevará la separación del contraión cloruro del polímero.

El estudio cinético de la reacción de cierre de anillo en fase homogénea, que constituye la parte (3.1.3) del presente trabajo, ha puesto claramente de manifiesto que mediante una neutralización controlada de los tiolatos (I) puede conseguirse la regeneración completa de la sal de tiazolio. Por lo tanto, una extensión razonable de aquellos resultados nos lleva a predecir que la neutralización controlada de una sal polimérica previamente usada, puede significar la regeneración de la sal, objetivo éste de gran importancia para una posible aplicación práctica de estos precatalizadores. En el mencionado estudio cinético se ha visto que el Tiolato A se cierra muy rápidamente, incluso en disoluciones concentradas, mientras que el Tiolato B lo hace más lentamente y con precipitación y polimerización parcial del Tiol B. Por ésto hemos elegido al polímero A como el más adecuado para estudiar la regeneración mediante neutralización controlada en medio hidroalcohólico (el alcohol del medio tiene como única misión

la de aumentar el mojado del polímero).

Para las sales poliméricas utilizadas en medio poco polar y no-protogénico hemos ensayado otro procedimiento alternativo de regeneración: el burbujeo de cloruro de hidrógeno seco a través de una suspensión en tolueno. La poca solubilidad del ácido en el disolvente asegura una neutralización suave, además de que en este disolvente es menos probable que tenga lugar la polimerización de los tioles. En principio, el tratamiento con cloruro de hidrógeno como procedimiento de regeneración es aplicable tanto al polímero A como al B, aunque, si tiene sentido la analogía con la neutralización en medio acuoso, será de esperar que el polímero A se regenere más fácilmente. No obstante, hemos realizado los ensayos con polímero B, en parte porque es el que proporciona mejores rendimientos en la condensación benzoínica en disolventes poco polares y no-protogénicos. En estos disolventes la ausencia de reacción entre la sal de tiazolio polimérica y la amina terciaria, y la gran dependencia que tiene la modificación de la sal respecto a la anhidridad el medio, hacen suponer que la modificación más importante de la misma es la reacción típica de apertura de anillo, al igual que en medio hidroalcohólico.

En las reacciones realizadas en alcoholes, con aminas terciarias como bases, además de la apertura de anillo típica debida a las impurezas de agua, existen otros tipos de reacción de modificación de la sal, tal y como se ha puesto de manifiesto en el estudio en fase homogénea que constituye la parte (3.1.1) del presente trabajo. Aunque puede que alguno de los productos de modificación de la sal distintos de -

los tioles y tiolatos típicos de apertura de anillo, revertida a la sal de tiazolio en el tratamiento con ácido, no tenemos información documental de que así sea y, en muchos casos, tal reversión es muy difícil de imaginar. Por lo tanto, no es de extrañar que las sales poliméricas recuperadas de reacciones en las que el disolvente es alcohol y la base amina, no se regeneren totalmente. De hecho, cualesquiera que sean el disolvente y la base, y por muy controladas que estén las condiciones de trabajo, en toda reacción en la que se use una sal de tiazolio como precatizador habrá una cierta cantidad de sal que se transforme irreversiblemente en productos de modificación distintos de los tioles y tiolatos típicos, puesto que siempre existe la posibilidad de combinación con los reactivos y productos de la reacción en cuestión; la regeneración total del precatizador polimérico resulta ser, pues, utópica.

En esta parte del trabajo se exponen y discuten los resultados de los intentos de regeneración realizados con sales de tiazolio recuperadas de reacciones de condensación benzoínica en medio hidroalcohólico y en medio poco polar y no-protogénico; en estos dos medios, según la reflexión anterior, es de esperar que los polímeros estén modificados, principalmente, por apertura típica del anillo de tiazolio.

3.5.2) RESULTADOS

3.5.2.1) ENSAYOS PREVIOS : MEDIDAS DE pH

Aunque la medida de pH en una suspensión hidroalcohólica concentrada de un polímero insoluble tiene un significado

poco claro, si es que tiene alguno, la comparación de una lectura con otra y sus variaciones con el tiempo, pueden resultar significativas. Las medidas de pH en suspensiones hidroalcohólicas (ver 4.5.1.1) realizadas con polímero A inicial y con polímero A recuperado de reacciones de condensación benzoínica, indican que dicho pH (que denotaremos por pH_{ef}) es bastante ácido para el polímero A, y tanto más cuanto mayor es la concentración del mismo; las suspensiones de polímeros A previamente usados presentan pH_{ef} mayores que los del polímero A inicial, y que van aumentando lentamente con el tiempo.

Como en ningún caso se ha observado un pH_{ef} menor que 2 para una suspensión de polímero A, hemos considerado que este valor es suficiente para asegurar la ciclación completa de la sal de tiazolio polimérica y, por ello, hemos seleccionado $\text{pH}_{\text{c}} = 2.00$ en los experimentos "pH-stat", los cuales se exponen a continuación.

3.5.2.2) REGENERACION EN MEDIO HIDROALCOHOLICO DE POLIMEROS "A" POR NEUTRALIZACION "pH-STAT" CON ACIDO CLORHIDRICO.

La notación utilizada se ha expuesto previamente (ver pág. 138). Los resultados de los cuatro ensayos realizados se resumen en la tabla 25 (pág. 463).

En el ensayo 1 de dicha tabla se ha tratado una suspensión hidroalcohólica de polímero A (de 2.03 mmol Cl/g) con una cantidad ligeramente superior a la doble-molar de hidróxido sódico, durante un tiempo suficiente para que tenga lu---

gar la reacción de apertura de anillo de forma prácticamente cuantitativa. La neutralización "pH-stat" ($\text{pH}_c = 2.00$) de la suspensión resultante consumió una cantidad de ácido clorhídrico algo superior a la de hidróxido sódico previamente añadida, rindiendo un polímero con un contenido en Cl de 1.73 mmol/g (85 % del contenido inicial). En la gráfica de neutralización (ilustración 68, pág. 462) se observa la existencia de un tramo recto relativamente corto ($V_c = 0.72$ ml), seguido de un tramo curvo en el que se consumen 1.55 ml de ácido clorhídrico a pH_{ef} constante e igual a 2.00. La única diferencia apreciable entre el espectro IR del polímero recuperado y el del polímero A inicial, está en la zona carbonílica del espectro, y consiste en la aparición, en el IR del polímero recuperado, de una absorción débil y ancha, centrada a $\sim 1670 \text{ cm}^{-1}$, atribuida a los grupos formamido resultantes de la apertura de anillo (ver ilustración 69-C-D, pág. 460). Con un mayor tiempo de neutralización se habría conseguido una mayor regeneración, dado que el V_∞ , aunque muy lentamente, seguía aumentando al final de la neutralización.

En los ensayos 2, 3 y 4 de la tabla 25 se han neutralizado polímeros A recuperados en reacciones de condensación benzoínica en medio hidroalcohólico tamponado. Tras la reacción mencionada, los polímeros se habían lavado y secado de manera estándar (ensayos 2 y 3), o simplemente se había lavado (ensayo 4). El consumo de ácido era muy lento al final de la neutralización y, al detenerse la misma, el contenido en Cl de los polímeros recuperados era del 63-66 % del contenido inicial. La comparación de los espectros E y F de la ilustración 69 (pág. 460) muestra que la regeneración par--

cial de la sal polimérica conlleva una disminución relativa en la intensidad de la banda centrada a $\sim 1670 \text{ cm}^{-1}$, lo que se interpreta como una disminución en la cantidad de grupos formamido por cierre de anillo de tiazolio. En el espectro E se observa una pequeña banda centrada a $\sim 1720 \text{ cm}^{-1}$, que también aparece en el espectro F, y sin disminución aparente de intensidad.

Teniendo en cuenta que la pérdida de peso en la regeneración de la sal de tiazolio es, como máximo, de 4.5 mg/mmol de sal de tiazolio (substitución de Na + O por Cl), la disminución considerable de peso en los ensayos 3 y 4 indica la presencia de una degradación mecánica bastante extensa. Incluso ignorando dicha degradación mecánica, la cantidad de cloro incorporada en los polímeros regenerados es bastante mayor que la mitad de la cantidad de ácido clorhídrico consumida en la neutralización.

3.5.2.3) REGENERACION DE POLIMEROS "B" POR TRATAMIENTO CON ACIDO CLORHIDRICO

Con polímeros B recuperados de condensaciones benzoínicas en tolueno y benceno, se realizaron cinco ensayos de regeneración, tres de ellos por tratamiento prolongado con disoluciones de ácido clorhídrico en dioxano-agua, y dos por burbujeo de cloruro de hidrógeno en una suspensión en tolueno. Los resultados se resumen en la tabla 26 (pág. 461).

En los ensayos 1-3 se observa que un aumento en la concentración de ácido o en el tiempo de reacción redundan en un aumento del porcentaje de regeneración, porcentaje que

llega como máximo al 38 % (ensayo 3). La comparación de los pesos de polímero recuperado en los ensayos 1 y 2 indica que la degradación mecánico-química es mayor cuanto mayor es la concentración de ácido.

A igualdad de tiempos de reacción, el procedimiento de burbujear cloruro de hidrógeno seco a través de una suspensión en tolueno, proporciona porcentajes de regeneración mayores que el procedimiento anterior. En el ensayo 5 se obtiene un polímero con el 90 % del cloro inicial, si bien se requiere un tratamiento muy prolongado (20 horas).

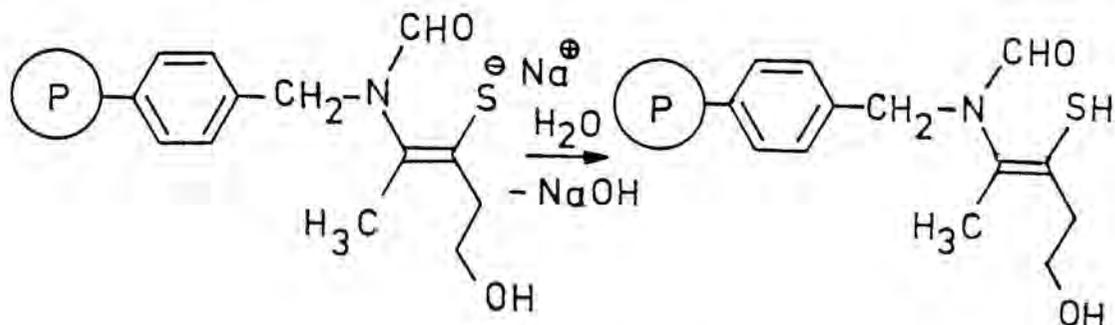
En todos los casos, el aumento del contenido en cloro de los polímeros regenerados viene acompañado por modificaciones en los espectros IR, de las cuales las más patentes son un aumento de intensidad de la absorción a $3700-3200\text{ cm}^{-1}$ y una disminución de la de $1700-1650\text{ cm}^{-1}$ (ilust. 70, pág. 459).

3.5.3) DISCUSION

Antes de discutir lo relativo a la regeneración de las sales de tiazolio poliméricas, analizamos con detalle la información disponible sobre la naturaleza química de las modificaciones en la sal polimérica que se pretende regenerar.

El hecho de que el pH_{ef} de una suspensión hidroalcohólica de sal polimérica ya usada, sea mayor que el correspondiente a la sal inicial, y además dicho pH_{ef} aumente lentamente con el tiempo, es coherente con la existencia en el polímero usado de una cierta cantidad de grupo tiolato ($-\text{S}^-\text{Na}^+$), el

cual se hidroliza lentamente :



No obstante, en las neutralizaciones "pH-stat" de los polímeros previamente usados, la cantidad de cloro que se incorpora al polímero es substancialmente mayor que la mitad de la cantidad de ácido clorhídrico consumida en la neutralización (ver 3.5.2.2), lo que quiere decir que gran parte de los supuestos grupos tiolato están en forma de grupos tiol, pues éstos sólo necesitan un mol de ácido por mol de grupo funcional para dar sal de tiazolio, mientras que aquéllos precisan de dos moles.

La presencia de grupos tiol en los polímeros recuperados de reacciones en medio hidroalcohólico tamponado se deberá, por una parte a que a los pH de trabajo puede haber una considerable fracción de los azufres que estén en forma protonada de tiol, y, por otra, a que en los extensivos lavados del polímero puede tener lugar algo de protonación del tiolato, debido a las posibles trazas de agua o al propio etanol utilizado en el método de lavado estándar. En los polímeros recuperados de reacciones en medios no-protogénicos, en las cuales se usa amina terciaria como base, es de esperar que el producto de apertura de anillo esté prácticamente todo en forma tiol.

En uno de los ensayos de regeneración de un polímero B previamente usado en tolueno (ensayo 5, tabla 26), se obtiene un polímero con un 90 % del cloro que tenía el polímero B de partida. Esta regeneración tan sustancial indica que en el polímero modificado cuya regeneración se ensaya, apenas han tenido lugar reacciones de transformación irreversible (p.ej. : polimerización u oxidación de los grupos -SH), a pesar de que se ha lavado y secado de manera estándar. En las mismas condiciones de lavado y secado, el Tio1 B se habría modificado considerablemente (ver 3.1.2.2.1). Esta diferencia de comportamiento ejemplifica dos de las ventajas típicas de los reactivos poliméricos (ver 1.3.1), a saber: la dificultad de reacción entre grupos funcionales separados (en nuestro caso la dificultad de polimerización o de oxidación dimerizante de los tioles vinílicos), y la menor sensibilidad del producto a las condiciones ambientales (en nuestro caso una menor higroscopía de los grupos $-S^-Na^+$ en las sales poliméricas recuperadas de reacciones en medio hidroalcohólico tamponado).

Los espectros IR de las sales de tiazolio poliméricas modificadas proporcionan información estructural de tipo cualitativo sobre la naturaleza química de la modificación. En la ilustración 69 (pág. 460)se muestran conjuntamente las zonas $1800-1400\text{ cm}^{-1}$ de los espectros IR de la Sal A (A), el Tiolato A (B), un polímero A (C), el mismo polímero A tratado con la cantidad doble molar de hidróxido sódico y neutralizado posteriormente por el método "pH-stat" (D), el mismo polímero A recuperado de de una condensación benzoínica en medio hidroalcohólico tamponado (E), y el mismo polímero

tras su neutralización "pH-stat" (F).

En el espectro A se observa la banda estrecha a $\sim 1600 \text{ cm}^{-1}$ del anillo de tiazolio, banda que desaparece en la apertura de anillo. En el espectro B aparece una banda carbonílica muy ancha centrada a $\sim 1655 \text{ cm}^{-1}$, que corresponde a la banda "amida I" del grupo formamido del Tiolato A, el cual se halla formando puente de hidrógeno intenso, bien con el OH del grupo hidroxietilo de la propia substancia, bien con metanol de cristalización (ver 3.1.2.2.1). En el espectro C se observan conjuntamente la banda característica del anillo de tiazolio y otra cercana atribuible a los anillos bencénicos del soporte de poliestireno. El espectro D muestra que el tratamiento con hidróxido sódico y posterior neutralización "pH-stat" del polímero A sólo se manifiesta en una pequeña absorción ancha centrada a $\sim 1670 \text{ cm}^{-1}$ (el resto de los espectros C y D son prácticamente superponibles). Esta última absorción, que se atribuye a los grupos formamido resultantes de la apertura de anillo y que aparece en todos los polímeros A modificados, está a $\tilde{\nu}$ algo mayores a la del Tiolato A (espectro B) y algo inferiores a las bandas de grupo formamido en los polímeros B modificados (ver ilust. 70, pág. 459). La explicación más plausible de lo anterior es que el Tiolato A cristaliza con metanol, análogamente a como lo hace el Tiolato B, y que el gran desplazamiento de la banda carbonílica a números de onda menores se debe a la formación de puentes de hidrógeno muy intensos con el metanol de cristalización. Las diferencias en la posición de las bandas de formilo en los polímeros A y B modificados, se explica entonces por la existencia en los primeros de enlaces intra o

intermoleculares por puente de hidrógeno, enlaces que serían menos intensos que los existentes en la Sal A.

En la ilustración 70 (pág. 459) se representan las zonas de los espectros IR de polímeros B que han resultado útiles para comparar cualitativamente la modificación en dichos polímeros. El espectro A corresponde a un polímero B de partida; el espectro B al polímero B recuperado de una reacción de condensación benzoínica en tolueno, y el espectro C, al mismo polímero después de tratado con una disolución de ácido clorhídrico en dioxano-agua. Comparando el espectro C con el B, se observa un aumento relativo de la intensidad de la absorción a $3700-3200\text{ cm}^{-1}$ y una disminución de la de $1700-1650\text{ cm}^{-1}$, lo que indica un aumento de funcionalización (ver 3.2.2.3.3). La absorción carbonílica está centrada a 1680 cm^{-1} , como corresponde a un grupo formamido sin formar puente de hidrógeno. ¹⁹³

Merece la pena destacar un detalle en los espectros de los polímeros A y B modificados. Volviendo a la ilustración 69, se observa que en el espectro E hay una pequeña absorción centrada a 1720 cm^{-1} aproximadamente, cuya intensidad no parece haber disminuído en el espectro F. Débiles absorciones en esta zona se han detectado en algunos polímeros A recuperados, aunque nunca en polímeros B. Una posible interpretación sería la presencia de una cierta extensión de esterificación del OH del polímero A, la cual podría haber tenido lugar con ácido 2-furoico proveniente de la fácil oxidación del furfural, o con ácido fórmico resultante de una posible hidrólisis de los grupo formamido.

Además de la reacción de apertura de anillo, existe la

posibilidad de las reacciones de la sal de tiazolio con el aldehído (ver, p.ej. la ilust. 12, pág. 49), las cuales son presumiblemente irreversibles y se manifestarán como absorciones carbonílicas en el espectro IR, aunque seguramente a valores de $\tilde{\nu}$ por debajo de 1700 cm^{-1} . La existencia de este tipo de reacciones significará una limitación adicional a la completa regenerabilidad de una sal de tiazolio polimérica ya usada. A continuación se discuten los resultados cuantitativos de los ensayos de regeneración.

La gráfica de la neutralización "pH-stat" del polímero A previamente tratado con la cantidad doble-molar de hidróxido sódico, es una prueba concluyente de que tiene lugar la reacción de cierre de anillo. En efecto, dicha gráfica (ilustración 68 (pág. 462)) presenta un tramo curvo muy grande, lo que significa que tiene lugar un consumo lento de ácido, indicativo de reacción de cierre de anillo por analogía con el estudio de la neutralización en fase homogénea. El hecho de que el tramo curvo de la gráfica sea en este caso mucho mayor que en el caso de la neutralización del Tiolato A, indica que, como era de esperar, la reacción de cierre de anillo es considerablemente más lenta en el caso de la sal polimérica que en el de la sal convencional. En estas condiciones se consigue un 85 % de regeneración, que podría ser mayor si se diera tiempo suficiente.

En las neutralizaciones "pH-stat" de los polímeros A recuperados de condensaciones benzoínicas en medio hidroalcohólico tamponado, se consiguen polímeros con contenidos en Cl del orden del 65 % del contenido en el polímero original, si bien la incorporación de cloro continúa lentamente al fi--

nal de la neutralización. La diferencia entre la capacidad de regeneración del polímero A simplemente tratado con hidróxido sódico y la de los polímeros A recuperados de reacciones de condensación benzoínica, puede tener dos causas: a) - las reacciones secundarias de la sal con los reactivos o productos de la reacción de condensación benzoínica (ver arriba), y b) las modificaciones de la sal de tiazolio abierta en los procesos de lavado y secado (p.ej. hidrólisis de tiolato a tiol y posterior polimerización parcial de éste, oxidación por el oxígeno del aire, etc, todo ello favorecido por el calentamiento a 60 °C del método de secado estándar). Si se desean reutilizar las sales de tiazolio poliméricas después de una reacción, no podrán eliminarse las modificaciones concurrentes con la propia reacción (causa a), pero sí que podrán eliminarse las modificaciones introducidas en el lavado y secado (causa b), pues sólo es necesario lavar y secar exhaustivamente el polímero recuperado cuando se quiere realizar su A.E. o registrar su espectro IR. La comparación entre los ensayos 3 y 4 de la tabla 25 (pág. 463) permitiría ilustrar la modificación aneja al proceso de lavado si la diferencia en los A.E. fuera significativa; desgraciadamente, el A.E. del ensayo 3 es muy poco fiable.

Los ensayos de regeneración del polímero B previamente usado en medio no-protogénico, mediante tratamiento con ácido clorhídrico, requieren tiempos más largos que las neutralizaciones "pH-stat"; no obstante, se consiguen resultados relativamente buenos, sobre todo mediante burbujeo de cloruro de hidrógeno a través de una suspensión del polímero en tolueno, llegando a obtenerse un polímero B con el 90 % del

cloro que tenía el original.

En la pág. 231 se comentó que, en disolventes poco polares y no-protogénicos, el polímero B proporciona mayores rendimientos que el polímero A en la condensación benzoínica, - aunque el primero sufre una desactivación más extensa. Parece ser que la presencia del grupo hidroxietilo en la posición 5 del anillo de tiazolio, que resulta beneficioso en un disolvente protogénico (ver pág. 212), no lo es en un disolvente como benceno o tolueno. Ahora bien, por extensión de los resultados de la reacción de cierre de anillo en disolución homogénea (ver 3.1.3.4), la ausencia de sustituyente en la posición 5 del anillo del polímero B debe de resultar contraproducente para la regenerabilidad del mismo. Por todo ello, creemos que una sal de tiazolio polimérica que resultaría muy adecuada para el uso en disolventes no-protogénicos sería aquélla en la que el sustituyente en la posición 5 - fuese puramente alquílico, la más sencilla de las cuales es el cloruro de 4,5-dimetil-3-poliestirilmetiltiazolio. Esta sal es de esperar que sea fácil de preparar por cuaternización del Polímero de Merrifield con el 4,5-dimetiltiazol, producto no comercial pero cuya obtención por síntesis tipo Hantzsch se ha descrito en la literatura. ²⁴²

En el tratamiento de las sales de tiazolio poliméricas con ácido clorhídrico, tanto de forma directa como de forma controlada (pH-stat), se observa una importante degradación mecánica del polímero, la cual es tanto mayor cuanto mayor la agitación mecánica del mismo.

A la vista del conjunto de resultados, dada la posibilidad de regeneración importante de la sal de tiazolio polimé-

rica mediante una sola reacción (tratamiento con ácido clorhídrico), creemos que se podrá conseguir una gran facilidad operatoria mediante un montaje en columna, parcial o totalmente automatizado, en el cual la degradación mecánica estaría minimizada. Si se requiere realizar las reacciones en medios completamente anhidros, podrían utilizarse los propios tamices moleculares como relleno-soporte del precatalizador. El montaje tendría que ajustarse a la reacción concreta que se quiera llevar a cabo, y requerirá un estudio técnico "ad hoc".

3.5.4) CONCLUSIONES

La modificación principal de las sales de tiazolio poliméricas en las reacciones de condensación benzoínica consiste en la apertura del anillo de tiazolio, formando los tioles y tiolatos típicos, cuya proporción relativa depende de las condiciones de reacción y tratamiento posterior a que se someta el polímero.

La factibilidad de la reacción de cierre de anillo se demuestra por tratamiento de una sal de tiazolio polimérica con hidróxido sódico y posterior neutralización controlada con ácido clorhídrico (técnica "pH-stat"). La adición de ácido clorhídrico a la sal de tiazolio polimérica modificada, bien de forma directa (en disolución de dioxano-agua, o burbujeando cloruro de hidrógeno seco a través de tolueno), bien de forma controlada ("pH-stat" en medio hidroalcohólico), conlleva la regeneración parcial de la sal, que en ciertos casos llega a ser muy importante (90 %).

Para las reacciones en disolventes poco polares y no-protogénicos, se sugiere la utilización de una sal de tiazolío distinta al polímero A y al polímero B. Para cualquier disolvente, se razonan las posibles ventajas de la utilización de montajes en columna.