



Universidad Politécnica de Valencia
Departamento Química
Instituto de Tecnología Química
(UPV-CSIC)



Catalizadores de oro en reacciones de hidroalcoxilación,
acetalización y reacciones integradas en procesos “one-pot”: una
aproximación eficiente a la química sostenible.

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Violeta Rodríguez Ruiz

Director de Tesis:

Dra. María José Sabater Picot

Valencia, Julio de 2010

Gracias a la vida que me ha dado tanto.
Me ha dado la risa y me ha dado el llanto.
Así yo distingo dicha de quebranto,
los dos materiales que forman mi canto,
y el canto de ustedes que es el mismo canto
y el canto de todos, que es mi propio canto.

Gracias a la vida que me ha dado tanto.

Violeta Parra

Este trabajo de investigación ha sido realizado en el Instituto de Tecnología Química (UPV-CSIC) bajo la dirección de la Dra. M^a José Sabater Picot, a quien quiero agradecer sus enseñanzas, su paciencia y el haberme apoyado hasta el final.

También me gustaría agradecer esta tesis al director del centro, el Prof. Avelino Corma, por sus enseñanzas, su dedicación, por haber creído en mí, por infundirnos el espíritu de superación en todo lo que hacemos y junto con la Dra. Amparo Mifsud, por haberme concedido la oportunidad de realizar la tesis doctoral en este centro. Además, quiero agradecer a todas las personas que con su trabajo han contribuido en la realización de esta tesis doctoral: A la Dra. Laura L. Santos, al Dr. Antonio Leyva, a la Dra. Alexandra Velly y a la Dra. Sara Iborra, con quienes he colaborado en los trabajos de acetalización/tioacetalización de alquinos, “Valorización” del glicerol, e hidroalcoxilación de alquinos. Gracias Laura, porque trabajé realmente a gusto a tu lado. Gracias Antonio, por tu paciencia y por darme ánimo y coraje. Gracias Alex y Sara, por la ayuda y los conocimientos prestados.

También quiero agradecer a todas aquellas personas que han hecho que este trabajo se realizase de forma más eficaz y agradable: a secretaría, administración, y a toda la gente de caracterización, en especial a Estrella, por recibirme siempre con una sonrisa y ayudarme a tener lo más pronto posible los esperados protones. A M^a Jesús por la ayuda prestada. A José Gaona, por estar siempre dispuesto a enseñarme y ayudarme en todo. A todos los de taller e informática, en especial a Santi.

También quiero dar las gracias a todos mis compañeros del ITQ. Al 1B2 con los que he compartido tantos momentos: Irene, Raquel J., José C., David, Abde, Xesc, y en especial a Tania, por su constancia y su predisposición a ayudar en todo momento. A los nuevos: Javi, Victoria y Carmina. A Carmen, Pablo y Ana M. porque me lo he pasado muy bien con vosotros. A Raquel M., por las conversaciones sobre libros, música, y muchas otras cosas. A Estefanía, Olalla, Karen, Laura, Miriam, Fran, Canijo, Nacho, Jana, Edurne, Patricia, Miguel, Sonia, Mireia, Giacomo, Sergio, Amparo, Nastia, Miguel P., Ricardo, Aroa, Isabel,

Cristina, Laurent, Inés, Alejandro, Manu y muchos otros por tener siempre un gesto amable. A Antonio, José Ramón, Ángel, Estíbaliz y Paula, por los jueves. A Raül, Alberto, Ernest, Manolo, Pedro S., Onofre y Gonzalo. I would like to thank Prof. Scott. A. Snyder for giving me the opportunity to work in his group. I also want to thank everyone in Snyder's group for welcome me warmly and for their help.

A Ceci, por compartir conmigo muchos momentos dentro y fuera del ITQ. A Carles, por llevarme a respirar y sentir el aire de montaña. A Ana Primo, por tu gran corazón y porque has estado junto a mí en los momentos en los que más te he necesitado. A María y a Mapi, por darme vuestra amistad, por seguir compartiendo juntas: risas, agobios, alegrías, sueños.... A Nuria, por tu amistad, por haberme dedicado tanto tiempo y por todo lo que he aprendido contigo. A todas la personas del CEQA, por tratarme siempre tan bien y por dejarme utilizar la biblioteca como refugio.

Quiero darle las gracias a Clara, por haber estado siempre, por ser una de las personas que mejor me conoce y me quiere tal y como soy. A Elisa, a María, a Javi y a Noelia, porque me encanta sentirlos cerquita. A Pati, porque, aun sin podernos ver con frecuencia, sigues contando conmigo. A Almu, por "obligarme" a salir de vez en cuando y desconectar. A Ana "Bilbao" porque siempre me acuerdo de ti. A Mickaël, petite mouette, por todos los buenos recuerdos. También quiero darle las gracias a Dolores por acompañarme y por enseñarme a reírme, sobretodo, de mi misma. Gracias a mi yaya, porque es un ejemplo para mí. A toda mi familia y a Lisa.

A Guillermo [suena: te doy una canción de Silvio Rodríguez], gracias por compartir este tramo del viaje junto a mí. Tengo tanto que agradecerte...que no cabe aquí...así que sólo diré...GRACIAS mi niño.

De fondo se oye: "Una casa en el cielo, un jardín en el mar; una alondra en tu pecho, un volver a empezar..." los tres en el coche camino a tantos sitios..., compartiendo palabras, deseos, latidos, risas y llantos...gracias mamá, gracias papá.

Índice

*CAPÍTULO 1. Introducción general	1
1. Principios de la Química Verde o Química Sostenible	3
2. Aproximaciones a la Química Sostenible	6
2.1. Estrategias de separación y recuperación de catalizadores	6
2.2. Transformaciones secuenciales o procesos “multistep”: definición y clasificación	11
2.2.1. Clasificación de procesos “multistep” según Tietze y Nicolaou	13
2.3. Reacciones en tándem	16
2.4. Reacciones multicomponente	16
3. Aplicaciones del oro en catálisis: Au(0), Au(I) y Au(III)	19
4. Reacciones “one-pot” o reacciones en cascada catalizadas por oro	21
4.1. Reacciones catalizadas por Au(I) y Au(III) integradas en procesos “one-pot”	22
4.1.1. Adiciones nucleofílicas catalizadas por oro integradas en procesos “one-pot”	25
4.1.1.1. Alquinos como sustratos	26
4.1.1.1.a. Hidroaminación de alquinos	26
4.1.1.1.b. Hidroalcoxilación, bis(hidroalcoxilación), e hidratación de alquinos	26
4.1.1.1.c. Cetonas e iminas como nucleófilos	29
4.1.1.1.d. Hidrocarboxilación de alquinos	31
4.1.1.2. Eninos como sustratos	33
4.1.1.3. Grupos propargílicos como sustratos	35
4.1.1.3.a. Ciclaciones 6-endo-dig/trig	35
4.1.1.3.b. Ciclaciones 5-exo-dig/trig	37
4.1.1.3.c. Otras	38

4.1.2. Activación de grupos carbonilo e hidroxilo catalizadas por oro integradas en procesos “one-pot”	38
4.1.3. Hidrogenaciones y oxidaciones catalizadas por oro integradas en procesos “one-pot”	39
4.2. Reacciones catalizadas por nanopartículas de Au(0) integradas en procesos “one-pot”	40
4.3. Reacciones multicomponente (RMC) catalizadas por oro	41
*CAPÍTULO 2: Objetivos generales	47
*CAPÍTULO 3: Hidroalcoxilación de alquinos catalizada por complejos de Au(I)	49
1. Introducción	49
2. Resultados y discusión	54
2.1. Síntesis de catalizadores de Au(I) y su aplicación en reacciones de hidroalcoxilación intermolecular de alquinos	54
2.2. Síntesis estereoselectiva de éteres vinílicos ó enol éteres controlada por complejos de Au(I)	59
2.2.1. Reutilización de los complejos de oro (I) 1a y 1d	61
2.3. Esquema de reacción y aspectos mecanísticos	65
2.3.1. Reacción de adición en trans	65
2.3.2. Reacción de isomerización Z/E	66
2.3.3. Formación del acetal intermedio II y reacción de eliminación	69
3. Conclusiones	75
4. Parte experimental	76
4.1. Métodos generales	76
4.2. Catalizadores	77
4.2.1. Síntesis de catalizadores	77

4.3. Procedimiento general para la hidroalcoxilación de alquinos con monoalcoholes	81
4.4. Procedimiento del estudio cinético (Figura 6)	83
*CAPÍTULO 4: Acetalización/tioacetalización de alquinos catalizada por el sistema Au(I)/Ag(I)	85
1. Introducción	85
2. Resultados y discusión	91
2.1. Síntesis de acetales cíclicos con el sistema Au(I)/Ag(I) como catalizador	91
2.1.1 Acetalización con alcoholes primarios	91
2.1.2. Acetalización con alcoholes secundarios	96
2.1.3. Aplicación del sistema catalítico AuPPh ₃ Cl/AgBF ₄ a la síntesis del acetal 2,4-dimetil-2-naftil-1,3-dioxolano (aroma de naranja)	99
2.2. Síntesis de tioacetales cíclicos con el sistema Au(I)/Ag(I) como catalizador	100
2.3. Comparativa catalítica entre el sistema AuPPh ₃ Cl/AgBF ₄ y un ácido de Brønsted en la reacción de acetalización y tioacetalización de alquinos	102
2.3.1. Estudio comparativo de la reacción de acetalización de alquinos con diversos catalizadores	102
2.3.2. Estudio comparativo de la reacción de tioacetalización de alquinos con diversos catalizadores	105
3. Conclusiones	107
4. Parte experimental	108
4.1. Métodos generales	108
4.2. Procedimiento general para las reacciones de acetalización	108
4.3. Procedimiento general para las reacciones de tioacetalización	119

4.4. Procedimiento general para la acetalización/tioacetalización de alquinos con dioles y ditioles empleando <i>p</i> -TsOH	122
*CAPÍTULO 5: “Valorización” del glicerol a través de la formación de acetales cíclicos	123
1. Introducción	123
2. Resultados y discusión	127
2.1. Acetalización de formaldehído con glicerol empleando catalizadores sólidos con acidez Brønsted	127
2.1.1. Influencia de la polaridad de la zeolita	131
2.2. Acetalización de formaldehído con glicerol empleando catalizadores homogéneos con acidez Lewis	136
2.3. Valorización de glicerol en mezclas glicerol/agua	140
2.3.1. Acetalización de formaldehído con glicerol	140
2.3.2. Acetalización de <i>n</i> -heptanal con glicerol	144
2.4. Acetalización de formaldehído con glicerol catalizada por AuPPh ₃ NTf ₂ : Estudio de reusabilidad	146
3. Conclusiones	149
4. Parte experimental	149
4.1. Métodos generales	149
4.2. Catalizadores	150
4.3. Procedimiento general para la acetalización de formaldehído con glicerol con catalizadores sólidos con acidez Brønsted	151
4.4. Procedimiento general para la acetalización con catalizadores con acidez Lewis	152
*CAPÍTULO 6: Síntesis de derivados bencimidazólicos	155
1. Introducción	155

2. Resultados y discusión	159
2.1. Desarrollo del proceso “one-pot” y selección del catalizador	159
2.2. Formación de los subproductos de reacción 4 y 5	162
2.3. Generalidad de la metodología empleada	165
2.4. Síntesis de la molécula diana 1-(2,6-difluorobencil)- 2-fenilbencimidazol mediante un procedimiento “one-pot” en cuatro pasos	167
2.5. Aproximación a la síntesis de la molécula diana Hoechst 33342	171
3. Conclusiones	176
4. Parte experimental	178
4.1. Métodos generales	178
4.2. Catalizadores	179
4.3. Síntesis de derivados bencimidazólicos	179
4.3.1. Procedimiento general para la síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos (Tabla 1 y 2)	179
4.3.2. Procedimiento general para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)2-fenil-1 <i>H</i> -bencimidazol mediante la ruta 1	185
4.3.3. Procedimiento general para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)2-fenil-1 <i>H</i> -bencimidazol mediante la ruta 2	186
4.3.4. Síntesis de N ¹ -(2,6-difluorobencil)benceno-1,2-diamina (15)	187
4.3.5. Procedimiento general para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)2-fenil-1 <i>H</i> -bencimidazol mediante la RMC	188
4.4. Síntesis del derivado di-bencimidazólico Hoechst 33342	189
4.4.1. Preparación de los sustratos	189

*CAPÍTULO 7. Conclusiones	195
*CAPÍTULO 8. Resúmenes	199
*CAPÍTULO 9. Anexos	205

Capítulo 1. *Introducción general*

El *desarrollo sostenible* es un concepto nuevo que se aplica al desarrollo socioeconómico y que ha sido asumido ampliamente por los gobiernos y la sociedad en general como una estrategia necesaria para no comprometer los recursos y posibilidades de las futuras generaciones.¹ El *desarrollo sostenible*, como enfoque alternativo al desarrollo basado simplemente en un crecimiento económico sin restricciones, implica satisfacer las necesidades del presente, de forma que la Naturaleza pueda recuperarse al mismo ritmo que es afectada por la vida humana.² Y es precisamente en este punto, donde la química puede jugar un papel clave, en la búsqueda de un equilibrio entre el crecimiento y la competitividad de la industria que le concierne y la preservación del medio ambiente.

Hasta ahora, la percepción que la sociedad tiene de la industria química es bastante negativo (probablemente más negativo incluso que la industria del

1 F.Barnaby, *Ambio*, **1987**, 16, 217-218.

2 <http://www.gdrc.org/>

petróleo, el gas, la electricidad, etc...) y el principal motivo es el impacto ambiental adverso que tiene la producción y transporte de productos químicos; no sólo por los problemas de salud que conlleva, sino por la cantidad de residuos que puede llegar a generar. En este sentido, los principales problemas que encontramos en la actualidad en el sector químico son el control de los productos de desecho, la búsqueda de procedimientos medioambientalmente tolerables, la preservación de los recursos, y el incremento en la eficiencia. La solución a estos problemas no sólo sería favorable para el medio ambiente, sino que permitiría también la reducción en los costes de producción.

Por tanto, hoy en día no es sólo cuestión de qué podemos sintetizar, sino de cómo lo hacemos. Así pues, bajo la denominación de “Química Verde” se enmarcan una serie de procedimientos y protocolos que impulsan la búsqueda de nuevos caminos sintéticos más eficientes y limpios en consonancia con un ahorro energético y el respeto a la Naturaleza.³ Hablar de Química Verde no es hablar de una rama de la química, sino de una filosofía a la hora de hacer química. Una filosofía que se extiende y se aplica cada vez más en los ámbitos académico e industrial, en base a una serie de principios de sentido común (ver apartado 1 de este capítulo).

En relación con esto, es interesante destacar el hecho de que muchas industrias químicas hayan incorporado la Química Verde a sus departamentos de investigación. La razón es simple, es más rentable que la química convencional por diversos motivos, pero quizá el más poderoso sea que con la Química Verde se aprovechan los recursos y se reducen a la mínima expresión las plantas de depuración; algo que conduce a un importante ahorro económico.

3 (a) P. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (b) P. T. Anastas, T. C. Williamson, *Green Chemistry: Frontiers in Chemical Synthesis and Processes*, Oxford University Press, Oxford, 1998; (c) P. T. Anastas, M. M. Kirchoff, *Acc. Chem. Res.*, 2002, 35, 686-693; (d) P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green Chemical Syntheses and Processes*, American Chemical Society, Washington DC, 2000.

1. Principios de la Química Verde o Química Sostenible

A continuación se enumeran los 12 principios en los que se basa la Química Verde:

- 1. *Prevención:*** Es preferible evitar la producción de un residuo que tratar de limpiarlo una vez que se haya formado.
- 2. *Economía atómica:*** Los métodos de síntesis deberán diseñarse de manera que incorporen al máximo, en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
- 3. *Uso de metodologías que generen productos con toxicidad reducida:*** Siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
- 4. *Generar productos eficaces pero no tóxicos:*** Los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad.
- 5. *Reducir el uso de sustancias auxiliares:*** Se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles (disolventes, reactivos para llevar a cabo separaciones, etc.) y en el caso de que se utilicen que sean lo más inocuos posible.
- 6. *Disminuir el consumo energético:*** Los requerimientos energéticos serán catalogados por su impacto medioambiental y económico, reduciéndose todo lo posible. Se intentará llevar a cabo los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.
- 7. *Utilización de materias primas renovables:*** La materia prima ha de ser preferiblemente renovable en vez de agotable, siempre que sea técnica y económicamente viable.
- 8. *Evitar la derivatización innecesaria:*** Se evitará en lo posible la formación de derivados (grupos de bloqueo, de protección/desprotección, modificación temporal de procesos físicos/químicos).

9. Generar productos biodegradables: Los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

10. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización en tiempo real: Las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir una monitorización y control en tiempo real del proceso, previo a la formación de sustancias peligrosas.

11. Minimizar el potencial de accidentes químicos: Se elegirán las sustancias empleadas en los procesos químicos de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos, incluidas las emanaciones, explosiones e incendios.

12. Empleo de métodos catalíticos: Se emplearán catalizadores eficientes, selectivos y reutilizables en la medida de lo posible, en lugar de reactivos estequiométricos.

Efectivamente, la catálisis constituye uno de los cimientos sobre los que se construye la Química Verde.⁴ Las reacciones catalíticas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de procesos químicos medioambientalmente sostenibles ya que también intervienen en la mejora de la economía atómica, en la prevención de vertidos, en la mejora de eficiencia energética, o en la reducción de la derivatización.

Así pues, con objeto de buscar alternativas más limpias a procesos clásicos y reducir en la medida de lo posible los problemas medioambientales, el trabajo desarrollado en esta tesis se ha centrado en la síntesis de catalizadores y el diseño de métodos catalíticos, tratando de potenciar al máximo aspectos relacionados con los principios de la Química Verde. De esta manera, el trabajo se ha enfocado en:

- a) El desarrollo de nuevas estrategias de síntesis y recuperación de catalizadores homogéneos, para extender su vida media en procesos

4 (a) J. H. Clark, *Pure Appl. Chem.*, 2001, 73, 1, 103-111; (b) I. Arends, R. Sheldon, U. Hanefeld, *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-WCH, Weinheim, 2007.

altamente eficientes, y aumentando así el valor de parámetros como TON y TOF.⁵

- b) Desde otra vertiente bien distinta y siempre tratando de hacer una química más selectiva se ha abordado el diseño de catalizadores multifuncionales para ser aplicados en reacciones “multistep”, en las que varias reacciones son llevadas a cabo en un solo paso. Con esta estrategia se ha pretendido reducir tediosos pasos de separación y purificación de compuestos intermedios, lo cual supone una reducción importante en la generación de residuos, así como en el empleo de disolventes, reactivos, e incluso energía.⁶

En ambos casos, el denominador común ha sido el empleo de catalizadores de oro. El motivo se debe fundamentalmente a la importancia que este metal ha ido adquiriendo en los últimos años. De hecho, después de los trabajos independientes de M. Haruta⁷ y de D. W. Goodman,⁸ el oro se ha convertido en uno de los metales con mayor interés científico por sus propiedades catalíticas en la nanoescala. Y no sólo esto, ya que además de las nanopartículas de oro (un metal poco reactivo, de fácil funcionalización y muy resistente a la oxidación y a la corrosión), el empleo de sales de Au(I) y Au(III) está abriendo vía a múltiples aplicaciones en el entorno tecnológico e industrial (es decir, ya no sólo a nivel de descontaminación atmosférica, sino a nivel de química fina, etc...).

5 (a) C. Baleizao, H. Garcia, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 3987-4043; (b) S. M. Nobre, S. I. Wolke, R. G. Da Rosa, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 6527-6530; (c) P. Zheng, W. Zhang, *J. Catal.*, 2007, 250, 324-330; (d) A. V. Biradar, B. R. Sathe, S. B. Umbarkar, M. K. Dongare, *J. Mol. Catal. A*, 2008, 285, 111-119; (e) F. M. Mei, E. X. Chen, G. X. Li, *Kinetics and Catalysis*, 2009, 50, 5, 666-670; (f) J. Dunnewijk, H. Bosch, A. B. De Haan, *Adsorption*, 2005, 11, 521-526.

6 L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 115-136.

7 (a) H. Sakurai, M. Haruta, *Catalysis Today*, **1996**, 29, 361-365; (b) M. Haruta, A. Ueda, S. Tsubota, R. M. Torres Sanchez, *Catalysis Today*, **1996**, 29, 443-447.

8 M. Valden, X. Lai, D. W. Goodman, *Science*, **1998**, 281, 5383, 1647 – 1650.

2. Aproximaciones a la Química Sostenible

2.1. Estrategias de separación y recuperación de catalizadores

La catálisis ha sido una disciplina fundamental para el desarrollo de la industria química ya que más del 80% de los productos químicos manufacturados se obtienen mediante procesos que requieren el empleo de un catalizador al menos en una de las etapas de la secuencia sintética.⁹ En la actualidad, casi el 80% de las reacciones catalíticas industriales utilizan catalizadores heterogéneos frente al 20% que utilizan sistemas homogéneos.¹⁰

En este sentido, la catálisis homogénea ha sido siempre muy atractiva porque presenta muchas ventajas con respecto a la catálisis heterogénea o incluso la catálisis enzimática.¹¹ Una de estas ventajas es la elevada actividad y selectividad que puede llegar a obtenerse con respecto a la catálisis heterogénea. Ello se debe fundamentalmente a la posibilidad de variar sistemáticamente los ligandos orgánicos que coordinan directamente con el metal para ajustar las propiedades electrónicas y estéricas de esta molécula y obtener así las propiedades catalíticas deseadas.

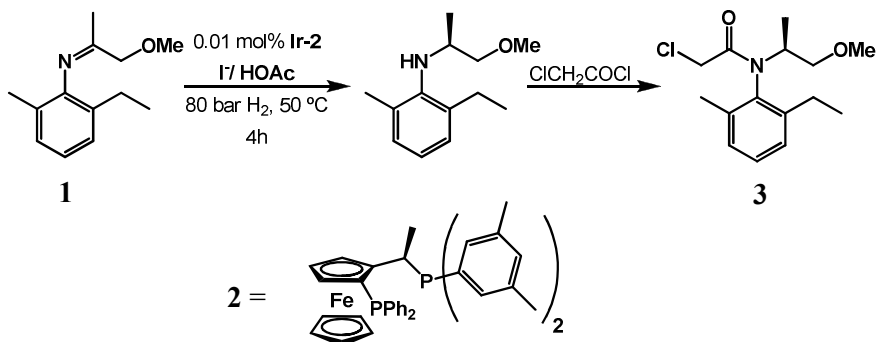
Sin embargo desde el punto de vista industrial, la catálisis homogénea es difícil de usar y aplicar porque los productos que se obtienen se forman en la misma fase del catalizador y se hace difícil separar productos y reactivos y lo que es más importante, reciclar el catalizador. No obstante, muchas veces la extraordinaria actividad que presenta un catalizador o el beneficio que puede llegar a obtenerse al aplicarlo en una síntesis concreta superan todas estas

9 W. F. Hölderich, J. Röseler, G. Heitmann, A. T. Liebens, *Catalysis today*, 1997, 37, 353-366.

10 (a) C. Copéret, M. Chabanas, R. Petroff Saint-Arroman, J. -M. Basset, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2003, 42, 156-181; (b) S. Bhaduri, D. Mukesh, *Homogeneous catalysis: mechanisms and industrial applications*, Wiley, 2000, capítulo 1, pp. 1-12.

11 D. J. Cole-Hamilton, R. P. Tooze, *catalysis separation, recovery and recycling*, Springer Netherlands, 2006, chapter 1, pp. 1-8.

consideraciones, llegándose a aplicar un proceso homogéneo a nivel industrial. Vg: Novartis emplea el catalizador homogéneo de Ir-2 para llevar a cabo la hidrogenación asimétrica de la imina **1** en la obtención del insecticida Metolachlor **3**.¹²



Esquema 1. Síntesis de (S)-Metolachlor **3** por Novartis.¹²

A continuación, en la Tabla 1, se muestran unos datos comparativos entre catálisis homogénea y heterogénea en relación a parámetros tales como la actividad, selectividad, condiciones de reacción, tiempo de vida, reciclado, sensibilidad a posible desactivación, etc.^{9,10,13}

12 (a) <http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/science/2010/n.mrsic/04c4.pdf>; (b) H.-U. Blaser, *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344,1, 17-31; (c) H.-U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1240-1250.

13 J. Falbe, H. Bahrmann, *Chem. Educ.*, **1984**, 61, 961-967.

Tabla 1. Características de la catálisis homogénea y heterogénea.

	Homogénea	Heterogénea
Actividad en relación al contenido metálico	Alta	Variable
Selectividad	Alta	Variable
Condiciones de reacción	Suaves	Severas
Tiempo de vida	Variable	Largo
Sensibilidad a posible desactivación	Baja	Alta
Problemas de difusión	Ninguno	Variable
Reciclado	Caro	Barato
Variaciones estéricas y electrónicas	Factible	Difícil
Comprensión del mecanismo	Factible	Difícil

Tal como se desprende de esta tabla, la catálisis homogénea es superior en términos de actividad y selectividad a la catálisis heterogénea, funciona en condiciones de reacción suaves y la especie catalítica está bien definida. Además tal como ya se ha comentado previamente, es posible regular las propiedades catalíticas del centro activo, modificando los ligandos que se unen directamente al centro metálico.

En contraposición, la catálisis heterogénea ofrece la posibilidad de separar fácilmente los productos y el catalizador del medio de reacción para ser de nuevo reciclado.

Con objeto de abordar el problema del reciclado del catalizador homogéneo numerosos estudios se han orientado hacia la recuperación del catalizador homogéneo siguiendo cuatro aproximaciones principales.¹⁴

14 (a) H. P. Dijkstra, G. P. M. Van Klink, G. Van Koten, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 798-810; (b) Wan, K. T.; Davis, M. E. *J. Catal.* **1995**, 152, 25; (c) A. R. Mirza, M. S. Anson, K. Hellgardt, M. P. Leese, D. F. Thompson, L. Tonos, J. M. J. Williams, *Org. Process Res. Dev.*, **1998**, 2, 325-331.

1. Catálisis en fase líquida soportada (SLPC) o en fase acuosa soportada (SAPC): consiste en impregnar un soporte sólido poroso con una solución orgánica o acuosa que contiene el catalizador homogéneo disuelto. En otra fase diferente, completamente inmiscible con las anteriores (orgánica o acuosa) tendremos los reactivos. De esta manera, el catalizador se puede recuperar por filtración una vez terminada la reacción.

2. La segunda aproximación consiste en enlazar el complejo metálico mediante enlaces covalentes, iónicos, etc... a sólidos inorgánicos o polímeros orgánicos insolubles. Estos sistemas son heterogéneos, pero presentan inconvenientes: son menos selectivos que los correspondientes homogéneos y la pérdida del catalizador no se ha podido evitar en algunas reacciones lo que hace que los resultados de actividad y selectividad no sean reproducibles.

Todos estos problemas explican el hecho de que estos dos conceptos no hayan sido todavía desarrollados o aplicados a escala industrial.

3. Otra solución más eficaz hasta el momento y que se ha aplicado en muchos procesos a escala industrial es la catálisis bifásica. Ésta tiene como principio el uso de dos disolventes no miscibles, de tal manera que el sistema catalítico queda atrapado en una de las fases (orgánica polar, fluorada, líquidos iónicos o acuosa) por unos ligandos adecuados, y los reactivos y los productos se encuentran en la otra fase (en la mayoría de los casos un disolvente orgánico).

Puesto que las dos fases no son miscibles, la reacción suele tener lugar en la interfase y / o dentro de la fase catalítica, necesitando generalmente una agitación vigorosa.

Al finalizar de la reacción las dos fases se separan fácilmente por decantación, y el sistema catalítico se puede reciclar.

4. Otra forma de integrar las ventajas de la catálisis homogénea y la heterogénea a la vez consiste en desarrollar catalizadores homogéneos reciclables, uniéndolos en este caso a soportes solubles de gran tamaño. De esta manera, el catalizador funciona en fase homogénea (con todas las ventajas que ello conlleva en términos de actividad y selectividad) y después es separado del medio de

reacción al igual que un catalizador heterogéneo. Tal como se ha comentado, esto se consigue uniendo el catalizador a un soporte orgánico soluble de gran tamaño.¹⁵ De esta forma, el catalizador transformado en una auténtica macromolécula, puede funcionar en fase homogénea y después puede ser separado y recuperado mediante diferentes técnicas: precipitación, nanofiltración (NF), ultrafiltración (UF) o centrifugación, etc...¹⁶ Todo esto da origen a la llamada catálisis macromolecular.¹⁷ Es necesario indicar que uno de los problemas que presenta la inmovilización o fijación de un catalizador homogéneo a un soporte (ya sea soluble o insoluble) es lo que se conoce como “leaching” o lixiviación del metal (es decir la pérdida en metal que el soporte va teniendo con el uso).¹⁸ Este problema puede solucionarse en algunos casos “recargando” el soporte nuevamente con el metal para obtener de nuevo un catalizador reutilizable.

Sin embargo, no todos los catalizadores homogéneos pueden ser fácilmente inmovilizados o transferidos a un soporte de forma directa. Muchas veces es necesario llevar a cabo una serie de transformaciones en la molécula para funcionalizarla adecuadamente y poderla fijar al soporte. En este sentido, la inmovilización del catalizador puede terminar por encarecerlo por lo que, una ruta no catalítica podría ser mas económica que una catalítica y en estas condiciones la industria podría inclinarse por un proceso no catalítico.

15 (a) S. -W. Chen, J. H. Kim, H. Shin, S. Lee, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 2676-2678; (b) Q. Yao, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3896-3898; (c) S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 8168-8179.

16 (a) T. J. Dickerson, N. N. Reed, K. D. Janda, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 3325-3344; (b) Z. Shen, Y. Chen, H. Frey, S.-E. Stiriba, *Macromolecules*, 2006, 39, 2092-2099; (c) D. Nair, H. -T. Wong, S. Han, I. F. J. Vankelecom, L. S. White, A. G. Livingston, A. T. Boam, *Org. Proc. Res. Develop.*, 2009, 13, 863-869.

17 (a) C. Schlenk, A. W. Kleij, H. Frey, G. Van Koten, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, 39, 3445-3447; (b) N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catal.*, 1999, 183, 163-168.

18 C. Meckle, J. Blümel, *Adv. Synth. Catal.*, 2003, 345, 584-588.

Por otra parte, los métodos de separación o recuperación del catalizador basados en tecnologías de NF-UF son sofisticados. De hecho, requieren del empleo de una tecnología de vacío y membranas de filtración especiales, lo cual añade complejidad a todo el proceso. Esto sin contar con que la UF y NF en general son procesos caros y no aplicables a todos los disolventes. Por todos estos inconvenientes, en la actualidad el método de separación más comúnmente empleado, como alternativa a la filtración con membranas, es la precipitación/filtración.

Precisamente, el capítulo 3 de la tesis se ha centrado en la preparación de catalizadores que aúnan las ventajas de la catálisis homogénea y heterogénea, tratando la preparación de catalizadores (sales de Au(I)) que han sido completamente solubles en el medio orgánico, aunque su naturaleza iónica ha permitido precipitarlos fácilmente al disminuir la polaridad del medio de reacción. Esta precipitación ha sido prácticamente cuantitativa, separándolos fácilmente del medio de reacción mediante filtración y recuperándolos para ser de nuevo empleados en sucesivos usos.

2.2. Transformaciones secuenciales o procesos “multistep”: definición y clasificación

Tal como se ha apuntado previamente, es necesario desarrollar transformaciones químicas con la mayor selectividad posible y contribuir de esta manera a producir menos residuos. En este sentido, la aparición de rutas sintéticas conocidas como procesos “multistep” en las que de forma consecutiva se forman y se rompen varios enlaces sin necesidad de aislar intermedios, satisface en gran parte esta necesidad.⁶

Estas transformaciones secuenciales, no solo son estrategias elegantes de síntesis, sino que son sistemas ecoeficientes, que contribuyen a un ahorro

6 L. F. Tietze, Chem. Rev., **1996**, 96, 115-136.

significativo de recursos y energía, y con el resultado final de un menor gasto económico.¹⁹ De hecho, la cantidad de disolventes y eluyentes requerida en estos procesos se reduce considerablemente en comparación con los procesos por pasos, en los que hay que aislar y purificar intermedios de síntesis en cada etapa de reacción. Además, suelen ser altamente estereoselectivas y se caracterizan frecuentemente por poderse llevar a cabo de forma muy simple.²⁰

El objetivo de una reacción “multistep” es generar moléculas complejas de un modo directo, en un solo paso, evitando el aislamiento y purificación de intermedios y por tanto haciendo el proceso más eficiente. La utilidad de estas reacciones viene determinada por tres factores:

- La eficiencia o economía en la formación de enlaces, algo que está en función del número de enlaces que pueden llegar a formarse en una única secuencia.
- La economía estructural, que se refleja en el aumento de la complejidad estructural que experimenta una molécula al finalizar esta transformación.
- La posibilidad o idoneidad para una aplicación general.

Hay que tener en cuenta que la formación de intermedios tales como carbocationes o carbaniones no se tiene en cuenta como un paso de reacción para considerar que una transformación sea secuencial o no.

Hasta hace unos años no existía unanimidad en la terminología empleada al intentar describir y clasificar estos procesos; de hecho, términos como cascada, dominó, tándem, reacción secuencial y “one-pot” se empleaban indistintamente y de forma arbitraria en la literatura. En este sentido, autores como K. C. Nicolaou o

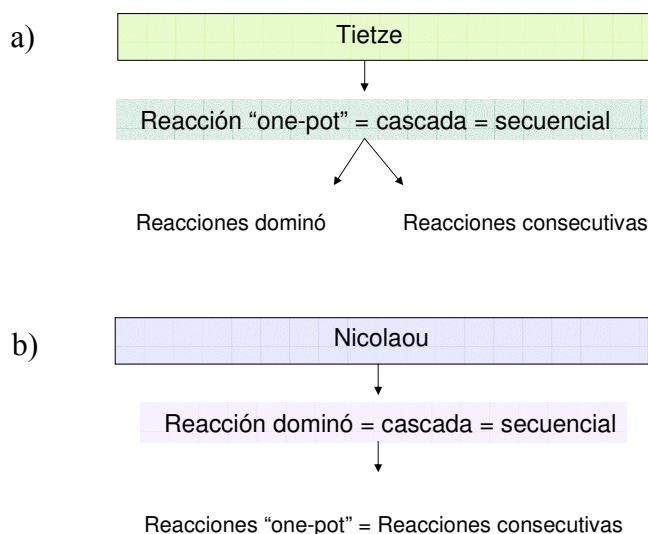
19 K.C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7134-7186.

20 (a) L. F. Tietze, G. Brasche, K. Gericke, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**, p. 672; (b) L. F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 131-163; (c) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1619-1665; (d) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2143-2173; (e) T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions*, Wiley, New York, **1992**, p. 502; (f) R. A. Bunce, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 13103-13159.

L. F. Tietze se esforzaron por instaurar un cierto orden en este ámbito, y hoy en día parece haber un acuerdo bastante firme en cuanto a nomenclatura y terminología de reacción.

2.2.1. Clasificación de procesos “multistep” según Tietze y Nicolaou

Tal y como se ve reflejado en el Esquema 2, existe una pequeña diferencia en cuanto a la clasificación y terminología empleada para estos procesos entre L. F. Tietze y K. C. Nicolaou:

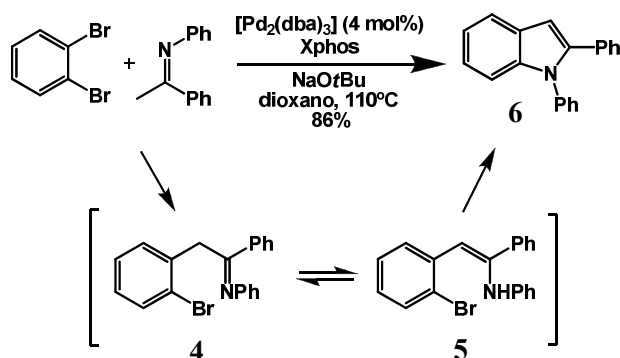


Esquema 2. Esquema de los términos relacionados con las reacciones “multistep” basado en las definiciones de L. F. Tietze y K. C. Nicolaou.

Si nos basamos en la definición de L. F. Tietze, las reacciones “one-pot” (reacciones secuenciales o reacciones en cascada) se dividen en dos grandes grupos: reacciones dominó y reacciones consecutivas. Las reacciones dominó se definen como procesos que abarcan dos o más reacciones consecutivas y donde, una reacción resulta como consecuencia de la funcionalidad creada en el paso

anterior. Estas reacciones pueden ser llevadas a cabo por distintos catalizadores, aunque siempre tendrán lugar en las mismas condiciones experimentales.

En el Esquema 3 se muestra un ejemplo de reacción secuencial dominó para la síntesis de indoles partiendo de una imina y un dihalobenceno.²¹ Tras la α -arilación inicial que da lugar a la imina **4**, la enamina tautomérica **5** sufre una aminación intramolecular para obtener finalmente el indol **6**.



Esquema 3. Síntesis de indoles mediante una secuencia de C-arilación y N-arilación intramolecular.⁵

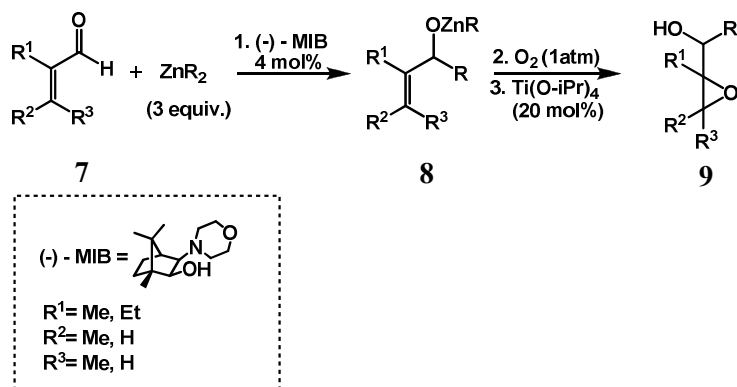
Es importante tener en cuenta que en este tipo de reacción “one-pot”, los diferentes pasos de reacción individuales deben tener velocidades comparables entre sí. Si esto no fuera así, sería difícil llevar a cabo la reacción a una única temperatura (independientemente de que se añada un catalizador o no). De esta manera, la posibilidad de que haya un enriquecimiento en la formación de algún intermedio es baja, y por tanto disminuye la posibilidad de que se produzcan reacciones secundarias indeseables; Vg. reacciones de autocondensación.

Por otro lado, se encuentran las reacciones consecutivas: reacciones donde otro reactivo, mediador o catalizador es añadido después de la primera transformación, sin aislar el primer producto formado. Estrictamente hablando, son

21 (a) J. Barluenga, A. Jiménez-Aquino, C. Valdés, F. Aznar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46,1529-1532; (b) J. Barluenga, M. A. Fernández, F. Aznar, C. Valdés, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 2276-2283.

reacciones en las que los distintos pasos de la secuencia sintética se realizan en diferentes condiciones de reacción; por ejemplo a diferentes temperaturas.

Un ejemplo de reacción secuencial consecutiva es la síntesis de epóxidos a partir de la adición alquímica del aldehído α,β -insaturado **7**. Una vez obtenido el alcóxido alílico **8**, se añade oxígeno y un catalizador de titanio para dar lugar a la obtención del epóxido **9** (Esquema 5).²²



Esquema 5. Epoxidación mediante reacción consecutiva vía adición asimétrica/epoxidación diastereoselectiva.²²

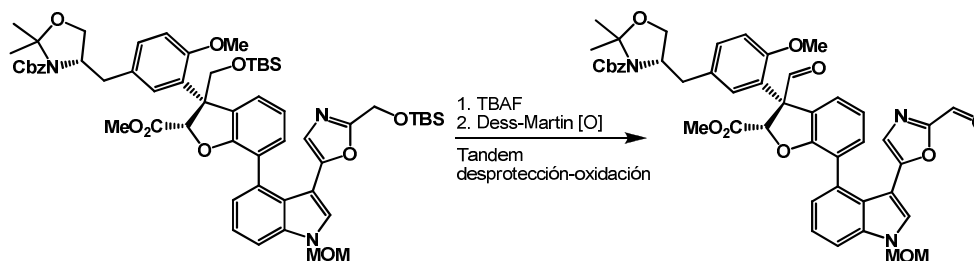
Por otra parte, según el criterio de clasificación de K. C. Nicolaou, términos como reacción en cascada, dominó, o reacción secuencial se utilizan como sinónimos para describir un proceso en el que tienen lugar diferentes transformaciones en una única operación sintética. El término reacción “one-pot” se considera un tipo concreto de reacción en cascada, en la que varios reactivos son añadidos en varios puntos del proceso.

En la actualidad, es más frecuente encontrar en la bibliografía la división según L. F. Tietze; por ello en esta tesis doctoral se seguirá la clasificación descrita por Tietze.

²² A. E. Lurain, A. Maestri, A. R. Kelly, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 13608-13609.

2.3. Reacciones en tándem

Son reacciones “multidireccionales” en cuanto que son transformaciones que ocurren en diferentes puntos de una misma molécula, pero el aislamiento de cada uno de los intermedios puede ser viable. En el Esquema 6 se muestra un ejemplo de reacción tándem donde, en primer lugar se realiza una desprotección de los sililoléteres por tratamiento con fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), seguida de la oxidación de los grupos hidroxilos generados.²³



Esquema 6. Ejemplo de reacción tándem.²³

2.4. Reacciones multicomponente

Las reacciones multicomponente (RMC) son reacciones donde tres o más reactivos se introducen a la vez y se ensamblan para formar un nuevo producto.²⁴ La diferencia principal entre RMC y reacciones “one-pot” o en cascada radica en el número de reactivos de partida empleados en cada caso; siendo, sólo uno o dos en el caso de estas últimas.²⁵ Por otra parte, existen numerosos ejemplos donde se combinan una RMC y una posterior reacción en cascada, e incluso algunos autores

23 <http://www.columbia.edu/cu/chemistry/groups/snyder/index2.htm>

24 Narendra Ambhaikar, Seminario Scripps, 2004

25 A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3168-3210

definen las propias RMC como procesos dominó de tres o más componentes,²⁶ ó como una subclase de reacciones dominó.²⁷

La metodología basada en las RMC es especialmente útil en la preparación de librerías de compuestos bioactivos. Los motivos estructurales más estudiados para la generación de estas librerías son los heterociclos funcionalizados, ya que se encuentran frecuentemente en productos naturales y fármacos, pudiéndose considerar subestructuras privilegiadas.²⁵

En la Figura 1 se muestran algunos ejemplos de productos naturales policíclicos que contienen motivos estructurales sintetizados mediante RMC, como por ejemplo furoquinolinas, pirrolopiridinas o α -hidroxialquil-piperidinas.²⁸

26 M. J. Arévalo, N. Kielland, C. Masdeu, M. Miguel, N. Isambert, R. Lavilla, *Eur. J. Org. Chem*, **2009**, 617-625

27 L. F. Tietze, G. Brasche, K. M. Gericke, *Domino Reactions in Organic Síntesis*, Wiley-VCH, **2006**, pag. 5.

28 A. Ulaczyk-Lesanko, D. G. Hall, *Current Opinion in Chemical Biology*, **2005**, 9, 266-276.

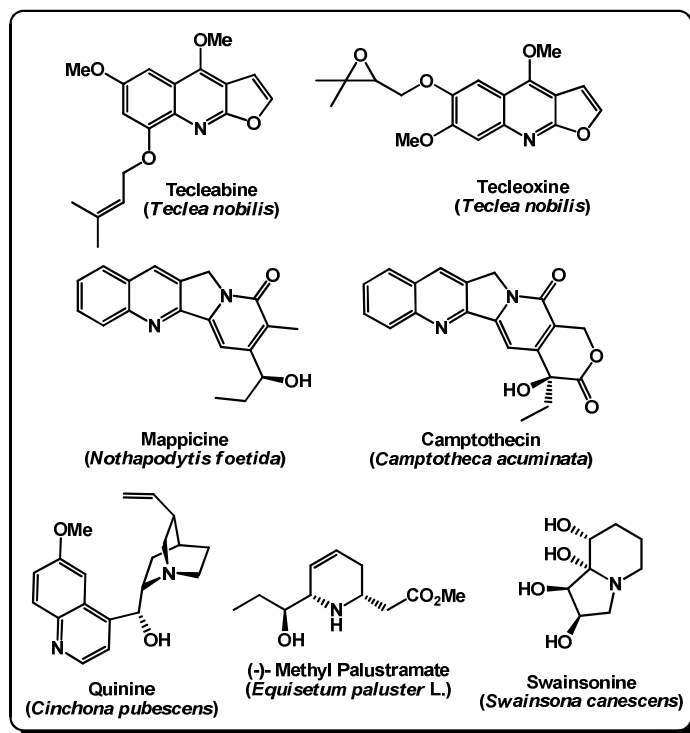
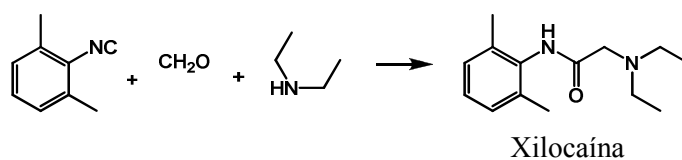


Figura 1. Ejemplos de productos naturales policíclicos.²⁸

De entre las RMC, las más desarrolladas por la industria farmacéutica para la preparación de librerías de compuestos de bajo peso molecular han sido las basadas en isocianuros como reactivos de partida. Además, el uso de estas RMC en la síntesis total de productos con actividad terapéutica ha ido aumentando, ya que ofrecen una gran variedad de posibilidades para obtener nuevas reacciones (Esquema 7).²⁵



Esquema 7. Ejemplo de RMC basada en isocianuros.²⁵

3. Aplicaciones del oro en catálisis: Au(0), Au(I) y Au(III)

Tal como se ha comentado previamente, en los últimos años se ha descubierto la versatilidad y el potencial del oro para generar productos de interés en las industrias química y farmacéutica, a menudo con mayor eficiencia que algunos de los procesos ya existentes, y en algunos casos incluso partiendo de precursores menos tóxicos. De entrada, las nanopartículas de oro, en contraste con el oro masivo, son activas en muchas reacciones catalíticas a temperatura ambiente. Este hecho es muy importante porque se trataría del primer ejemplo de un catalizador inorgánico (si exceptuamos el caso de las enzimas) que cataliza reacciones a temperatura ambiente, lo cual abre la oportunidad para hacer procesos químicos industriales en régimen de economía de energía.

Claramente es en este punto, es decir, en el diseño de catalizadores más eficientes, selectivos y específicos, donde la nanociencia puede contribuir al desarrollo sostenible, ahorrando energía y por consiguiente reduciendo significativamente los costes de producción para la industria.

En este sentido se ha descubierto que el oro es un catalizador muy eficaz cuando está en nanoagrupaciones o racimos nanoscópicos de entre ocho y dos docenas de átomos.²⁹ Esos tamaños específicos permiten que los racimos de oro asuman una estructura tridimensional, lo cual repercute de manera importante en su reactividad.³⁰ Así, es posible ajustar la catálisis no sólo cambiando la composición de los materiales, sino también cambiando el tamaño de estos racimos átomo a átomo.

El grupo de Toste ha propuesto una nueva teoría para explicar por qué el oro tiene propiedades tan raras y prácticas como nanocatalizador.³¹ En el corazón de su

29 (a) M. Haruta, *The Chemical Record*, 2003, 3, 75-87; (b) M. J. Ford, B. Soulé de Bas, M. B. Cortie, *Materials science and Engineering B*, 2007, 140, 177-181.

30 (a) M. Böyükata, *Physica E*, 2006, 33, 182-190; (b) B. Soulé de Bas, M. J. Ford, M. B. Cortie, *J. Molec. Structure (Theochem)*, 2004, 686, 193-205.

31 D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, 2007, 446, 395-403.

hipótesis, está la teoría especial de la relatividad, propuesta por Albert Einstein hace 102 años y que se acostumbra a ver sólo como aplicable a la cosmología; aunque el químico Kenneth Pitzer demostró hace unos 70 años que esta teoría también se aplica en la química.

Toste lleva ahora un paso más allá esta explicación, vinculando a la relatividad especial con el hecho de que el oro (y quizás el platino) actúe tanto como receptor como donante de electrones en una reacción catalítica. En este sentido, hay que tener en cuenta que los catalizadores metálicos típicos hacen una u otra función, pero no ambas.

Uno de los principios fundamentales de la relatividad es que nada puede viajar más rápido que la velocidad de la luz. La razón para esto es que los objetos se hacen más pesados, o más masivos, cuanto más deprisa viajan, y la masa se aproxima al infinito a medida que el objeto se acerca a la velocidad de la luz.

En un átomo, donde los electrones giran alrededor del núcleo, la velocidad de un electrón no logra acercarse a la velocidad de la luz hasta que el núcleo atómico se encuentra lo bastante lleno con protones, cargados positivamente. Entonces, los electrones cargados negativamente tienen que moverse más rápido para impedir ser atrapados por el núcleo positivo. Esto ocurre en los metales de transición de la tabla periódica de los elementos, metales que van desde el tántalo y el tungsteno, al platino y el oro. En el caso del átomo de oro existen 79 protones en el núcleo, y los 79 electrones que giran a su alrededor deben hacerlo a la mitad de la velocidad de la luz.

El efecto neto es que los electrones del oro pueden ser atraídos más cerca del núcleo, bajando los niveles de energía y haciendo el átomo más compacto. De acuerdo con esta hipótesis, la capa s del oro se contrae. Esto protege a los electrones externos, orbitales asimétricos p y d de la carga del núcleo, permitiéndoles expandirse ligeramente. En el oro, la contracción de la última capa (6s) y la expansión de la capa interior (5p) reducen la diferencia de energía entre

las dos al equivalente de un fotón de luz azul. Esto permite al oro absorber la luz azul y, por eso, se muestra amarillo.³²

Toste propone que este mismo efecto permite que cierta capa de electrones acepte fácilmente los electrones de otras moléculas, mientras otra capa puede donar con facilidad electrones a una reacción. De ahí que el oro sea capaz de participar en reacciones tanto como donador como aceptor de electrones, lo que lo hace muy útil catalizando reacciones de enlaces carbono-carbono, la columna vertebral de todas las moléculas orgánicas.

No sólo el oro metálico ha mostrado esta capacidad inusitada para dar lugar a nuevas reacciones, ya que también el empleo de sales de oro en catálisis homogénea ha supuesto una gran revolución en la química fina. La peculiaridad de las sales de oro (Au(I) y Au(III)) para actuar como catalizadores en muchas reacciones radica en su capacidad para activar los enlaces múltiples carbono-carbono, como un ácido de Lewis, permitiendo la formación de nuevos enlaces C-C, C-O, C-N y C-S por ataque nucleófilo al sistema insaturado activado. Además, el oro es un excelente catalizador para activar los enlaces C-H, por ejemplo de los compuestos aromáticos, abriendo una nueva posibilidad de generar enlaces carbono-carbono.

Ocasionalmente las sales de oro en sus dos estados de oxidación, Au(I) y Au(III), son capaces de catalizar las mismas transformaciones, pero en otros muchos casos no se sabe a ciencia cierta que estado de oxidación es el activo catalíticamente. Además, los compuestos de oro se reducen con gran facilidad, difícilmente se oxidan y no tienen tendencia a dar β -eliminaciones de hidruro, lo que les diferencia del resto de metales utilizados en catálisis (paladio, platino,...).

4. Reacciones “one-pot” o reacciones en cascada catalizadas por oro

Tal como se ha comentado previamente, a pesar de que el oro ha sido considerado tradicionalmente como un metal inerte, en los últimos años se le ha

³² P. Pyykkö y J. P. Desclaux, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 276.

reconocido su capacidad para comportarse como un ácido de Lewis muy activo, hecho que ha reavivado el interés por las posibles aplicaciones de este metal y ha contribuido a la aparición de nuevos e interesantes métodos sintéticos tal como se va a ver a lo largo de la tesis.

Sin embargo, esta superioridad del oro para inducir la activación de enlaces π no es el único factor responsable de su elevada actividad y eficacia, si no la buena compatibilidad que ha mostrado con diferentes grupos funcionales en una serie de reacciones importantes tales como metátesis, reacciones de hidrofuncionalización de alquenos, alquinos, alenos con nucleófilos, etc... De acuerdo con estas premisas, la catálisis con oro ha sido utilizada como paso clave en la síntesis de productos naturales y como poderosa herramienta para llevar a cabo reacciones en cascada o dominó tal como veremos a continuación.

En relación con esto se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica en las que tanto el oro metálico en forma de nanopartícula como las correspondientes sales de Au(I) y Au(III) intervienen en procesos en cascada, tándem y reacciones multicomponente.

4.1. Reacciones catalizadas por Au(I) y Au(III) integradas en procesos “one-pot”

Generalmente, la mayoría de reacciones en cascada catalizadas por oro están basadas en la capacidad del correspondiente ión metálico (Au(I) o Au(III)) para activar alquinos, alquenos y alenos (entre otros grupos), en condiciones de reacción suaves y empleando cantidades muy pequeñas de catalizador. En estos casos la reacción suele comenzar a través de una coordinación previa entre el Au y el múltiple enlace. A continuación, otras funciones (otras instauraciones o incluso otros nucleófilos) pueden intervenir en una serie de reacciones posteriores para dar el producto final.

Habitualmente, para conseguir la activación electrofílica de un triple enlace, se han utilizado a lo largo de la historia metales como el Hg, Pd, Pt, Ni, Co, Rh, Cu,

etc.^{33,34} Sin embargo, tal como se ha comentado previamente, el Au se ha consolidado en los últimos años como un potente catalizador en la activación electrofílica de este grupo funcional³⁵ mostrando gran eficacia en la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo a partir de alquinos³⁶.

En general, la interacción entre un complejo metálico y un alquino (como ligando π) se puede explicar dentro del marco del modelo Dewar-Chatt-Duncanson (DCD)³⁷. Este modelo considera el enlace metal-ligando como una combinación de una interacción σ (formada por solapamiento del sistema π del ligando (alquino) con un orbital híbrido dsp vacío del metal) y una interacción π (resultante de la donación inversa de la densidad electrónica desde un orbital d lleno del metal hacia un orbital antienlazante π^* del alquino). Todos los complejos situados dentro de esta categoría son susceptibles de sufrir ataques nucleofílicos sobre el átomo de carbono. En el caso de que el complejo esté formado por un metal rico electrónicamente y un alquino, el modelo predice una elongación y una curvatura del triple enlace que puede llegar a describir el complejo como un metalaciclopropeno (Figura 2).

-
- 33 (a) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.*, **2003**, 36, 3-9; (b) C. Ferrer Llabrés, *Tesis doctoral*, Universitat Rovira y Virgili, **2008**, ISBN: 978-84-691-1870-2.
- 34 Reviews: (a) M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 49-92; (b) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 635-662; (c) N. E. Schore, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 1081-1119.
- 35 (a) E. Jiménez-Núñez, A. M. Echavarren, *Chem. Comm.*, **2007**, 333-346; (b) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, 446, 395-403; (c) A. S. K. Hashmi, *Gold Bull.*, **2004**, 37, 51-65; (d) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 387-391.
- 36 (a) N. Lopez, J. K. Nørskov, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11262-11263; (b) I. N. Remediakis, N. Lopez, J. K. Nørskov; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1824-1826.
- 37 (a) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939-2947; (b) M. S. Nechaev, V. M. Rayón, G. Frenking, *J. Phys. Chem. A*, **2004**, 108, 3134-3142; (c) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3410-3449.

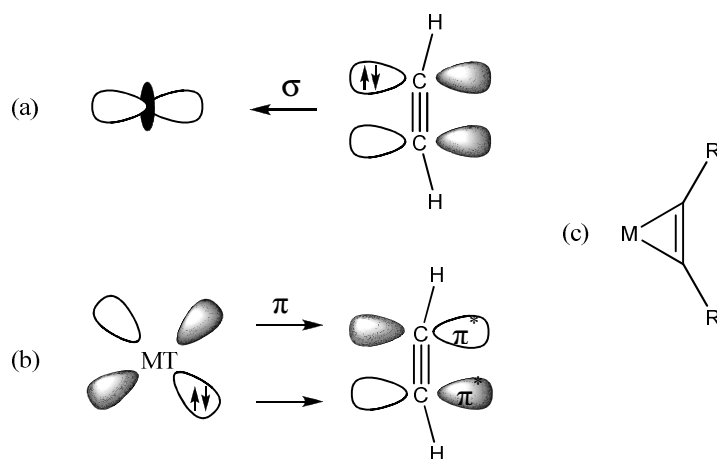


Figura 2. Representación esquemática de las interacciones más importantes entre orbitales en los complejos MT-alquino: (a) donación σ ligando-metal y (b) donación inversa π metal-ligando; (c) Representación esquemática de la estructura tipo metalaciclopropeno.³⁷

En el caso de los complejos oro-alquino, se han analizado las contribuciones de cada interacción individual mediante métodos computacionales^{37b}. Para el complejo Au^+ -acetileno [$\text{Au}^+(\text{C}_2\text{H}_2)$], la interacción σ representa la contribución más importante (ca. 65%), seguida de la donación inversa π (ca. 27%) y de un efecto ortogonal π (ca. 7%). De este modo, los alquinos pueden considerarse como buenos electrón-donores σ pero débiles aceptores π hacia el Au (I), aunque existe una donación inversa que no puede obviarse.³⁸

Existen diferentes divisiones para clasificar las reacciones orgánicas catalizadas por oro^{39,40}. Aunque en este caso se van a enumerar atendiendo al tipo de reacción química que cataliza el oro dentro de la secuencia de reacciones en la que se integra.⁴⁰

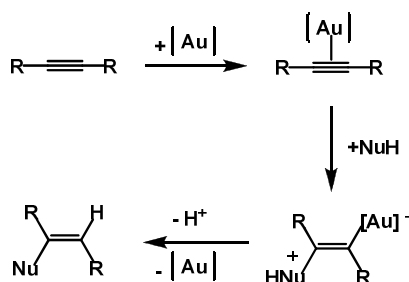
38 (a) M. García-Mota, N. Cabello, F. Maseras, A. M. Echavarren, J. Pérez-Ramírez, N. López, *ChemPhysChem*, **2008**, 9, 1624-1629; (b) G. A. Somorjai, A. M. Contreras, M. Montano, R. M. Rioux, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2006**, 103, 10577-10583.

39 Z. Li, C. Brouwer, C. He, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 3239-3265.

4.1.1. Adiciones nucleofílicas catalizadas por oro integradas en procesos “one-pot”

Sin duda, las adiciones nucleofílicas son el patrón de reactividad más común entre las reacciones orgánicas catalizadas por oro. Tal como se ha comentado, los múltiples enlaces C-C de alquinos, alenos, ó de olefinas, coordinados con complejos de oro son sistemas activados eficientemente para recibir el ataque de un nucleófilo.⁴⁰

En general, la adición nucleofílica sobre un enlace múltiple C-C (potencialmente a un alquino) catalizada por oro puede ser explicada, como un ataque en *anti*⁴¹ del nucleófilo sobre el complejo intermedio Au-alquino (formado por la interacción del oro con el sistema π del alquino).⁴⁰ A continuación, la especie intermedia oro-vinílica formada libera el producto de adición y el catalizador de oro mediante una protodemetalación (Esquema 7).



Esquema 7. Reacción de nucleófilos sobre alquinos catalizada por oro.⁴⁰

A continuación, se presentan algunos ejemplos significativos de adiciones nucleofílicas catalizadas por oro que transcurren dentro de procesos en cascada.

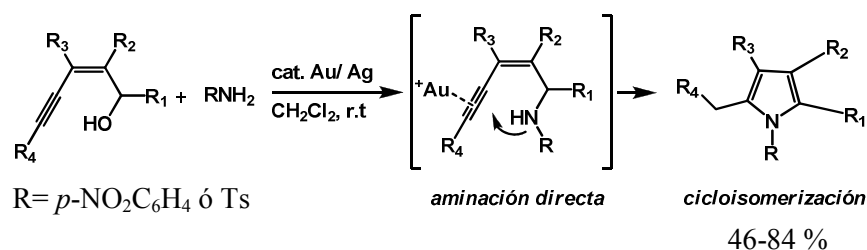
40 A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3180-3211.

41 (a) J. J. Kennedy-Smith, S. T. Staben, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 4526-4527;

(b) A. S. K. Hashmi, J. P. Weyrauch, W. Frey, J.W. Bats, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 23, 4391-4394.

4.1.1.1. Alquinos como sustratos:

4.1.1.1.a. Hidroaminación de alquinos. Y. Liu *et al.* describieron la síntesis de diversos pirroles multisustituídos partiendo de (*Z*)-eninos sustituidos y aminas ó sulfonamidas.⁴² Esta síntesis se realizó vía reacción en cascada en presencia del sistema catalítico (*p*-MeOC₆H₄)₃P-AuCl/AgBF₄ ó en algunos casos puntuales (BF₃.Et₂O/Au/Ag). Este sistema Au/Ag cataliza las reacciones de aminación y posterior cicloisomerización sin necesidad de aislar la eninamina formada como intermedio de reacción (Esquema 8).

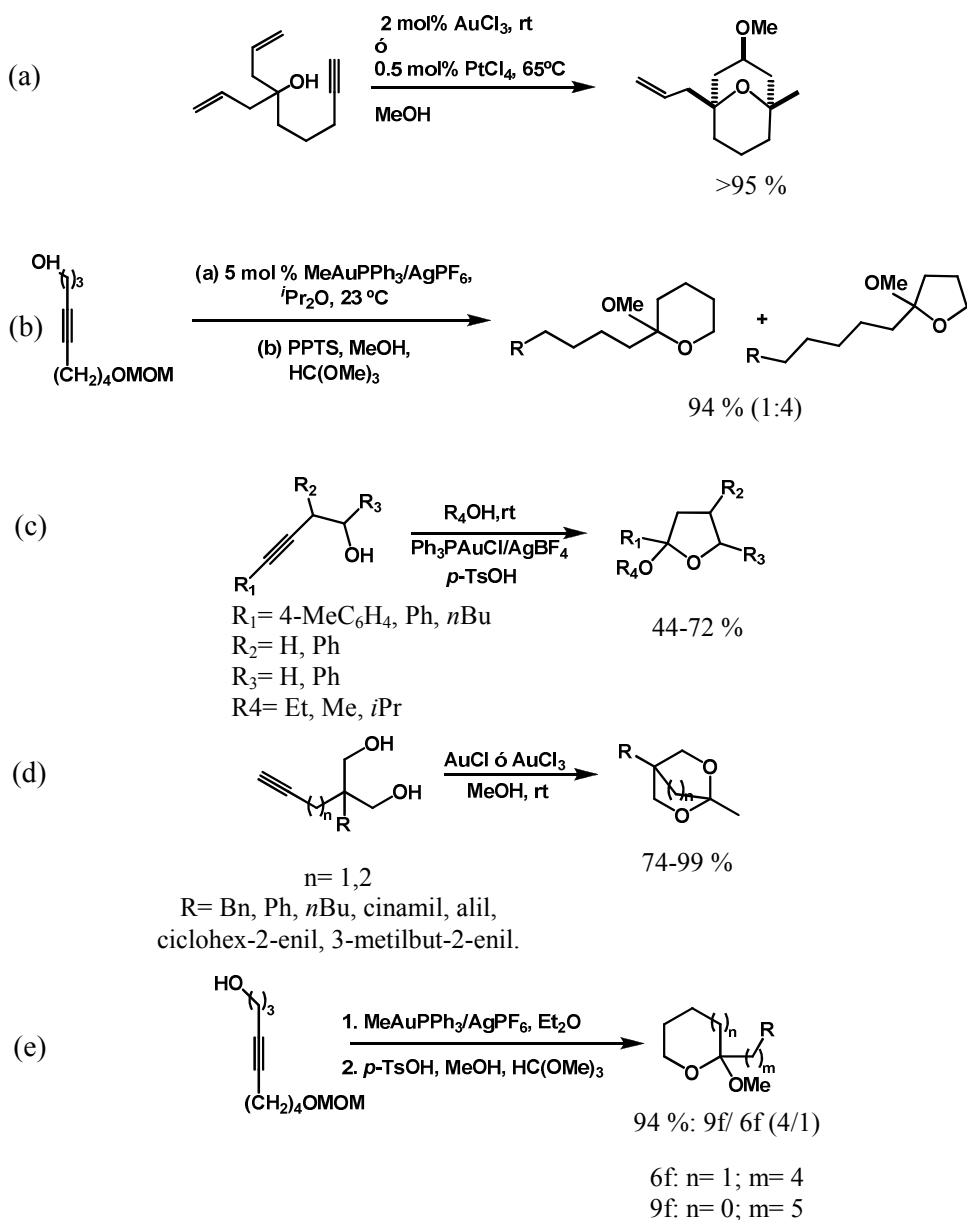


Esquema 8. Reacción dominó catalizada por oro para la síntesis de pirroles multisustituídos.⁴²

4.1.1.1.b. Hidroalcoxilación, bis(hidroalcoxilación), e hidratación de alquinos. En los últimos años, sobretodo las hidroalcoxilaciones intramoleculares, han sido incorporadas en elaborados procesos en cascada. En el Esquema 9 se resumen algunos ejemplos significativos.⁴³

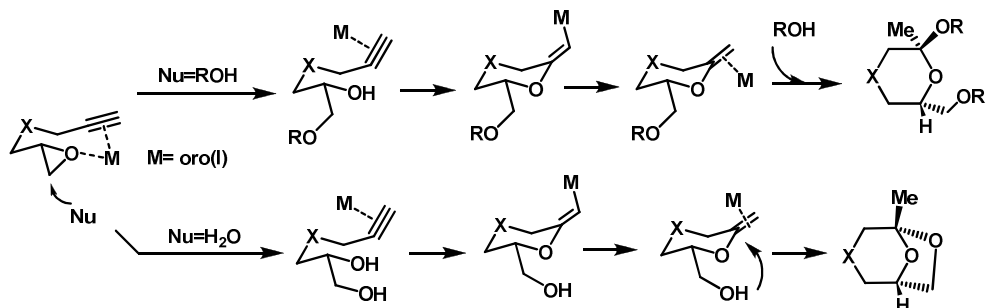
42 Y. Lu, X. Fu, H. Chen, X. Du, X. Jia, Y. Liu, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 129-134.

43 (a) J. Barluenga, A. Fernández, A. Diéguez, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 43, 11660-11667; (b) J. Barluenga, A. Diéguez, A. Fernández, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 2091-2093; (c) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, J. Crecente-Campo, s. McGrath, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1698-1706; (d) V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4489-4492; (e) S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 28, 9976-9977; (f) B. Liu, J. K. De Brabander, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4907-4910.



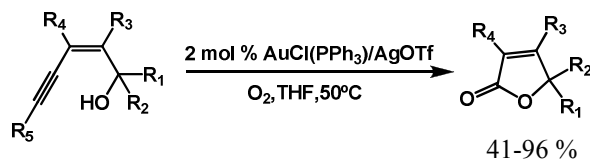
Esquema 9. Reacciones en cascada catalizadas por oro: (a) 6-*exo*-cicloisomerización/ciclación tipo Prins de alquinoles^{43a,43b}; (b) Hidroalcoxilación de 4-alquinoles^{43c}; (c) cicloisomerización/ hidroalcoxilación de alcoholes homopropargílicos^{43d}; (d) cicloisomerización de alcoholes bis-homopropargílicos^{43e}; (e) cicloisomerización/formación de acetales de alquinoles^{43f}.

También es importante destacar la síntesis de esqueletos acetálicos mediante la adición tanto regio- como diastereoselectiva de agua y alcoholes sobre epóxidos alquínicos.⁴⁴ El mecanismo propuesto ocurre a través de una reacción dominó basada en la apertura del anillo de tres miembros, seguida de una 6-*exo*-cicloisomerización, y una posterior adición nucleofílica intra- o intermolecular sobre el doble enlace (Esquema 10). Aunque otros grupos han propuesto otra alternativa mecanística también razonable.⁴⁵



Esquema 10. Mecanismo propuesto para la reacción dominó de síntesis de esqueletos acetálicos.⁴⁴

Por último, nombrar la reacción en cascada partiendo de (*Z*)-eninos en la que interviene un primer paso de ciclación seguido, en este caso, de una posterior oxidación (Esquema 11).⁴⁶



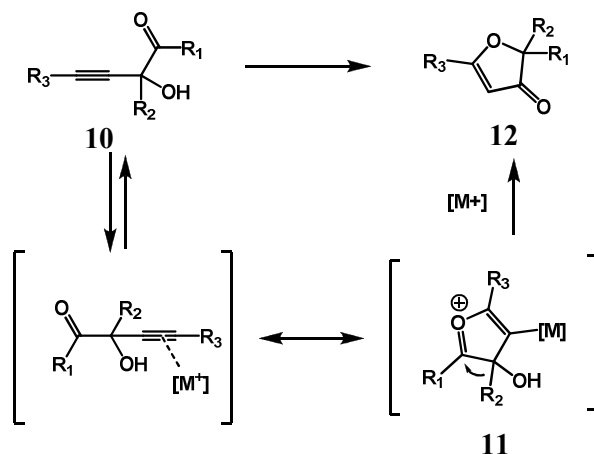
Esquema 11. Reacción en cascada catalizada por oro para la síntesis de butenólicos.⁴⁶

44 L. Dai, M. Qi, Y. Shi, X. Liu, M. Shi, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 16, 3191-3194.

45 a) E. Jiménez-Núñez, C. K. Claverie, C. Nieto-Oberhuber, A. M. Echavarren, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5452. b) J. Zhang, H. G. Schmalz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 6704. c) L. Zhang, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6962.

46 Y. Liu, F. Song, S. Guo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 11332-11333.

4.1.1.1.c. *Cetonas e iminas como nucleófilos*. Kirsch *et al.* utilizaron cetonas α -hidroxipropargílicas (**10**) como sustratos para la reacción en cascada vía heterociclación/migración-1,2.⁴⁷ Una ruta elegante para obtener 3(2H)-furanonas (**12**). Esta cascada tiene lugar a través de la formación de un ión oxonio (**11**) que más tarde sufre una migración-1,2 (Esquema 12).

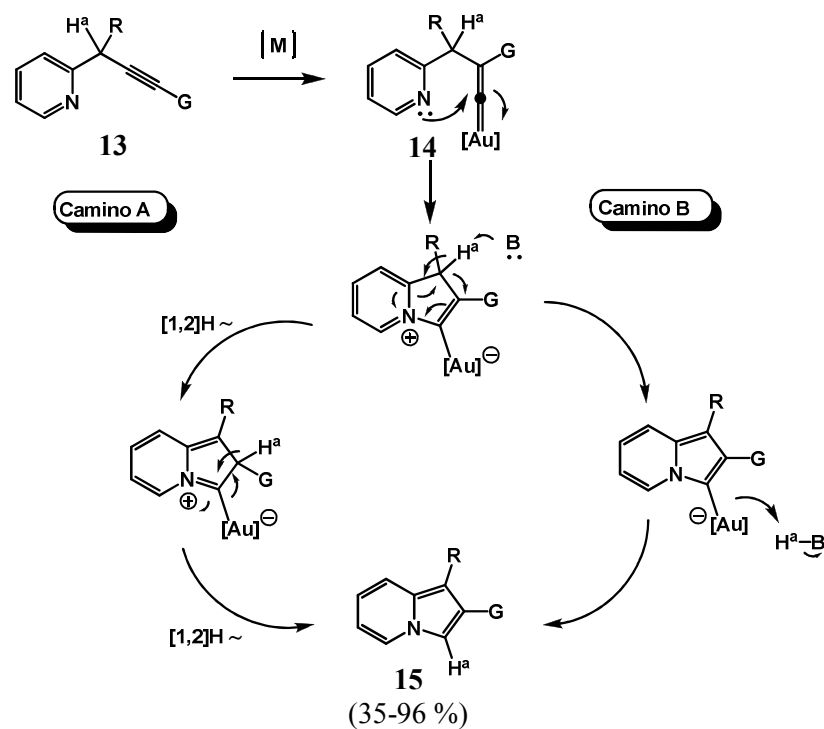


Esquema 12. Mecanismo propuesto para la síntesis de 3 (2-H)-furanonas.⁴⁷

Sustratos del tipo de las iminas (**13**) también reaccionan. Se podría esperar que el mecanismo fuera similar al anterior. Sin embargo, experimentos con marcaje isotópico llevados a cabo por Seregin y Gevorgyan⁴⁸ sugieren que la reacción tiene lugar a través de la formación del complejo viniliden-carbeno **14** para dar lugar a la síntesis de indolicinas **15**. La transformación en cascada implica una migración-1,2 de grupos silil-, estanol-, e incluso germil- (Esquema 13).

47 S. F. Kirsch, J. T. Binder, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 5878-5880.

48 I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12050-12051.



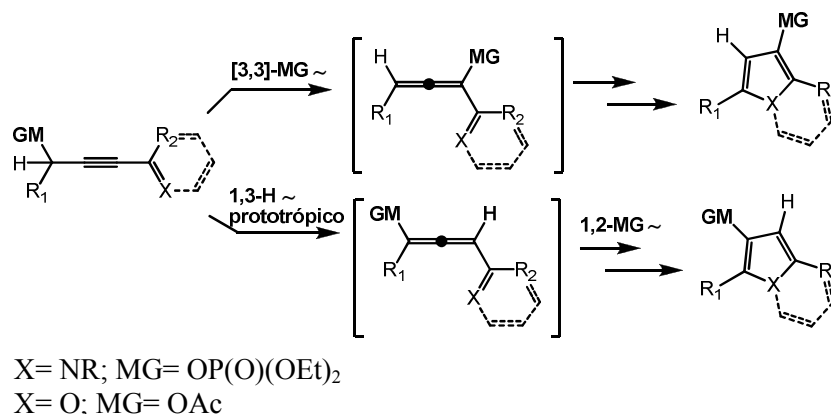
Esquema 13. Mecanismo propuesto para la cascada de cicloisomerización catalizada por oro.⁴⁸

Este mismo grupo ha sintetizado estos anillos pirrólicos sustituidos a través de la misma reacción en cascada utilizando otros metales de transición (Cu(I) ⁴⁹, Ag(I) ⁵⁰). Además, para comprobar la generalidad del proceso y para averiguar el mecanismo seguido con cada uno de los catalizadores, Gevorgyan *et al.* realizaron estudios complementarios utilizando diferentes ácidos de Brønsted y Lewis, así como diferentes complejos metálicos (Cu, Ag, Au), corroborando que siguen diferentes caminos mecanísticos. Además, extendieron la síntesis de indolicinas

49 A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 2074.

50 I. V. Seregin, A. W. Schammel, V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 17, 3433-3436.

sustituidas a grupos migratorios como el aciloxi-, fosfatiloxi-, y tosiloxi-, así como a la síntesis de furanos multisustituídos por los mismos grupos (Esquema 14).⁵¹

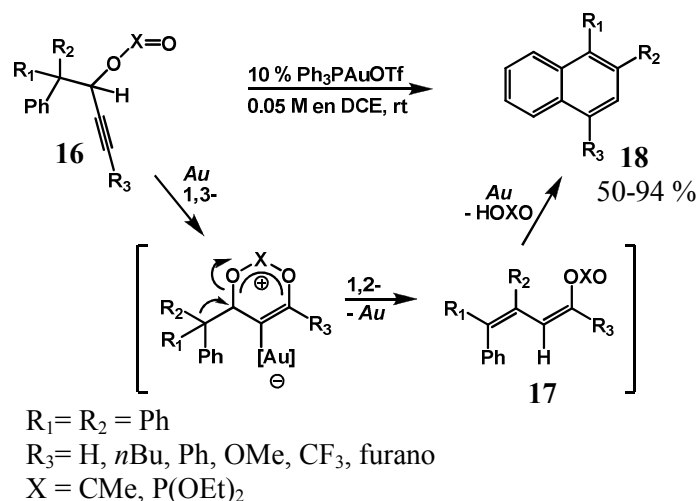


Esquema 14. Reacción en cascada [3,3]-migración/cicloisomerización de alquínildicetonas y alquínildipiridinas sustituidas en furanos e indolicinas respectivamente.⁵¹

4.1.1.1.d. *Hidrocarboxilación de alquinos.* El grupo de Vladimir Gevorgyan, siguiendo con el estudio de reacciones “one-pot” en las cuales habían implicados procesos migratorios, sintetizó naftalenos asimétricos sustituidos (**18**).⁵² En este caso, la reacción ocurre a través de una cicloisomerización catalizada por oro utilizando ésteres propargílicos como sustratos (**16**). El proceso incluye una secuencia de migraciones-1,3 y -1,2 de dos grupos migratorios diferentes, a través de la formación de un 1,3-dieno (**17**) o su precursor como intermedio, el cual, después de una ciclación y aromatización da lugar al núcleo naftalénico (Esquema 15).

51 T. Schwier, A. W. Stomek, D. M. L. Yap, D. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 32, 9868-9878.

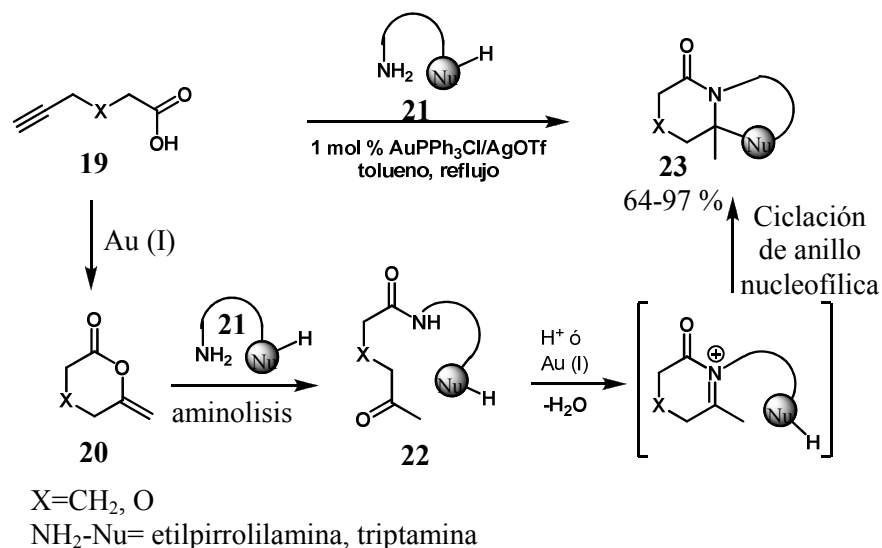
52 A. S. Dudnik, T. Schwier, V. Gevorgyan, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 7, 1465-1468.



Esquema 15. Reacción en cascada catalizada por oro para la síntesis de naftalenos.⁵²

Otro ejemplo de hidrocarboxilación de alquinos, se encuentra en la ciclación de ácidos alquinóicos catalizada por oro (I).⁵³ En esta reacción en cascada, **19** puede considerarse como el punto de partida de una secuencia que llega hasta la ciclación de un ión *N*-acil iminio, el cual, evoluciona hasta la formación de productos heterocíclicos multianulares complejos con la estructura general de **23**. El mecanismo ocurre a través del producto de ciclación **20**, el cual sufre un ataque por la amina nucleofílica **21** presente en el medio. La cetoamida **22** resultante, se convierte, en presencia de un ácido de Lewis o de Brønsted, en un ión *N*-acil iminio que a través de una ciclación de anillo nucleofílica lleva a la formación de los productos heterocíclicos de tipo **23** (Esquema 16).

⁵³ T. Yang, L. Campbell, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 40, 12070-12071.

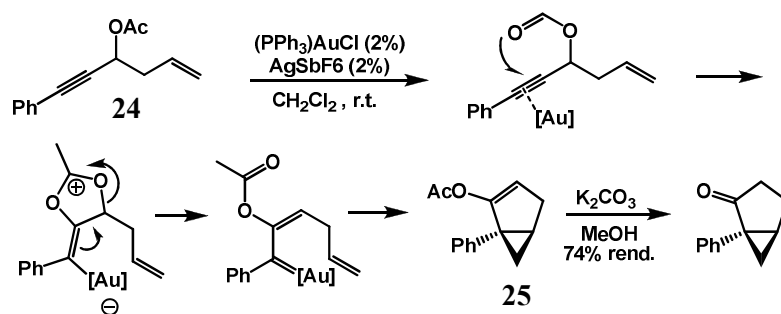


Esquema 16. Concepto de ciclación de un ión N-acil-iminio en cascada catalizada por oro.⁵³

4.1.1.2. Eninos como sustratos:

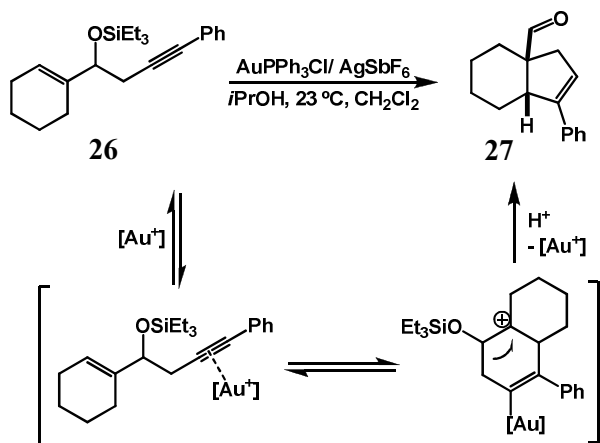
Fürstner, *et al.* describieron una reacción en cascada catalizada por oro ($\text{PPh}_3\text{AuCl/AgSbF}_6$) partiendo del acetato derivado de un enino hidroxilado (**24**).⁵⁴ El éster formado, participa en un proceso de transposición atacando al complejo metal-alquino. La posterior intercepción del carbeno emergente por el doble enlace terminal lleva a la formación del compuesto **25**, en el que el acetato ha migrado, enmascarando un grupo cetona en C-2 en forma del correspondiente enol éster. Ésta reacción además, es extensible a eninos hidroxilados como sustratos de partida utilizando como catalizador PtCl_2 (Esquema 17).

⁵⁴ V. Mamane, T. Gress, H. Krause, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8654-8655.



Esquema 17. Cicloisomerización catalizada por oro.⁵⁴

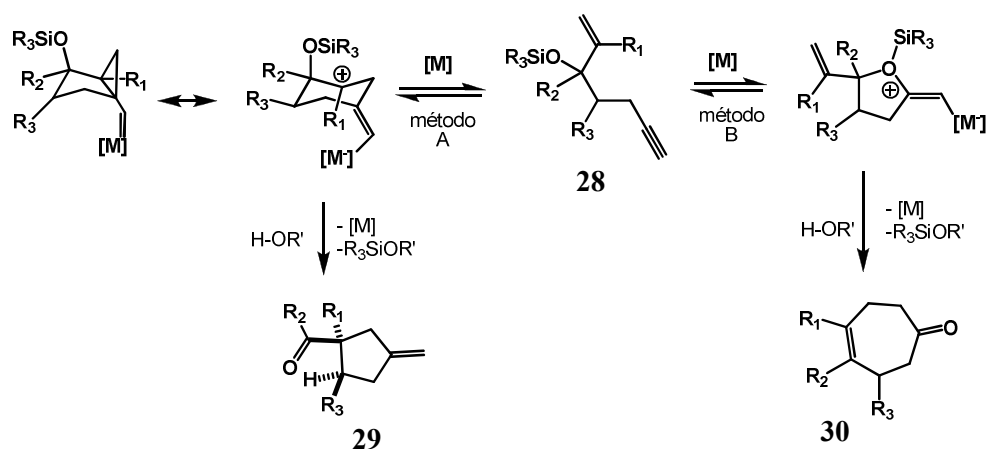
Los compuestos 3-sililoxi-1,5-eninos (**26**) pertenecen al mismo grupo de sustratos y pueden participar en reacciones en cascada del tipo ciclación de Prins/reacción de pinacol.⁵⁵ Esta reacción catalizada por Au(I) y en presencia de alcohol isopropílico como fuente de protones, lleva a la síntesis estereoselectiva de ciclopentenos polifuncionales (**27**) (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción en cascada basada en la ciclación de Prins-reacción tipo pinacolínica catalizada por Au(I).⁵⁵

55 S. F. Kirsch, J. T. Binder, B. Crone, A. Duschek, T. T. Haug, C. Liébert, H. Menz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2310-2313.

Este mismo grupo, siguió investigando las posibilidades de esta clase de compuestos, pero esta vez partiendo de 3-sililoxi 1,6-eninos (**28**).⁵⁶ Estos eninos, en presencia de cantidades catalíticas de complejos de Au(I), pueden reaccionar a través de dos caminos diferentes. En uno, tiene lugar una reacción en cascada que consiste en una carbociclación y la posterior transposición de pinacol para obtener los compuestos **29** (método A). En el segundo camino, a una heterociclación le sigue una transposición de Claisen, obteniendo en este caso los compuestos **30** (método B). El resultado de la reacción difiere dependiendo del tipo de sustituyentes de los 3-sililoxi-1,6-eninos pero, sobretodo, de las propiedades electrónicas del enlace del oro con el ligando fosfato. Por ejemplo, el catalizador de oro AuPPh₃Cl/AgSbF₆ lleva a la formación de **29**, mientras que el catalizador de oro AuP(C₆F₅)₃Cl/AgSbF₆ lleva a la formación de **30** (Esquema 19).



Esquema 19. Reactividad divergente de los 3-sililoxi 1,6-eninos.⁵⁶

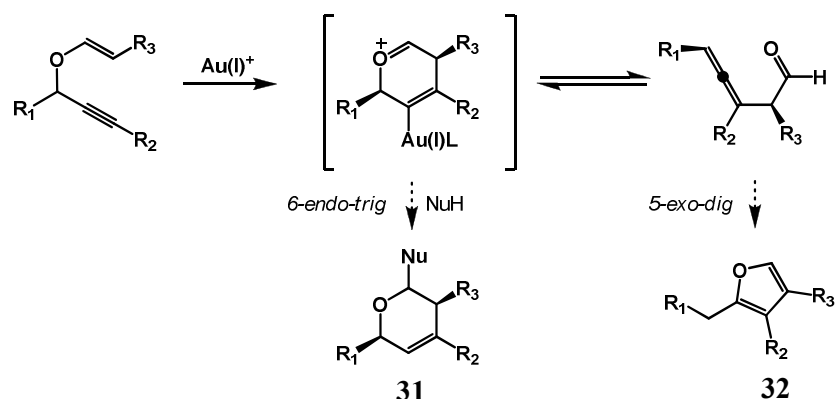
4.1.1.3. Grupos propargílicos como sustratos:

4.1.1.3.a. Ciclaciones 6-Endo-Dig/Trig. Toste *et al.* sintetizaron dihidropiranos (**31**) a través de una reacción en cascada vía Claisen/ 6-endo-trig-heterociclación.⁵⁷

56 B. Baskar, H. J. Bae, S. E. An, J. Y. Cheong, Y. H. Rhee, A. Duschek, S. F. Kirsch, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 12, 2605-2607.

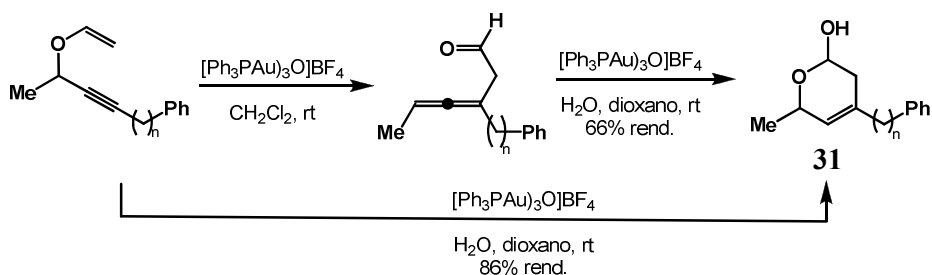
57 B. D. Sherry, L. Maus, B. N. Laforteza, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 8132-8133.

Un obstáculo fundamental para acceder a esta clase de compuestos se encuentra en la tendencia de los alenos a sufrir preferentemente ciclaciones *5-exo-dig*, en cuyo caso se obtendrían como productos finales furanos (**32**) (Esquema 20).



Esquema 20. Dos reacciones posibles catalizadas por Au (I).⁵⁷

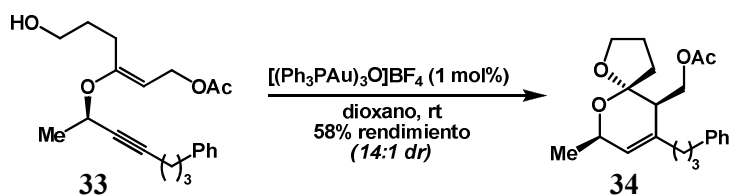
Sin embargo, en presencia del complejo de Au(I) $[\text{AuPPh}_3\text{O}]\text{BF}_4$ y empleando dioxano húmedo como disolvente y el uso de H_2O como nucleófilo, es posible la formación de los piranos deseados (**31**). (Esquema 21).



Esquema 21. Reacción en cascada catalizada por Au(I) para la síntesis de dihidropiranos.⁵⁷

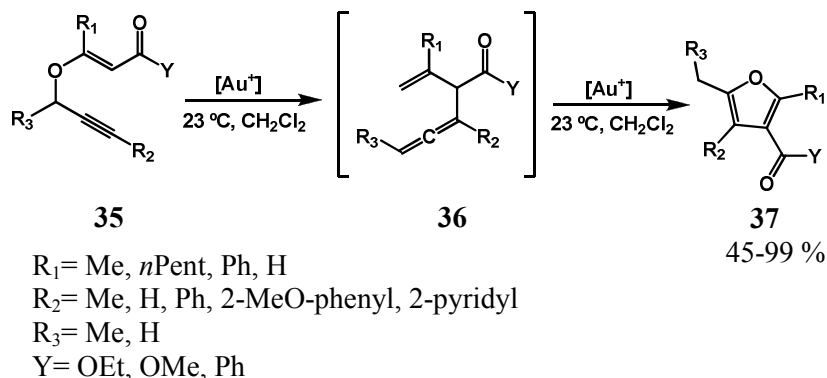
Además, si se reemplaza el H_2O por un alcohol formando parte del sustrato, se pueden llegar a obtener espirocetales estereoselectivos. Es más, partiendo de la forma enantioméricamente enriquecida del éter vinil propargílico **33**, se llega a la

formación del espiroacetal **34** con una completa transferencia de quiralidad (Esquema 22).



Esquema 22. Síntesis del espiroacetal **34** a partir del éter vinilpropargílico **33**.⁵⁷

4.1.1.3.b. *Ciclaciones 5-Exo-Dig/Trig.* Partiendo de la misma clase de compuestos, los éteres vinil propargílicos (**35**), se pudieron obtener furanos tri- y tetrasustituidos (**37**).⁵⁸ Varios complejos de Au(I), entre ellos $(\text{PPh}_3)\text{AuCl}/\text{AgBF}_4$, pudieron catalizar esta reacción en cascada vía transposición de Claisen propargílica/heterociclación. El mecanismo de reacción incluye la formación de un intermedio alenilcarbonílico (**36**) (Esquema 23).



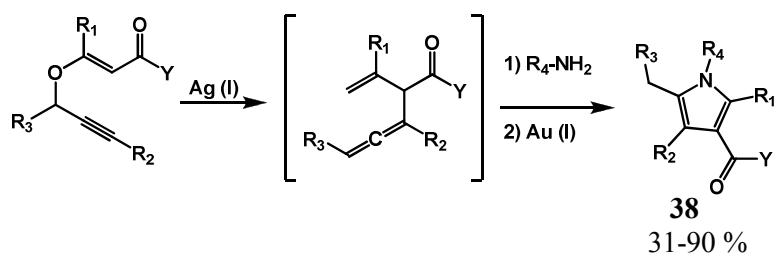
Esquema 23. Síntesis de furanos (**37**) a partir de éteres vinil propargílicos (**35**).⁵⁸

De manera similar, partiendo de éteres vinil propargílicos junto con aminas aromáticas, se obtuvieron, 5-metilpirroles tetra- y pentasustituidos (**38**).⁵⁹ Esta reacción en cascada tiene lugar a través de una primera transposición de Claisen propargílica catalizada por el complejo de Ag(I) AgSbF_6 , seguida de una

58 M. H. Suhre, M. Reif, S. F. Kirsch, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 18, 3925-3927.

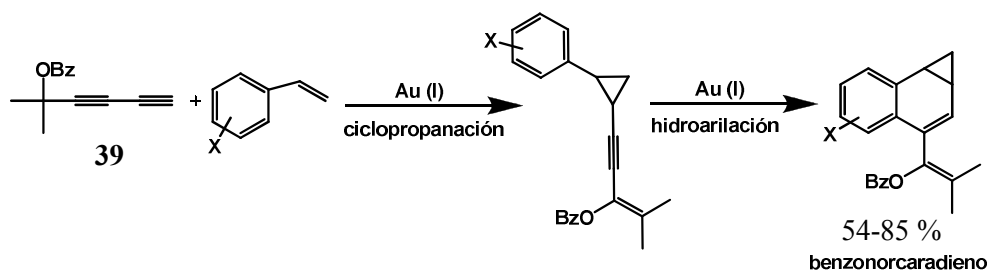
59 J. T. Binder, S. F. Kirsch, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 10, 2151-2153.

condensación de la amina y una posterior heterociclación 5-*exo*-dig catalizada, esta vez, por el complejo de Au(I) AuPh₃PCl (Esquema 24).



Esquema 24. Síntesis de pirroles (**38**) a partir del éteres vinil propargílicos y aminas.⁵⁹

4.1.1.3.c. *Otras.* F. D. Toste *et al.* describieron una reacción en cascada catalizada por el sistema AuPPh₃Cl/AgSbF₆ donde partían de ésteres propargílicos que contenían dos alquinos consecutivos (**39**) y de estireno.⁶⁰ Esta reacción ocurría a través de una ciclopropanación intermolecular formándose un ciclopropano como intermedio, seguida de una hidroarilación intramolecular para dar lugar a la síntesis de benzonorcaradienos (Esquema 25).

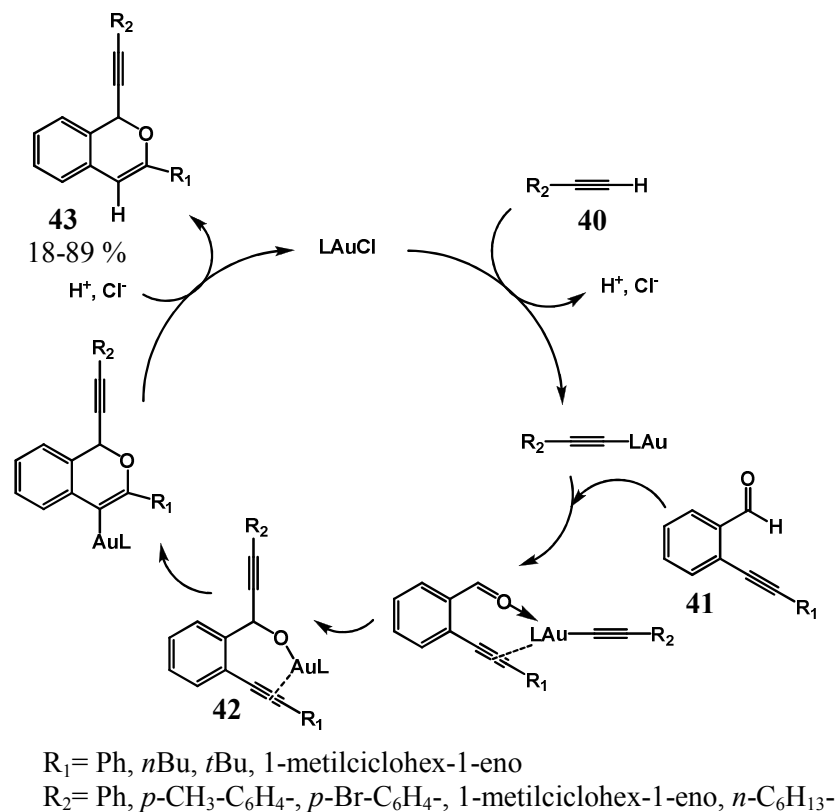


Esquema 25. Anulación [4+3] catalizada por Au(I) para la síntesis de benzonorcaradienos.⁶⁰

⁶⁰ D. J. Gorin, P. Dubé, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 14480-14481.

4.1.2. Activación de grupos carbonilo e hidroxilo catalizadas por oro integradas en procesos "one-pot"

C. J. Li *et al.* obtuvieron isocromenos a través de una secuencia alquínica-ciclación de alquinos terminales (**40**) con *o*-alquínilarilaldehídos (**41**).⁶¹ Esta reacción en cascada catalizada por el complejo de Au(I) Me₃PAuCl en presencia de agua, representa una interesante combinación de adición de grupos carbonilo sobre sustratos tipo **40** y la ciclación del intermedio **42** para dar isocromenos (**43**) (Esquema 26).⁴⁰



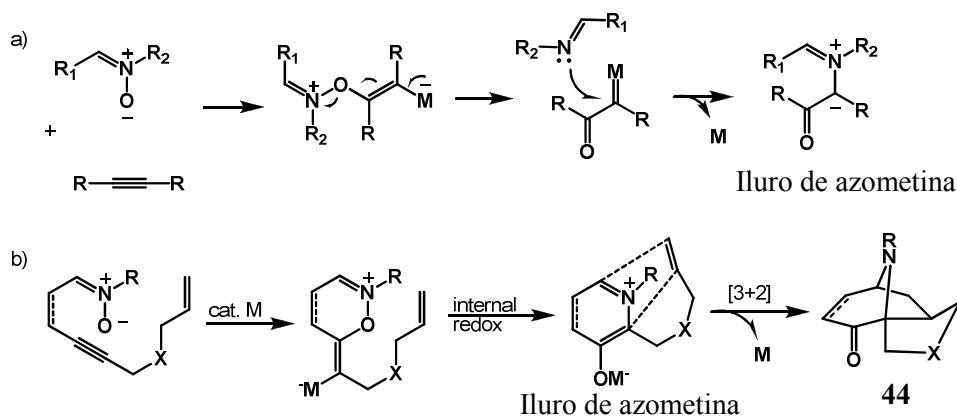
Esquema 26. Mecanismo propuesto para la reacción de alquínica/ ciclación catalizada por Au(I).⁶¹

61 X. Yao, C. J. Li, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 9, 1953-1955.

40 A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3180-3211.

4.1.3. Hidrogenaciones y oxidaciones catalizadas por oro integradas en procesos “one-pot”

El grupo de S. Shin describió la formación de un iluro de azometina a través de una reacción redox interna⁶² catalizada por Au(III) (AuCl₃) entre una nitrona y un alquino que forman parte de la misma molécula (Esquema 27b). A continuación, el iluro de azometina generado sufre una cicloadición en cascada para dar lugar al compuesto azobiciclo[3.2.1]octano **44** (Esquema 27).⁶³



Esquema 27. (a) Síntesis de un iluro de azometina mediante reacción redox interna catalizada por un metal; (b) reacción en cascada vía reacción redox interna/cicloadición dipolar.⁶³

4.2. Reacciones catalizadas por nanopartículas de Au(0) integradas en procesos “one-pot”

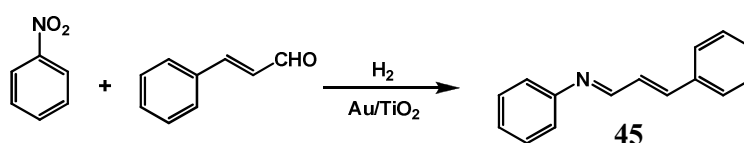
En el campo de la catálisis heterogénea, las nanopartículas de oro soportadas sobre diferentes óxidos (CeO₂, Fe₂O₃, TiO₂) y polímeros orgánicos han mostrado

62 N. D. Shapiro, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4160-4161.

63 H. S. Yeom, J. E. Lee, S. Shin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 7040-7043.

gran actividad y selectividad en reacciones de hidrogenación, hidrosililación e hidroaminación de alquinos y en la síntesis de fenoles.^{64,65,66}

Sin embargo, existen pocos ejemplos de catalizadores de oro heterogéneos formando parte de reacciones en cascada. Un ejemplo lo constituye el empleo de Au-TiO₂ como catalizador bifuncional para obtener compuestos β-amino carbonílicos sustituidos (**45**) a partir de nitroaromáticos y compuestos carbonílicos α,β-insaturados. Mientras que el oro reduce selectivamente el grupo nitro aromático a anilina; la acidez intrínseca de las especies de Ti de la superficie del soporte acelera la subsiguiente adición de Michael de la amina al compuesto carbonílico α,β-insaturado.(Esquema 28).⁶⁷

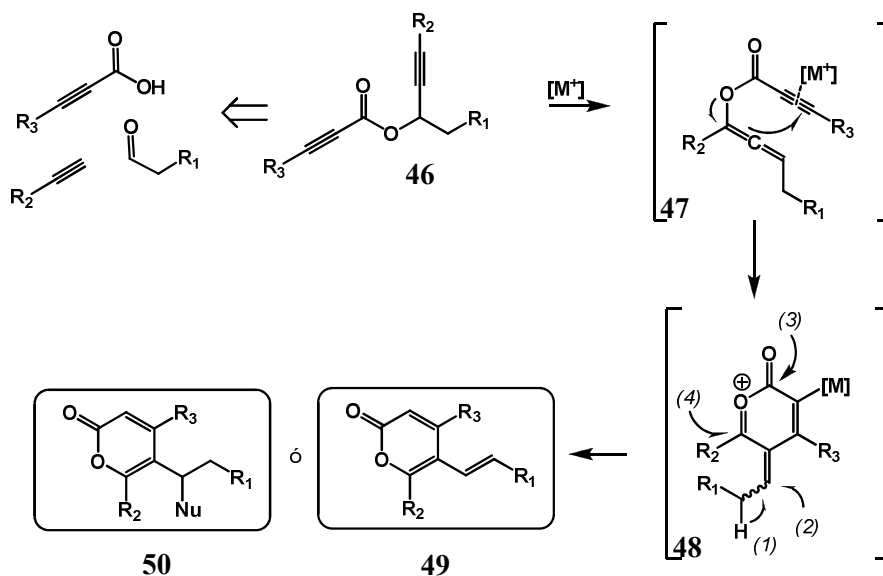


Esquema 28. Síntesis en cascada de iminas aromáticas α, β-insaturadas empleando Au-TiO₂ como catalizador.⁶⁷

- 64 (a) A. Comas-Vives, C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, G. Ujaque, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4756-4765; (b) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, *J. Catal.*, **2006**, 238, 497-501; (c) A. Abad, A. Corma, H. García, *Top. Catal.*, **2007**, 44, 237-243; (d) C. González-Arellano, A. Abad, A. Corma, H. García, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1536-1538.
- 65 *Hidrogenación*: (a) Y. Segura, N. Lopez, J. Pérez-Ramírez, *J. Catal.*, **2007**, 247, 383-386; *Hidrosililación*: (b) A. Corma, C. González-Arellano, M. Iglesias, F. Sánchez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 7820-7822; *Síntesis de fenoles*: (c) S. Carrettin, M. C. Blanco, A. Corma, A. S. K. Hashmi, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1283-1288.
- 66 A. Corma, P. Concepción, I. Domínguez, V. Fornés, M. J. Sabater, *J. Catal.*, **2007**, 251, 39-47.
- 67 L. L. Santos, P. Serna, A. Corma, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 8196-8203.

4.3. Reacciones multicomponente (RMC) catalizadas por oro

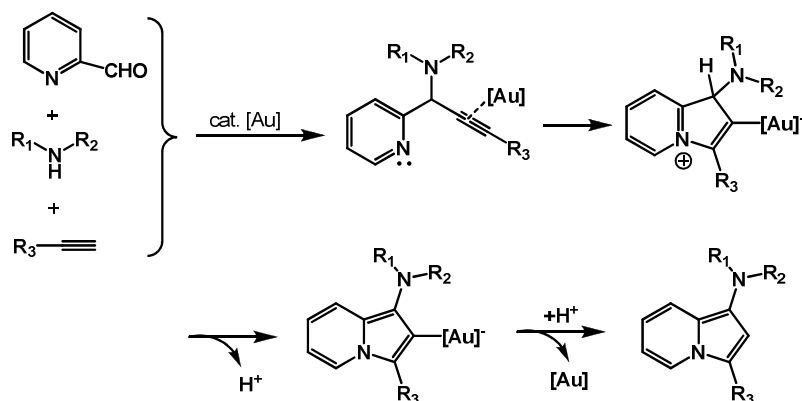
El empleo de sales de Au(I) y Au(III) también se ha descrito en numerosas reacciones multicomponente. En este sentido, Schreiber *et al.* describieron que compuestos derivados de propiolato de propargilo del tipo de **46** podían ser convertidos en diferentes productos con estructura de α -pirona a través de un proceso en cascada.⁶⁸ La reorganización sigmatrópica [3,3] de **46** catalizada por oro (I) puede generar el enino alénico **47**. Seguidamente, tiene lugar una ciclación 6-*endo*-dig obteniendo el intermedio oxocarbenio **48**. En este punto, existen dos posibles caminos: (a) obtención de una vinil α -pirona (**49**) mediante una eliminación ((1), Esquema 29), o bien, (b) una incorporación de un nucleófilo sobre el intermedio **48**, que puede darse en tres posiciones diferentes ((2), (3) y (4), Esquema 29) obteniendo en este caso α -pironas (**50**).



Esquema 29. Síntesis de α -pironas trisustituidas a través de reacciones en cascada catalizadas por el sistema $[(\text{Ph}_3\text{PAuCl})]/\text{AgSbF}_6$.⁶⁸

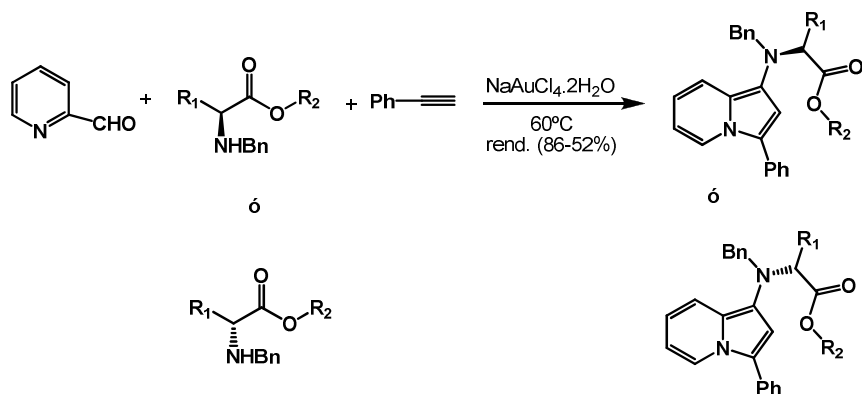
⁶⁸ T. Luo, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8250-8253.

Por otra parte, el complejo de Au(III) $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ catalizó la RMC basada en un acoplamiento de tres componentes y una posterior reacción de cicloisomerización. Los reactivos de partida fueron heteroarilaldehídos, aminas y alquinos.⁶⁹ (Esquema 30).



Esquema 30. Reacción de acoplamiento de tres componentes catalizadas por oro para la síntesis de aminoindolicinas.⁶⁹

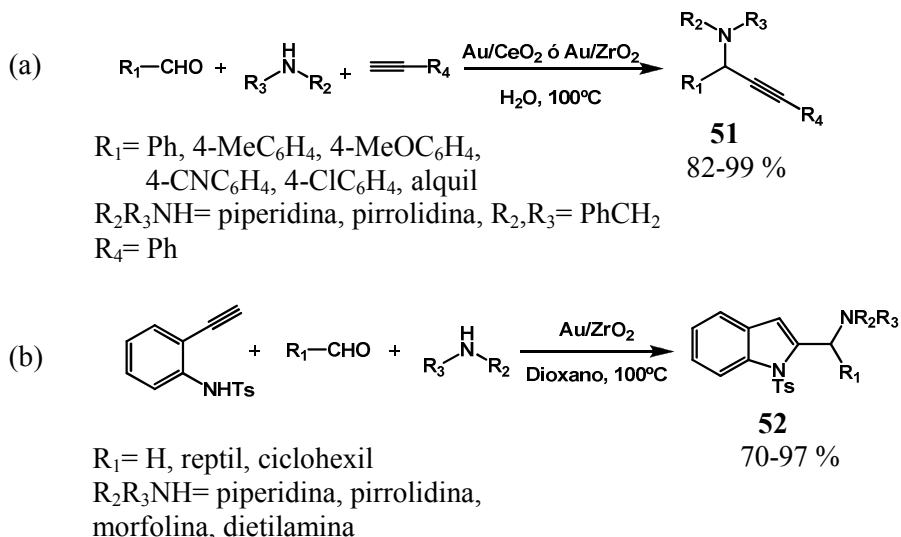
Concretamente, el empleo de derivados de aminoácidos enantioméricamente enriquecidos como fuente de aminas dio lugar a la incorporación del anillo de *N*-indolicina sin pérdida de pureza enantiomérica (Esquema 31).



⁶⁹ B. Yan, Y. Liu, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 21, 4323-4326.

Esquema 31. Reacciones catalizadas por Au(III) de acomplamiento entre piridin-2-carboxaldehído, derivados aminoacídicos, y alquinos.⁶⁹

Es interesante destacar la RMC catalizada por especies de oro estabilizadas sobre CeO₂ nanocristalino y ZrO₂ empleando como sustratos de partida aldehídos, aminas y alquinos/*N*-etinilanilina protegida.⁷⁰ Esta reacción llevó a la síntesis de propargilaminas multifuncionalizadas (**51**) e indoles (**52**) (Esquema 32).

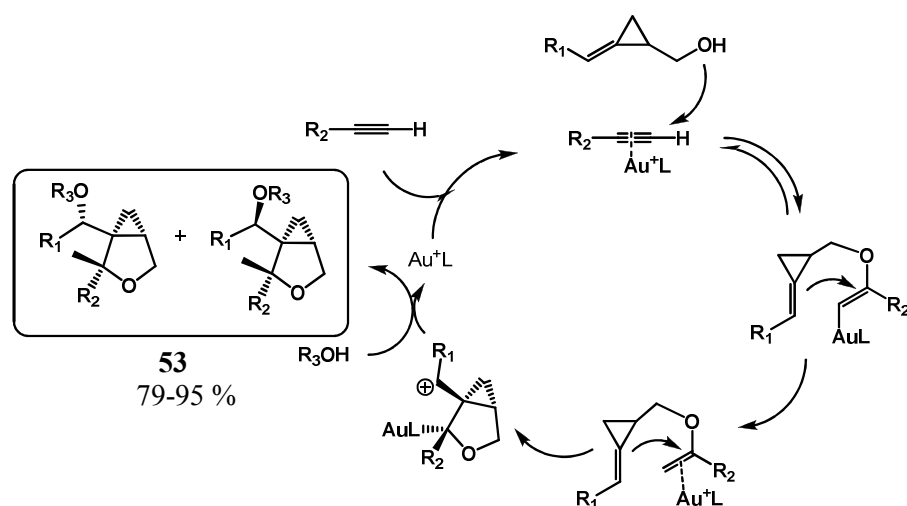


Esquema 32. Reacciones de acomplamiento entre: (a) aldehídos, alquinos y aminas y entre (b) aldehídos, aminas y una *N*-etinilanilina protegida catalizadas por nanopartículas de oro soportado.⁷⁰

Otra RMC interesante es la síntesis de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexanos (**53**) a partir de alcoholes, alquinos terminales, y (*E*)- y (*Z*)-2-(arilmétile)niclopropilcarbinoles.⁷¹ Esta reacción catalizada por el complejo de oro (I) PPh₃AuCl/AgOTf ocurre a través de una secuencia hidroalcoxilación/reacción de Prins (Esquema 33).

70 X. Zhang, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 4358–4361.

71 G. Q. Tian, M. Shi, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 23, 4917-4920.



Esquema 33. Mecanismo propuesto basado en reacciones hidroalcoxilación intermolecular/reacción de Prins.⁷¹

Capítulo 2. *Objetivos generales*

Con objeto de buscar alternativas más limpias a procesos clásicos y reducir en la medida de lo posible los problemas medioambientales, el trabajo desarrollado en esta tesis doctoral será abordado sobre tres líneas o ejes de actuación principales:

a) Desarrollo de nuevas estrategias de síntesis y recuperación de catalizadores homogéneos; b) diseño de catalizadores multifuncionales para ser aplicados en reacciones “multistep”. En ambos casos, el denominador común será el c) empleo de catalizadores de oro, dado que ha demostrado ser uno de los metales con mayor interés científico por sus propiedades catalíticas, especialmente en el rango de la nanoescala.

En base a estas tres líneas de actuación principales se estudiará:

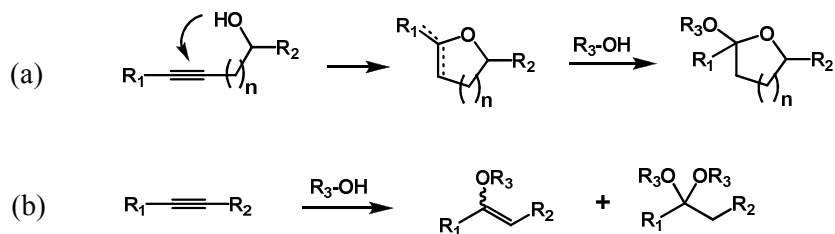
- 1) La reacción de **hidroalcoxilación de alquinos catalizada por complejos de oro (I)** coordinados con ligandos fosfina, con objeto de estudiar el control de la mono- y diadición del alcohol sobre el alquino, así como la regio- y estereoselectividad de estos catalizadores, su recuperación y reutilización en ulteriores ciclos.
- 2) En segundo lugar se estudiará la **transformación directa de alquinos en acetales y tioacetales cíclicos en presencia del sistema catalítico AuPPh₃Cl/AgBF₄**, tratando de aplicar esta metodología sintética a la preparación de moléculas de interés económico e industrial.
- 3) En tercer lugar se plantea como objetivo la **valorización del glicerol** (producto secundario obtenido en la producción de biodiesel), **a través de una acetalización directa con aldehídos**. En este caso se emplearán diferentes **catalizadores ácidos** (entre ellos diversos catalizadores de oro), para obtener acetales de alto valor añadido. La acetalización con glicerol se estudiará en medio orgánico y en mezclas orgánico-acuosas.
- 4) En cuarto lugar se sintetizarán **derivados bencimidazólicos mediante un proceso “one-pot” de múltiples pasos** a partir de alcoholes y *o*-fenilendiaminas en presencia de un **catalizador sólido bifuncional** (basado en nanopartículas metálicas de Pd o Au soportadas). Esta metodología se aplicará a la síntesis de un derivado bencimidazólico disustituido con propiedades

antivirales. Además, se sintetizará un derivado dibencimidazólico con propiedades anticancerígenas mediante una ruta sintética basada en el empleo de estos mismos catalizadores sólidos metálicos.

Capítulo 3. *Hidroalcoxilación de alquinos catalizada por complejos de Au(I)*

1. Introducción

La adición de alcoholes sobre alquinos, también llamada hidroalcoxilación, es una reacción que permite la síntesis directa de éteres vinílicos y acetales con un 100% de economía atómica (Esquema 1).¹



Esquema 1. (a) Hidroalcoxilación intramolecular de alquinos; (b) hidroalcoxilación intermolecular de alquinos.

¹ Para una revisión exhaustiva: F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 3079-3159.

Tradicionalmente, se han empleado diferentes metales de transición como catalizadores para llevar a cabo estas reacciones, lo que ha permitido mejorar otros métodos clásicos conocidos donde la reacción era extremadamente lenta o las condiciones de reacción demasiado severas.² Sin embargo, la falta de reactividad de múltiples enlaces no activados hacia nucleófilos oxigenados, especialmente en el caso de las transformaciones intermoleculares, sigue siendo todavía una cuestión a resolver en química orgánica sintética.

Efectivamente, se han descrito una gran variedad de metales capaces de actuar como catalizadores en hidroalcoxilaciones intramoleculares de forma muy eficiente y en condiciones de reacción suaves.^{1,3} Sin embargo, no ocurre lo mismo con la versión intermolecular. De hecho, en este caso, metales como el paladio⁴, platino⁵, mercurio⁶, rutenio⁷, cobre⁸, plata⁹, zinc¹⁰ y oro¹¹, no han conseguido los niveles de

-
- 2 (a) D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6193-6195; (b) L. N. Parshina, L. A. Oparina, O. V. Gorelova, T. Preiss, J. Henkelmann, B. A. Trofimov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2001**, 37, 940-945; (c) L. A. Oparina, L. N. Parshina, M. Ya. Khil'ko, O. V. Gorelova, T. Preiss, J. Henkelmann, B. A. Trofimov, *Russ. J. Org. Chem.*, **2001**, 37, 1553-1558; (d) M. Palucki, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 10333-10334.
- 3 *Mo, W, Ru*: (a) F. E. McDonald, *Chem. Eur. J.*, **1999**, 5, 3103-3106; *Pd*: (b) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.*, **1983**, 55, 1845-1852; (c) F-L. Qing, W-Z. Gao, J. Ying, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 2003-2006; *Ag*: (d) P. Pale, J. Chucho, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6447-6448; *lantánidos*: (e) X. Yu, S. Seo, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7244-7245; (f) S. Seo, X. Yu, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 263-276; *Au*: (g) A. Diéguez-Vázquez, C. C. Tzschucke, J. Crecente-Campo, S. McGrath, S. V. Ley, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 1698-1706.
- 4 (a) T. Murata, Y. Mizobe, H. Gao, Y. Ishii, T. Wakabayashi, F. Nakano, T. Tanase, S. Yano, M. Hidai, I. Echizen, H. Nanikawa, S. Motomura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 3389-3398; (b) A. Avshu, R. D. O'Sullivan, A. W. Parkins, N. W. Alcock, R. M. Countryman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1983**, 1619-1624.
- 5 Y. Kataoka, O. Matsumoto, K. Tani, *Organometallics*, **1996**, 15, 5246-5249.
- 6 J. Barluenga, F. Aznar, M. Bayod, *Synthesis*, **1998**, 144-146.
- 7 C. Gemel, G. Trimmel, C. Slugovc, S. Kremel, K. Mereiter, R. Schmid, K. Kirchner, *Organometallics*, **1996**, 15, 3998-4004.
- 8 S. H. Bertz, G. Dabbagh, P. Cotte, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2216-2217.

eficiencia, condiciones suaves de reacción y selectividad alcanzados en la versión intramolecular.

Por tanto, hoy en día sigue siendo necesario encontrar procedimientos selectivos, eficientes y “amigables” desde el punto de vista medioambiental a la hora de llevar a cabo una hidroalcoxilación intermolecular de un triple enlace C-C.¹² Un procedimiento ideal en este caso, debería cumplir los siguientes requisitos: (a) conseguir la monoación selectiva del alcohol al alquino y (b) conseguir un control de la estereoselectividad sobre el éter vinílico final en el caso de alquinos internos.

Respecto al primer punto, se ha descrito la obtención de mezclas del éter vinílico junto con el acetal correspondiente o, de manera más frecuente, la obtención exclusiva de éste último; ya que la adición no suele pararse en el éter vinílico, sino que tiene lugar una segunda reacción de adición para obtener el acetal correspondiente.^{10,11,13}

En este sentido, los propiolatos alquílicos constituyen una excepción, ya que los éteres vinil derivados son suficientemente estables como para evitar una segunda adición del alcohol. Como además suelen obtenerse dos isómeros, p.e., *E*: maleatos, *Z*: fumaratos, la adición de alcoholes sobre propiolatos alquílicos suele tomarse como una reacción modelo para estudiar la estereoselectividad de un catalizador en una reacción en concreto.

9 Y. Kataoka, O. Matsumoto, K. Tani, *Chem. Lett.*, **1996**, 727-728.

10 K. Breuer, J. H. Teles, D. Demuth, H. Hibst, A. Schäfer, S. Brode, H. Domgörgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1401-1405.

11 (a) J. H. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415-1418; (b) Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3729-3731.

12 En general, las especies metálicas utilizadas en catálisis no se recuperan al final de la reacción. El trabajo de Teles^{11a} constituye la única excepción, donde se emplea un silicato de zinc como catalizador heterogéneo en continuo. Asimismo, en la mayoría de los casos descritos, se requieren temperaturas de reacción elevadas.

13 D. Masui, Y. Ishii, M. Hidai, *Chem. Lett.*, **1998**, 717-718.

Respecto al segundo objetivo, el control de la estereoselectividad sobre el éter vinílico final, se han descrito diferentes catalizadores metálicos capaces de llevar a cabo la hidroalcoxilación de propiolatos alquílicos, incluidos el plomo¹⁴, paladio^{5b,15}, plata¹⁰, iridio¹⁶ y molibdeno.¹⁷ Con todos estos metales, los fumaratos fueron siempre los productos mayoritarios o incluso exclusivos, por adición *trans* del alcohol sobre el triple enlace. Los únicos ejemplos donde los maleatos fueron los productos mayoritarios corresponden a una adición estequiométrica de complejos metálicos de tipo alcóxido (metal: Mn, Mo, Re)¹⁸ sobre dimetil acetilendicarboxilato (DMAD) y dos adiciones catalizadas por aminas.¹⁹

Por otra parte, dado que la reacción intermolecular es más difícil de lograr que la versión intramolecular, en principio se necesitaría una mayor acidez de Lewis para incrementar la velocidad de reacción en este primer tipo de procesos. Esta hipótesis se puede corroborar observando los catalizadores descritos en la bibliografía para llevar a cabo las hidroalcoxilaciones intermoleculares, ya que estos catalizadores suelen ser sales metálicas fuertemente ácidas que contienen un contraión de baja coordinación como el OTf⁻^{6,9,10}, BF₄⁻^{5b}, ó PF₆⁻^{5a,6}. Estas sales pueden ser formadas *in situ* desde un precatalizador o bien encontrarse ya como compuesto activo.

Teniendo esto en cuenta, pensamos que los complejos de Au(I) basados en ligandos fosfina unidos al grupo de coordinación débil NTF₂⁻ (Figura 1) podrían actuar como catalizadores activos y selectivos para llevar a cabo la hidroalcoxilación intermolecular de alquinos. De hecho, recientemente se ha

14 A. G. Davis, R. J. Puddephatt, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 1479-1483.

15 Y. Kataoka, Y. Tsuji, O. Matsumoto, M. Ohashi, T. Yamagata, K. Tani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2099-2100.

16 M. Konkol, H. Schmidt, D. Steinborn, *J. Mol. Cat. A*, **2007**, 261, 301-305.

17 J. W. Goodyear, C. W. Hemingway, R. W. Harrington, M. R. Wiseman, B. J. Brisdon, *J. Organometallic Chem.*, **2002**, 664, 176-181.

18 E. Hevia, J. Pérez, L. Riera, V. Riera, *Organometallics*, **2002**, 21, 1750-1752.

19 (a) E. Winterfeldt, H. Preuss, *Angew. Chem.*, **1965**, 4, 689; (b) F. Nasiri, B. Atashkar, *Monatsh. Chem.*, **2008**, 139, 1223-1227.

descrito que estos mismos compuestos iónicos, fuertemente ácidos y aislables, son activos en diferentes procesos en los cuales está implicada la activación de un triple enlace.^{20,21}

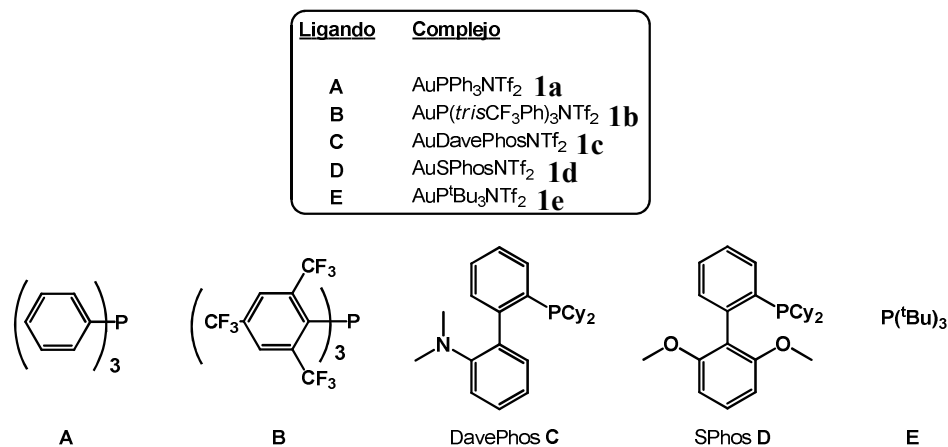


Figura 1. Complejos de Au(I) **1a-e** utilizados como catalizadores en este capítulo.

Así pues, en este capítulo, se mostrará que los complejos de Au(I) representados en la Figura 1, son catalizadores eficientes, regio- y estereoselectivos en la reacción de hidroalcoxilación de alquinos con monoalcoholes. La monoadición sobre alquinos terminales e internos será en la mayoría de los casos la reacción predominante, formándose de manera selectiva los vinil éteres correspondientes.

En el caso de los propiolatos alquílicos, se mostrará que la estereoselectividad puede ser modificada eligiendo adecuadamente el catalizador y en algunos casos

- 20 La naturaleza alquínofílica, ampliamente descrita, del centro de oro (ver p.e. (a) D. J. Gorin, F. D. Toste, *Nature*, **2007**, 446, 395-403; (b) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 7896-7936) junto con su acidez de Lewis hace que estos complejos sean candidatos adecuados para ser catalizadores en adiciones sobre triples enlaces C-C (ver p.e. (c) A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2067-2074 sobre la hidratación de alquinos catalizada a temperatura ambiente empleando estos complejos de oro).
- 21 (a) N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133-4136; (b) **1a** puede ser adquirido por Aldrich como un aducto dímero-tolueno.

eligiendo unas condiciones de reacción apropiadas, obteniéndose por primera vez y de forma muy eficiente los correspondientes maleatos a través de una hidroalcoxilación catalizada por un metal. Además, estos complejos de Au(I) son altamente insolubles en hexano, lo cual permite su recuperación cuantitativa por precipitación (o extracción) una vez finalizada la reacción. De esta manera se consigue su reutilización en ulteriores ciclos, algo que entronca directamente con los principios de la Química Verde.

2. Resultados y Discusión

2.1. Síntesis de catalizadores de Au(I) y su aplicación en reacciones de hidroalcoxilación intermolecular de alquinos

Se prepararon varios complejos de Au(I) que contenían diferentes ligandos fosfina tanto electronatrayentes (EA, complejos **1a** y **1b**) como electrodonores (ED, complejos **1c-1e**) para emplearlos como catalizadores en la hidroalcoxilación de compuestos acetilénicos según se detalla en la parte experimental (ver Figura 1 y parte experimental). En la Tabla 1 se muestran los resultados de reactividad de los diferentes complejos de Au(I) empleando fenilacetileno (**2**) como alquino modelo y una cantidad de catalizador correspondiente al 2 mol % con respecto a este sustrato.²²

22 Tanto CH₂Cl₂ como CH₃CN pueden emplearse como disolventes. Sin embargo, las reacciones se llevaron a cabo en CH₂Cl₂, ya que los complejos de oro **1a-e** son completamente solubles y pueden ser recuperados una vez finalizada la reacción por precipitación con hexano.

Los complejos que contienen las fosfinas más ED (**1c-e**) también mostraron una elevada actividad catalítica, aunque, a diferencia de sus homólogos más electrofílicos **1a-b**, llevaron predominantemente a la formación del producto acetálico **5** (Tabla 1, entradas 3-5).

Al emplear cantidades equimolares de los productos de partida (alquino: alcohol, 1:1), se observó que el catalizador **1d** era más activo que **1a** (Tabla 1, entradas 9-10). No obstante, el éter de enol **4** siguió obteniéndose como producto mayoritario independientemente de la cantidad de alcohol de partida, empleando **1a** como catalizador (entradas 1 y 9 en Tabla 1). Este hecho demuestra que la elevada selectividad alcanzada por este catalizador para la obtención del éter de enol **4** no proviene de un control cinético.

Por el contrario, la proporción de acetal **5** disminuyó al disminuir la proporción de alcohol de partida en el caso de **1d** (alquino: alcohol, 1:1), lo cual sugiere que en este caso sí existe un control cinético para la formación de los productos **4** y **5** (entradas 4 y 10 en Tabla 1).

Por otra parte, al disminuir la acidez de Lewis del catalizador mediante el empleo de un cloruro como contraanión (en lugar de NTf_2^- de baja coordinación), no se observó conversión alguna (Tabla 1, entrada 6). Además de esto, se comprobó que las fosfinas eran necesarias para tener actividad catalítica (Tabla 1, entrada 7). Por último, una reacción control utilizando HNTf_2 indicó que la reacción no estaba catalizada por ácidos de Brønsted (Tabla 1, entrada 8).

La generalidad de la reacción se estudió observando la reactividad de estos catalizadores con una selección de alquinos. En principio, los alquinos aromáticos, tanto terminales como internos (Tablas 2 y 3) reaccionaron bien aunque se obtuvieron cantidades variables y significativas de los acetales (**7** y **10**), las cetonas (**8** y **11**) y los correspondientes éteres vinílicos (**6** y **9**).

Tabla 2. Hidroalcoxilación de alquinos aromáticos terminales catalizada por el complejo **1a**.^a

R	3 (equiv.) ^b	Rendimiento (%) ^c			Conversión (%) ^c
		6	7	8	
1 PhO-	2	50	0	48	100
2 Cl-	2	23	34	31	88

(a) condiciones de reacción: alquino (1 mmol), *n*-butanol (2 mmol), catalizador (2 mol %), CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), temperatura ambiente, 24 h; (b) número de equivalentes; (c) calculado respecto al alquino por CG y empleando como patrón interno *n*-dodecano.

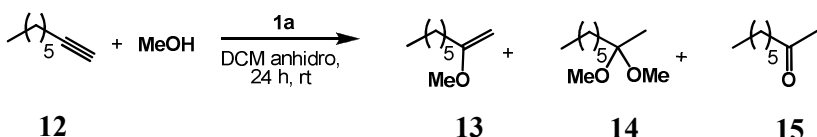
Tabla 3. Hidroalcoxilación del difenilacetileno catalizada por los complejos **1a** y **1d**.^a

catalizador	3 (equiv.) ^b	Rendimiento (%) ^c			Conversión (%) ^c
		9	10	11	
1 1a (5 mol%)	1	43 (30 / 13)	2	12	57
2 1a (5 mol%)	2	88 (60 / 28)	3	7	98
3 1d (1mol%)	1	30 (24 / 6)	30	2	62

(a) Condiciones de reacción: alquino (1 mmol), *n*-butanol, catalizador (1-5 mol %), CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), temperatura ambiente, 24 h; (b) número de equivalentes; (c) calculado respecto al alquino por CG y empleando como patrón interno *n*-dodecano.

Por otra parte, el alquino terminal de tipo alquílico (12) también reaccionó (en algún caso incluso completamente) para dar el acetal (**14**) como producto mayoritario (Tabla 4).

Tabla 4. Hidroalcoxilación del 1-octino catalizada por el complejo de oro (I) **1a**.^a

					
		13	14	15	
catalizador	MeOH (equiv.)	Rendimiento (%) ^b			Conversión (%) ^b
		13	14	15	
1	1a (0.5 mol%)	6	36	0	42
2	1a (2 mol%)	31	69	0	100

(a) condiciones de reacción: alquino (1 mmol), metanol, catalizador (0.5-2 mol %), CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), temperatura ambiente, 24 h; (b) calculado respecto al alquino por CG y empleando como patrón interno *n*-dodecano.

Por último, se observó que los productos de hidroalcoxilación derivados del alquino interno de tipo alquil arilo hex-1-inoilbenceno no fueron suficientemente estables en el medio de reacción, dando lugar fundamentalmente a la formación de la cetona (**18**) y otros productos no identificados (ver Tabla 5).

Tabla 5. Hidroalcoxilación de alquinos internos de tipo alquil arilo catalizada por los complejos de oro (I) **1a** ó **1d**.^a

catalizador	R (equiv.)	Rendimiento (%) ^b			Conversión (%) ^b
		16	17	18	
1	1a (5 mol%) <i>n</i> -Bu- (1 equiv.)	0	0	60	60
2	1a (5 mol%) <i>i</i> -Pr- (1 equiv.)	mezcla de productos no identificados			58
3	1d (5 mol%) <i>i</i> -Pr- (1 equiv.)	mezcla de productos no identificados			61

(a) condiciones de reacción: alquino (1 mmol), *n*-butanol, catalizador (5 mol %), CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), temperatura ambiente, 24 h; (b) calculado respecto al alquino por CG y empleando como patrón interno *n*-dodecano.

2.2. Síntesis estereoselectiva de éteres vinílicos ó enol éteres

Tal como se ha comentado previamente, los propiolatos alquílicos son alquinos adecuados para estudiar la estereoselectividad de la reacción, ya que los éteres vinílicos correspondientes *E* y *Z* son estables. De este modo, se exploró la adición de diferentes alcoholes sobre el dimetil acetilendicarboxilato (**19**, DMAD) catalizada por los complejos **1a-d** (Tabla 6).

Tabla 6. Hidroalcoxilación del alquino **19** (DMAD) con diferentes alcoholes catalizada por los complejos AuPR₃NTf₂ **1a-d**.^{a,b}

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me} + \text{R-OH} \xrightarrow[\text{DCM anhidro, 24 h, rt}]{\text{complejo de oro}}$			
19	(2 equiv.)	Z-20 ó E-20	
		R = -OBu; Z-20a E-20a R = -OMe; Z-20b E-20b R = -OiPr; Z-20c E-20c	
Alcohol	Catalizador (mol %)	Conversión (%) ^c	Rendimiento ^c Z-20 / E-20
1	<i>n</i> BuOH 1a (5)	>99 [99]	7 / 92 ^d
2	<i>n</i> BuOH 1a (0.5)	58	27 / 31
3	<i>n</i> BuOH 1b (0.5)	29	6 / 23
4	<i>n</i> BuOH 1c (0.5)	89	79 / 10
5	<i>n</i> BuOH 1d (0.5)	>99 [87]	94 / 5 ^d
6	MeOH 1a (5)	>99	5 / 94
7	MeOH 1d (0.5)	>99	9 / 90
8	MeOH 1d (0.05)	94	77 / 17
9	<i>i</i> PrOH 1d (5)	>99 [77]	99 / 0

(a) condiciones de reacción: DMAD (1 mmol), alcohol (2 mmol), catalizador (0.05-5 mol %), CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), temperatura ambiente, 24 h; (b) los valores de conversión (%) y rendimiento (%) son valores promedio obtenidos al llevar a cabo la reacción por duplicado; (c) calculado por CG en base a la cantidad de DMAD empleada, entre corchetes se indica el rendimiento aislado; (d) escala de gramo.

Es interesante destacar el hecho de que la obtención de uno u otro estereoisómero dependió en muchos casos del catalizador empleado. Así pues, utilizando *n*-BuOH como nucleófilo, los complejos de Au(I) con ligandos de tipo fosfinas EA como **1a-b** llevaron a la formación del butoximaleato **E-20a** (Tabla 6,

entradas 1-3)²³, mientras que los catalizadores con ligandos fosfinas ED **1c-d** condujeron a la formación del fumarato **Z-20a** (Tabla 6, entradas 4-5), ambos con altos niveles de estereoselectividad. Además, las conversiones fueron elevadas, incluso cuando la reacción se llevó a la escala del gramo (Tabla 6, entradas 1 y 5).

En general, con los catalizadores **1a** y **1d** y MeOH como nucleófilo, se obtuvieron elevadas conversiones del alquino, observándose que el sentido de la estereoselectividad (obtención de isómero *Z* o *E*), dependía en el caso de **1d** de la cantidad de catalizador empleado (entradas 7-8, Tabla 6). Este hecho puede ser justificado por efectos de isomerización tal como se explicará de forma más detallada a continuación en la sección 2.3, Figura 9.

Por otra parte, la adición de un alcohol estéricamente impedido como el *i*PrOH también fue posible con el catalizador **1d**, con datos de conversión y selectividad excelentes hacia el fumarato **Z-20c** (Tabla 6, entrada 9). Sin embargo, en este caso se necesitó aumentar la cantidad de catalizador **1d** para completar la reacción. De hecho, la adición de MeOH, *n*BuOH e *i*PrOH requirió el empleo de cantidades crecientes de catalizador **1d** (0.05, 0.5 y 5 mol % respectivamente), tal como se desprende de la Tabla (Tabla 6, comparar entradas 5, 8 y 9).

Desafortunadamente, los alcoholes terciarios no reaccionaron bajo estas condiciones de reacción.

2.2.1. Reutilización de los complejos de oro (I) **1a** y **1d**

Se estudió la reutilización del complejo **1a** en la reacción del fenilacetileno (**2**) con *n*-BuOH (**3**) (Tabla 1, entrada 1). En este caso, se emplearon dos métodos diferentes de reciclado en función del disolvente utilizado.

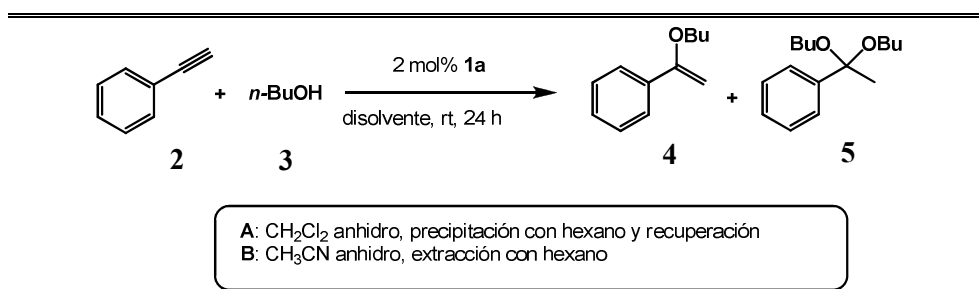
Cuando la reacción fue llevada a cabo en CH₂Cl₂, el complejo **1a** se recuperó por precipitación con hexano y posterior filtración (método A); pero cuando el

23 Se ha descrito que el isómero *E* es menos propenso a isomerizarse, ver: M. M. Baag, A. Kar, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6489-6492.

disolvente utilizado fue el CH₃CN, los productos de reacción fueron extraídos varias veces con hexano, quedando **1a** disuelto en CH₃CN (método B).

Hay que tener en cuenta que en ambos casos los resultados de recuperación del catalizador fueron similares. Además, el catalizador continuó siendo activo en ambos casos después de ser reciclado, aunque se observó un decrecimiento progresivo tanto en la actividad como en la selectividad con el número de usos (Tabla 7).

Tabla 7. Estudio de reutilización del complejo **1a** para la hidroalcoxilación de **2** con *n*-BuOH (**3**).^a



Uso	Método A		Método B	
	Conversión (%) ^b	Rendimiento 4 : 5 (%) ^b	Conversión (%) ^b	Rendimiento 4 : 5 (%) ^b
1	99	86 : 8	85	57 : 18
2	63	25 : 24	70	45 : 17
3	52	12 : 32	38	19 : 7

(a) Condiciones de reacción: fenilacetileno (2 mmol), *n*-butanol (4 mmol), **1a** (2 mol %), disolvente anhidro (1 mL), N₂, temperatura ambiente, 24 h; (b) calculado respecto al alquino por CG y empleando como patrón interno *n*-dodecano.

El espectro de ^{31}P -RMN del complejo después del tercer uso mostró, en ambos casos, una nueva señal a 45 ppm, que fue asignada a la especie²⁴ $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$ (Figura 2), la cual no mostró actividad catalítica en esta misma reacción.

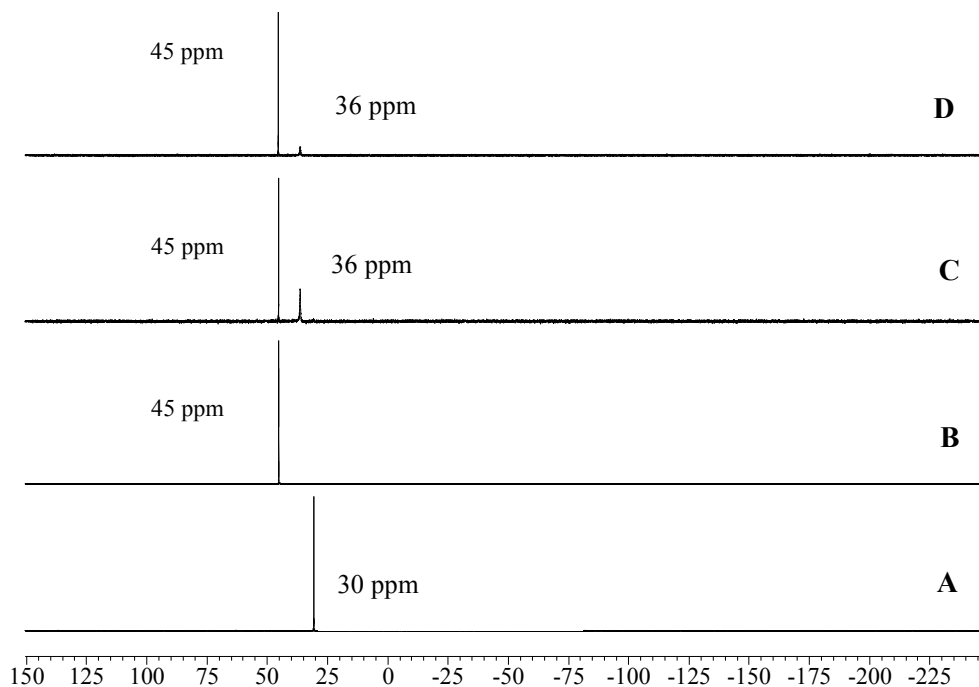


Figura 2. Espectros de ^{31}P -RMN de los complejos obtenidos en CDCl_3 : (A) $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ (**1a**); (B) $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$; (C) complejo **1a** recuperado por extracción de los productos con hexano, después de 3 usos (método B); (D) complejo **1a** recuperado después de 3 usos por precipitación con *n*-hexano (método A).

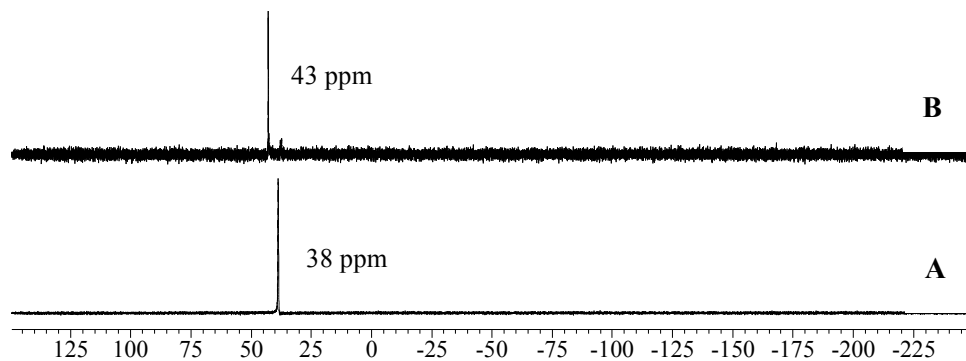
El catalizador **1d** también fue recuperado y reutilizado; observándose que también se desactivaba con el uso en la reacción de adición de *n*-BuOH (**3**) sobre el alquino interno **19** (Tabla 8 y Figura 3).

24 (a) M. Bardají, P. Uznanski, C. Amiens, B. Chaudret, A. Laguna, *Chem. Commun.*, **2002**, 598-599; (b) ver preparación y uso de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$ en el apartado de procedimiento experimental.

Tabla 8. Estudio de reutilización del complejo **1d** para la hidroalcoxilación de **19** con *n*-BuOH (**3**) recuperado con el método **A** (ver Tabla 3).^a

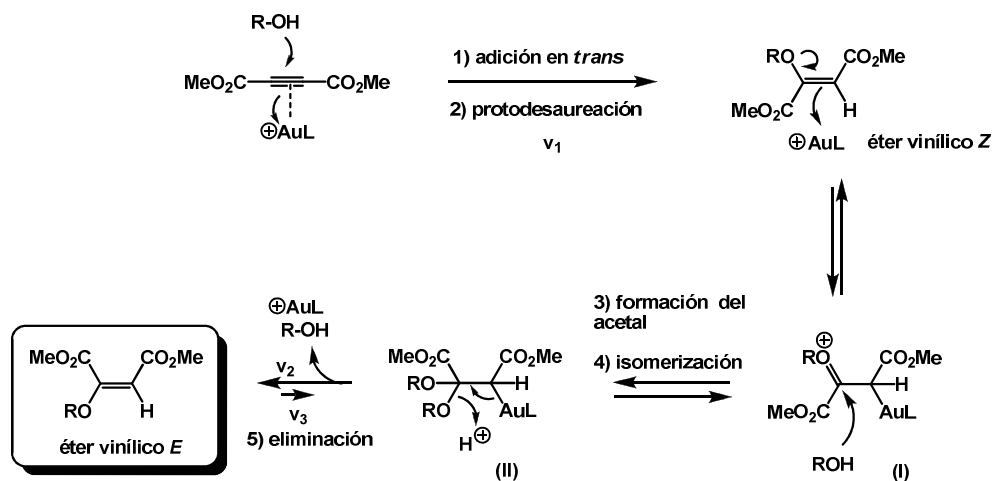
$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me} + n\text{-BuOH} \xrightarrow[\text{DCM anhidro, 24 h, rt}]{2 \text{ mol}\% \text{ 1d}} \begin{array}{c} \text{BuO} \\ \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagup \\ \text{MeO}_2\text{C} \end{array} \text{CO}_2\text{Me}$		
$\mathbf{19} \qquad \qquad \qquad \mathbf{20a (E \text{ ó } Z)}$		
Uso	Conversión (%) ^b	Selectividad ^b <i>Z</i> / <i>E</i> (%)
1	>99	60 / 40
2	54	100 / 0
3	0	-

(a) Condiciones de reacción: DMAD (1 mmol), *n*-butanol (2 mmol), **1d** (2 mol %), CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), N₂, temperatura ambiente, 24 h; (b) calculado por CG en base a la cantidad de DMAD empleada y utilizando como patrón interno *n*-dodecano.


Figura 3. Espectros de ³¹P-RMN de los complejos: para **(A)** AuSPhosNTf₂ (**1d**) obtenido en CDCl₃; **(B)** complejo **1d** recuperado después de 2 usos por precipitación con *n*-hexano y filtración.

2.3. Esquema de reacción y aspectos mecanísticos

A continuación, se detalla el esquema de reacción propuesto para la adición de alcoholes sobre el alquino interno DMAD (**19**) catalizada por los complejos de oro **1a-e**, en base a datos de estudios cinéticos y de marcaje isotópico, así como experimentos de RMN (Esquema 2):



Esquema 2. Esquema de reacción propuesto para la formación de fumaratos y maleatos de dimetilo a partir de DMAD (**19**) y alcoholes catalizada por Au(I).

2.3.1. Reacción de adición en trans

De acuerdo con este esquema, la formación del éter vinílico Z tendría lugar a través de una adición *trans* del alcohol sobre el triple enlace catalizada por Au(I). Para este primer paso de reacción, se comparó la actividad de los catalizadores **1a** (fosfina EA) y **1d** (fosfina ED) en la reacción de adición de *n*-butanol sobre DMAD en base a datos de velocidades iniciales (v_1), resultando que **1d** era un orden de magnitud más activo que **1a** (ver Tabla 9 y Figura 4).

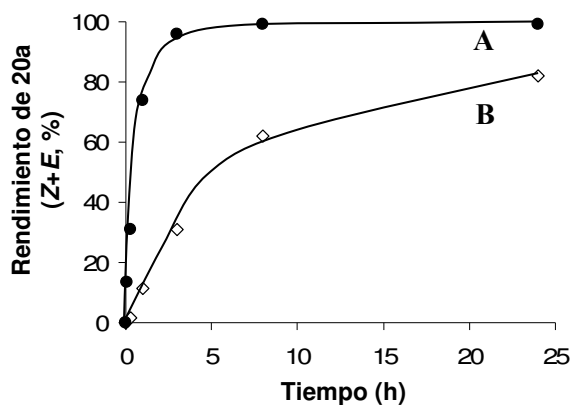
Tabla 9. Velocidades iniciales para los distintos pasos de reacción en la adición de *n*-butanol sobre DMAD (**19**) catalizada por los complejos **1a** y **1d**.^a

$$\text{MeO}_2\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CO}_2\text{Me} + n\text{-BuOH} \xrightarrow[\text{DCM anhidro, 24 h, rt}]{2 \text{ mol\% catalizador Au (1 equiv.)}} \text{MeO}_2\text{C}-\text{C}(\text{BuO})=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$$

19 **20a (Z+E)**

Catalizador	V_1 (h^{-1})	V_2 (h^{-1})	V_3 (h^{-1})	V_1/V_2
1a	10.5	9.8	0.6	1.1
1d	127.8	3.5	0.6	36.5

(a) las velocidades iniciales se calcularon como la cantidad de reactivo convertido por unidad de tiempo mientras el perfil de reacción se mantuvo en el intervalo lineal.


Figura 4. Diagrama de rendimiento de **20a** frente al tiempo (suma de isómeros *Z+E*) obtenido con (A) el catalizador **1d** y (B) el catalizador **1a**.

2.3.2. Reacción de isomerización *Z/E*

Por el contrario, la velocidad de isomerización *Z/E* (v_2) resultó ser tres veces mayor para el catalizador **1a** que para el catalizador **1d** (ver Tabla 9). Además, para **1a**, tanto la velocidad inicial de adición en *trans* (v_1) como la velocidad de isomerización (v_2) fueron similares ($v_1/v_2= 1.1$, ver Tabla 9).

La Figura 5 muestra la evolución de esta reacción de isomerización con el tiempo partiendo del alqueno **Z-20a** con ambos catalizadores **1a** y **1d**. En este sentido es importante indicar que la presencia del alcohol fue indispensable para que el alqueno de partida *Z* isomerizara.

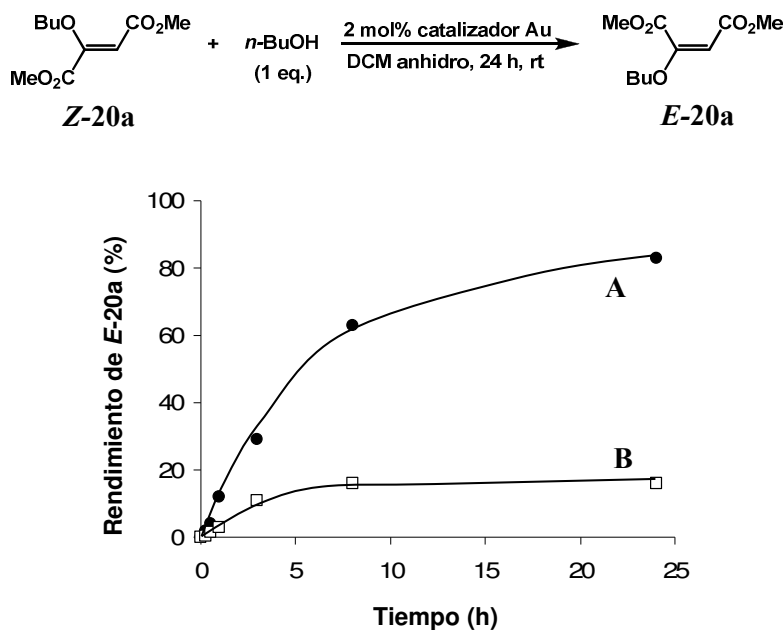


Figura 5. Reacción de isomerización *Z/E*: diagrama de rendimiento frente al tiempo para el alqueno **E-20a** a partir de **Z-20a**: (A) catalizador **1a**, (B) catalizador **1d**.

El hecho de que la velocidad de isomerización (v_2) para el complejo **1a** fuera del mismo orden de magnitud que v_1 , justificaba plenamente que ambos isómeros (**E-20a** y **Z-20a**) se formaran de manera concomitante al emplear este complejo **1a** como catalizador. Por otra parte, la baja velocidad de isomerización (v_2) (en relación con v_1) mostrada por el catalizador **1d** explicaba la mayor estereoselectividad mostrada hacia el isómero *Z* al utilizar el complejo **1d** como catalizador (Figura 5).

Por tanto, estos resultados confirmaban que tanto la adición de un alcohol sobre el triple enlace como la posterior reacción de isomerización del éter vinílico estaban catalizadas por el Au(I).

Como dato comparativo, la siguiente figura muestra la evolución global de ambas reacciones (adición/isomerización) partiendo del alqueno DMAD y *n*-BuOH empleando ambos catalizadores **1a** y **1d**.

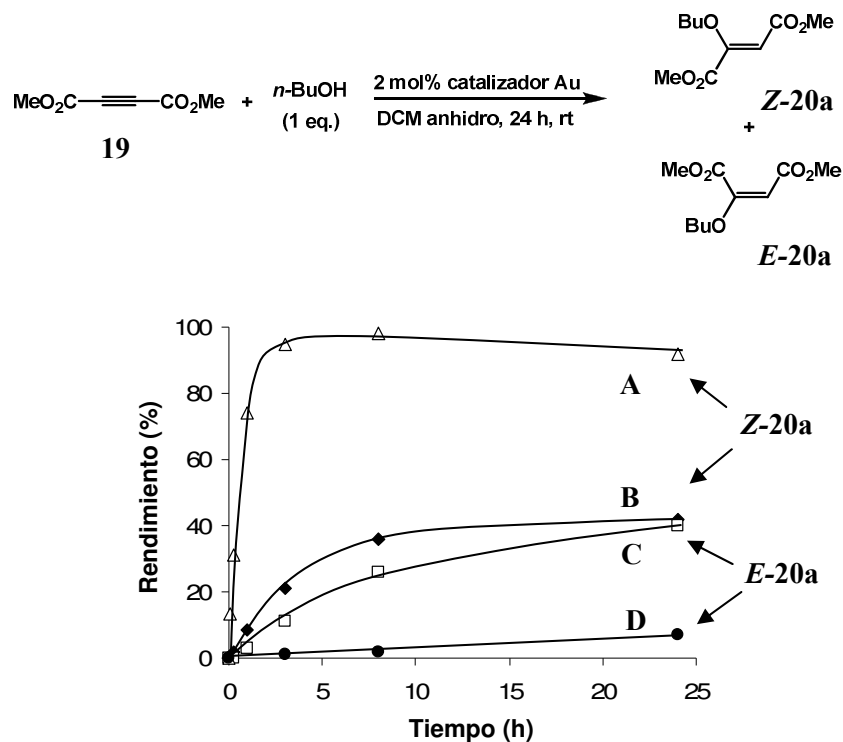


Figura 6. Diagrama de rendimiento frente al tiempo para **Z-20a** a partir de **19**: (A) catalizador **1d**, (B) catalizador **1a**; y para **E-20a** a partir de **19**: (C) catalizador **1a**, (D) catalizador **1d**.

Para finalizar con este estudio cinético, se comprobó que la isomerización inversa desde el alqueno **E-20a** a **Z-20a** era insignificante con los complejos de Au(I) estudiados, (ver v_3 en Tabla 5)²³.

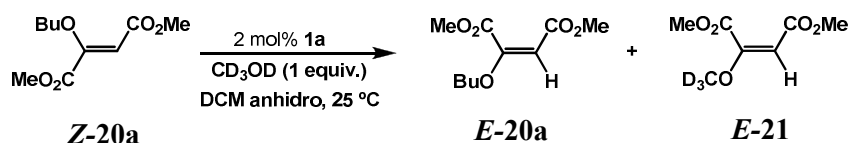
23 M. M. Baag, A. Kar, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 6489-6492.

Además, cabe destacar que una reacción control utilizando 10 mol % de HNTf₂ como catalizador mostró que ácidos de Brønsted de esta naturaleza no catalizaban la reacción de isomerización de **Z-20a** a **E-20a**.

2.3.3. Formación del acetal intermedio II y reacción de eliminación

La formación del acetal intermedio II se confirmó mediante estudios de RMN y experimentos cinéticos (Esquema 2). De hecho, el acetal correspondiente al compuesto **20a** (intermedio II en el Esquema 2, R= *n*Bu) se detectó en cantidades pequeñas en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción, identificado por el singulete a 2.95 ppm (CO₂Me-CH₂-C(OBu)₂CO₂Me).

Para estudiar la reacción de eliminación, se llevaron a cabo experimentos de RMN con compuestos marcados isotópicamente con deuterio. Para ello, se adicionó CD₃OD sobre el mismo alqueno **Z-20a** en presencia de **1a** como catalizador, obteniéndose el isómero esperado **E-20a**, junto con el éter vinílico **E-21** seguramente a través de un proceso de transacetalización (Esquema 3).



Esquema 3. Isomerización del alqueno **Z-20a** en presencia de CD₃OD.

En la Figura 7 se muestra la evolución del rendimiento de estos productos **E-20a** y **E-21** con el tiempo.

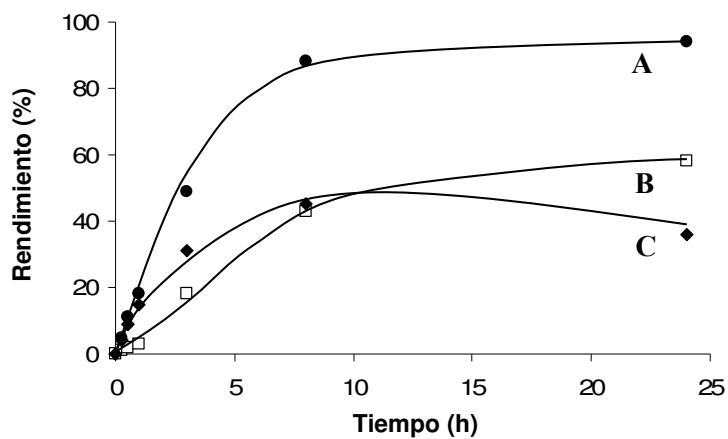
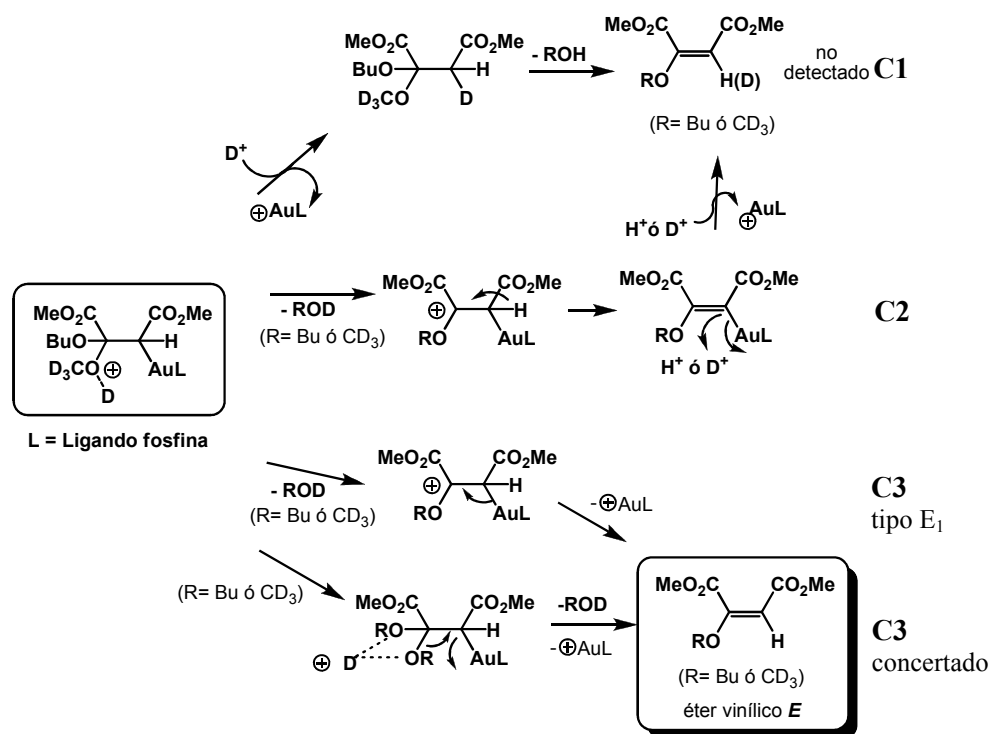


Figura 7. Diagrama del rendimiento frente a tiempo para la isomerización de **Z-20a** a: (A) rendimiento **E-20a** + **E-21**, (B) rendimiento de **E-20a**, (C) rendimiento de **E-21**.

Tal como se esperaba, el empleo de CD_3OD como agente hidroalcoxilante dio información valiosa sobre el mecanismo de eliminación (ver Esquema 2, paso 5), para el cual ya se preveían tres posibles rutas (C1-3) (Esquema 4):



Esquema 4. Diferentes caminos propuestos para el paso de eliminación.

Según la primera ruta **C1**, partiendo del alqueno **Z-20a**, y CD_3OD como agente hidroalcoxilante cabría la posibilidad de que los éteres vinílicos obtenidos contuvieran deuterio en el doble enlace (ver Figura 8). Sin embargo, al evaluar el espectro de ^1H -RMN de la mezcla de reacción, no se observó ningún deuterio en el producto olefínico, dado que éste mostraba una correcta integración para todos los protones. Tampoco el espectro de ^{13}C -RMN mostró acoplamiento de carbono olefínico con deuterio; coincidiendo con el hecho de que el espectro de masas no contenía ningún ión de masa $M+1$. Por todo ello, se concluyó que la regeneración del doble enlace debía darse a través de la eliminación de uno de los alcoholes y del oro, permaneciendo el H^+ olefínico intocable durante todo el proceso.

Si consideramos el segundo camino (**C2**), también se podría esperar en este caso la presencia de deuterio en el doble enlace, consecuentemente, este camino también fue desestimado.

Así pues, se consideró el tercer camino (C3) como la ruta más probable, aunque se desconoce si esta eliminación tiene lugar a través de un mecanismo secuencial tipo E₁ (el ROH se libera primero, a continuación se genera un carbocatión, y por último el oro se elimina) ó si se trata de un mecanismo concertado. De cualquier manera, el oro persistiría durante todo el proceso de isomerización. De hecho, el oro podría ejercer un efecto dirigente, forzando a los dos grupos CO₂Me a estar eclipsados en el estado de transición, explicando así la formación del maleato (isómero *E*) después de la *desaureación*.

Finalmente, se estudió también la influencia de otros parámetros como la cantidad de catalizador y de alcohol sobre el rendimiento y la estereoselectividad en la reacción de adición de *n*-BuOH sobre DMAD (Figura 8 y Tablas 10-11).

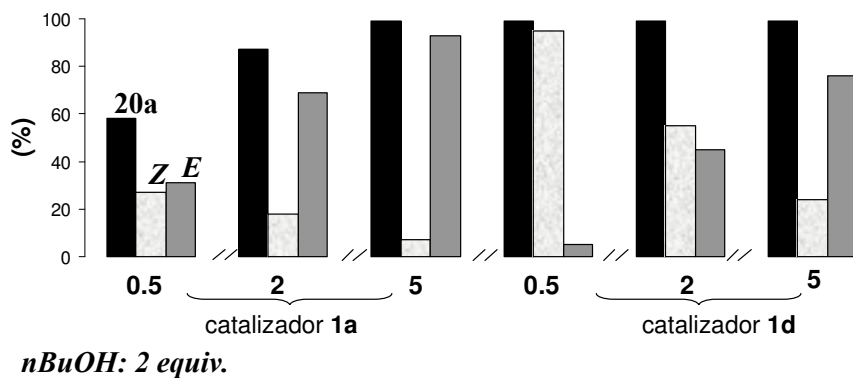
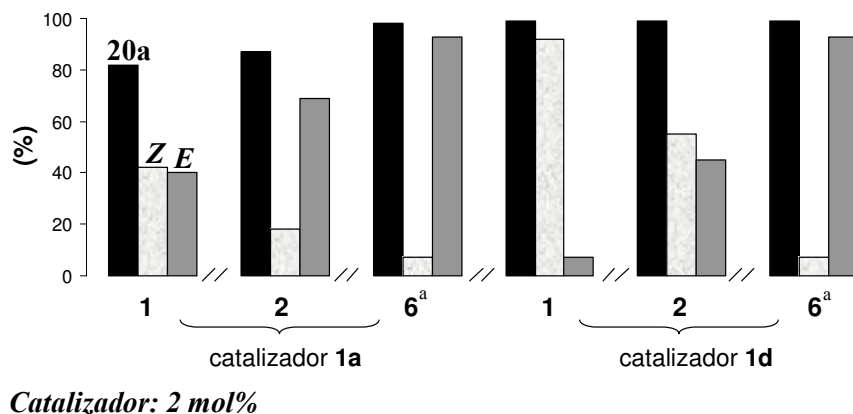

(A) Cantidad de catalizador (mol%)

(B) *n*BuOH (equiv.)


Figura 8. (A) Estudio sobre la influencia de la cantidad de catalizador y (B) la cantidad de *n*-butanol en la adición de *n*-BuOH sobre **19**; (a) *n*-BuOH actuó como disolvente.

Así pues, en la reacción de adición de *n*-BuOH sobre DMAD (**19**) catalizada por **1a**, los experimentos mostraron que las conversiones y los rendimientos de éteres vinílicos aumentaban al aumentar la cantidad de catalizador, al igual que la proporción de isómero *E* (entradas 1-3, Tabla 10).

Tabla 10. Estudio sobre la influencia de la cantidad de catalizador en la adición de *n*-BuOH (**3**, 2 equiv.) sobre DMAD (**19**).

Catalizador	Cantidad de catalizador (mol%) ^a	Conversión ^b (%)	Rendimiento de 20a (% <i>Z</i> / <i>E</i>) ^b
1	0.5	58	27 / 31
2	1a	2	87
3	5	99	7 / 92
4	0.5	99	94 / 5
5	1d	2	55 / 44 ^c
6	5	99	24 / 75

(a) Expresada en mol % respecto del alquino; (b) calculado por CG en base a la cantidad de DMAD empleada y utilizando como patrón interno *n*-dodecano; (c) se obtuvo el mismo resultado utilizando un complejo con seis meses de antigüedad como catalizador.

El catalizador **1d** mantuvo invariablemente su elevada actividad incluso en cantidades de hasta 0.5% mol. Sin embargo el sentido de la estereoselectividad cambió al modificar la proporción de catalizador, obteniéndose una mayor proporción de maleato (isómero *E*) al aumentar la proporción de **1d** (entradas 4-6, Tabla 10).

Este mismo efecto positivo sobre el rendimiento del éter vinílico (*Z+E*) y la formación del isómero *E* se observó al aumentar la concentración de alcohol frente al alquino con el catalizador **1a** (Tabla 11). Con **1d**, el aumento en la concentración de *n*-BuOH de partida llevó también a un aumento en la proporción del isómero maleato *E* (Tabla 11).

Tabla 11. Estudio sobre la influencia de la cantidad de *n*-BuOH (**3**) en la adición sobre DMAD (**19**).

	<i>n</i> BuOH (equiv.)	catalizador	Conversión ^a (%)	Rendimiento de 20a (%, <i>Z</i> / <i>E</i>) ^a
1	1	1a	82	42 / 40
2		1d	>99	92 / 7
3	2	1a	87	18 / 69
4		1d	>99	55 / 45
5	6	1a	98	6 / 92
6		1d	>99	7 / 93

(a) calculado por CG en base al DMAD y utilizando como patrón interno *n*-dodecano.

Estos resultados confirman que el sentido de la estereoselectividad depende no sólo de la naturaleza del complejo de Au(I) empleado; si no de las condiciones de reacción, ya que con ciertos complejos (tal es el caso de **1d**), la estereoselectividad puede dirigirse hacia la formación de uno u otro isómero (*Z* o *E*) dependiendo de las condiciones de reacción (concentración de alcohol y cantidad de catalizador).

Además hay que resaltar el hecho de que este mismo complejo **1d** permaneció activo después de seis meses de almacenaje (Tabla 10, entrada 5).

3. Conclusiones

Los complejos AuPR₃NTf₂ **1a-e** fueron catalizadores selectivos para la hidroalcoxilación intermolecular de alquinos con baja densidad electrónica del tipo R≡EA y DMAD.

En las reacciones del alquino terminal fenilacetileno, la proporción de éter vinílico frente a la de acetal pudo ser controlada mediante la elección del catalizador.

Cuando se emplearon alquinos internos estabilizados como el DMAD, se obtuvieron ambos isómeros *Z:E* del éter vinílico con excelentes rendimientos y

estereoselectividades, ambos dependiendo del catalizador empleado y de las condiciones de reacción.

Se ha podido constatar que la formación del isómero *E* proviene de una isomerización del compuesto análogo *Z* catalizada por Au(I), el cual se forma inicialmente a través de un mecanismo de hidroalcoxilación-*trans*.

4. Parte Experimental

4.1. Métodos generales

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de N₂ en disolventes anhidros. Los matraces y reactores se secaron en un horno a 175 °C antes de usarlos. Los reactivos y los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación previa mientras no se indique lo contrario. Los productos obtenidos se caracterizaron por CG-MS, ¹H- y ¹³C-RMN, y DEPT. En caso de ser un producto conocido, se utilizaron los datos descritos en la bibliografía, para llevar a cabo una caracterización inequívoca del producto.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento equipado con una columna capilar de 5 % fenilmetilsilicona de 25 m. Los análisis por CG/MS se realizaron en un espectrómetro Agilent 5973N equipado con la misma columna y en las mismas condiciones que el CG.

Las purificaciones se llevaron a cabo por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice grado “flash” (SDS Chromatogel 60 ACC, 40-60 μm) y cromatografía en capa preparativa (PLC), utilizando placas con 2 mm de gel de sílice (Merk GF₂₃₄).

Los espectros de RMN se registraron a 25°C en un instrumento Bruker Avance 300 MHz usando CDCl₃ como disolvente y conteniendo TMS como patrón interno.

Los espectros de IR de los compuestos se registraron en un espectrofotómetro Nicolet FTIR 710, impregnando la ventana con una solución del compuesto en diclorometano y dejándola evaporar antes del análisis.

El contenido en Au se determinó disolviendo el producto en 3- 10 mL de agua regia, diluyendo con agua bidestilada hasta 30-50 mL y midiendo la disolución en un espectrómetro de emisión con fuente de plasma de inducción (ICP) Varian 715-ES. Los análisis elementales de los sólidos y aceites se determinaron por combustión química utilizando un analizador EA 1108 CHNS-O (Fisons instruments).

4.2. Catalizadores

Los siguientes complejos, sales y ácidos se obtuvieron de la fuente comercial Aldrich co., y se utilizaron tal y como se recibieron: AuP(*tris*CF₃-fenil)₃Cl, AuPPh₃Cl, HNTf₂ (Aldrich), AgBF₄.

Los complejos **1a**^{21a}, **1d**^{20c}, **1e**^{20c} y la sal AgNTf₂²⁵ se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.

4.2.1. Síntesis de catalizadores

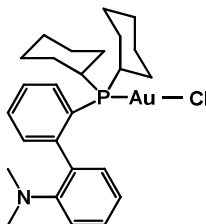
Los complejos AuDavePhosCl, **1b**, **1c** y [Au(Ph₃)₂]NTf₂ se sintetizaron siguiendo los procedimientos descritos a continuación:

21a N. Mézailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133-4136.

20c A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2067-2074.

25 (a) M. Nandi, J. Jin, T. V. RajanBabu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9899-9900; (b) J. Nie, H. Kobayashi, T. Sonoda, *Catal. Today*, **1997**, 36, 81-84.

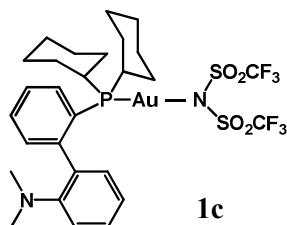
Síntesis de AuDavePhosCl



El ácido tetracloroaurico trihidratado (394 mg, 1 mmol) se disolvió en agua destilada (1 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y la disolución se enfrió en hielo. A continuación, se añadió lentamente 2,2'-tiodietanol durante 45 minutos hasta la desaparición del color (ca. 300 μ L). Después, se añadió la 2'-diciclohexilfosfanilbifenil-2-il-dimetilamina (DavePhos, 394 mg, 1 mmol) y a continuación 3 mL de etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Pasado este tiempo, se añadió una solución acuosa de NaHCO_3 (ca. 20 mL) hasta llevar la disolución a pH~7, momento en el que empezó a precipitar un sólido blanco. El sólido se filtró y redisolvió en CH_2Cl_2 , se extrajo con una disolución acuosa saturada con NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se filtró. La disolución se concentró hasta sequedad para obtener AuDavePhosCl como un polvo blanco (500 mg, 0.80 mmol, 80 %). IR (cm^{-1}): 2931, 2854, 1446, 1327, 1203, 1142, 1057, 741. ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.60-7.40 (4H, mult), 7.36 (1H, ddd, $J=7.5, 4.1, 1.5$), 7.06 (2H, mult), 6.97 (1H, dd, $J=7.4, 1.7$), 2.46 (6H, s), 2.30 (1H, qt, $J=11.8, 2.8$), 2.00 (3H, mult), 1.85 (1H, mult), 1.80-1.50 (8H, mult), 1.40-1.05 (9H, mult). ^{13}C -RMN (δ , ppm; $J_{\text{C-P}}$, Hz): 151.1 (C), 148.5 (C, $J=12$), 134.6 (C), 133.35 (CH, $J=8$), 132.2 (CH, $J=4$), 131.4 (CH), 130.8 (CH, $J=2$), 129.3 (CH), 126.9 (CH, $J=7$), 125.4 (C, $J=53$), 121.9 (CH), 119.7 (CH), 43.7 (CH_3 , x2), 37.7 (CH, $J=33$), 35.6 (CH, $J=34$), 30.7 (CH_2 , $J=4$), 30.2 (CH_2 , $J=3$), 29.9 (CH_2), 28.8 (CH_2), 26.9 (CH_2), 26.6 (CH_2 , $J=3$), 26.5 (CH_2 , $J=5$), 26.4 (CH_2), 25.6 (CH_2 , $J=2$), 25.5 (CH_2 , $J=2$). ^{31}P -RMN (δ , ppm): 39.4. A. E. (calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{AuClNP}$: C, 49.89; H, 5.80;

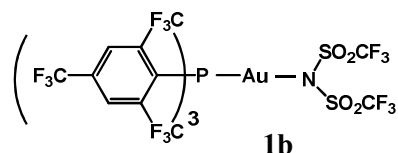
N, 2.24) encontrado: C 49.19, H 5.74, N 2.20. HRMS (ESI) [M^+ ; calculado para $C_{26}H_{36}AuClNP$: 625.1939] encontrado m/z 625.1936; $[(M-Cl)^+$, pico mayoritario; calculado para $C_{26}H_{36}AuNP$: 590.2251] encontrado m/z 590.2232.

Síntesis de AuDavePhosNTf₂ (1c).



En un matraz de fondo redondo se introdujeron AuDavePhosCl (350 mg, 0.56 mmol) y AgNTf₂ (217 mg, 0.56 mmol). Se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con nitrógeno. Después del último relleno con nitrógeno, el matraz se cerró rápidamente con un tapón de goma. Se acopló adicionalmente un globo de nitrógeno a través de una aguja. A continuación, se añadió CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) y la mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, se filtró el sólido blanco formado (AgCl) a través de Celite, y la disolución filtrada se concentró a sequedad para obtener AuDavePhosNTf₂ como un sólido amarillo brillante (490 mg, cuantitativo). IR (cm⁻¹): 2931, 2854, 1342, 1196, 1142, 1057. ¹H-RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.64-7.38 (5H, mult), 7.11 (2H, t, J = 7.7), 6.99 (1H, d, J = 7.0), 2.46 (6H, s), 2.28-2.00 (4H, mult), 1.86-1.62 (8H, mult), 1.48-1.18 (10H, mult). ¹³C-RMN (δ , ppm; J_{C-P} , si no se indica lo contrario, Hz): 151.2 (C), 148.1 (C), 133.4 (CH), 132.4 (CH), 131.6 (CH, x2), 129.3 (CH), 127.3 (CH), 124.0 (C), 123.3 (C), 122.2 (CH), 119.4 (C, J_{C-F} = 323), 119.1 (CH), 43.4 (CH₃, x2), 37.4 (CH, J = 34), 36.3 (CH, J = 34), 31.0 (CH₂), 29.6 (CH₂), 26.6 (CH₂), 26.5 (CH₂, x2), 26.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 25.6 (CH₂), 25.5 (CH₂, x2). ³¹P-RMN (δ , ppm): 39.1. A. E. (calculado para C₂₈H₃₆AuF₆N₂O₄PS₂: C, 38.63; H, 4.17; N, 3.22; S, 7.37) encontrado C, 39.53; H, 4.32; N, 3.24; S, 7.43.

Síntesis de AuP(*tris*CF₃-fenil)₃NTf₂ (**1b**)



Se siguió el mismo procedimiento que para el complejo **1c**, utilizando el correspondiente complejo AuP(*tris*CF₃-fenil)₃Cl (200 mg, 0.28 mmol), AgNTf₂ (109 mg, 0.28 mmol) y CH₂Cl₂ anhidro (7 mL). AuP(*tris*CF₃-fenil)₃NTf₂ se obtuvo como un sólido blanco con un ligero tono morado (265 mg, 71 %). IR (cm⁻¹): 1396, 1327, 1203, 1134, 1057, 956, 833, 710, 601. ¹H-RMN (δ, ppm; *J*, Hz): 7.87 (3H, ddt, *J*= 8.1, 2.3, 0.6), 7.84 (3H, ddt, *J*= 13.4, 8.1, 0.6). ¹³C-RMN (δ, ppm; *J*, Hz): 134.6 (CH, x3, d, *J*= 14.9), 126.9 (CH, x3, dq, *J*= 12.4, 3.2), 135.9-112.9 (C, x23, mult). ³¹P-RMN (δ, ppm): 30.7.

Síntesis de [Au(PPh₃)₂]NTf₂ y el test de su actividad catalítica

Sobre una disolución de Au(PPh₃)NTf₂ (39 mg, 0.05 mmol) en CDCl₃ (0.75 mL) se añadió PPh₃ (13 mg, 0.05 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 90 minutos. La disolución se analizó por ³¹P-RMN dando una única señal a 45.1 ppm. A continuación, la disolución se introdujo en un matraz de fondo redondo de 10 mL bajo nitrógeno, y se fue añadiendo secuencialmente CH₂Cl₂ anhidro (1.75 mL), fenilacetileno (275 μL, 2.5 mmol) y *n*-butanol (364 μL, 5 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 24 horas y se analizó por CG.

4.3. Procedimiento general para la hidroalcoxilación de alquinos con monoalcoholes

El complejo de oro (I) correspondiente (0.5-5 mol %) se introdujo en un vial, secado previamente en un horno, y se añadieron secuencialmente CH₂Cl₂ anhidro (0.5 mL), el alquino (1 mmol) y el alcohol (1-2 mmol) correspondientes. El vial se selló rápidamente y la mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 24 horas. A continuación, se extrajo una alícuota y se analizó por CG. La mezcla se añadió sobre *n*-hexano (50 mL) y se agitó durante 5 minutos. La suspensión resultante se enfrió en la nevera durante 1 hora y, después de ese tiempo, se dejó atemperar y se filtró sobre Celite. La disolución filtrada se concentró a sequedad para dar los éteres vinílicos correspondientes.

A continuación se indican los MS de los productos siguientes:

4, MS *m/z* (%): M⁺ 176: 161 (25), 121 (19), 105 (100), 91 (15), 77 (39), 51 (16).

5, MS *m/z* (%): M⁺ 250: 250 (95), 117 (58), 103 (26), 91 (97), 89 (17), 77 (99), 69 (100), 51 (33), 32 (36).

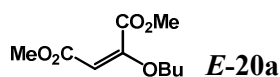
9, MS *m/z* (%): M⁺ 252: 252 (50), 196 (100), 178 (15), 165 (27), 152 (18), 118 (31), 105 (35), 90 (16), 77 (12).

10, MS *m/z* (%): M⁺ 326: 253 (7), 235 (32), 197 (18), 179 (15), 123 (100), 105 (36), 91(16), 77 (18), 57 (10).

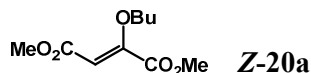
21, MS *m/z* (%): M⁺ 177: 69 (100), 118 (81), 146 (65), 15 (43), 59 (43), 50 (25), 29 (24), 162 (24), 18 (24), 144 (15).

20b¹⁸

18 E. Hevia, J. Pérez, L. Riera, V. Riera, *Organometallics*, **2002**, 21, 1750-1752.

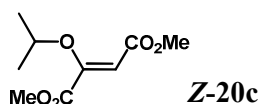
Dimetil 2-butoximaleato (*E*-20a)

El complejo **1a** (39 mg, 5 mol %), el alquino **19** (DMAD, 122 μ L, 1 mmol) y *n*-butanol (182 μ L, 2 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3 para dar **E-20a** como un líquido incoloro (184 mg, 85 %, *Z/E* ratio= 1:10)²⁶: GC/MS (*m/z*, M^+ 216): 216 (2 %), 201 (2 %), 185 (4 %), 173 (2 %), 129 (31 %), 101 (100 %), 69 (45 %). ¹H-RMN (δ , ppm; *J*, Hz): 5.10 (1H, s), 3.80 (3H, s), 3.79 (2H, t, *J*= 6.5), 3.61 (3H, s), 1.66 (2H, tt, *J*= 7.5, 6.5), 1.35 (2H, sext, *J*= 7.5), 0.86 (3H, t, *J*= 7.5). ¹³C-RMN (δ , ppm): 166.2 (C), 163.9 (C), 162.0 (C), 92.6 (CH), 69.8 (CH₂), 52.6 (CH₃), 51.2 (CH₃), 30.1 (CH₂), 18.7 (CH₂), 13.4 (CH₃).

Dimetil 2-butoxifumarato (*Z*-20a)

El complejo **1c** (4,35 mg, 0.5 mol %), el alquino **19** (DMAD, 122 μ L, 1 mmol) y *n*-butanol (182 μ L, 2 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3 para dar **Z-20a** (*Z/E* ratio= 5:1)²⁶: GC/MS (*m/z*, M^+ 216): 216 (2 %), 201 (4 %), 185 (4 %), 173 (6 %), 129 (31 %), 101 (100 %), 69 (40 %). IR(cm^{-1}): 2956, 2932, 2873, 1731, 1632, 1435, 1372, 1265, 1203, 1178, 1155, 1112, 1029, 783. ¹H-RMN (δ , ppm; *J*, Hz): 6.07 (1H, s), 4.01 (2H, t, *J*= 6.6), 3.74 (3H, s), 3.65 (3H, s), 1.62 (2H, tt, *J*= 7.4, 6.6), 1.36 (2H, sext, *J*= 7.4), 0.85 (3H, t, *J*= 7.1). ¹³C-RMN (δ , ppm): 164.5 (C), 163.2 (C), 154.3 (C), 108.3 (CH), 73.5 (CH₂), 52.8 (CH₃), 51.2 (CH₃), 31.7 (CH₂), 18.6 (CH₂), 13.5 (CH₃). HRMS (ESI) [M^+ ; calculado para C₁₀H₁₆O₅: 216.0998] encontrado *m/z* 216.0997.

26 M.-J. Fan, G.-Q. Li, Y.-M. Liang, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6782–6791.

Dimetil 2-isopropoxifumarato (Z-20c)

El complejo **1d** (44,4 mg, 5 mol %), el alquino **19** (DMAD, 122 μ L, 1 mmol) e isopropanol (154 μ L, 2 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3 para dar **Z-20c** (*Z/E* =>99:1): GC/MS (*m/z*, M^+ 202): 202 (1 %), 160 (32 %), 129 (59 %), 101 (100 %), 69 (100 %). IR(cm^{-1}): 2978, 2956, 2850, 1734, 1636, 1435, 1376, 1262, 1202, 1180, 1099, 1026, 782. ^1H -RMN (δ , ppm; *J*, Hz): 6.20 (1H, s), 4.59 (1H, sept, *J*= 6.2), 3.81 (3H, s), 3.73 (3H, s), 1.30 (6H, d, *J*= 6.2). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 164.7 (C), 163.8 (C), 153.5 (C), 110.5 (CH), 76.5 (CH), 52.7 (CH_3), 51.5 (CH_3), 22.4 (CH_3 , x2). HRMS (ESI) [M^+ ; calculado para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$: 202.0841] encontrado *m/z* 202.0838.

4.4. Procedimiento del estudio cinético (Figura 6)

El complejo **1a** (30.4 mg, 2 mol %) se introdujo en un matraz de fondo redondo de 10 mL, secado previamente en un horno. Se añadieron secuencialmente CH_2Cl_2 anhidro (1 mL), el alquino **19** (DMAD, 244 μ L, 2 mmol) y *n*-butanol (182 μ L, 2 mmol). El matraz se cerró rápidamente con un tapón de goma y se acopló un globo de nitrógeno con una aguja. La mezcla se agitó magnéticamente durante 24 horas en un baño de aceite precalentado a 28 $^\circ\text{C}$. Periódicamente se cogieron alícuotas de 50 μ L para análisis por CG.

Capítulo 4. *Acetalización/tioacetalización de alquinos catalizada por Au(I)/Ag(I)*

1. Introducción

Los acetales cíclicos son moléculas ampliamente empleadas en síntesis orgánica como grupos protectores de la función carbonilo¹. Esto es debido a su capacidad para bloquear y/o reactivar posteriormente dicha función. Además de esta aplicación, los acetales cíclicos también han sido utilizados para la formación de auxiliares quirales en la inducción asimétrica², en la producción de polímeros³ (p.e. en hidrogeles basados en acetales cíclicos como unidad estructural) o en la

-
- 1 T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Group in Organic Synthesis, *John Wiley & Sons: New York*, **1993**.
 - 2 J. K. Whitesell, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1581-1590.
 - 3 (a) N. E. Drysdale, L. A. Lewin, R. J. Barsotti, P. H. Corcoran, *U. S. Pat. Appl. Publ.* **2006**, US 2006074198 A1 20060406; (b) M. Papisov, *PCT. Int. Appl.*, **1996**, WO 9632419 A1 19961017; (c) R. C. Li, R. M. Broyer, H. D. Maynard, *J. Polym. Sci. A: Polymer Chemistry*, **2006**, 44, 5004-5013; (d) S. Kaihara, S. Matsumura, J. P. Fisher, *Macromolecules* **2007**, 40, 7625-7632.

síntesis de aromas, tanto en perfumería como en la industria alimentaria y farmacéutica⁴ (Figura 1).

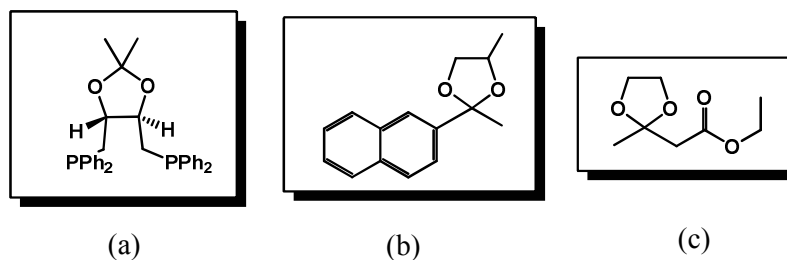


Figura 1. (a) Auxiliar quiral con simetría C_2 : Ligando DIOP de Kagan; (b) aroma de naranja; (c) aroma de Fructona (descripción del olor: afrutado con notas de manzana y madera).

Los métodos clásicos de obtención de acetales están basados en la reacción entre un compuesto carbonílico y un alcohol con eliminación azeotrópica de agua y también en reacciones de transacetalización, sobre todo en aquellos casos donde el compuesto carbonílico no es estable.

En cualquier caso, ambos procedimientos suelen ser tediosos y requieren además el empleo de un exceso de reactivo.⁵ Por otra parte, los acetales son estables y resistentes a bases, aunque son fácilmente hidrolizables bajo condiciones ácidas suaves.⁶

- 4 (a) M. Aepkers, B. Wünsch, *Bioorg. Med. Chem* **2005**, 6836-6849; (b) M. Schmidt, J. Ungvári, J. Glöde, B. Dobner, A. Langner, *Bioorg. Med. Chem* **2007**, 2283-2297; (c) K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *VCH, New York*, 2nd ed., **1990**, Common Fragrances and Flavors Materials; (d) M. J. Climent, A. Velty, A. Corma, *Green Chem* **2002**, 565-569; (e) M. J. Climent, A. Corma, A. Velty, M. Susarte, *J. Catal.* **2000**, 196, 2, 345-351.
- 5 J.-C. Cintrat, V. Leat-Crest, J.-L. Parrain, E. L. Grogneq, I. Beaudet, J. P. Quintard, *J. Org. Chem.*, **2004**, 4251-4267.
- 6 (a) B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P.W.G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's textbook of practical organic chemistry*, Fifth Edition **1989**, p. 624; (b) J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and structure*, Ed. McGraw-Hill, **1968**, p. 661.

En relación con este tema es necesario indicar que recientemente la transformación directa de alquinos inactivados en cetonas o acetales a través de la adición de agua o de un alcohol, respectivamente, se ha convertido en una de las funcionalizaciones de alquinos más simples y útiles, habiéndose estudiado una gran variedad de catalizadores.⁷ Por ejemplo, algunas sales de metales de transición, que incluyen el mercurio (II), paladio (II), así como sales de Pt(II) en forma de dímeros de Zeise [PtCl₂(C₂H₄)₂] catalizan la hidratación de alquinos para la obtención de las cetonas correspondientes; mientras que la formación de acetales cíclicos a partir de alquinos se ha descrito en presencia de un complejo catiónico de iridio.⁸

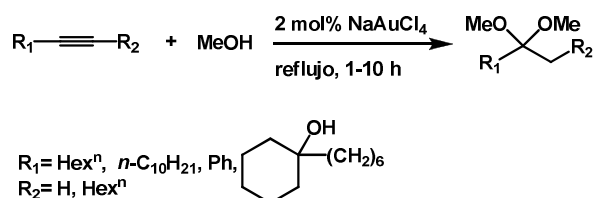
Uno de los primeros ejemplos de hidratación y acetalización de alquinos catalizada por oro (III) fue descrita por Utimoto y sus colaboradores. Este grupo observó la transformación directa de alquinos en acetales dimetilicos por adición de metanol catalizada por NaAuCl₄ (Esquema 1).⁹ Un año más tarde, una patente japonesa utilizó esta metodología para la síntesis de acetales partiendo de alquinos y alcoholes con diferentes catalizadores de oro.¹⁰ No obstante, la obtención de acetales cíclicos no fue posible a partir de estos mismos alquinos y empleando estos mismos catalizadores.

7 (a) P. F. Hudrlik, A. M. Hudrlik, *The Chemistry of Carbon-Carbon Triple Bond*, John Wiley and Sons, New York, NY, 1978, Part I; (b) A. Janout, S. L. Regen, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 17, 3331-3333; (c) G. W. Stacy, R. A. Mikulec, *Organic Syntheses*, Wiley, New York, NY, 1963, Coll. Vol. IV, p. 13; (d) W. D. Harman, J. C. Dobson, H. Taube, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 3061-3062; (e) K. Imi, K. Imai, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 3127-3130; (f) K. Utimoto, *Pure Appl. Chem.* **1983**, 1845-1852; (g) W. C. Hiscox, P. W. Jennings, *Organometallics* **1990**, 9, 1997-1999.

8 S. Kim, C. S. Chin, M.-S. Eum, *J. Mol. Catal: A Chem* **2006**, 253, 245-248.

9 Y. Fukuda, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3729-3731.

10 Y. Fukuda, K. Uchimoto, JP 04103552, **1992** [*Chem. Abstr.*, **1992**, 117, 150554].



Esquema 1. Transformación directa de alquinos en acetales dimetilicos catalizada por oro.⁹

Con respecto a las sales de Au(I), el grupo de Lok empleó un catalizador de oro (I) catiónico el cual estaba coordinativamente saturado y unido fuertemente a sus respectivos ligandos.¹¹ Por otra parte, Teles *et al.* descubrieron que especies de Au(I) catiónicas (junto con el empleo de H⁺ como co-catalizador), catalizaban eficientemente la formación directa de acetales dimetilicos a partir de alquinos bajo condiciones de reacción suaves.¹²

Otras sales de oro inorgánicas como AuCl y AuCl₃ se han empleado también como catalizadores en la formación de interesantes acetales bicíclicos utilizando dos grupos hidroxílicos intramoleculares como nucleófilos (ambos grupos hidroxílicos pertenecientes a la misma molécula).¹³ De manera similar, se ha descrito que el sistema catalítico AuPPh₃Cl/AgBF₄ en presencia de un 10% del ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), puede catalizar una combinación de adiciones intramoleculares e intermoleculares en el caso de un alcohol homopropargílico, para dar lugar a moléculas con mayor complejidad estructural (ver Esquema 9, capítulo 1, Introducción general).¹⁴

Paralelamente, el uso de tioacetales cíclicos también tiene interés para la protección de compuestos carbonílicos debido a la mayor estabilidad de estos compuestos azufrados con respecto a los acetales cíclicos, tanto en condiciones ácidas como básicas. De hecho, algunos tioacetales cíclicos se utilizan como

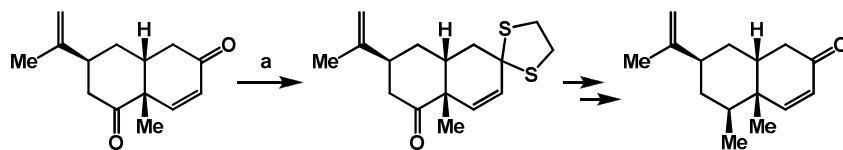
11 R. Lok, R. E. Leone, A. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3289-3297.

12 H. J. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 10, 1415-1418.

13 S. Antoniotti, E. Genin, V. Michelet, J.-P. Genet, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 28, 9976-9977.

14 V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 20, 4489-4492.

grupos protectores en la síntesis de compuestos con alto valor añadido, como por ejemplo en la síntesis de *Peribysin E* descrita por Danishefsky *et al.*, donde se realiza una tioacetalización selectiva de una enona con una posterior desprotección del ditiolano obtenido¹⁵ (Esquema 2).



a) 1,2-etanoditiol, MeOH, BF₃·OEt₂, 0°C, 30h, 83%

Esquema 2. Tioacetalización del grupo carbonilo como método de protección en la síntesis de *Peribysin E*.¹⁵

Además, los tioacetales cíclicos se pueden comportar, bajo condiciones de reacción adecuadas, como equivalentes aniónicos acílicos, al invertir la polaridad del grupo carbonilo (Tabla 1).¹⁶

Tabla 1. Correspondencia entre diferentes unidades estructurales y reactivos equivalentes.¹⁶

Sintón*	Reactivos equivalentes
$R-C^{\oplus}=O$	$R-C(=O)Cl$; $R-C(=O)O-CO-R$; $R-C(=O)OH$
$R-C^{\ominus}=O$	$R-C(=S)S$; $R-CH_2-NO_2$

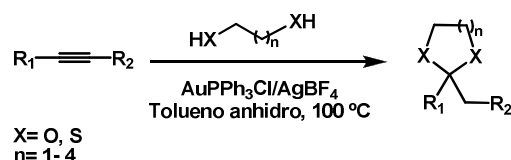
*Sintón: se define como la unidad estructural de una molécula que está relacionada con una posible operación sintética. El término fue acuñado por E. J. Corey.

15 A. R. Angeles, D.C. Dorn, C.A. Kou, M.A.S. Moore, S.J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1451-1454.

16 B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P.W.G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's textbook of practical organic chemistry*, Fifth Edition **1989**, p. 627.

Por último, cabe añadir que algunos 1,3-ditiano derivados han jugado un papel importante como intermedios en la síntesis de productos naturales.¹⁷

Dada la importancia que poseen los acetales/tioacetales cíclicos desde el punto de vista sintético y comercial, y la elevada capacidad del oro para activar múltiples enlaces, se planteó como primer objetivo de este capítulo la obtención de acetales/tioacetales cíclicos partiendo de alquinos y dioles/ditioles empleando un catalizador basado en oro (Esquema 3).



Esquema 3. Reacción de acetalización/tioacetalización de alquinos catalizada por el sistema $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgBF}_4$ desarrollada en este capítulo.

De entre todos los catalizadores de oro probados, el sistema $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgBF}_4$ resultó ser el más eficiente dando lugar a la formación de acetales y tioacetales cíclicos con anillos comprendidos entre 5 y 8 carbonos, sin necesidad de añadir un ácido como co-catalizador. Hasta donde sabemos, no existen precedentes para formar este último tipo de compuestos (tioacetales) a partir de alquinos empleando catalizadores de oro. El segundo objetivo fue la aplicación de esta reacción a la síntesis de una molécula con aroma a esencia de naranja.

Es interesante destacar el hecho de que con este sistema Au(I)/Ag(I), la formación de acetales y tioacetales cíclicos tuvo lugar a través de una transformación directa entre un alquino y un diol (o tiol); de manera que la formación de un éter (o tioéter) de enol intermedios no se llegó a detectar en

17 (a) S. D. Rychnovsky, *Chem. Rev.*, 1995, 95, 2021-2040; (b) A. B. III Smith, S. M. Condon, J. A. McCauley, *Acc. Chem. Res.*, 1998, 31, 35-38; (c) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969, 8, 639-649; (d) B. T. Grobel, D. Seebach, *Synthesis*, 1977, 357-402; (e) P. C. Bulman Page, M. G. Van Niel, J. C. Prodger, *Tetrahedron*, 1989, 45, 7643-7677; (f) M. Yus, C. Najera, F. Foubelo, *Tetrahedron*, 2003, 59, 6147-6212.

ningún caso (algo que contrasta fuertemente con lo observado en el capítulo anterior).

Por otro lado, una de las principales ventajas de este procedimiento experimental es que permite superar la mayoría de inconvenientes asociados a las reacciones clásicas de acetalización, como por ejemplo, el uso de un exceso de reactivo o tratamientos tediosos de extracción y purificación.

2. Resultados y Discusión

2.1. Síntesis de acetales con el sistema Au(I)/Ag(I) como catalizador

2.1.1 Acetalización con alcoholes primarios

Se llevó a cabo la reacción de acetalización de una serie de alquinos terminales como fenilacetileno, bencilacetileno y 1-hexino empleando 1,2-etanodiol a 100 °C y en presencia de AuPPh₃Cl/AgBF₄ como catalizador. En todos los casos, el producto mayoritario de la reacción fue el acetal cíclico correspondiente, junto con una cantidad minoritaria de la cetona (Tabla 2, entradas 1-3).

Tabla 2. Acetalización de alquinos terminales con 1,2-etanodiol catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄.^a

	R	Producto	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	Rend. (%) ^c
1	Ph	1	4	100	75 [93] ^d	87
2	Bz	2	0.33	100	82 [87] ^d	76
3	<i>n</i> -C ₄ H ₉	3	0.2	100	77 [89] ^d	79

(a) Condiciones de reacción: alquino (1.1 mmol), 1,2-etanodiol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02 mmol), tolueno anhidro (1 mL), 100°C, N₂; (b) porcentaje promedio entre dos reacciones calculado por CG en base al alquino y empleando *n*-dodecano como patrón interno; (c) rendimiento aislado del producto final; (d) los resultados entre corchetes se refieren a reacciones donde los reactivos de partida eran secados con tamiz molecular (4Å).

Tal como se desprende de los resultados expuestos en la Tabla 2, la adición del diol a los diferentes alquinos terminales tuvo lugar exclusivamente en el carbono más sustituido para producir el acetal cíclico correspondiente de forma mayoritaria.¹² Esta transformación podría tener lugar a través de la formación regioselectiva de un éter de enol intermedio (no detectado por CG), el cual ciclaría posteriormente para dar el acetal cíclico, que es más estable.

Experimentos control mostraron que ninguno de los dos catalizadores (AuPPh₃Cl y AgBF₄) eran capaces de catalizar la reacción por separado o de forma independiente. Por ello, se consideró que el complejo AuPPh₃Cl podría estar actuando como un pre-catalizador de la verdadera especie activa (AuPPh₃BF₄). Esta especie se generaría *in situ* a partir de AuPPh₃Cl al intercambiar el anión Cl⁻ por BF₄⁻ procedente de la sal de Ag(I), tal como ya había apuntado previamente el grupo de Teles.¹² Adicionalmente, se llevaron a cabo experimentos con cantidades

¹² H. J. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415-1418.

catalíticas de un ácido de Brønsted (*p*-TsOH) para comparar su efecto en la reactividad (ver Apartado 2.3).

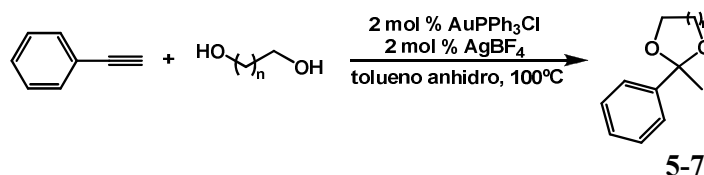
Con respecto a la formación de cetonas, ésta podría ser explicada *a priori* a través de dos caminos de reacción diferentes: (a) mediante la reacción de hidrólisis de los acetales y/o (b) directamente a través de la hidratación de los alquinos de partida. Para comprobar cual de estas posibles rutas tenía lugar con preferencia, se llevó a cabo la reacción de acetalización bajo condiciones anhidras, secando los reactivos previamente con tamiz (4 Å). En estas condiciones se observó un apreciable decrecimiento en la formación de cetona (Tabla 2, entradas 1-3). Por otra parte, un experimento control con fenilacetileno, agua y $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgBF}_4$, en ausencia de diol, llevó a la formación de acetofenona aunque sólo a nivel de trazas. Este comportamiento mostrado por el sistema $\text{Ph}_3\text{PAuCl/AgBF}_4$ está en acuerdo con los resultados encontrados al emplear complejos de iridio como catalizadores.⁸ Podemos concluir, por tanto, que el oro en el sistema $\text{AuPPh}_3\text{Cl/AgBF}_4$ puede catalizar de manera eficiente la formación de acetales cíclicos de cinco miembros haciendo reaccionar el 1,2-etanodiol con una serie de alquinos y que la cetona obtenida como subproducto se forma a través de la hidrólisis del acetal, en caso de que exista agua en el medio de reacción.

Con respecto del alquino, se observó que la reactividad aumentaba a medida que aumentaba la densidad electrónica del triple enlace. De hecho, la adición del 1,2-etanodiol sobre el alquino alifático 1-hexino fue un orden de magnitud más rápida que sobre el alquino aromático 1-bencilacetileno, siendo éste a su vez más rápida que sobre el fenilacetileno (Tabla 2, entradas 1-3). Además, esta diferencia en reactividad también puede ser explicada en base a efectos estéricos, si se tiene en cuenta que grupos voluminosos como el grupo fenilo, pueden dificultar la adición del diol al alquino, especialmente cuando este sustituyente se une directamente al triple enlace como en el caso de 1-fenilacetileno.

⁸ S. Kim, C. S. Chin, M.-S. Eum, *J. Mol. Catal: A Chem* **2006**, 253, 245-248.

Llegado este punto, nos planteamos si este proceso catalítico podría emplearse para la síntesis de acetales cíclicos de seis o más miembros mediante la selección del diol adecuado. Los resultados expuestos en la Tabla 3 muestra que efectivamente los acetales cíclicos de seis, siete y ocho miembros se obtenían con buenos rendimientos empleando este mismo catalizador, resultando ser perfectamente estables en el medio de reacción.

Tabla 3. Acetalización de fenilacetileno con distintos dioles catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄.^a



	n	Producto	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	Rend. (%) ^c
1	2	5	4	100	96	82
2	3	6	0.5	100	60 [83] ^d	76
3	4	7	4 ^e	100	76	68

(a) Condiciones de reacción: 1-fenilacetileno (1.1 mmol), diol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02 mmol), tolueno anhidro (1 mL), 100 °C, N₂; (b) porcentaje promedio entre dos reacciones calculado por CG empleando *n*-dodecano como patrón interno; (c) rendimiento aislado del producto principal; (d) los resultados entre corchetes se refieren a reacciones donde los reactivos de partida eran secados con tamiz molecular (4Å); (e) reacción llevada a cabo a 60 °C.

En el caso de anillos de siete y ocho miembros, se observó una ligera disminución en el rendimiento del acetal cíclico obtenido (~ 80%), lo cual puede justificarse debido a las tensiones anulares propias de anillos grandes, que como se sabe pueden dar lugar a reacciones indeseadas de apertura (entradas 2-3, Tabla 3).¹⁸

18 (a) D. S. Warren, B. M. Gimarc, *J. Phys. Chem.*, **1993**, 97, 4031-4035; (b) *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 7497-7503.

Con objeto de valorar la generalidad del proceso catalítico descrito, se estudiaron diferentes combinaciones de alquinos y dioles. Para ello, se hicieron reaccionar compuestos acetilénicos sustituidos en la posición *para* del anillo aromático tales como el 4-cloro-1-fenilacetileno (electronatrayente, EA) y 4-metoxi-1-fenilacetileno (electrodonante, ED) con 1,2-etanodiol. Los resultados expuestos en la Tabla 4 muestran que la capacidad electronatrayente o electrodonadora del sustituyente en la posición aromática no tiene influencia sobre la regioselectividad. De hecho, en ambos casos se obtuvo el producto de adición Markovnikov de forma exclusiva (Tabla 4). No obstante, la conversión del alquino aumentó de forma apreciable en el caso del *p*-metoxiarilacetileno con respecto al derivado *p*-halogenoaril sustituido, debido seguramente a la mayor densidad electrónica del grupo acetileno en el primer caso.¹²

Tabla 4. Acetalización de fenilacetilenos sustituidos en la posición *para* del anillo aromático catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄.^a

	R	Producto	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	Rend. (%) ^c
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ ^d	8	6	51	88	41
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	9	0.75	80	96	65

(a) Condiciones de reacción: alquino (1.1 mmol), 1,2-etanodiol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02 mmol), tolueno anhidro (1 mL), 100 °C, N₂; (b) porcentaje promedio entre dos reacciones calculado por CG en base al alquino y empleando *n*-dodecano como patrón interno; (c) rendimiento aislado del producto final; (d) reacción llevada a cabo a 120 °C.

En la Figura 2 se compara la reactividad de un alquino alifático y uno aromático (comparar Tabla 2, entrada 3 y Tabla 4, entrada 2). Los resultados

¹² H. J. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415-1418.

experimentales mostraron que los alquinos alifáticos reaccionaron más rápidamente que los aromáticos, mientras que en ambos casos la selectividad hacia la formación del acetal cíclico permaneció invariable a lo largo del tiempo, confirmando la estabilidad de ambos productos en el medio de reacción.

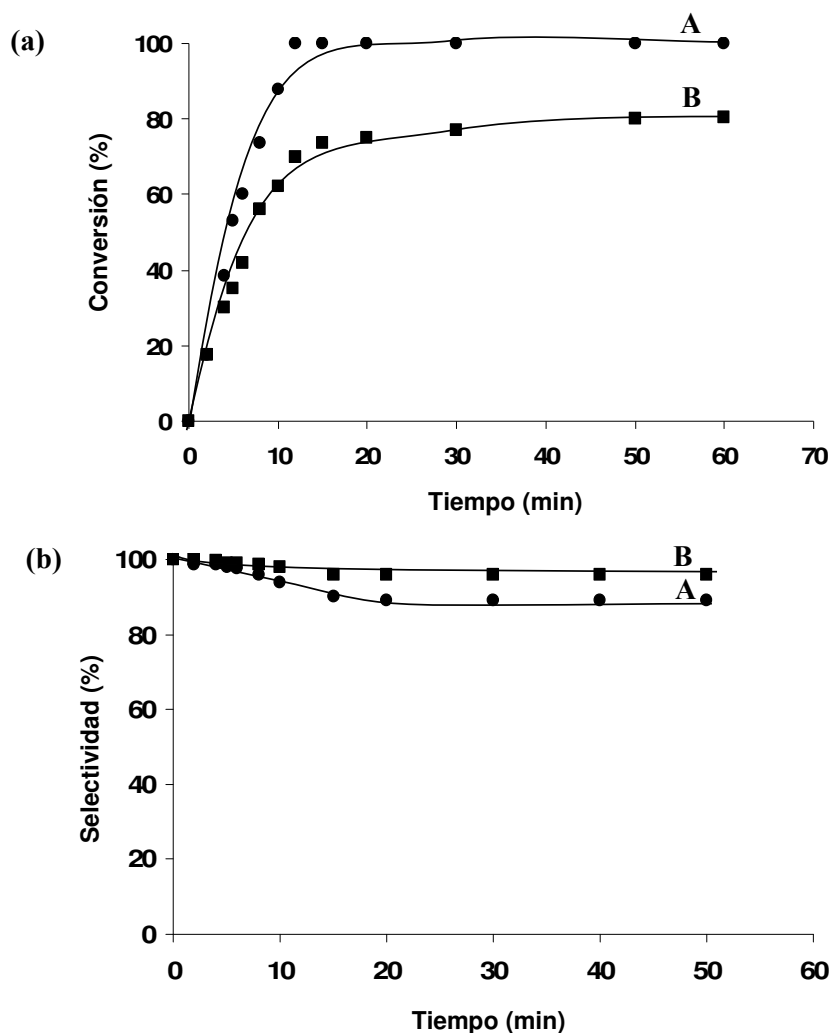


Figura 2. Evolución de la (a) conversión y (b) selectividad con el tiempo para las reacciones de acetalización de: (A) 1-hexino y (B) *p*-metoxifenilacetileno con 1,2-etanodiol catalizadas por AuPPh₃Cl/AgBF₄.

2.1.2. Acetalización con alcoholes secundarios

Por otra parte, el sistema AuPPh₃Cl/AgBF₄ catalizó de manera eficiente la adición de alcoholes secundarios como 2,3-butanodiol sobre grupos acetilénicos terminales como fenilacetileno (Tabla 5, entrada 1), siendo los alcoholes secundarios más reactivos que los primarios (comparar Tabla 5, entrada 1 y Tabla 2, entrada 1); en contraste con lo que ocurre durante la formación de acetales acíclicos (ver capítulo 3).¹²

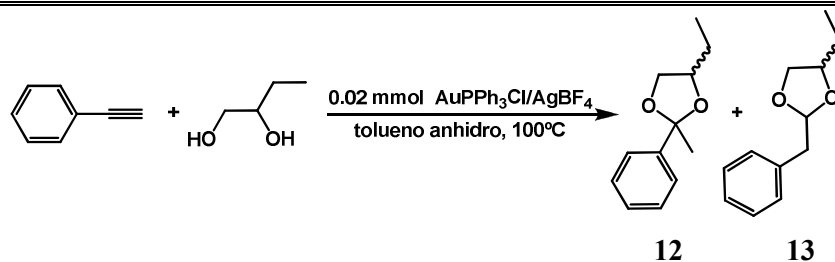
Tabla 5. Acetalización de alquinos terminales e internos con distintos dioles catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄.^a

R ₁ = H; fenilacetileno	R ₂ = Me, R ₃ = Me; 10	11					
R ₁ = Me; 1-metil-2-fenilacetileno	R ₂ = H, R ₃ = Et; 12	13					
	R ₂ = H, R ₃ = Et; 14	15					
	R ₂ = H, R ₃ = H; 2	4					
R ₁	diol	Distribución de Productos	Tiempo (h)	C (%) ^b	S (%) ^b	R (%) ^c	
1	H	2,3-butanodiol	10^d (97%), 11^d (3%)	1	100	90	78
2	H	1,2-butanodiol	12^d (94%), 13^d (6%)	0.5 (48) ^e	100	91[94] ^f	85
3	Me	1,2-butanodiol	14^d (66%), 15^d (34%)	3	60	91[94] ^f	35
4	Me	1,2-etanodiol	2 (68%), 4 (32%)	3	15	90	-

(a) Condiciones de reacción: alquino (1.1 mmol), diol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02 mmol), tolueno anhidro (1 mL), 100 °C, N₂; (b) C = Conversión, S = Selectividad. Porcentaje promedio entre dos reacciones calculado en base al alquino por CG empleando *n*-dodecano como patrón interno; (c) R = Rendimiento aislado del producto principal; (d) mezcla de diastereoisómeros; (e) reacción llevada a cabo a 25 °C; (f) los resultados entre corchetes se refieren a reacciones donde los reactivos de partida eran secados con tamiz molecular (4Å)

Además, destacar que la adición del 1,2-butanodiol sobre un alquino terminal o interno, p.e., 1-fenilacetileno y 1-metil-2-fenilacetileno, llevó a la formación de diferentes mezclas de diastereoisómeros con conversiones y selectividades elevadas (Tabla 5, entradas 2-3), y TOFs del orden de 250 (Tabla 6).

Tabla 6. Valores de TON y TOF (h^{-1}) calculados para la reacción de acetalización de 1-fenilacetileno con 1,2-butanodiol empleando 0.02 mmol de $\text{AuPPh}_3\text{Cl}/\text{AgBF}_4$ como catalizador.



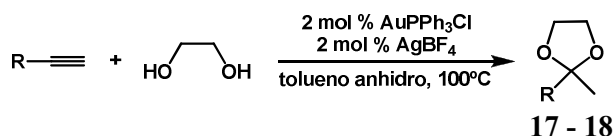
Sustratos (mmol)	Tiempo (h)	Conversión (12 + 13) (%)	TOF ^a (h^{-1})	TON ^b
1	0.5	100	117	50
2	0.75	100	172	100
4	5	80	265	164

(a) Calculado como mmol de alquino transformado /mmol de catalizador / h; (b) calculado como mmol de alquino transformado /mmol de catalizador.

Precisamente la regioselectividad en la formación de acetales cíclicos sobre alquinos terminales fue la misma independientemente de que se emplearan alcoholes primarios o secundarios (comparar Tabla 5 entrada 1 y Tabla 2 entrada 1). En alquinos internos de tipo alquil-arilo, la posición contigua al aromático fue la posición preferente para la incorporación del diol, obteniéndose cantidades apreciables del acetal contiguo al grupo metilo como producto minoritario.

Por otra parte, las reacciones de adición de 1,2-etanodiol sobre alquinos impedidos estéricamente tales como el 3,3-dimetil-1-butino y 2-metilfenil-1-etino tuvieron lugar con conversiones elevadas, a 100 °C entre 4-6 h en tolueno, obteniéndose en cada caso los acetales cíclicos correspondientes **17** y **18**, con unos valores de selectividades excelentes (Tabla 7).

Tabla 7. Acetalización de alquinos terminales impedidos estéricamente con 1,2-etanodiol catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄.^a



	R	Producto	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	Rend. (%) ^c
1	<i>t</i> -C ₄ H ₉	17	6	80	98	60
2	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	18	4	100	94	84

(a) Condiciones de reacción: alquino (1.1 mmol), 1,2-etanodiol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02 mmol), tolueno anhidro (1 mL), 100°C, N₂; (b) porcentaje promedio entre dos reacciones calculado en base al alquino por CG empleando *n*-dodecano como patrón interno; (c) rendimiento aislado del producto final.

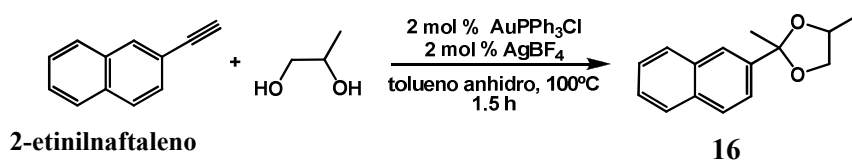
Por último, se estudiaron las propiedades catalíticas de otras sales de oro haciendo reaccionar fenilacetileno y 1,2-etanodiol en presencia de AuCl, AuCl₃ y NaAuCl₄. En estas condiciones de reacción, ninguno de estos catalizadores mostró actividad alguna, ni siquiera en presencia de co-catalizadores tales como AgBF₄ ó de CuCl₂. Concretamente, la sal de Cu(II) había sido descrita como un estabilizador de Au(III) durante la reacción de adición de alcoholes a alquenos.¹⁹

¹⁹ X. Zhang, A. Corma, *Chem. Commun.*, **2007**, 3080-3082.

2.1.3. Aplicación del sistema catalítico AuPPh₃Cl/AgBF₄ a la síntesis del acetal 2,4-dimetil-2-naftil-1,3-dioxolano (aroma de naranja)

El acetal cíclico 2,4-dimetil-2-naftil-1,3-dioxolano (**16**) es un compuesto con interés desde el punto de vista industrial y económico pues se trata de una fragancia con aroma de naranja.^{4d} La síntesis comercial de este compuesto se lleva a cabo a través de una reacción de acetalización entre metilnaftilcetona y propilenglicol empleando ácidos minerales clásicos²⁰ ó ácidos sólidos^{4d}.

En nuestro caso, pudimos sintetizar con éxito este compuesto partiendo del alquino terminal 2-etinilnaftaleno y propilenglicol, en presencia de cantidades catalíticas de AuPPh₃Cl/AgBF₄ y bajo condiciones similares de reacción que para el resto de acetales cíclicos. Se obtuvo una conversión total después de 1.5 h a 100 °C con muy buena selectividad (> 90%, Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis del compuesto **16** a partir del alquino terminal 2-etinilnaftaleno y propilenglicol empleando AuPPh₃Cl/AgBF₄ como catalizador.

2.2. Síntesis de tioacetales con el sistema Au(I)/Ag(I) como catalizador

Después de los buenos resultados obtenidos en la obtención de acetales cíclicos, se exploró la posibilidad de sintetizar los homólogos tioacetálicos a partir de alquinos utilizando el sistema AuPPh₃Cl/AgBF₄ como catalizador. Los resultados de la Tabla 8 muestran que el alquino terminal fenilacetileno puede convertirse fácil y regioselectivamente en un tioacetal cíclico cuando se le hace

4d M. J. Climent, A. Vely, A. Corma, *Green Chem.*, **2002**, 565-569.

20 R. Suffis, L. B. Morton, K. Ishida, K. Sawano, A. G. Van Loveren, N. Tetsu, C. B. Green, G. A. Reitz, R. K. L. Kang, T. Sato, *US Pat.* **1997**, 5626852.

reaccionar con el ditiol correspondiente, en presencia de AuPPh₃Cl/AgBF₄ y bajo condiciones de reacción similares a las empleadas con los dioles. Sin embargo, es necesario remarcar que, a diferencia de los acetales, esta vez se requirieron cantidades mayores de catalizador así como tiempos de reacción más largos para obtener rendimientos apreciables de los análogos azufrados.

Tabla 8. Formación directa de tioacetales cíclicos desde fenilacetileno y diferentes ditiolos catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄.^a

R ₁	R ₂	n	Distribución de productos (%)	Tiempo (h)	Conv. (%) ^b	S (%) ^c	R (%) ^c
1	H	1	19 (92 %), 20 (8 %)	20	100	70	45
2	Me	1	21 (97 %), 22 (3 %)	24	95	60	51
3	H	2	23 (80 %), 24 (20 %)	30	90	55	35
4	H	3	25 (91 %), 26 (9 %)	10	98	40	26

(a) Condiciones de reacción: fenilacetileno (1.1 mmol), ditiol (1 mmol), catalizador (0.05 mmol), tolueno (1 mL), 100°C, N₂; (b) conversión calculada en base al alquino por CG usando *n*-dodecano como patrón interno; (c) S = Selectividad (%): mmoles de producto/ mmoles de alquino convertidos x 100, R = Rendimiento aislado.

Con respecto a la regioselectividad, hay que destacar el hecho de que los productos *anti*-Markovnikov se formaron en una proporción claramente superior al caso de los acetales cíclicos (10-20 %, Tabla 8, entradas 1,3 y 4). Además, la estabilidad de tioacetales cíclicos de más de cinco miembros fue comparativamente mayor que la de los correspondientes análogos oxigenados, permaneciendo estables en el medio de reacción incluso después de periodos largos de reacción.

En contraposición, los datos de selectividad, fueron inferiores a los obtenidos en el caso de los acetales; debido seguramente a que los tiempos de reacción requeridos en este caso fueron comparativamente más largos, haciendo más competitivas otras reacciones secundarias indeseadas, tales como la polimerización de los alquinos.

2.3. Comparativa catalítica entre el sistema AuPPh₃Cl/AgBF₄ y un ácido de Brønsted en la reacción de acetalización y tioacetalización de alquinos

Dado que en la bibliografía existen algunas reacciones catalizadas por oro que pueden ser alternativamente catalizadas por ácidos de Brønsted,^{21,22} y teniendo en cuenta además que existen muchos más ejemplos en los que los ácidos de Brønsted actúan como co-catalizadores en las reacciones catalizadas por oro,^{12,14,21} se decidió estudiar como afectaba la presencia de un ácido de Brønsted a la reacción de acetalización y tioacetalización de alquinos.

Para ello, se realizaron una serie de experimentos en presencia del sistema AuPPh₃Cl/AgBF₄ y una cantidad catalítica de *p*-TsOH como co-catalizador. Paralelamente, se llevaron a cabo los mismos experimentos pero utilizando única y exclusivamente *p*-TsOH como catalizador (Tablas 9 y 10).

2.3.1. Estudio comparativo de la reacción de acetalización de alquinos con diversos catalizadores

En la Tabla 9 se muestran los resultados obtenidos en la reacción de acetalización catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄, AuPPh₃Cl/AgBF₄/*p*-TsOH y *p*-TsOH.

21 A. S. K. Hashmi, *Catalysis Today*, **2007**, 211-214.

22 D. C. Rosenfeld, S. Shekhar, A. Takemiya, M. Utsunomiya, J. F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 4179-4182.

Tabla 9. Influencia de *p*-TsOH en las reacciones de acetalización.^a

Sistema catalítico	R ₁	R ₂	Distribución de productos	T (h)	C ^b (%)	S ^c (%)
1	H	H	1	4	100	93
2	OMe	H	9	0.75	80	96
3	H	Et	12^d (94 %), 13^d (6 %)	48 ^e	100	94
4	H	H	1	0.5	100	85
5	OMe	H	9	0.33	100	87
6	H	Et	12^d (94 %), 13^d (6 %)	21 ^e	100	82
7	H	H	1	24	4	-
8	OMe	H	9	28	25	84
9	H	Et	12^d (94 %), 13^d (6 %)	24	0 ^e 10 ^h 18 ⁱ	-

(a) Condiciones de reacción: alquino (1.1 mmol), diol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02mmol), tolueno (1 mL), 100 °C, N₂; (b) conversión calculada en base al alquino por CG usando *n*-dodecano como patrón interno; (c) selectividad (%): mmoles de producto/ mmoles de alquino convertidos x 100.; (d) mezcla de diastereoisómeros; (e) reacción llevada a cabo a 25 °C; (f) condiciones de reacción iguales que *a*) pero añadiendo *p*-TsOH (0.02 mmol); (g) alquino (1.1 mmol), diol (1 mmol), *p*-TsOH (0.02 mmol), tolueno (1 mL), 100 °C, N₂; (h) reacción a 100 °C; (i) reacción con *p*-TsOH (0.05 mmol).

De acuerdo con lo que se describe en la bibliografía, se observó una importante disminución en los tiempos de reacción cuando se añadían cantidades catalíticas de *p*-TsOH como co-catalizador junto con AuPPh₃Cl/AgBF₄.^{12,14,21} Por

¹² H. J. Teles, S. Brode, M. Chabanas, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 1415-1418.

ejemplo, el tiempo necesario para completar la acetalización de 1-fenilacetileno con 1,2-etanodiol se vio disminuido notablemente cuando se añadía *p*-TsOH a la reacción en presencia de AuPPh₃Cl/AgBF₄ (comparar entradas 1 y 4 en Tabla 9). De manera similar, cuando *p*-metoxifenilacetileno fue utilizado como sustrato, la reacción se completó en 0.33h, siendo necesarias 0.75h en ausencia del ácido de Brønsted (Tabla 9, entradas 2 y 5). Además, en algún caso el alquino se convirtió completamente en presencia de *p*-TsOH, mientras que en ausencia de este ácido la conversión alcanzada fue de un 80% (comparar entradas 2 y 5 en Tabla 9).

De forma similar se realizó un experimento a menor temperatura (25 °C) en presencia y ausencia del co-catalizador entre fenilacetileno y 1,2-butanodiol. En presencia de *p*-TsOH, la reacción se completó en 21h mientras que en ausencia de ácido se necesitaron 48h (comparar Tabla 9, entradas 3 y 6). No obstante, la selectividad decreció ligeramente en las reacciones en las que se empleaba *p*-TsOH como co-catalizador (comparar entradas 1-3 y 4-6 en Tabla 9).

Un experimento control mostró que cuando las reacciones se realizaban exclusivamente con *p*-TsOH (2 mol %) como catalizador, las conversiones eran significativamente más bajas que con el sistema original Au(I)/Ag(I), llegando, incluso, a no observarse reacción en algunos casos (Tabla 9, entradas 7-9). Este dato no mejoró al aumentar la cantidad de *p*-TsOH, ni tampoco al aumentar la temperatura (Tabla 9, entradas 7-9). Por ejemplo, la conversión sólo alcanzó ~ 20 % al aumentar la temperatura a 100 °C y la cantidad de *p*-TsOH a 5 mol % (Tabla 9, entrada 9).

14 V. Belting, N. Krause, *Org. Lett.* **2006**, 8, 20, 4489-4492.

21 A. S. K. Hashmi, *Catalysis Today*, **2007**, 211-214.

2.3.2. Estudio comparativo de la reacción de tioacetalización de alquinos con diversos catalizadores

En la Tabla 10 se muestran los resultados del estudio comparativo para la formación de tioacetales cíclicos incorporando *p*-TsOH al medio de reacción.

Tabla 10. Influencia de *p*-TsOH en las reacciones de tioacetalización.

Sistema catalítico	R	n	Distribución de productos ^a	T (h)	C (%) ^b	S (%) ^c
1	H	1	19 (92 %), 20 (8 %)	20	100	70
2	AuPPh ₃ Cl/	Me	21 (97 %), 22 (3 %)	24	95	60
3	AgBF ₄ ^d	H	23 (80 %), 24 (20 %)	30	90	55
4		H	25 (91 %), 26 (9 %)	10	98	40
5		H	19 (96 %), 20 (4 %)	3	100	70
6	AuPPh ₃ Cl/	Me	21 (92 %), 22 (8 %)	10	95	75
7	AgBF ₄ / <i>p</i> -TsOH ^e	H	23 (85 %), 24 (15 %)	9	100	75
8		H	25 (88 %), 26 (12 %)	2.5	100	40
9		H	19 (80 %), 20 (20 %)	14	99	80
10	<i>p</i> -TsOH ^f	Me	21 (49 %), 22 (51 %)	50	75	60
11		H	23 (80 %), 24 (20 %)	15	98	75
12		H	25 (20 %), 26 (80 %)	40	100	40

(a) Mezcla de diastereoisómeros; (b) conversión calculada en base al alquino por CG usando *n*-dodecano como patrón interno; (c) Selectividad (%): mmoles de producto/ mmoles de alquino convertidos x 100; (d) condiciones de reacción: alquino (1.1 mmol), diol (1 mmol), AuPPh₃Cl (0.02 mmol), AgBF₄ (0.02mmol), tolueno (1 mL), 100 °C, N₂; (e) condiciones de reacción iguales que *d*) pero añadiendo *p*-TsOH (0.02 mmol); (f) alquino (1.1 mmol), diol (1 mmol), *p*-TsOH (0.02 mmol), tolueno (1 mL), 100 °C, N₂.

La reacción entre el 1-fenilacetileno y diferentes ditiolos a 100 °C, catalizada por AuPPh₃Cl/AgBF₄ /*p*-TsOH aceleró la formación de tioacetales dando conversiones elevadas en tan sólo 3- 10h (ver Tabla 10). Además, en este caso los valores de selectividad se mantuvieron con respecto a los obtenidos en las reacciones con AuPPh₃Cl/AgBF₄, siendo en algunos casos incluso superiores (comparar entradas 5-7 y 1-3 en Tabla 10).

Por otra parte, contrariamente a lo que ocurría con los acetales, se observó que cuando la reacción era catalizada exclusivamente por el ácido de Brønsted *p*-TsOH, se obtenían rendimientos moderados de tioacetal (comparar Tabla 9, entradas 7-9 y Tabla 10, entradas 9-12). No obstante, los tiempos de reacción requeridos en este caso fueron más largos que con el sistema Au(I)/Ag(I) (ver Tabla 10, entradas 9-12), además de obtenerse una distribución de productos tioacetálicos significativamente diferente a la encontrada utilizando el sistema Au(I)/Ag(I).

En general, con *p*-TsOH como catalizador, las reacciones fueron menos regioselectivas que con el sistema Au(I)/Ag(I), obteniéndose los productos *anti*-Markovnikov en una proporción mayor. Por ejemplo, la reacción de 1-fenilacetileno con 2,3-butanoditiol dio una proporción ~1:1 de productos Markovnikov y *anti*-Markovnikov, **21** y **22**, respectivamente (Tabla 10, entrada 10), mientras que con 1,4-butanoditiol el producto mayoritario fue el compuesto *anti*-Markovnikov **26** (80%, Tabla 10, entrada 12).

Resumiendo, estos experimentos han probado que la adición de una cantidad catalítica de ácido *p*-TsOH al sistema Au(I)/Ag(I) acelera las reacciones de acetalización y tioacetalización. Así pues, el ácido de Brønsted ejerce un papel de co-catalizador. Sin embargo, el uso exclusivo de este ácido de Brønsted (*p*-TsOH, 2-5 mol %) lleva a la formación de acetales con conversiones muy bajas. Finalmente, el ácido *p*-TsOH cataliza la reacción de tioacetalización pero, en la mayoría de los casos, es menos regioselectivo que el oro dando más productos *anti*-Markovnikov.

3. Conclusiones

El complejo de Au(I) en forma de AuPPh₃Cl y en combinación con AgBF₄ catalizó de manera efectiva la formación de acetales y tioacetales cíclicos de entre cinco y ocho miembros en el anillo a partir de alquinos y dioles o tioles.

Las reacciones de acetalización y tioacetalización ocurrieron de forma directa y regioselectiva, teniendo lugar la adición del diol y del ditiol, casi exclusivamente, en el carbono más sustituido del alquino.

Estudios comparativos mostraron que la adición de una cantidad catalítica de ácido *p*-TsOH al sistema AuPPh₃Cl/AgBF₄ aceleraba las reacciones de acetalización y tioacetalización, mostrando que, dicho ácido de Brønsted es un co-catalizador efectivo para la síntesis de acetales y tioacetales.

El uso exclusivo de *p*-TsOH (2-5 mol%) en ausencia de AuPPh₃Cl/AgBF₄ condujo a bajas conversiones para la formación de acetales. En contraposición a esto, el *p*-TsOH catalizó de manera efectiva las reacciones de tioacetalización, aunque en casi todos los casos fue menos regioselectivo que el sistema AuPPh₃Cl/AgBF₄, dando mayores cantidades de los productos *anti*-Markovnikov.

Los resultados obtenidos indican claramente la generalidad de la reacción con respecto al alquino y al diol o ditiol empleados. No existen limitaciones importantes en el uso de diferentes sustratos ya que no se precisa de enlaces electrofílicos altamente reactivos ni de condiciones drásticas de reacción.

Este procedimiento representa una eficiente alternativa a la reacción clásica de formación de acetales y tioacetales cíclicos a partir de grupos carbonilo, especialmente cuando se requiere la formación de acetales y tioacetales cíclicos de más de seis miembros.

4. Parte Experimental

4.1. Métodos generales

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de N₂ en disolventes anhidros. Los reactores se secaron en un horno a 175 °C antes de ser usados. Los reactivos, incluyendo AuPPh₃Cl y AgBF₄, y los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación previa mientras no se indique lo contrario. 1,2-Etanodiol, 1,4-butanodiol y 1,2-butanodiol se secaron sobre tamiz molecular (4 Å) antes de ser usados. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por CG-MS, ¹H- y ¹³C-RMN, y DEPT. En caso de tratarse de compuestos conocidos, se utilizaron los datos de caracterización de la bibliografía, para llevar a cabo la identificación estructural de los compuestos.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento equipado con una columna capilar de 5% fenilmetilsilicona de 25 m. Los análisis por CG/MS se realizaron en un espectrómetro Agilent 5973N equipado con la misma columna y en las mismas condiciones que el CG.

Las purificaciones se llevaron a cabo por cromatografía en capa preparativa (PLC), utilizando placas con 2 mm de gel de sílice (Merk GF₂₃₄).

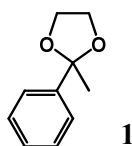
Los espectros de RMN se registraron a 25 °C en un instrumento Bruker Avance 300 MHz usando CDCl₃ como disolvente y conteniendo TMS como patrón interno. Los análisis elementales se determinaron por combustión química utilizando un analizador EA 1108 CHNS-O (Fisons instruments).

4.2. Procedimiento general para las reacciones de acetalización

El complejo AuPPh₃Cl (9.9 mg, 0.02 mmol, 2 mol %) y la sal AgBF₄ (3.9 mg, 0.02 mmol, 2 mol %) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con una micro-jeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. Se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-

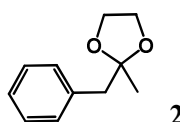
rellenado con nitrógeno y, después del último ciclo de relleno con nitrógeno, se añadieron secuencialmente el alquino (1.1 mmol) y el diol (1 mmol) correspondientes y finalmente el tolueno anhidro (1 mL). La mezcla se agitó magnéticamente a 100 °C. Periódicamente se cogieron alícuotas de 20 µL para análisis por CG. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró sobre Celite. La disolución filtrada se concentró a sequedad y el crudo de reacción se purificó mediante PLC. Los acetales cíclicos formados a partir de dioles se purificaron con una mezcla hexano: dietiléter (99: 1).

2-Fenil-2-metil-1,3-dioxolano (1)



El alquino 1-fenilacetileno (120,4 µL, 1.1 mmol) y 1,2-etanodiol (56,4 µL, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito previamente en 4.2. para dar el acetal **1** (rendimiento aislado 142,7 mg, 87%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z, M⁺ 164): 105 (100 %), 163 (90 %), 101 (50 %), 77 (32 %), 51 (11 %), 73 (10 %), 106 (8 %), 78 (4 %), 91 (4 %). ¹H- RMN (δ, ppm; J, Hz): 7.41, 7.26 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.96, 3.70 (m, m, 2 H cada, O-CH₂), 1.58 (s, 3 H, C_q-CH₃). ¹³C-RMN (δ, ppm): 143.7 (C_{qar}), 128.6, 128.2, 125.6 (CH_{ar}), 109.2 (C_q-CH₃), 64.8 (O-CH₂), 28.0 (C_q-CH₃).

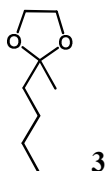
2-Bencil-2-metil-1,3-dioxolano (2)



El bencilacetileno (136,7 µL, 1.1 mmol) y el 1,2-etanodiol (56,4 µL, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **2** (rendimiento aislado 136 mg, 76%, pureza por CG > 95%). GC/MS

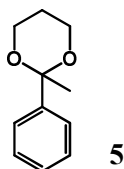
(m/z , M^+ 179): 87 (100 %), 91 (38 %), 65 (12 %), 88 (9 %), 105 (6 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.18 (m, 5 H, 5 CH_{ar}), 3.81, 3.67 (m, m, 2 H cada, O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 2.84 (s, 2 H, Ph- CH_2), 1.22 (s, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 137.3 (C_{qar}), 130.9, 128.3, 126.7 (CH_{ar}), 110.1 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 65.2 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 45.7 (Ph- CH_2), 24.7 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$).

2-*n*-Butil-2-metil-1,3-dioxolano (3)



El *n*-hexino (126,4 μL , 1.1 mmol) y el 1,2-etanodiol (56,4 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **3** (rendimiento aislado 113,8 mg, 79%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z , M^+ 144): 87 (100 %), 129 (49 %), 85 (22 %), 57 (20 %), 55 (11 %), 88 (10 %), 71 (6 %), 72 (5 %), 130 (4 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 3.86 (m, 4 H, O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 1.54, 1.27 (m, m, 2:4, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.24 (s, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$), 0.83 (s, 3 H, - $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 110.6 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 64.9 (O- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O}$), 39.3, 26.6, 23.3 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 24.1 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 14.4 (- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

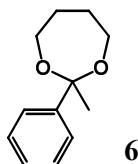
2-Fenil-2-metil-1,3-dioxano (5)



El fenilacetileno (120.4 μL , 1.1 mmol) y el 1,3-propanodiol (75.1 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **5** (rendimiento aislado 145.1 mg, 82%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z , M^+ 177): 163 (100 %), 105 (88 %), 101 (42 %), 77 (25 %), 164 (10

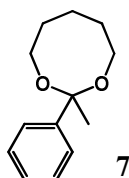
%). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.34 (m, 5 H, 5 CH_{ar}), 3.75 (m, 4 H, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2$), 2.02, 1.12 (m, m, 1 H cada, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2$), 1.43 (s, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 141.6 (C_{qar}), 129.1, 128.0, 127.2 (CH_{ar}), 100.9 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 61.6 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2$), 32.8 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 25.9 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2$).

2-Fenil-2-metil-1,3-dioxepano (6)



El fenilacetileno (120.4 μL , 1.1 mmol) y el 1,4-butanodiol (89.2 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **6** (rendimiento aislado 145.9 mg, 76%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z , M^+ 192): 136 (100 %), 121 (90 %), 87 (42 %), 103 (25 %), 137 (20 %), 77 (19 %), 59 (17 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.52, 7.30 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.80, 3.60 (m, m, 2 H cada, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2$), 1.65, 1.59 (m, m, 2 H cada, $\text{O-CH}_2\text{CH}_2$), 1.50 (s, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 145.2 (C_{qar}), 128.3, 127.7, 126.2 (CH_{ar}), 103.0 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 63.5 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2$), 29.9 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 27.8 ($\text{O-CH}_2\text{CH}_2$). A. E. (calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 75.00; H, 8.33); encontrado: C, 75.19; H, 8.11.

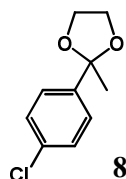
2-Fenil-2-metil-1,3-dioxocano (7)



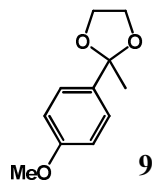
El fenilacetileno (120.4 μL , 1.1 mmol) y el 1,5-pentanodiol (104.8 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **7** (rendimiento aislado 140 mg, 68%, pureza por CG > 95%).

GC/MS (m/z, M⁺ 206): 161 (100 %), 105 (100 %), 121 (49 %), 191 (40 %), 77 (36 %), 169 (22 %), 162 (15 %), 120 (10 %). ¹H- RMN (δ, ppm; J, Hz): 7.42, 7.12 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.50, 3.55 (m, m, 2 H cada, O-CH₂CH₂), 1.54, 1.46, 1.45 (m, m, m, 2 H cada, O-CH₂CH₂CH₂), 1.50 (s, 3 H, C_q-CH₃). ¹³C-RMN (δ, ppm): 142.8 (C_{qar}), 129.4, 128.4, 126.6 (CH_{ar}), 101.4 (C_q-CH₃), 61.5 (O-CH₂CH₂), 30.3, 30.2, 29.9 (O-CH₂CH₂CH₂), 27.5 (C_q-CH₃). A. E. (calculado para C₁₃H₁₈O₂: C, 75.73; H, 8.74); encontrado: C, 75.25; H, 8.36.

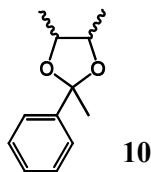
2-(4-Clorofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (8)



El *p*-clorofenilacetileno (149,6 mg, 1.1 mmol) y el 1,2-etanodiol (56,4 μL, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **8** (rendimiento aislado 81,2 mg, 41%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z, M⁺ 198): 183 (100 %), 139 (100 %), 185 (74 %), 141 (41 %), 87 (34 %), 111 (33 %), 75 (23 %), 184 (22 %), 103 (19 %), 167 (15 %). ¹H- RMN (δ, ppm; J, Hz): 7.34, 7.22 (d, d, ³J_{HH}= 7.5 Hz, 2 H cada, 4 CH_{ar}), 3.96, 3.68 (m, m, 2 H cada, O-CH₂CH₂-O), 1.56 (s, 3 H, C_q-CH₃). ¹³C-RMN (δ, ppm): 142.3 (C_{qar}), 134.1 (C_{qar}-Cl), 128.7, 127.2 (CH_{ar}), 108.8 (C_q-CH₃), 64.9 (O-CH₂CH₂-O), 27.9 (C_q-CH₃).

2-Metil-2-(4-metoxifenil)-1,3-dioxolano (9)


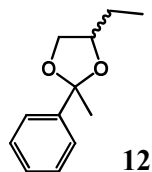
El *p*-metoxifenilacetileno (142,7 μL , 1.1 mmol) y el 1,2-etanodiol (56,4 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **9** (rendimiento aislado 126,1 mg, 65%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z , M^+ 194): 179 (100 %), 135 (56 %), 180 (11 %), 77 (10 %), 87 (8 %), 92 (7 %), 163 (6 %), 136 (5 %), 91 (5 %), 107 (5 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.32, 6.79 (d, d, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2 H cada, 4 CH_{ar}), 3.94, 3.70 (m, m, 2 H cada, O- CH_2CH_2 -O), 3.72 (s, 3 H, Ar-O CH_3), 1.57 (s, 3 H, C_q - CH_3). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 159.6 (C_{qar} -O CH_3), 135.9 (C_{qar}), 126.9, 113.9, (CH_{ar}), 109.2 (C_q - CH_3), 64.8 (O- CH_2CH_2 -O), 55.6 (-O CH_3), 28.0 (C_q - CH_3). A. E. (calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_3$: C, 68.04; H, 7.22); encontrado: C, 67.93; H, 7.11.

4,5-Dimetil-2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano (10)


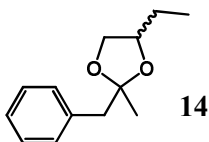
El fenilacetileno (120.4 μL , 1.1 mmol) y el 2,3-butanodiol (90.6 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **10** (rendimiento aislado 149.7 mg, 78 %, pureza por CG > 95 %, Mezcla de diastereoisómeros). GC/MS (m/z , M^+ 192): 177 (100 %), 105 (81 %), 147 (25 %), 104 (22 %), 77 (20 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.45, 7.23 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.71, 3.42 (dc, dc, 1 H cada, $^3J_{\text{HH}} = 6.0, 8.3$ Hz, O- $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}(\text{Me})$ -O), 1.57 (s, 3 H, C_q - CH_3), 1.22, 1.11 (d, d, 3 H cada, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, O- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$ -O). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 145.6 (C_{qar}), 128.4, 127.9, 125.5 (CH_{ar}), 108.2 (C_q - CH_3), 79.3,

78.6 (-O-CH(Me)CH(Me)-O), 29.4 (C_q -CH₃), 17.5, 16.9 (-O-CH(CH₃)CH(CH₃)-O). A. E. (calculado para C₁₂H₁₆O₂: C, 74.97; H, 8.39); encontrado C, 75.20; H, 7.86.

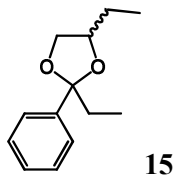
4-etil-2-fenil-2-metil-1,3-dioxolano (**12**)



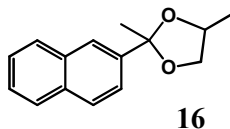
El fenilacetileno (120.4 μ L, 1.1 mmol) y el 1,2-butanodiol (89.6 μ L, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **12** (rendimiento aislado 163.2 mg, 85 %, pureza por CG > 95 %, Mezcla de diastereoisómeros, proporción **12a**:**12b** = 1.8:1). GC/MS (m/z , M^+ 192): 177 (100 %), 105 (78 %), 55 (48 %), 43 (35 %), 123 (34 %), 77 (32 %). **12a**: ¹H- RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.44, 7.25 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 4.09, 3.30 (m, m, 1 H cada, O-CH₂), 4.07 (m, 1 H, O-CH), 1.56 (s, 3 H, C_q -CH₃), 1.48, 1.30 (m, m, 1 H cada, -CH₂CH₃), 0.85 (t, 3 H, ³ J_{HH} = 7.5 Hz, -CH₂CH₃). ¹³C-RMN (δ , ppm): 145.1 (C_{qar}), 128.4, 128.0, 125.5 (CH_{ar}), 109.3 (C_q -CH₃), 79.0 (O-CH), 70.1 (O-CH₂), 28.6 (C_q -CH₃), 26.9 (-CH₂CH₃), 10.5 (-CH₂-CH₃). **12b**: ¹H- RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.41, 7.31 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.80, 3.53 (m, m, 1 H cada, O-CH₂), 3.77 (m, 1 H, O-CH), 1.62, 1.54 (m, m, 1 H cada, -CH₂CH₃), 1.58 (s, 3 H, C_q -CH₃), 0.88 (t, 3 H, ³ J_{HH} = 7.5 Hz, -CH₂CH₃). ¹³C-RMN (δ , ppm): 144.3 (C_{qar}), 128.5, 128.0, 125.6 (CH_{ar}), 109.3 (C_q -CH₃), 77.4 (O-CH), 69.4 (O-CH₂), 28.7 (C_q -CH₃), 27.0 (-CH₂CH₃), 10.1 (-CH₂CH₃). A. E. (calculado para C₁₂H₁₆O₂: C, 74.97; H, 8.39); encontrado: C, 75.22; H, 8.10.

2-Bencil-4-etil-2-metil-1,3-dioxolano (14)


El alquino 1-metil-1-fenilacetileno (137.7 μL , 1.1 mmol) y el 1,2-butanodiol (89.6 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **14** (rendimiento aislado 72.1 mg, 35 %, pureza por CG > 95 %, mezcla de diastereoisómeros, proporción **14a:14b** = 1.25:1). **14a**: GC/MS (m/z, M^+ 206): 115 (100 %), 55 (66 %), 43 (63 %), 91 (32 %), 61 (11 %), 65 (8 %), 105 (8 %), 116 (7 %), 39 (5 %), 117 (5 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.19 (m, 5 H, CH_{ar}), 3.86, 3.42 (dd, dd, 1 H cada, $^2J_{\text{HH}}=7.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}}=5.8$, 6.2 Hz resp., O- CH_2), 3.72 (q, 1 H, O- CHCH_2CH_3), 2.83 (s, 2 H, Ph- CH_2), 1.56, 1.43 (m, m, 1 H cada, -O- CHCH_2CH_3), 1.26 (s, 3 H, C_q - CH_3), 0.83 (t, 3 H, $^3J_{\text{HH}}=7.5$ Hz, -O- CHCH_2CH_3). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 137.5 (C_{qar}), 130.8, 128.3, 126.7 (CH_{ar}), 110.4 (C_q - CH_3), 78.2 (O- CHCH_2CH_3), 69.8 (O- CH_2), 45.8 (Ph- CH_2), 26.8 (-O- CHCH_2CH_3), 25.8 (C_q - CH_3), 10.2 (-O- CHCH_2CH_3). **14b**: GC/MS (m/z, M^+ 206): 115 (100 %), 55 (63 %), 43 (56 %), 91 (37 %), 61 (10 %), 65 (8 %), 105 (8 %), 116 (7 %), 117 (5 %), 39 (5 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.19 (m, 5 H, CH_{ar}), 3.92, 3.09 (dd, dd, 1 H cada, O- CH_2), 3.86 (m, 1 H, -O- CHCH_2CH_3), 2.86 (s, 2 H, Ph- CH_2), 1.56, 1.44 (m, m, 1 H cada, -O- CHCH_2CH_3), 1.23 (s, 3 H, C_q - CH_3), 0.80 (t, 3 H, -O- CHCH_2CH_3). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 135.3 (C_{qar}), 128.8, 126.2, 124.7 (CH_{ar}), 108.2 (C_q - CH_3), 75.8 (O- CHCH_2CH_3), 68.0 (O- CH_2), 44.7 (Ph- CH_2), 24.3 (-O- CHCH_2CH_3), 23.0 (C_q - CH_3), 8.3 (-O- CHCH_2CH_3). A. E. (calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 75.73; H, 8.74); encontrado: C, 75.31; H, 8.96.

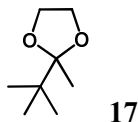
2,4-Dietil-2-fenil-1,3-dioxolano (15)**15**

El alquino 1-metil-1-fenilacetileno (137.7 μL , 1.1 mmol) y el 1,2-butanodiol (89.6 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **15** (mezcla de diastereoisómeros, proporción **15a:15b** = 3:1). GC/MS (m/z , M^+ 206): 177 (100 %), 105 (78 %), 123 (42 %), 55 (36 %), 77 (29 %), 147 (17 %), 117 (13 %), 178 (12 %), 57 (10 %), 129 (8 %). **15a**: ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.38, 7.23 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.78, 3.51 (m, m, 1 H cada, O- CH_2), 3.77 (m, 1 H, O-CH), 1.83 (c, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.65, 1.52 (m, m, 1 H cada, O-CH- CH_2CH_3), 0.88 (t, 3 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, O-CH- CH_2CH_3), 0.82 (t, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 141.2 (C_{qar}), 125.9, 125.8, 123.8 (CH_{ar}), 108.7 ($\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 74.8 (O-CH), 67.2 (O- CH_2), 31.8 ($\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 24.4 (O-CH- CH_2CH_3), 7.7 (O-CH- CH_2CH_3), 5.8 ($\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$). **15b**: ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.41, 7.27 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 4.07, 3.27 (m, m, 1 H cada, O- CH_2), 4.03 (m, 1 H, O-CH), 1.79 (c, 2 H, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.30, 1.18 (m, m, 1 H cada, O-CH- CH_2CH_3), 0.85 (t, 3 H, O-CH- CH_2CH_3), 0.79 (t, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 142.0 (C_{qar}), 125.5, 125.4, 123.7, (CH_{ar}), 108.8 ($\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 75.2 (O-CH), 67.7 (O- CH_2), 32.1 ($\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 24.6 (O-CH- CH_2CH_3), 8.1 (O-CH- CH_2CH_3), 5.9 ($\text{C}_q\text{-CH}_2\text{CH}_3$).

2,4-Dimetil-2-naftil-1,3-dioxolano (16)

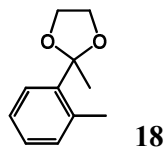
El alquino 2-etilnaftaleno (167.42 mg, 1.1 mmol) y el propilenglicol (73.2 μ L, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **16** (rendimiento aislado 83%, pureza por CG > 95 %, mezcla de diastereoisómeros, proporción **16a:16b** = 2:1). **16a**: GC/MS (m/z, M^+ 228): 213(100), 155(86), 127(37), 101(17), 214(15), 156(10). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.85, 7.69, 7.47, 7.33 (m, m, m, m, 1:3:1:2, 7 CH_{ar}), 3.94 (m, 1 H, O-CH- CH_3), 3.79, 3.45 (dd, dd, 1 H cada, $^3J_{\text{HH}}=6.8$, $^2J_{\text{HH}}=7.5$ Hz, O- CH_2), 1.64 (s, 3 H, C_q - CH_3), 1.21 (d, 3 H, $^3J_{\text{HH}}=6.03$ Hz, O-CH- CH_3). RMN- ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 141.6, 133.4, 133.3 (C_{qar}), 128.6, 128.4, 128.0, 126.5, 126.4, 124.2, 124.1 (CH_{ar}), 109.5 (C_q - CH_3), 72.3 (O-CH), 71.3 (O- CH_2), 28.8 (C_q - CH_3), 19.4 (O-CH- CH_3). **16b**: GC/MS (m/z, M^+ 228): 213(100), 155(90), 127(39), 214(16), 101(11), 156(11). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.89, 7.73, 7.50, 7.35 (m, m, m, m, 1:3:1:2, 7 CH_{ar}), 4.28 (m, 1 H, O-CH- CH_3), 4.04, 3.21 (dd, dd, 1 H cada, $^3J_{\text{HH}}=5.8$, $^2J_{\text{HH}}=8.1$ Hz, O- CH_2), 1.60 (s, 3 H, C_q - CH_3), 1.07 (d, 3 H, $^3J_{\text{HH}}=6.0$ Hz, O-CH- CH_3). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 142.5, 133.3, 133.3 (C_{qar}), 128.7, 128.3, 128.0, 126.4, 126.3, 124.2, 124.1 (CH_{ar}), 109.5 (C_q - CH_3), 723.6 (O-CH), 71.5 (O- CH_2), 28.7 (C_q - CH_3), 18.7 (O-CH- CH_3). Anal. Calcd para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$: C, 78.92; H, 7.06; encontrado: C, 78.41; H, 7.01.

2-Metil-2-*tert*-butil-1,3-dioxolano (17)



El 3,3-dimetilbut-1-ino (135,2 μL , 1.1 mmol) y el 1,2-etanodiol (56,4 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **17** (rendimiento aislado 86,4 mg, 60%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z, M^+ 144): 87 (100 %), 43 (46 %), 129 (17 %), 57 (15 %), 41 (14 %), 29 (7 %), 39 (7 %), 99 (7 %), 69 (5 %), 27 (5 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 3.87, 3.82 (m, m, 2 H cada, O-CH₂CH₂-O), 1.17 (s, 3 H, O-C_q-CH₃), 0.90 (s, 9 H, C_q-(CH₃)₃). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 112.95 (O-C_q-CH₃), 64.9 (O-CH₂CH₂-O), 37.9 (C_q-(CH₃)₃), 24.2 (C_q-(CH₃)₃), 18.2 (C_q-O-CH₃).

2-Metil-2-(2-metilfenil)-1,3-dioxolano (18)

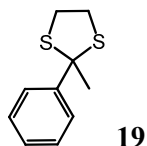


El *o*-metilfenilacetileno (138.6 μL , 1.1 mmol) y el 1,2-etanodiol (56.4 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.2. para dar el acetal **18** (rendimiento aislado 149.5 mg, 84%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z, M^+ 178): 163 (100 %), 119 (45 %), 91 (25 %), 164 (12 %), 65 (8 %), 39 (5 %), 105 (5 %), 115 (5 %), 120 (4 %), 77 (3 %). ^1H -RMN (δ , ppm; J , Hz): 7.47 (m, 1 H, CH_{ar}), 7.09 (m, 3 H, CH_{ar}), 3.95, 3.65 (m, m, 2 H cada, O-CH₂), 2.42 (s, 3 H, C_{qar}-CH₃), 1.61 (s, 3 H, Ar-C_q-CH₃). ^{13}C -RMN (δ , ppm): 139.5, 134.6 (C_{qar}), 130.9, 126.9, 125.0, 124.6 (CH_{ar}), 108.4 (C_q-CH₃), 63.1 (O-CH₂), 25.2 (Ar-C_q-CH₃), 19.8 (C_{qar}-CH₃). A. E. (calculado para C₁₁H₁₄O₂: C, 74.16; H, 7.87C); encontrado: C, 73.97; H, 7.91.

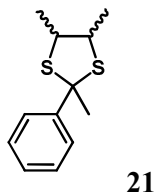
4.3. Procedimiento general para las reacciones de tioacetalización

Las reacciones de tioacetalización se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones que las reacciones de acetalización. A una cantidad catalítica de AuPPh₃Cl (0.05 mmol, 0.025 g)/AgBF₄ (0.05 mmol, 0.010 g), se le añadió una mezcla del alquino correspondiente (1.1 mmol) y del ditiol (1 mmol) en 1 mL de tolueno (en atmósfera de N₂). La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a 100 °C y se monitorizó mediante CG. Una vez completada la reacción, el disolvente fue eliminado a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante PLC en gel de sílice, usando una mezcla 99:1 de hexano:Et₂O como fase móvil.

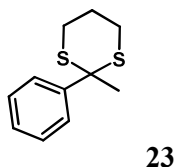
2-Fenil-2-metil-1,3-ditiolano (19)



El fenilacetileno (120.4 μ L, 1.1 mmol) y el 1,2-etanoditiol (83.9 μ L, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito 4.3. para dar el tioacetal **19** (rendimiento aislado 88.3 mg, 45%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z (%), M⁺ 196): 181(100), 121(93), 167(86), 196(62), 103(60), 168(46), 77(34), 136(28), 59(17), 51(12). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.66, 7.19 (d, m, 2:3, ³J_{HH}= 7.2 Hz, 5 CH_{ar}), 3.35, 3.26 (m, m, 2 H cada, S-CH₂CH₂), 2.06 (s, 3 H, C_q-CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 146.4 (C_{qar}), 128.5, 127.5, 127.3 (CH_{ar}), 69.1 (C_q-CH₃), 40.8 (S-CH₂CH₂), 34.4 (C_q-CH₃). Anal. Calcd para C₁₀H₁₂S₂: C, 61.22; H, 6.12; encontrado: C, 61.31; H, 6.32.

4,5-Dimetil-2-fenil-2-metil-1,3-ditiolano (21)

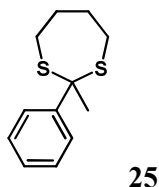
El fenilacetileno (120.4 μL , 1.1 mmol) y el 2,3-butanoditiol (123.5 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3. para dar el tioacetal **21** (rendimiento aislado 114.2 mg, 51%, pureza por CG > 95%, mezcla de diastereoisómeros). GC/MS (m/z (%), M^+ 224): 167(100), 168(94), 121(50), 103(40), 169(18), 77(17), 59(16), 209(15), 136(10). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.67, 7.19 (m, m, 2:3, 5 CH_{ar}), 3.54, 3.41 (m, m, 1 H cada, S- $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}(\text{Me})\text{-S}$), 2.07 (s, 3 H, $\text{C}_q\text{-CH}_3$), 1.31, 1.29 (d, d, 3 H cada, S- $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}(\text{Me})\text{-S}$). ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 146.0 (C_{qar}), 128.4, 127.3, 127.0 (CH_{ar}), 67.0 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 37.0 (S- $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-S}$), 36.1 ($\text{C}_q\text{-CH}_3$), 17.2 (S- $\text{CH}(\text{Me})\text{CH}(\text{Me})\text{-S}$). Anal. Calcd para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{S}_2$: C, 64.28; H, 7.14; encontrado: C, 64.67; H, 7.31.

2-Fenil-2-metil-1,3-ditiano (23)

El fenilacetileno (120.4 μL , 1.1 mmol) y el 1,3-propanoditiol (106.2 μL , 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3. para dar el tioacetal **23** (rendimiento aislado 73.5 mg, 35%, pureza por CG > 95%, mezcla de diastereoisómeros). GC/MS (m/z (%), M^+ 210): 136(100), 121(80), 103(30), 77(22), 59(13), 149(9). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.86, 7.30, 7.18 (d, t, t, 2:2:1, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 5 CH_{ar}), 2.65 (m, 4 H, S- CH_2CH_2), 1.87 (q, 2 H, $^3J_{\text{HH}} =$

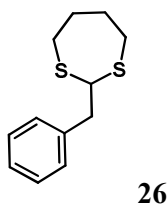
5.0 Hz, S-CH₂CH₂), 1.72 (s, 3 H, C_q-CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 144.2 (C_{qar}), 129.0, 128.2, 127.5 (CH_{ar}), 54.4 (C_q-CH₃), 33.2 (C_q-CH₃), 28.5 (S-CH₂CH₂), 25.1 (S-CH₂CH₂). Anal. Calcd para C₁₁H₁₄S₂: C, 62.86; H, 6.67; encontrado: C, 62.67; H, 6.72.

2-Fenil-2-metil-1,3-ditiepano (25)



El fenilacetileno (120.4 μL, 1.1 mmol) y el 1,4-butanoditiol (122.7 μL, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3. para dar el tioacetal **25** (rendimiento aislado 58.2 mg, 26%, pureza por CG > 95%). GC/MS (m/z (%), M⁺ 224): 136(100), 121(95), 87(50), 103(28), 77(24), 59(23), 224(22), 137(19), 119(14), 88(14). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.72, 7.26, 7.15 (d, t, t, 2:2:1, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 5 CH_{ar}), 2.84, 2.70 (m, m, 2 H cada, S-CH₂CH₂), 1.92 (m, 4 H, S-CH₂CH₂), 1.88 (s, 3 H, C_q-CH₃). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 147.6 (C_{qar}), 130.1, 128.9, 128.6 (CH_{ar}), 50.4 (C_q-CH₃), 35.3 (C_q-CH₃), 31.9 (S-CH₂CH₂), 25.9 (S-CH₂CH₂). Anal. Calcd para C₁₂H₁₆S₂: C, 64.28; H, 7.14; encontrado: C, 64.16; H, 6.97.

2-Bencil-1,3-ditiepano (26)



El fenilacetileno (120.4 μL, 1.1 mmol) y el 1,4-butanoditiol (122.7 μL, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.

para dar el tioacetal **26**. GC/MS (m/z (%), M⁺ 224): 133(100), 91(27), 135(24), 55(14), 87(12), 134(10), 65(7), 77(5), 104(5). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): 7.33 (m, 5 H, CH_{ar}), 4.4 (t, 1 H, S-CH), 3.14 (d, 2 H, C_{qar}-CH₂), 2.85, 2.75 (m, m, 2 H cada, S-CH₂CH₂), 2.00 (m, 4 H, S-CH₂CH₂). ¹³C-RMN (CDCl₃, 75 MHz): 138.9 (C_{qar}), 129.8, 128.8, 128.7, 127.2, 125.9 (CH_{ar}), 54.4 (S-CH), 43.8 (C_{qar}-CH₂), 32.1 (S-CH₂CH₂), 31.5 (S-CH₂CH₂).

4.4. Procedimiento general para la acetalización/tioacetalización de alquinos con dioles y ditioles empleando *p*-TsOH

Estas reacciones catalíticas se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones experimentales descritas en las secciones 4.2 y 4.3, aunque añadiendo la correspondiente cantidad de *p*-TsOH.

Capítulo 5. *“Valorización” del glicerol a través de la formación de acetales cíclicos*

1. Introducción

La obtención de biodiesel a través de reacciones de transesterificación de aceites vegetales y grasas animales con alcoholes, es responsable en la actualidad del importante incremento en la producción de glicerol a nivel mundial.¹

En esta reacción, los triglicéridos, que son el componente principal de los aceites, reaccionan con alcohol (metanol o etanol), de manera que las tres cadenas de ácidos grasos del triglicérido se combinan con estos alcoholes para dar ésteres de alquilo de los ácidos grasos. El glicerol (o glicerina) se produce como producto secundario (Esquema 1).



Esquema 1. Producción de biodiesel por transesterificación con alcoholes de cadena corta.²

1 M. Carmona, A. Lech, A. de Lucas, A. Pérez, J. F. Rodríguez, *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, **2009**, 84, 1130-1135.

El rendimiento de glicerol obtenido en cada uno de estos procesos es variable y depende fundamentalmente del éster graso o triglicérido de partida. Por ejemplo, a partir de los aceites de pescado y jojoba e incluso el aceite de coco, puede llegar a obtenerse desde un 1-5 hasta 12-13 % en peso de glicerol, respectivamente.

Para aprovechar este importante incremento en la producción de glicerol, se hace necesario encontrar procesos que puedan convertir el glicerol en otros productos con mayor valor añadido.³ Es decir, se hace necesario encontrar medios para “valorizar” el glicerol. La “valorización”, según la ley 10/1998 sobre residuos, “es todo aquel procedimiento que permita el aprovechamiento de los recursos contenidos en los residuos sin poner en peligro la salud humana y sin utilizar métodos que puedan causar perjuicios al medio ambiente”. De esta manera, los residuos adquieren un valor al poderse aprovechar como materia prima o para generar energía.

Precisamente por este motivo la química del glicerol ha despertado gran interés en la comunidad científica, algo que se ve reflejado en el número de revisiones bibliográficas llevadas a cabo recientemente sobre este tema.⁴

En relación con esto, es necesario indicar que la mayoría de estos estudios científicos se han centrado en reacciones de eterificación, hidrogenación, oxidación y deshidratación.⁵ Sin embargo, otra aplicación interesante para derivatizar el glicerol (dado que es un poliol), es la reacción de acetalización con formaldehído para obtener lo que se conoce como glicerol formal (GF). El GF es una mezcla de los éteres cíclicos: 5-hidroxi-1,3-dioxano y 4-hidroximetil-1,3-dioxolano (60:40),

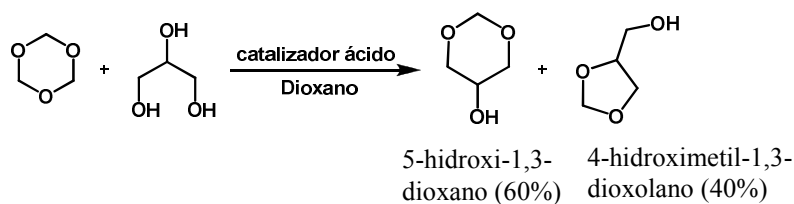
2 Y. Xu, H. Liu, W. Du, Y. Sun, X. Ou, D. Liu, *Biotechnol. Lett.*, **2009**, 31, 1335-1341.

3 (a) J. Barrault, S. Bancquart, Y. Pouilloux, *C. R. Chimie*, **2004**, 7, 593-599 ; (b) J. Barrault, F. Jerome, *Eur. J. Lipid Sci. Technol.*, **2008**, 110, 825-830 ; (c) S. Demirel, M. Lucas, J. Waerna, T. Salmi, D. Murzin, P. Clars, *Top. Catal.*, **2007**, 44, 299-305; (d) N. Dimitratos, J. A. Lopez-Sanchez, G. J. Hutchings, *Top. Catal.*, **2009**, 52, 258-268.

4 (a) C. H. Zhou, J. N. Beltramini, Y. X. Fan, G. Q. Lu, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 527-549; (b) M. Pagliaro, R. Ciriminna, H. Kimura, M. Rossi, C. D. Pina, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 4434-4440.

5 C. X. A. Da Silva, V. L. C. Gonçalves, C. J. A. Mota, *Green Chem.*, **2009**, 11, 38-41.

que se encuentra como un líquido viscoso incoloro, con muy poco olor, soluble en agua, cloroformo y en alcoholes de bajo peso molecular y cetonas (ver Esquema 2).



Glicerol formal

Esquema 2. Síntesis de glicerol formal empleando trioxano como fuente de formaldehído.

El GF tiene baja toxicidad y por ello tiene aplicaciones como disolvente en el ámbito de la medicina, por ejemplo en preparaciones de inyectables (fármacos antiparasitarios de uso en veterinaria, preparaciones de sulfometoxazol, productos basados en tetraciclinas, etc...).⁶ También se emplea como aglutinante, en compuestos hechos de sílice, resinas de poliuretano y en resinas epoxi-SO₂. También se emplea en sistemas de liberación de insecticidas como agente de evaporación lenta, o en la formulación de tintas basadas en agua, como disolvente para pinturas, etc...

En principio, la acetalización directa del glicerol con formaldehído puede estar catalizada por ácidos minerales como el ácido sulfúrico⁷ o como el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH),⁸ dando una composición de dioxano y dioxolano de 40:60. Por otra parte, la transacetalización de dimetoximetano con glicerol en

6 P. Sari, M. Razzak, I. G. Tucker, *Pharm. Dev. Technol.*, **2004**, 9, 97-106.
 7 (a) G. T. Teregulova, *Zh. Prikl. Khim*, **1991**, 64, 7, 1591; (b) K. M. Spassova, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1986**, 51, 7, 1512; (c) T. Burghilea, RO 78145B, 1982; (d) J. Wang, X. Shen, R. Chi, *Faming Zhuanli Shenging Gongkai Shuomingshu* CN 101525329, **2009**, A 20090909.
 8 (a) E. Kopp, J. Smidt, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1966**, 693, 117-127; (b) S. Radi, H. B. Lazrek, *Bull. Kor. Chem. Soc.*, **2002**, 23, 3, 437-440.

presencia de *p*-TsOH y LiBr es especialmente selectiva hacia el derivado acetálico de 6 miembros llevando a una mezcla de dioxano: dioxolano de 94: 6.⁹

En general, la preparación del GF en presencia de catalizadores ácidos de tipo Lewis y Brønsted homogéneos da un amplio abanico de rendimientos, siendo el rendimiento más alto descrito hasta ahora del 84%, con una proporción de dioxano: dioxolano de 72:23 al emplear el ácido de Lewis BuSnCl₃.¹⁰

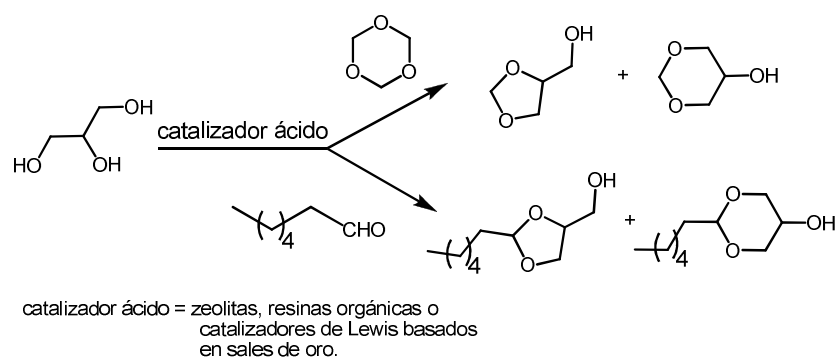
Por otra parte, también se ha descrito el uso de catalizadores ácidos sólidos para la acetalización de diferentes compuestos carbonílicos con glicerol,¹¹ y el mejor rendimiento de GF obtenido hasta ahora alcanza un 77% con el catalizador polimérico Amberlyst-36 después de 6 h de reacción a reflujo de cloroformo.

En relación con este tema, y buscando formas de “valorizar” el glicerol, en este capítulo de la tesis se presenta un estudio comparativo de la acetalización directa del glicerol y de la mezcla glicerol más agua con formaldehído empleando dos tipos de catalizadores ácidos: (1) ácidos Brønsted heterogéneos (zeolitas y resinas orgánicas) y (2) catalizadores de Lewis homogéneos basados en sales de oro, algunos de ellos con posibilidad de ser reutilizados (ver capítulo 3). Además, también se lleva a cabo un estudio sobre la acetalización de *n*-heptanal con glicerol, como método para recuperar este polirol de mezclas acuosas (Esquema 3).

9 J. -L. Gras, R. Nouguier, M. Mchich, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6601-6604.

10 D. Marton, G. Tagliavini, *Main Group Metal Chemistry*, **1990**, 13, 363-374.

11 J. Deutsch, A. Martin, H. Lieske, *J. Catal.*, **2007**, 245, 428-435.



Esquema 3. Reacción de acetalización directa del glicerol con formaldehído y *n*-heptanal empleando diferentes catalizadores ácidos desarrollada en este capítulo.

2. Resultados y Discusión

2.1. Acetalización de formaldehído con glicerol empleando catalizadores sólidos con acidez Brønsted

La acetalización de formaldehído con glicerol se llevó a cabo en ausencia de disolvente, a 100 °C empleando cantidades equimoleculares de ambos productos de partida (en este caso se emplearon tanto trioxano como formalina como fuentes de formaldehído). En un primer ensayo se emplearon la zeolita comercial ácida Beta-1 y la resina Amberlyst-36 como catalizadores. A modo comparativo, la reacción se llevó a cabo también en presencia de ácido *p*-TsOH bajo las mismas condiciones de reacción, obteniendo los resultados que se muestran en la Figura 1.

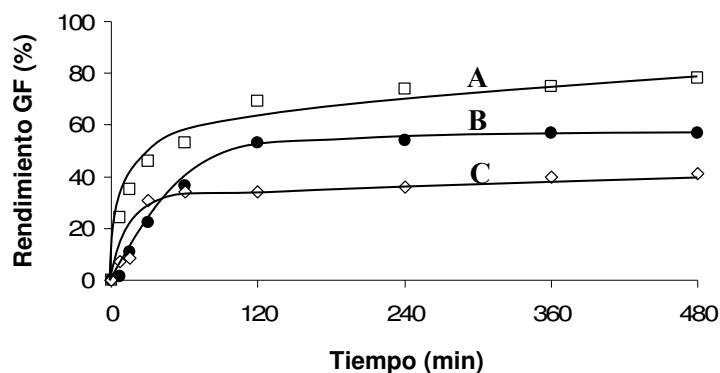


Figura 1. Estudio cinético de la reacción de acetalización para dar GF a partir de trioxano y glicerol empleando como catalizadores: (A) *p*-TsOH, (B) Amberlyst-36, (C) Beta-1. Condiciones de reacción: catalizador sólido (25 mg) ó *p*-TsOH (12 mg), glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg) sin disolvente, 100 °C.

Los resultados cinéticos mostraron que el rendimiento máximo de GF se conseguía con el catalizador homogéneo (*p*-TsOH) en 2 h (78%), no observando un incremento en el rendimiento de GF a tiempos más largos. Este hecho sugiere que después de este periodo de reacción podría haber tenido lugar una desactivación del catalizador posiblemente debido a un proceso de esterificación entre el glicerol y *p*-TsOH. Con los dos catalizadores sólidos, la desactivación fue más rápida, siendo más acusada en el caso de la zeolita Beta. De cualquier manera, en los tres casos, el análisis de los productos mostró la presencia de los dos isómeros del GF (ver Esquema 2).

Con el fin de establecer el esquema de reacción, se midieron los rendimientos de los dos isómeros a diferentes niveles de conversión utilizando *p*-TsOH como catalizador. La elección de este catalizador se realizó para evitar cualquier posible enmascaramiento de la selectividad química primaria debido a constricciones geométricas en los microporos de la zeolita. Los resultados expuestos en la Figura 2 indican que ambos isómeros son productos primarios, pero el isómero dioxolano tiene claramente un carácter primario y además secundario.

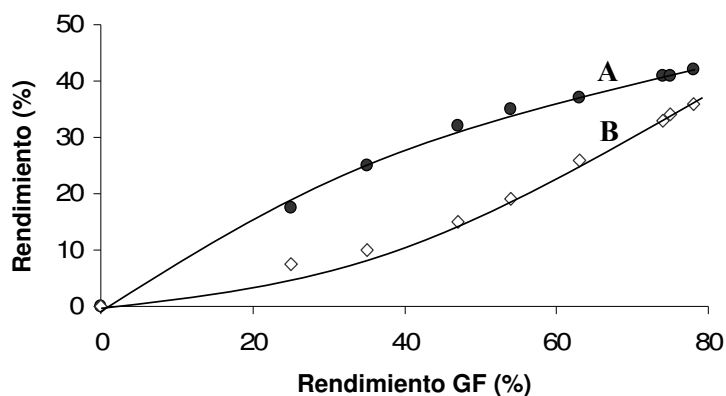
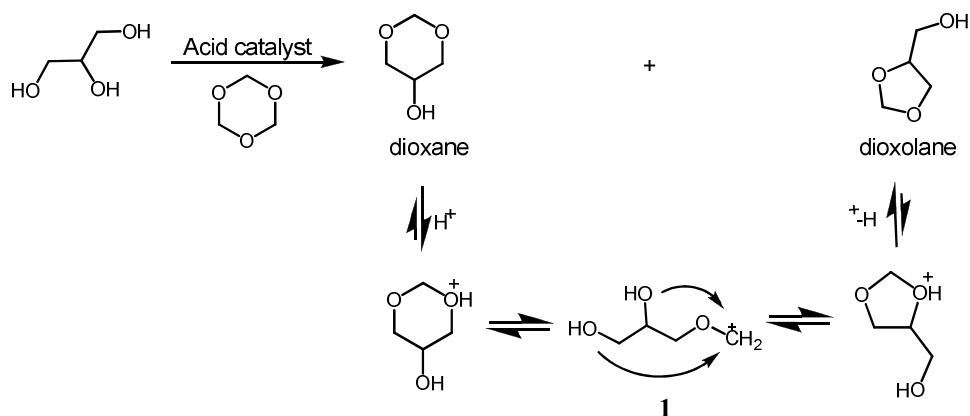


Figura 2. Distribución de dioxano (A) y dioxolano (B) con respecto al rendimiento final utilizando *p*-TsOH como catalizador. Condiciones de reacción: *p*-TsOH (12 mg), glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg), sin disolvente, 100 °C.

Los resultados son indicativos de un comportamiento primario e inestable del isómero dioxano, sugiriendo además que el anillo de seis miembros puede isomerizar para dar el anillo de cinco miembros dioxolano.¹¹ De acuerdo con esto, se propone un esquema de reacción (Esquema 4) que es compatible con los resultados experimentales dados en la Figura 2.



Esquema 4. Mecanismo de reacción posible de acuerdo con los resultados de la Figura 2.

¹¹ J. Deutsch, A. Martin, H. Lieske, *J. Catal.*, **2007**, 245, 428-435.

En el caso de la resina Amberlyst-36 donde los centros ácidos son fácilmente accesibles en la superficie externa del catalizador, los resultados de selectividad obtenidos hacia los dos isómeros fueron similares a los obtenidos con el ácido *p*-TsOH (Figura 3).

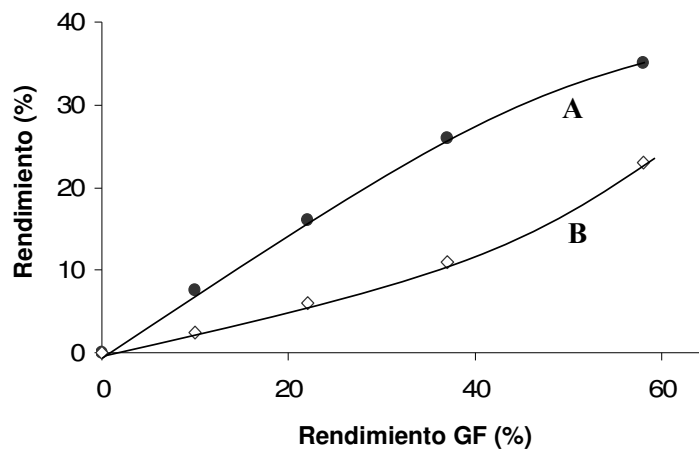


Figura 3. Distribución de dioxano (A) y dioxolano (B) con respecto al rendimiento final utilizando Amberlyst-36 como catalizador. Condiciones de reacción: Amberlyst-36 (25 mg), glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg), sin disolvente, 100 °C.

Sin embargo, con la zeolita Beta, la proporción de dioxolano obtenida fue sensiblemente menor que con *p*-TsOH o Amberlyst-36 (Figura 4).

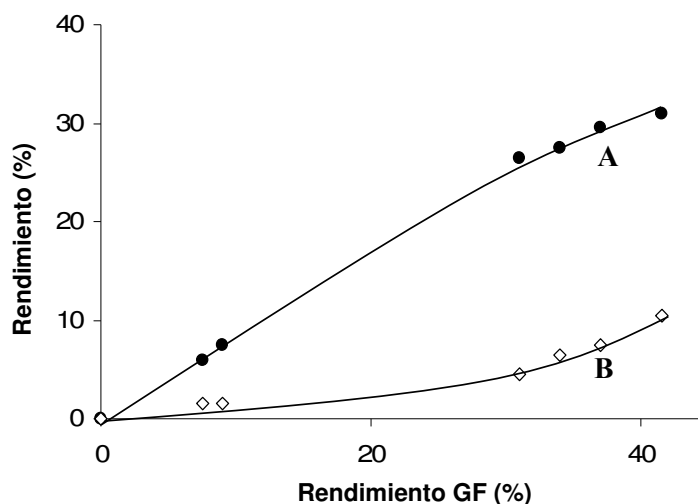


Figura 4. Distribución de dioxano (**A**) y dioxolano (**B**) con respecto al rendimiento final utilizando la zeolita microporosa (Beta-1) como catalizador. Condiciones de reacción: Beta-1 (25 mg), glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg), sin disolvente, 100 °C.

En principio, este hecho puede explicarse si se tiene en cuenta que en el interior de la zeolita la reacción de isomerización puede estar fuertemente limitada. Efectivamente, aunque las dimensiones moleculares de los dos isómeros acetálicos son similares, el intermedio carbocatiónico **1** según el Esquema 4 es $\sim 0.3 \text{ \AA}$ más largo. Teniendo en cuenta las dimensiones de poro de la zeolita Beta,¹² podrían existir restricciones geométricas para la formación de este intermedio en el interior del sólido (ver Esquema 4), y esto explicaría la proporción más elevada de dioxano/dioxolano obtenida con la zeolita Beta con respecto a otros catalizadores.

12 (a) J. B. Higgins, R. B. LaPierre, J. L. Schlenker, A. C. Rohrman, J. D. Wood, G. T. Kerr, W. J. Rohrbaugh, *Zeolites*, **1988**, 8, 446-452; (b) J. M. Newsam, M. M. J. Treacy, W. T. Koetsier, C. B. de Gruyter, *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1988**, 420, 375-405.

2.1.1. Influencia de la polaridad de la zeolita

Tal como se ha comentado previamente, se observó una desactivación más acusada en el caso de los catalizadores sólidos y más específicamente en el caso de la zeolita Beta, con respecto al catalizador homogéneo (ver Figura 1). Este efecto podría deberse a la fuerte adsorción de los productos polares sobre la superficie del catalizador sólido; por tanto el empleo de un disolvente polar que contribuya a desorber estos compuestos de los centros activos de la zeolita podría impedir que la zeolita se desactivara tan rápidamente. Este efecto se observó precisamente al utilizar dioxano como disolvente (Figura 5), y sugiere que la clave para evitar el deterioro del catalizador está en favorecer la desorción de los productos polares desde la superficie del catalizador.

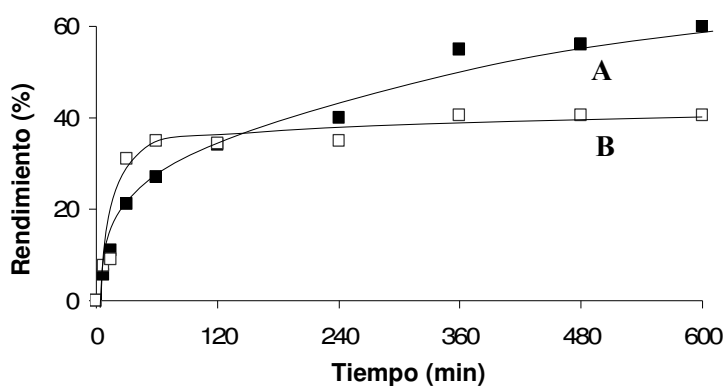


Figura 5. Comparación de las cinéticas de acetalización utilizando zeolita Beta-1 como catalizador con dioxano como disolvente ó sin disolvente. Condiciones de reacción: Beta-1 (25 mg), glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg), 100 °C. (A) dioxano (1 mL), (B) sin disolvente.

Alternativamente, este mismo efecto podría conseguirse modificando la polaridad de la superficie del catalizador. Es decir, la magnitud de la adsorción de los compuestos más polares sobre los centros activos de la zeolita podría disminuir si la superficie de la zeolita fuera menos polar (más hidrofóbica), y probablemente

de esta manera se impediría que la desactivación del catalizador tuviera lugar tan rápidamente.

Esta hipótesis se abordó mediante dos estrategias diferentes: por una parte, la zeolita Beta fue sintetizada en medio fluoruro, ya que se sabe que con este procedimiento sintético el número de defectos estructurales (grupos silanol internos), y consecuentemente la polaridad de la zeolita, decrece;¹³ b) por otra parte, y siguiendo la ruta de síntesis en medio fluoruro, se prepararon diferentes zeolitas con diferentes proporciones Si/Al; ya que cuanto más bajo es el contenido en Al, más bajo es el número de centros ácidos y más baja será la polaridad. Con esto en mente, se esperaba que pudiera existir un valor óptimo entre polaridad y número de centros activos para una cierta estructura zeolítica, maximizando de esta manera la proporción actividad/desactivación.

Así pues, se prepararon cuatro muestras de zeolita Beta con diferentes proporciones Si/Al (Si/Al: 15, 30, 50 y 100 en un medio fluoruro [Beta(F)]). Estas muestras se probaron en la acetalización del glicerol con formaldehído utilizando trioxano como fuente de formaldehído, en ausencia de disolvente, a 100 °C. Los resultados de la Figura 6 muestran un máximo en la actividad para la muestra con una proporción Si/Al = 50, y en general, una menor desactivación para cualquiera de las zeolitas sintetizadas en medio fluoruro con respecto a la zeolita Beta comercial (Figura 6).

13 M. A. Camblor, A. Corma, S. Iborra, S. Miquel, J. Primo, S. Valencia, *J. Catal.*, **1997**, 172, 76-84.

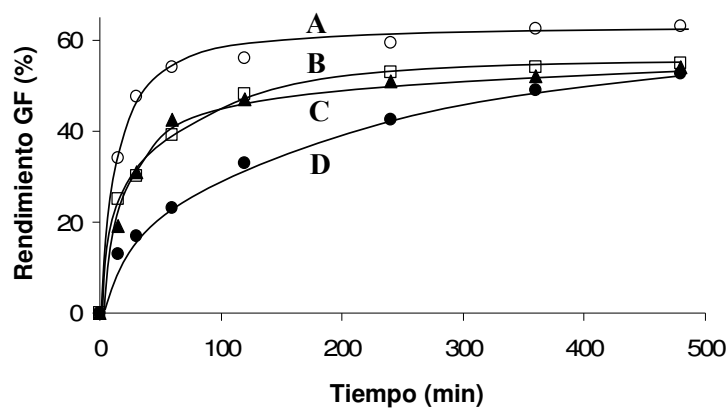


Figura 6. Comparación de la cinética de acetalización utilizando zeolitas Beta(F) con diferentes proporciones Si/Al como catalizadores. Condiciones de reacción: Beta(F)-(cociente Si/Al) (25 mg), glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg), sin disolvente, 100 °C. (A) Beta(F)-50, (B) Beta(F)-100, (C) Beta(F)-30, (D) Beta(F)-15.

Además, la zeolita [Beta(F)] (Si/Al~50), que fue la más activa de las zeolitas [Beta(F)] probadas, se pudo reutilizar apreciándose tan sólo una ligera disminución en la actividad (<10%). Hay que destacar el hecho de que, a pesar de que la concentración de centros ácidos en la muestra con relación Si/Al = 50 es menor que para las muestras con una relación Si/Al de 15 y 30 (ver Tabla 1), la primera mostró una actividad mayor que aquellas con mayor contenido en aluminio. En otras palabras, un mayor número de centros ácidos en las zeolitas no garantiza necesariamente una mayor actividad catalítica, y deben considerarse la fuerza ácida de estos centros, así como los efectos de adsorción.

Tabla 1. Características físico-químicas de las zeolitas sintetizadas empleadas como catalizadores ácidos.

Zeolita	Si/Al	Acidez Brønsted ^[a]		Area (m ² g ⁻¹)	Tamaño de cristal (μm)
		523K	623K		
Beta-1	13	42	22	666	0.15
Beta(F)-15	15	45	22	518	0.5
Beta(F)-30	30	36	28	503	0.25
Beta(F)-50	50	19	8	452	0.5
Beta(F)-100	100	10	3	460	0.5

(a) Acidez (μmol de piridina adsorbido por g de catalizador) calculado utilizando los coeficientes de extinción.

El efecto de la polaridad de la zeolita en la reactividad se aprecia mejor al utilizar la formalina (35 % en peso en disolución acuosa de formaldehído) como fuente de formaldehído. En estas condiciones se comparó la actividad de la zeolita hidrofóbica Beta(F)-50, Amberlyst-36 y *p*-TsOH. Las Figuras 7 y 8 muestran la diferencia en el comportamiento cinético de los tres catalizadores en función de la fuente de formaldehído. Así pues, las velocidades iniciales para la formación de GF fueron similares con los catalizadores *p*-TsOH y Beta(F)-50 empleando trioxano como fuente de formaldehído; siendo la resina Amberlyst-36 el catalizador menos reactivo (Figura 7).

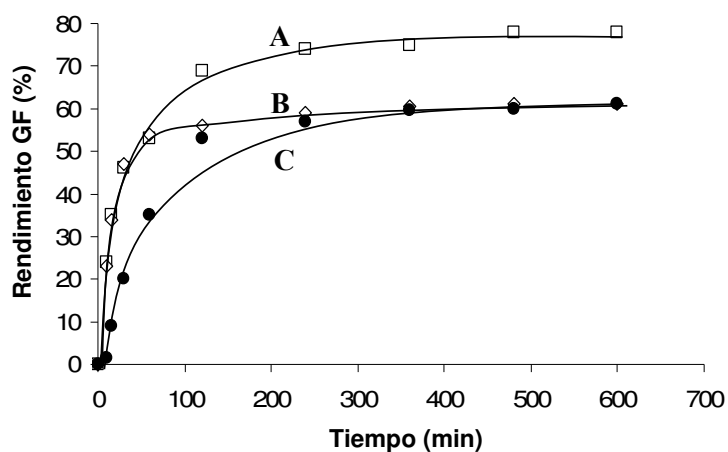


Figura 7. Estudio cinético de la reacción de acetalización utilizando trioxano como fuente de formaldehído. Condiciones de reacción: glicerol (1.225 g), trioxano (400 mg), sin disolvente, 100 °C. (A) *p*-TsOH (12 mg), (B) Beta(F)-50 (25 mg), (C) Amberlyst-36 (25 mg).

Sin embargo, los tres catalizadores mostraron velocidades iniciales similares para la formación de GF con formalina (aunque inferiores a las obtenidas en el caso del trioxano, Figura 8).

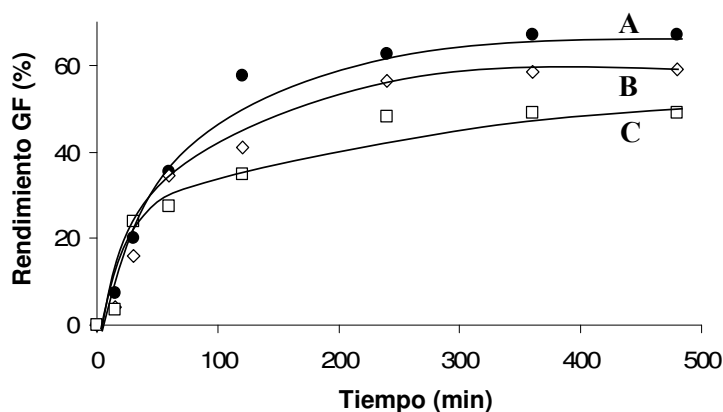


Figura 8. Estudio cinético de la reacción de acetalización utilizando formalina como fuente de formaldehído. Condiciones de reacción: Formalina (1.115 g, 13.6 mmol), glicerol (1.225 g, 13.4 mmol), catalizador sólido (25 mg) ó *p*-TsOH (12 mg), sin disolvente, 100 °C. (A) Beta(F)-50, (B) *p*-TsOH, (C) Amberlyst-36.

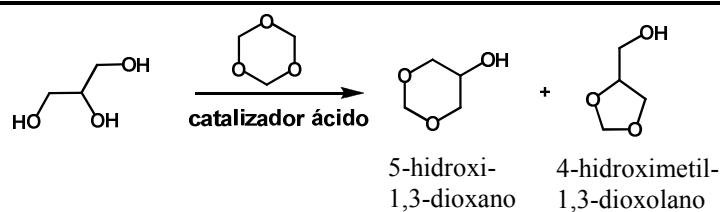
Este comportamiento puede ser explicado teniendo en cuenta que la formalina incluye una cantidad significativa de agua en solución (31 % en peso de agua con respecto a la cantidad total de reactivos y 32 % en peso respecto del glicerol). Este agua puede competir por la adsorción sobre los centros ácidos fuertes, además de desplazar el equilibrio hacia la hidrólisis del acetal.

La característica más interesante de la Figura 8 es que la zeolita Beta hidrofóbica exhibe la velocidad más baja de desactivación. Este comportamiento estaría relacionado con la hidrofobia de la superficie de la zeolita, ya que cuando la concentración de agua aumenta en el medio de reacción, el carácter hidrofóbico del catalizador jugaría un papel positivo al disminuir la adsorción de agua y por tanto disminuir la velocidad de desactivación. Como resultado, con el catalizador Beta(F)-50, se pueden obtener resultados similares hacia la formación del GF trabajando tanto en ausencia como en presencia de agua, al menos, a los niveles de concentración de agua con los que se ha realizado este trabajo.

Sin embargo, los rendimientos de GF obtenidos tanto con Beta(50) como con Amberlyst-36 no eran todavía satisfactorios. Por ello, decidimos estudiar la posibilidad de incrementar el rendimiento del acetal empleando una serie de catalizadores ácidos de Lewis.

2.2. Acetalización de formaldehído con glicerol empleando catalizadores homogéneos con acidez Lewis

En este apartado, se probaron diferentes catalizadores ácidos de Lewis para la formación de GF (Tabla 2). La reacción se llevó a cabo empleando trioxano como fuente de formaldehído y dioxano como disolvente. Como se muestra en la Tabla 2, AuCl₃ fue el catalizador más activo para la reacción de acetalización obteniéndose el GF con un rendimiento del 93% en tan sólo 4 h (Tabla 2, entrada 1).

Tabla 2. Reacción de acetalización de formaldehído con glicerol empleando catalizadores solubles ácidos de Lewis y de Brønsted.^a

Glicerol formal

	Catalizador (mol %)	T ^a (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%) ^b	Distribución ^c (dioxano : dioxolano)
1	AuCl ₃ (5)	80	4	93	63 : 37
2 ^d	AuCl ₃ (5)	80	4	83	63 : 37
3	AuCl ₃ (2)	80	7	92	66 : 34
4 ^e	AuCl ₃ (2)	80	1.5	93	72 : 28
5 ^e	AuCl ₃ (2)	60	3	60	74 : 26
6 ^e	AuCl ₃ (2)	100	0.5	80	75 : 25
7	NaAuCl ₄ (5)	100	16	94	64 : 36
8	<i>p</i> -TsOH (5)	80	24	94	64 : 36
9	AuCl (5)	80	4	52	75 : 25
10 ^e	AuPPh ₃ Cl (2)	100	24	-	-
11	AgBF ₄ (5)	100	24	40	83 : 17
12	ZnCl ₂ (5)	100	24	-	-
13	LaOTf (5)	80	24	-	-
14	AlCl ₃ (5)	80	21	9	75 : 25
15 ^f	AlCl ₃ /HCl (5)	80	24	39	61 : 39

(a) condiciones de reacción: glicerol (1 mmol), trioxano (1 mmol), catalizador, dioxano (2 mL); (b) rendimiento: mmoles producto/ mmoles glicerol iniciales X 100; (c) distribución de productos: rendimiento del producto/ rendimiento total de los productos X 100. (d) la reacción se llevó a cabo sin disolvente; (e) las mismas condiciones que en (a) pero usando 3 equivalentes de formaldehído; (f) se añadió HCl (5 mol%) para formar *in situ* AlHCl₄.

Cuando la reacción se llevó a cabo sin disolvente, el rendimiento disminuyó hasta un 83% (Tabla 2, entrada 2). A su vez, una disminución de la cantidad de catalizador (AuCl_3) desde 5 a 2 mol% llevó a la obtención de los mismos valores de rendimiento, aunque se necesitaron tiempos de reacción más largos (Tabla 2, entrada 3). Esta disminución en la proporción de AuCl_3 no influyó en la distribución de productos, formándose, en ambos casos, una mezcla de dioxano:dioxolano ~ 65:35 (Figura 9).

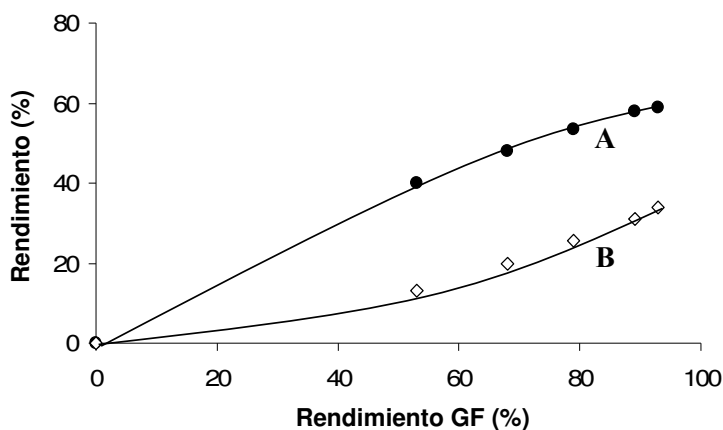


Figura 9. Diagrama de rendimientos de los productos dioxano (A) y dioxolano (B) empleando AuCl_3 como catalizador (ver entrada 3 en la Tabla 1 para las condiciones).

Un incremento en la proporción molar glicerol: formaldehído de 1:1 a 1:3, condujo a tiempos de reacción más cortos sin que se viera afectado el rendimiento final (Tabla 2, entrada 4), y siendo 80 °C la temperatura óptima para esta reacción (ver Tabla 2, entradas 4-6).

Por otra parte, el catalizador de oro (III) NaAuCl_4 resultó ser menos activo que AuCl_3 , necesitando temperaturas más elevadas y tiempos de reacción más largos para obtener el GF con rendimientos similares (comparar entradas 1 y 7 en Tabla 2). No obstante, es necesario remarcar que los rendimientos obtenidos empleando catalizadores de oro fueron en todos los casos más altos (~93%) que al emplear zeolitas (~63%) y Amberlyst-36 (~61%).

Para comparar la reactividad de los ácidos de Lewis basados en oro con los ácidos de Brønsted solubles, la reacción de acetalización se llevó a cabo empleando *p*-TsOH como catalizador bajo condiciones similares a las empleadas con AuCl₃. En este caso, fueron necesarios tiempos de reacción más largos para obtener un rendimiento del 94% (comparar Tabla 2, entradas 1 y 8).

Por otra parte, los resultados cinéticos mostrados en la Figura 10 indican que la velocidad inicial para la reacción con la sal de Au (III) AuCl₃ es mayor que con NaAuCl₄ e incluso mayor que con *p*-TsOH (ver también Tabla 2, entradas 1, 6 y 7).

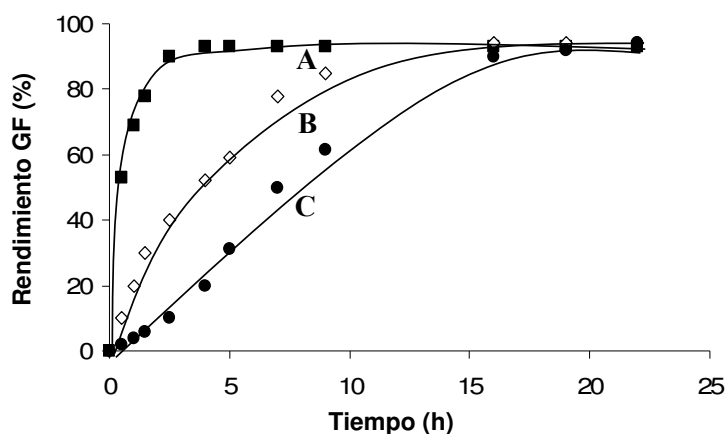


Figura 10. Resultados cinéticos para la formación del GF empleando diferentes ácidos como catalizadores: (A) AuCl₃, (B) *p*-TsOH, (C) NaAuCl₄.

Igualmente, los compuestos de oro (I) fueron catalizadores menos efectivos que las sales de oro (III) en esta misma reacción (Tabla 2, entradas 9-10).

Siguiendo con este estudio comparativo, se investigaron las propiedades catalíticas de otros ácidos de Lewis derivados de sales de Ag, Zn y Al. En todos los casos, las conversiones fueron significativamente menores que las observadas con los catalizadores de oro (comparar Tabla 2, entradas 1 y 7 con entradas 11-15) llegando incluso a no observarse reacción alguna en determinados casos (Tabla 2, entradas 12-13). Asimismo, se realizó una prueba utilizando la combinación de

ácidos de Lewis y de Brønsted, p.e., HCl + AlCl₃ (Tabla 2, entrada 15). En este caso, el rendimiento hacia el GF fue prácticamente el mismo que con AlCl₃.

Por otra parte, aunque algunos datos bibliográficos muestran que el dioxolano es el producto mayoritario cuando se emplean ácidos de Lewis como catalizadores,⁹ otras publicaciones muestran claramente un mayor rendimiento del acetal cíclico dioxano, al igual que los resultados expuestos en este trabajo.^{10,11}

En relación con esto hay que tener en cuenta que *a priori* la formación del aducto dioxano suele estar favorecida frente al dioxolano, debido a la mayor disponibilidad para reaccionar de los grupos hidroxilo primarios del alcohol en comparación con los grupos hidroxilo secundarios.

2.3. Valorización de glicerol en mezclas glicerol/agua

2.3.1. Acetalización de formaldehído con glicerol

Dado que el glicerol suele obtenerse a partir de diferentes procesos industriales mezclado con agua (25 % en peso de agua)¹⁴, se intentó llevar a cabo la valorización del glicerol a partir de diferentes soluciones acuosas, formando o bien GF o bien formando otros acetales insolubles (por ejemplo a partir del *n*-heptanal).

En este último caso, se pensó que estos acetales podrían a continuación separarse, hidrolizarse, y reciclarse para obtener de nuevo glicerol, pero esta vez libre de agua; con lo cual, podría ser un método útil para extraer glicerol de soluciones acuosas (ver sección 2.3.2).¹⁵

9 J. -L. Gras, R. Nougier, M. Mchich, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6601-6604.

10 D. Marton, G. Tagliavini, *Main Group Metal Chemistry*, **1990**, 13, 363-374.

11 J. Deutsch, A. Martin, H. Lieske, *J. Catal.*, **2007**, 245, 428-435.

14 M. Pagliaro, M. Rossi, *The Future of Glycerol. New Uses of a Versatile Raw Material*, RSC, Cambridge, UK, **2008**.

15 J-L. Dubois, S. Iborra, A. Veltly, A. Corma, *PCT. Int. Appl. WO 2008043947 A1 20080417*, **2008**.

Por este motivo, se estudió la acetalización del glicerol con el formaldehído en medio acuoso y en presencia de dioxano como disolvente. Para ello, se emplearon mezclas de glicerol /agua (25-40 % en peso de agua con respecto al glicerol).

Tal como se deduce a partir de la Tabla 3, los catalizadores de oro (III) fueron igualmente eficientes en presencia o ausencia de agua (comparar Tabla 3, entradas 1-3 y Tabla 2, entradas 1 y 7). Además, tal como se había observado con anterioridad, los ácidos de Brønsted llevaron a rendimientos ligeramente inferiores de los correspondientes acetales (Tabla 3, entradas 1-5).

Tabla 3. Reacción de acetalización con glicerol en presencia de agua empleando sales de oro o/y HCl como catalizadores.^a

derivado del dioxano derivado del dioxolano

	catalizador	catalizador	H ₂ O	pH	T	Tiempo	R ^b	Distribución de los productos ^c
		(mol %)	(% peso)		(°C)	(h)	(%)	dioxano:dioxolano
1	AuCl ₃	5	25	-0.7	80	14	93	62 : 38
2	AuCl ₃	5	40	-0.7	80	17	83	64 : 36
3	NaAuCl ₄	5	25	0	100	20	94	69 : 31
4	HCl	6.7	25	-0.7	80	28	78	60 : 40
5	HCl	2	25	0	100	28	70	60 : 40
6	NaAuCl ₄ /	5%/						
	HCl	2%	25	-0.2	100	3	92	60 : 40
7	HCl	15	-		80	8	84	60 : 40

(a) condiciones de reacción: glicerol (1 mmol), agua, trioxano (1 mmol), catalizador, dioxano (2 mL); (b) rendimiento calculado en base al glicerol y expresado como (mmoles producto/ mmoles glicerol iniciales) X 100; (c) distribución de productos: rendimiento del producto_{*i*}/ rendimiento total de los productos X 100.

No obstante, experimentos cinéticos mostraron que la combinación de catalizadores de oro (Lewis) y HCl (Brønsted) aceleraba drásticamente la reacción de acetalización (Figura 11).

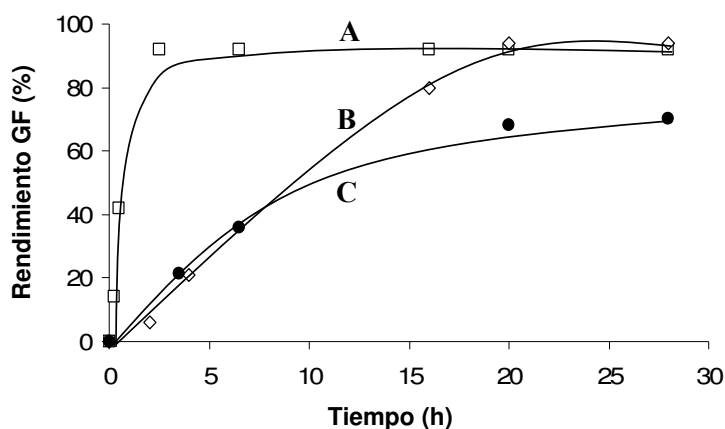


Figura 11. Resultados cinéticos para la formación de GF en presencia de agua (25 % en peso respecto al glicerol) y empleando: (A) NaAuCl₄ / HCl; (B) NaAuCl₄ y (C) HCl como catalizadores.

En principio, la presencia de agua podría dar lugar a la hidrólisis de la sal de Au(III) AuCl₃, disminuyendo el pH del medio de reacción. Para confirmar que esta acidez de Brønsted, generada por hidrólisis del AuCl₃, no era la responsable de la actividad catalítica observada, se realizó un experimento control empleando las mismas concentraciones de reactivos, aunque AuCl₃ se sustituyó por la cantidad de HCl requerida para obtener el pH más bajo alcanzado durante la reacción con AuCl₃. Los resultados de la Tabla 3 mostraron que el rendimiento hacia la obtención del acetal fue menor con HCl que con AuCl₃ (Tabla 3, entradas 1 y 7).

Para poder hacer una comparativa fácil y rápida se han recopilado en la Tabla 4 todos los resultados obtenidos en este capítulo y los descritos previamente en la bibliografía para la reacción de acetalización de formaldehído con glicerol empleando diferentes catalizadores ácidos de Brønsted y de Lewis, pudiéndose

observar el papel beneficioso del oro en esta reacción en comparación con el resto de catalizadores.

Tabla 4. Datos comparativos para la reacción de acetalización de formaldehído con glicerol empleando diferentes catalizadores ácidos de Brønsted y de Lewis.

Catalizador	Cantidad de catalizador (%) ^a	Disolvente	T (°C)	Tiempo (h)	R (%)	
Datos bibliográficos						
1 ^{8b}	<i>p</i> -TsOH	- ^b	- ^b	- ^b	90	
2 ¹¹	Amberlyst-36	- ^b	cloroformo	reflujo	6	77
3 ¹⁰	BuSnCl ₃	- ^b	Sin disolvente	22	1	84
4 ¹⁶	H ₂ SO ₄	- ^b	agua	90	5	90
Resultados de este trabajo						
1	<i>p</i> -TsOH	1 wt %	Sin disolvente	100	2	78
8	<i>p</i> -TsOH	5 mol %	Dioxano	80	24	94
5	Amberlyst-36	3 wt %	Sin disolvente	100	6	57
6	Beta-1	3 wt %	Sin disolvente	100	6	40
7	Beta(F)-50	3 wt %	Sin disolvente	100	6	63
9	AuCl ₃	5 mol %	Dioxano	80	4	93
10	NaAuCl ₄	5 mol %	Dioxano	100	16	94
11	AuCl	5 mol %	Dioxano	80	4	52
12	AuClPPh ₃ , ZnCl ₂ , LaOTf	2 mol % 5 mol % 5 mol %	Dioxano	100 100 80	0	0
13	AgBF ₄	5 mol %	Dioxano	100	24	40
14	AlCl ₃	5 mol %	Dioxano	80	21	9

(a) % con respecto a la fuente de formaldehído; (b) Dato no proporcionado en Scifinder;

[8b] S. Radi, H. B. Lazrek, *Bull. Kor. Chem. Soc.*, **2002**, 23, 3, 437-440.

[11] J. Deutsch, A. Martin, H. Lieske, *J. Catal.*, **2007**, 245, 428-435.

[10] D. Marton, G. Tagliavini, *Main Group Metal Chemistry*, **1990**, 13, 363-374.

[16] J. Wang, X. Shen, R. Chi, *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu*, CN 101525329.

2.3.2. Acetalización de *n*-heptanal con glicerol

Tal como se ha mencionado previamente, la obtención de acetales hidrofóbicos derivados del glicerol es una reacción interesante a la hora de recuperar este poliol de mezclas acuosas.¹⁶ Por ello, se estudió la reacción de acetalización del glicerol con *n*-heptanal (un producto de la biomasa)¹⁵ en dioxano en presencia y ausencia de agua (Tabla 5).

Como se puede ver en la Tabla 5, el empleo de AuCl₃ a temperatura ambiente en presencia de dioxano como disolvente llevó a la formación de heptanal gliceril acetal (HGA) con un rendimiento del 93 %. La distribución de productos del HGA obtenida fue 34:66 (dioxano:dioxolano, Tabla 5, entrada 1). A continuación se llevó a cabo esta misma reacción con dos proporciones diferentes de agua (25 y 40 % en peso respecto del glicerol), necesitando en ambos casos un aumento de temperatura para alcanzar conversiones similares a las obtenidas en ausencia de agua (Tabla 5, entradas 2-3).

16 J. -L. Dubois, S. Iborra, A. Corma, A. Velty, EP2094820 A2, **2009**.

15 J-L. Dubois, S. Iborra, A. Velty, A. Corma, *PCT. Int. Appl. WO 2008043947 A1 20080417*, **2008**.

Tabla 5. Acetalización del glicerol con *n*-heptanal en presencia de agua y empleando diferentes catalizadores ácidos.^a

$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CHO} + \text{HO-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-OH} \xrightarrow[\text{dioxano}]{5 \text{ mol \% catalizador ácido}} \text{2-hexil-5-hidroxi-1,3-dioxano} + \text{2-hexil-4-hidroxi metil-1,3-dioxolano}$

Heptanal gliceril acetal (HGA)						
Catalizador	Cantidad de H ₂ O (% en peso)	T ^a (°C)	Tiempo (h)	R ^b (%)	Distribución de los productos ^c (dioxano:dioxolano)	
1	AuCl ₃	-	25	0.5	93	34 : 66
2	AuCl ₃	25	80	0.5	85	46 : 54
3	AuCl ₃	40	80	0.5	80	42 : 58
4	NaAuCl ₄	-	80	0.17	86	45 : 55
5	NaAuCl ₄	25	80	0.5	86	43 : 58
6	LaOTf	-	80	3	85	33 : 67
7	LaOTf	25	80	2	73	24 : 76
8	HCl (15 mol %)	25	80	0.25	75	40 : 60
9	HCl (25 mol %)	25	80	0.5	75	57 : 43

(a) condiciones de reacción: glicerol (1 mmol), agua, *n*-heptanal (1 mmol), catalizador, dioxano (2 mL); (b) rendimiento: mmoles producto/ mmoles glicerol iniciales X 100; (c) distribución de productos (%): rendimiento del producto/ rendimiento total de los productos X 100.

Con NaAuCl₄ como catalizador, se necesitaron temperaturas más elevadas para obtener rendimientos óptimos del acetal, independientemente de la presencia o ausencia de agua (Tabla 5, entradas 4-5). De forma similar, el empleo del triflato LaOTf requirió también del empleo de elevadas temperaturas así como tiempos de reacción más largos en comparación con AuCl₃ (Tabla 5, entradas 1-7).

Por otra parte, el uso exclusivo de un ácido de Brønsted como catalizador dio rendimientos del producto acetálico comparativamente menores, algo que no

mejoró incluso aumentando la cantidad de catalizador hasta un 25 mol % (Tabla 5, entradas 8-9).

2.4. Acetalización de formaldehído con glicerol catalizada por AuPPh₃NTf₂: Estudio de reusabilidad

Hasta ahora hemos podido comprobar que los catalizadores de oro dan buenos resultados para la formación de acetales de glicerol con ambos aldehídos, formaldehído y *n*-heptanal. Sin embargo, dado que el precio del oro podría limitar su uso, se estudió la posibilidad de emplear catalizadores de oro reutilizables.

En primer lugar, se probaron catalizadores de oro soportados en TiO₂,¹⁷ CeO₂¹⁸ y Fe₂O₃,¹⁷ pero desafortunadamente, ninguno de ellos fue activo como catalizador al hacerlos reaccionar con trioxano y glicerol. Alternativamente, empleamos un complejo de oro (I), AuPPh₃NTf₂, el cual posee la ventaja de ser soluble en la mezcla de reacción y poder ser precipitado al añadir *n*-hexano una vez finalizada la reacción, permitiendo en este sentido su recuperación y reciclado (ver capítulo 3).¹⁹ Así pues, al hacer reaccionar este complejo de oro (I) AuPPh₃NTf₂ con *n*-heptanal y glicerina, se obtuvo un rendimiento hacia el acetal de ~90% (con una distribución de dioxano: dioxolano de 44:56, Figura 12).

17 Los catalizadores de Au-TiO₂ y Au-Fe₂O₃ se obtuvieron de la fuente comercial World Gold Council y se emplearon sin ninguna purificación previa.

18 (a) C. Aprile, A. Corma, M. E. Domine, H. Garcia, C. Mitchell, *J. Catal.*, **2009**, 264, 44-53; (b) A. Griirane, A. Corma, H. Garcia, *Science*, **2008**, 322, 1661-1664; (c) A. Griirane, A. Corma, H. Garcia, *J. Catal.*, **2009**, 268, 350-355; (d) O. Casanova, S. Iborra, A. Corma, *J. Catal.*, **2009**, 265, 109-116.

19 A. Leyva, A. Corma, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2876-2886.

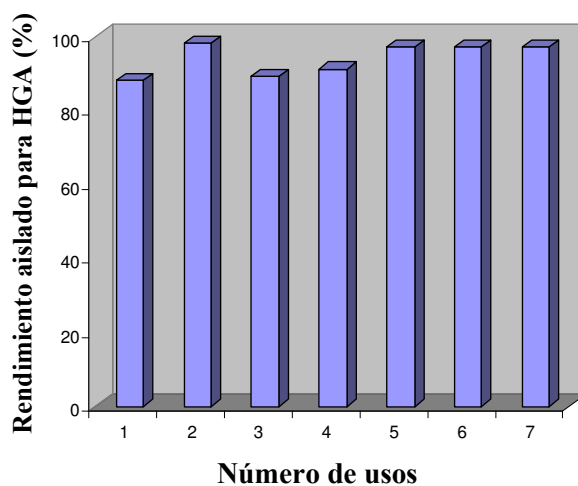
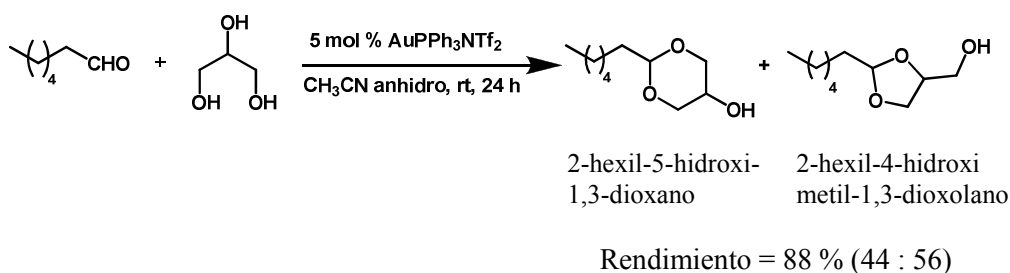


Figura 12. Estudio de reutilización de $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ como catalizador en la reacción de acetalización del glicerol con *n*-heptanal.

El complejo de oro (I) $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ se pudo reutilizar hasta siete veces en la reacción de acetalización del glicerol con *n*-heptanal sin pérdida de su actividad catalítica (Figura 12). El análisis de ICP-Au de los productos extraídos mostró que la cantidad de oro lixiviado al final de los siete usos era inferior a un 0.6% de la cantidad original.

La estabilidad del complejo de oro (I) $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ se siguió a lo largo de los reusos por espectroscopía de ^{31}P -RMN, detectándose la aparición de una nueva señal a 45 ppm inmediatamente después del primer uso, correspondiente al

complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$ (Figura 13).²⁰ Este complejo se sintetizó para comprobar su posible actividad como catalizador, no mostrando ninguna actividad catalítica, e indicando así que toda la actividad provenía del remanente del complejo original $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$.

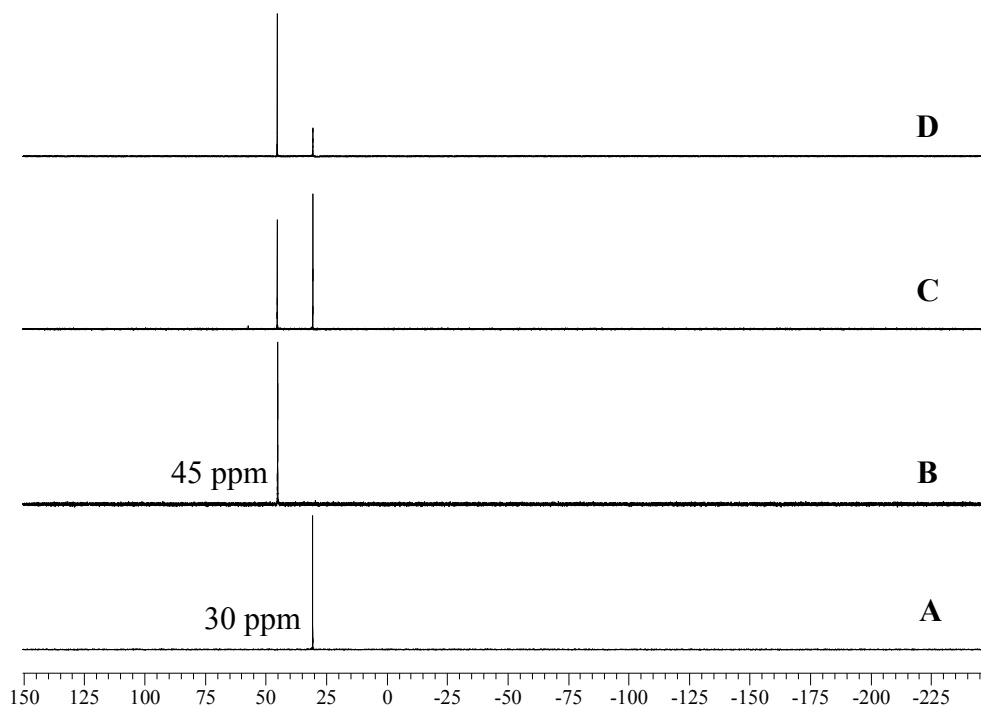


Figura 13. Espectros de ^{31}P -RMN de: (A) $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$; (B) $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$; (C) $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ después del primer uso; (D) $\text{AuPPh}_3\text{NTf}_2$ después del séptimo uso.

²⁰ (a) M. Bardají, P. Uznanski, C. Amiens, B. Chaudret, A. Laguna, *Chem. Commun.*, **2002**, 598-599; (b) ver preparación y uso de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$ en el apartado de procedimiento experimental.

3. Conclusiones

Se ha realizado la valorización del glicerol puro y del glicerol en agua a través de una reacción de acetalización con aldehídos para formar acetales de alto valor añadido. Para ello se emplearon varios ácidos de Brønsted sólidos como zeolitas (Beta) y resinas (Amberlyst) y su comportamiento como catalizadores se comparó con el de otros ácidos solubles como el ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH). Se observó que en ausencia de agua, tanto *p*-TsOH como las resinas fueron mucho más activas que la zeolita Beta. Sin embargo, en presencia de agua (por encima del 31% en peso de agua), la zeolita Beta hidrofóbica daba mejores resultados que *p*-TsOH o Amberlyst. No obstante el mejor resultado obtenido con todos estos catalizadores mencionados aquí no excedía del 80%. Afortunadamente, otros ácidos de Lewis blandos como AuCl₃ permitieron llegar a un rendimiento del acetal del 94% bajo condiciones muy suaves de reacción.

Por último, se pudo obtener un catalizador de oro recuperable preparando un complejo de oro (I) que podía ser separado del medio y reutilizado hasta siete veces con un rendimiento del acetal > 90%.

4. Parte Experimental

4.1. Métodos generales

Todas las reacciones se realizaron bajo atmósfera de N₂ en disolventes anhidros. Los matraces y reactores se secaron en un horno a 100 °C antes de ser usados. Los reactivos y los disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron sin purificación previa mientras no se indique lo contrario. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por CG-MS, ¹H- y ¹³C-RMN. En caso de tratarse de un compuesto conocido, se utilizaron los datos de caracterización de la bibliografía para llevar a cabo la asignación estructural del compuesto.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento Varian 3900 equipado con un inyector split-splitless, detector de ionización de llama y una columna capilar de sílice de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm (SUPELCO Equidad 5). Los análisis por CG/MS se realizaron en un espectrómetro Agilent 5973N equipado con la misma columna y en las mismas condiciones que el CG.

Los espectros de RMN se registraron a 25 °C en un instrumento Bruker Avance 300 MHz usando CDCl_3 como disolvente y conteniendo TMS como patrón interno.

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Nicolet FTIR 710, empleando láminas autoconsistentes de 10 mg cm^{-2} .

El contenido en Au se determinó disolviendo el producto en 3- 10 mL de agua regia, diluyendo con agua bidestilada hasta 30-50 mL y midiendo la disolución en un espectrómetro de emisión con fuente de plasma de inducción (ICP) Varian 715-ES.

4.2. Catalizadores

La zeolita Beta-1 en la forma ácida fue suministrada por PQ corporation. Las muestras de zeolita Beta (Beta(F)-15, Beta(F)-30, Beta(F)-50, Beta(F)-100) se sintetizaron en el laboratorio siguiendo los procedimientos ya descritos en la bibliografía.²¹ Las medidas de acidez se tomaron por adsorción-desorción de piridina por espectroscopia de infrarrojo. Las muestras calcinadas fueron desgasificadas durante toda la noche a 400 °C con un vacío dinámico de 10^{-3} Pa. Más tarde, se incorporó la piridina en la celda a temperatura ambiente, y una vez saturada, las muestras se desgasificaron a 250 °C durante una hora a vacío, se

21 (a) L. X. Dai, R. Hayasaka, Y. Iwaki, K. A. Koyano, T. Tatsumi, *Chem. Commun.*, **1996**, 1071-1072; (b) M. A. Camblor, A. Corma, H. Garcia, V. Semmer-Herlédan, S. Valencia, *J. Catal.*, **1998**, 177, 267-272; (c) P. Botella, A. Corma, S. Iborra, R. Montón, I. Rodríguez, V. Costac, *J. Catal.*, **2007**, 250, 161-170.

enfriaron hasta alcanzar temperatura ambiente, y entonces se procedió al registro de los espectros de IR.

El complejo AuPPh₃NTf₂ se obtuvo de la fuente comercial Aldrich co. Como un aducto dímero-tolueno.²² Los siguientes complejos, sales y ácidos se obtuvieron de fuentes comerciales y se utilizaron tal y como se recibieron: AuCl₃, NaAuCl₄, AuCl, AuPPh₃Cl, *p*-TsOH, AgBF₄, ZnCl₂, LaOTf, AlCl₃. Los catalizadores heterogéneos Au-TiO₂ y Au-Fe₂O₃ se obtuvieron de la fuente comercial World Gold Council Company. Au-CeO₂ se preparó siguiendo el procedimiento indicado en la bibliografía.²³

4.3. Procedimiento general para la acetalización de formaldehído con glicerol en presencia de catalizadores sólidos con acidez Brønsted

La activación de los catalizadores sólidos se llevó a cabo *in situ* en un matraz cónico de vidrio cerrado calentando el sólido a vacío (1 Torr) a 250 °C (a 100 °C en el caso de Amberlyst-36) durante 2 h. Después de este tiempo, el sistema se llevó a temperatura ambiente y entonces se añadieron a presión atmosférica glicerol (625 mg, 6.6 mmol) y la fuente de formaldehído (200 mg, 6.6 mmol). El sistema se cerró y se calentó hasta la temperatura deseada en un baño de aceite de silicona equipado con un sistema de control de temperatura automatizado.

Una vez finalizada la reacción, el sistema se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a vacío, y el catalizador se lavó con metanol. Para llevar a cabo las cinéticas, se llevaron a cabo reacciones individuales para cada tiempo, filtrando la mezcla de reacción después de haberla enfriado a 0 °C y el catalizador se lavó con metanol. Se añadió nitrobenzeno como patrón externo, y se analizó por CG. Para la reutilización, el catalizador se reactivó por calcinación, siguiendo el procedimiento

22 N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7(19), 4133-4136.

23 S. Carrettin, P. Concepción, A. Corma, J. M. López Nieto, V. F. Puentes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2538-2540.

descrito previamente. En todos los experimentos, el material recuperado fue superior a 95% en peso con respecto al material inicial.

4.4. Procedimiento general para la acetalización con catalizadores ácidos de Lewis

El ácido de Lewis correspondiente (2-5 mol %) se introdujo en un reactor de vidrio (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con una microjeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. A continuación, se añadieron secuencialmente el glicerol (1 mmol) y el aldehído (1 mmol) correspondientes y finalmente el dioxano anhidro (1 mL). La mezcla se agitó magnéticamente a 80 – 100 °C. Periódicamente se cogieron alícuotas de 20 µL para análisis por CG. Como patrón interno se utilizó nitrobenzono y *n*-dodecano para las reacciones con formaldehído, y *n*-heptanal respectivamente. Una vez completada la reacción, el disolvente se evaporó a vacío.

Para la reacción llevada a cabo con el complejo recuperable AuPPh₃NTf₂, se siguió el siguiente procedimiento: el complejo AuPPh₃NTf₂ (78.4 mg, 0.1 mmol) y el glicerol (184 mg, 2 mmol) fueron incorporados en un matraz seco de 10 mL. Se llevaron a cabo ciclos de evacuación de aire-llenado con nitrógeno y después del último ciclo de llenado con nitrógeno se incorporó rápidamente un tapón de goma. El sistema se mantuvo bajo atmósfera de N₂. A continuación, se añadió secuencialmente *n*-heptanal (228 mg, 2 mmol) y CH₃CN anhidro (1.5 mL) y la mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 24 h. Una vez completada la reacción, se añadió *n*-hexano (10 mL) y la mezcla se agitó durante 15 min. Después, la fase del hexano (situada en la parte superior) se separó con una pipeta y se añadió de nuevo *n*-hexano fresco (10 mL), agitando la mezcla otros 15 min. Este proceso se repitió cinco veces más. Por una parte, se eliminó el acetonitrilo a vacío y el catalizador remanente fue secado a vacío durante 1 h. Pasado este tiempo, se añadieron reactivos y disolvente nuevos para empezar una nueva reacción. Por otra parte, se extrajo una alícuota de los extractos combinados

de hexano y se analizó por CG. A continuación, se eliminó el disolvente a vacío para obtener una mezcla del acetal gliceril heptanal (HGA, 344 mg, 1.74 mmol, 91.5 %) con una distribución de productos de 44 : 56 (dioxano : dioxolano).

Síntesis de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$ y test de su actividad catalítica

Síntesis de $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$

Sobre una disolución de $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{NTf}_2$ (50 mg, 0.06 mmol) en acetonitrilo (1 mL) se añadió PPh_3 (16.8 mg, 0.06 mmol). La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 2 h. A continuación, el disolvente se eliminó a vacío, el sólido resultante se disolvió en CDCl_3 y se analizó por ^{31}P -RMN dando una única señal a 45.1 ppm.

Test de actividad catalítica

El complejo $[\text{Au}(\text{PPh}_3)_2]\text{NTf}_2$ (12.7 mg, 0.012 mmol) recién sintetizado se introdujo en un vial seco, y se fue añadiendo secuencialmente *n*-heptanal (28.5 mg, 0.25 mmol), glicerol (23 mg, 0.25 mmol) y acetonitrilo anhidro (0.3 mL). El vial fue rápidamente sellado y la mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 24 horas y se analizó por CG.

A continuación se indican los MS de los productos siguientes:

5-hidroxi-1,3-dioxano: MS *m/z* (%): M^+ 104: 103 (6.4), 75 (9.1), 74 (29.4), 73 (80.7), 72 (11.9), 57 (7.3), 45 (100), 44 (60.5), 43 (64), 31 (56).

4-hidroximetil-1,3-dioxolano: MS *m/z* (%): M^+ 104: 74 (22.9), 57 (2.8), 45 (10.6), 44 (100), 43 (25.7), 31 (10.1).

2-hexil-5-hidroxi-1,3-dioxano: MS *m/z* (%): M^+ 188: 103 (100), 55 (38), 57 (34), 43 (33), 29 (30), 97 (26), 41 (23), 44 (22), 27 (17), 39 (9).

2-hexil-4-hidroximetil-1,3-dioxolano: MS *m/z* (%): M^+ 188: 103 (100), 57 (74), 29 (34), 41 (27), 55 (23), 43 (22), 27 (18), 31 (16), 97 (11).

Capítulo 6. *Síntesis “one-pot” de derivados bencimidazólicos*

1. Introducción

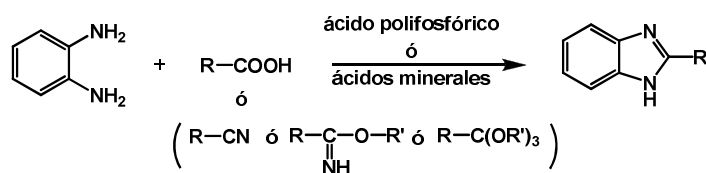
El bencimidazol es un heterociclo muy conocido por presentar actividad farmacológica en numerosas áreas terapéuticas. De hecho, son conocidas sus buenas propiedades antibacterianas¹, antifúngicas² y antivirales³; al igual que sus

-
- 1 C. Hubschwerlen, P. Pflieger, J.-L. Specklin, K. Gubernator, H. Gmünder, P. Angehrn, I. Kompis, *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 1385-1392.
 - 2 I. Yildiz-Oren, I. Yalcin, E. Aki-Sener, N. Ucarturk, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 291-298.
 - 3 (a) T. Roth, M. L. Morningstar, P. L. Boyer, S. H. Hughes, R. W. Buckheit, Jr. C. J. Michejda, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 4199-4207; (b) M. L. Morningstar, T. Roth, D. W. Farnsworth, M. K. Smith, K. Watson, R. W. Buckheit, K. Das, W. Zhang, E. Arnold, J. G. Julias, S. H. Hughes, C. J. Michejda, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 4003-4015; (c) J. A. Grobler, G. Dornadula, M. R. Rice, A. L. Simcoe, D. J. Hazuda, M. D. Miller, *J. Biol. Chem.*, **2007**, 282, 8005-8010; (d) R. L. Lombardy, F. A. Tanious, K. Ramachandran, R. R. Tidwell, W. D. Wilson, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 1452-1462; (e) A. R. Porcari, R. V. Devivar, L. S. Lucera, J. C. Drach, L. B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1252-1262; (f) J. Lee, D. Gauthier, R. A. Rivero, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 201-204.

propiedades como anticancerígeno⁴ y antihistamínico⁵. Por otra parte, algunos derivados del bencimidazol, como el Omeprazol, actúan como inhibidores de la bomba de protones de manera selectiva e irreversible en la región gástrica.⁶

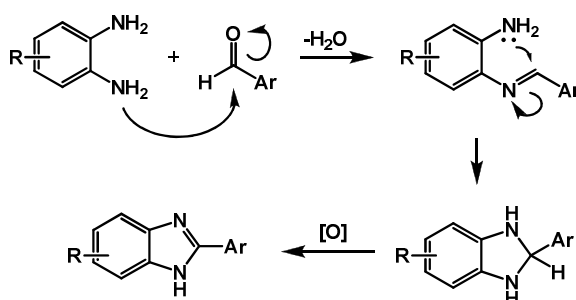
Debido a sus múltiples aplicaciones terapéuticas, se ha incidido mucho en la preparación de este tipo de compuestos en la literatura, desarrollándose principalmente dos rutas de síntesis. Una de estas rutas está basada en el acoplamiento de *o*-fenilendiaminas con ácidos carboxílicos⁷ o sus derivados (nitrilos, imidatos, u ortoésteres)⁸ a través de una deshidratación catalizada por ácidos fuertes (Esquema 1).⁹ Este método, además, de requerir condiciones ácidas fuertes, necesita, en ocasiones de temperaturas elevadas e incluso el empleo de microondas¹⁰.

-
- 4 (a) J. S. Kim, Q. Sun, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 621-630; (b) J. S. Kim, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 992-998.
- 5 L.-H. Du, Y.-G. Wang, *Synthesis*, **2007**, 5, 675-678
- 6 J. P. Mayer, G. S. Lewis, C. McGee, D. Bankaitis-Davis, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 6655-6658.
- 7 M. R. Grimmett, *Comprehensive heterocyclic chemistry*, Vol. 5, A. R. Katritzky, C. W. Rens, Ed. Pergamon, Oxford, **1984**, 457-487.
- 8 (a) A. Czarny, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *J. Heterocycl. Chem.*, **1996**, 33, 1393-1397; (b) R. R. Tidwell, J. D. Geratz, O. Dann, G. Wolz, D. Zeh, H. Loewe, *J. Med. Chem.*, **1978**, 21, 613-623; (c) T. A. Fairley, R. R. Tidwell, I. Donkor, N. A. Naiman, K. A. Ohemeng, R. J. Lombardy, J. A. Bentley, M. Cory, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 1746-1753.
- 9 M. Terashima, M. Ishii, *Synthesis*, **1982**, 1484-1487.
- 10 (a) K. Bourgrin, A. Loupy, M. Soufiaoui, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 8055-8064; (b) A. Ben-Alloum, S. Bakkas, M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4481-4484.



Esquema 1. Esquema de reacción basado en el uso de ácido carboxílico o sus derivados para la síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos.

El otro camino alternativo engloba dos pasos de reacción: a) el primero es una ciclación de una base de Schiff, generada a menudo, *in situ* a través de la condensación de aldehídos y *o*-fenilendiaminas, seguida posteriormente, de una b) oxidación (Esquema 2). Para este segundo paso de reacción se han utilizado varios oxidantes en cantidades estequiométricas tales como el nitrobenceno, 1,4-benzoquinona, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), tetracianoetileno, benzofuroxano, MnO_2 , $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, Oxona, NaHSO_3 , el sistema $\text{I}_2/\text{KI}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{H}_2\text{O}$, etc...^{5,11,12}



Esquema 2. Esquema de reacción basado en una ciclación oxidativa para la síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos.^{5,11}

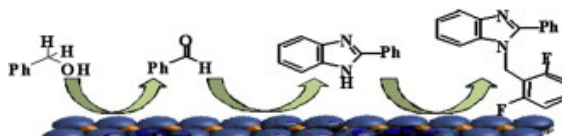
11 P. Gogoi, D. Konwar, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 79-82.

12 S. Lin, L. Yang, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 4315-4319.

Otros métodos alternativos utilizados para la obtención de derivados del bencimidazol han sido una síntesis en fase sólida^{6,13}, una síntesis catalizada por un heteropoliácido sólido soportado sobre sílice¹⁴, una síntesis catalizada por el radical libre 4-metoxi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (4-metoxi-TEMPO)¹⁵ y por último una síntesis de bencimidazoles a través de una reacción multicomponente (RMC).¹⁶ Sin embargo el desarrollo de sistemas económicamente efectivos y respetuosos con el medio ambiente sigue siendo necesario.

En esta parte de la tesis se presenta un proceso “one-pot” para la síntesis de bencimidazoles a partir de diaminas y alcoholes o aldehídos. En este último caso, el aldehído reacciona con la diamina a través de una reacción de condensación; a continuación una ciclación y posterior oxidación del enlace carbono-nitrógeno da lugar al cicloderivado imidazólico. Cuando la estabilidad o el manejo del aldehído suponen un problema, el catalizador permite empezar la reacción a partir de los alcoholes correspondientes. En este caso los alcoholes son oxidados a los correspondientes aldehídos quienes se forman y reaccionan *in situ* con las diaminas para ciclar a continuación al correspondiente bencimidazol.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se estudió además la posibilidad de llegar a través de un proceso “one-pot” de cuatro pasos a la síntesis de un derivado bencimidazólico disustituido, 1(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol; un compuesto con actividad inhibitoria contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1), empleando en este caso un catalizador bifuncional básico-oxidativo (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis “one-pot” de bencimidazoles desarrollada en este capítulo.

13 C. Chen, Y.-J. Chen, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 113-115.

14 R. Fazaeli, H. Aliyan, *Appl. Catal. A.*, **2009**, 353, 74-79.

15 Y.-X. Chen, L.-F. Qian, W. Zhang, B. Han, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 48, 9330-9333.

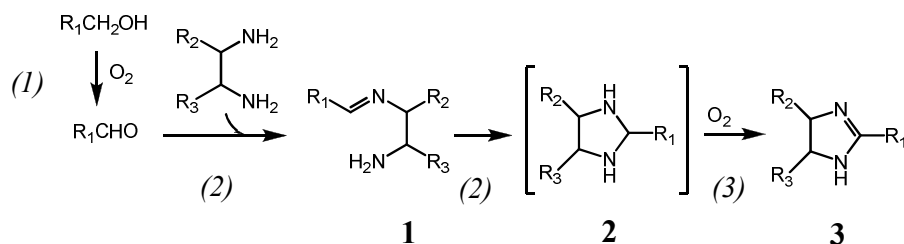
16 D. Coffinier, L. El Kaim, L. Grimaud, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 995-997.

2. Resultados y Discusión

2.1. Desarrollo del proceso “one-pot” y selección del catalizador

Con la finalidad de comprobar si la ruta sintética planteada anteriormente podía ser empleada para obtener bencimidazoles con conversiones y selectividades elevadas, se hicieron reaccionar alcohol bencílico y *o*-fenilendiamina en presencia de catalizadores basados en oro y paladio, ya que éstos ya habían mostrado ser catalizadores activos y selectivos en reacciones de oxidación aeróbica.^{17,18} En este caso, el proceso global requería: (1) una oxidación aeróbica de un alcohol catalizada por un metal para obtener el aldehído correspondiente, (2) reacción de ciclocondensación entre el aldehído y una *o*-fenilendiamina para formar la bencimidazolidina **2** a través del compuesto intermedio **1**, y por último (3) una oxidación aeróbica catalítica del enlace C-N de **2** para dar el derivado bencimidazólico-2-sustituido **3**, tal y como se muestra en el Esquema 4.

-
- 17 (a) A. Abad, P. Concepción, A. Corma, H. García, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 117, 4066-4069; (b) K. Mori, K. Yamaguchi, T. Hara, T. Mizugaki, K. Evitan, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11572-11573; (c) K. Mori, T. Hara, T. Mizugaki, K. Evitan, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10657-10666; (d) J. Guzman, S. Carretin, J. C. Fierro-González, Y. Hao, B. C. Gates, A. Corma, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 117, 4856-4859; (e) A. Abad, C. Almela, A. Corma, H. García, *Chem. Commun.*, **2006**, 3178-3180; (f) K. Edwards, B. E. Solsona, P. Landon, A. F. Carley, A. Herzig, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *J. Catal.*, **2005**, 236, 69-79; (g) A. Abad, A. Corma, H. García, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 212-222.
- 18 M. Haruta, N. Yamada, T. Kobayashi, S. Ilima, *J. Catal.*, **1989**, 115, 301-309; (b) A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 3180-3211; (c) G. C. Bond, D. T. Thompson, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1999**, 41, 319-388.



Esquema 4. Representación esquemática de la síntesis del derivado bencimidazólico **3** mediante una reacción secuencial catalizada por oro y/o paladio y empleando oxígeno como oxidante terminal.

Experimentos preliminares mostraron que la oxidación del alcohol bencílico no tenía lugar en presencia de la diamina, debido seguramente a la fuerte adsorción competitiva existente entre ambos compuestos por los centros activos del metal. Por ello, la síntesis “one-pot” se llevó a cabo de tal forma que la diamina era incorporada una vez oxidado todo el alcohol bencílico a benzaldehído. De esta manera, y con pocas excepciones, la oxidación de alcohol bencílico a benzaldehído tuvo lugar rápidamente a 90 °C bajo atmósfera de oxígeno en presencia de catalizadores de paladio y de oro soportados (ver Tabla 1, entradas 1-10).¹⁹ Con ambos tipos de catalizadores se obtuvieron buenos rendimientos hacia el producto 2-fenil-1-H-bencimidazol (**3**) tanto al emplear Pd soportado sobre C o MgO (Pd-C y Pd-MgO), así como con Au depositado sobre CeO₂ nanoparticulado (ver Tabla 1, entradas 1-3).²⁰

Hay que destacar el hecho de que **3** precipitó en el medio de reacción a medida que se fue formando, haciendo muy fácil su aislamiento y purificación (Ver Esquema 1).

19 La oxidación catalítica de alcoholes a aldehídos también se ha descrito formando parte de una reacción multicomponente para obtener α -aciloxi-carboxamidas, ver: T. Ngouansavanh, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 3495-3497.

Tabla 1. Síntesis del 2-fenil-1*H*-bencimidazol **3** empleando catalizadores heterogéneos de oro y paladio.^a

	Catalizador	Conv. paso A (%) ^b	Conv. paso B (%) ^c	Rendimiento (%) ^d		
				3	4	5
1	Pd-MgO	93	100	85	-	-
2	Pd-C	97	100	90	-	2
3	Au-CeO ₂	89	100	85	-	-
4	Au-CeO ₂ ^e	89	99	62	2	12
5	Pd-MgO ^e	93	97	37	51	trazas
6	Pd-C ^e	96	96	36	5	20
7	Pd-HAP ^e	67	99	27	trazas	40
8	Au/Pd-TiO ₂ ^e	70	99	33	-	6
9	Au-TiO ₂	30	100	29	-	-
10	Au-Fe ₂ O ₃	11	75	8	-	-

(a) Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1 mmol), o-fenilendiamina (1 mmol), catalizador (0.05 mmol del metal), TFT (1 mL), 90 °C, PO₂= 5 bar; (b) calculado por CG en base a la cantidad de alcohol bencílico transformado; (c) calculado por CG en base a la cantidad de benzaldehído transformado; (d) rendimiento aislado; (e) paso de ciclocondensación llevado a cabo bajo atmósfera de N₂.

Con respecto a los catalizadores de oro, se encontraron diferencias significativas de reactividad y rendimiento hacia el compuesto **3** dependiendo del soporte empleado. La mayor actividad y selectividad se obtuvo con Au-CeO₂ como catalizador y bajo atmósfera de oxígeno (Tabla 1, entrada 3), mientras que el

alcohol bencílico apenas reaccionó para dar benzaldehído con catalizadores de oro soportado sobre TiO₂ ó Fe₂O₃ (Tabla 1, entradas 9-10).

De manera similar, el rendimiento del producto hidrogenado **4** fue menor con Au-CeO₂ que con Pd-MgO (ver Tabla 1, entradas 4-5) trabajando bajo atmósfera inerte. Una explicación para esto podría ser la tendencia baja del oro a formar hidruros junto con la baja estabilidad y reactividad de éstos en comparación con los hidruros de paladio.²⁰

Por otra parte, la secuencia de reacciones planteada en el Esquema 4 se verificó al interrumpir o disminuir la temperatura de reacción inmediatamente después de añadir la diamina; ya que en este caso fue posible parar la secuencia sintética y detectar la formación del compuesto intermedio **1** (ver Esquema 4). El intermedio **2** reaccionó mucho más rápidamente y no pudo ser detectado bajo nuestras condiciones experimentales (ver Esquema 4).

Es importante resaltar el hecho de que los dos pasos de reacción, oxidación y ciclación, tuvieron que llevarse a cabo bajo presión de oxígeno (P_{O₂}= 5 bar), ya que en ausencia de oxígeno (incluso bajo atmósfera de aire) el rendimiento hacia el compuesto bencimidazólico **3** decrecía, observándose la formación del producto hidrogenado **4** (en algunos casos como producto mayoritario) junto con el compuesto **5** (Tabla 1, entradas 4-8).

2.2. Formación de los subproductos de reacción **4** y **5**

La formación del compuesto **4** está asociada a la reacción catalítica de transferencia de hidrógeno. En general, la metodología de transferencia de

20 (a) J-P. Deng, W-C. Shih, C-Y. Mou, *Chem. Phys. Chem.*, **2005**, 6, 2021-2025; (b) A. S. K. Hashmi, R. Salathe, T. M. Frost, L. Schwarz, J-H. Choi, *Appl. Catal., A*, **2005**, 291, 238-246; (c) M. C. Gimeno, A. Laguna, *Comprehensive Coordination Chemistry II.*, Vol. 6, Eds.: J. A. Cleverty, T. J. Meyer, Elsevier Pergamon Press, **2004**; (d) R. J. Puddephatt, *Comprehensive Organometallic Chemistry II: Nickel, Palladium and Platinum*, Vol. 9, Eds.: R. J. Puddephatt, 5th ed., Elsevier Science Ltd. Oxford, **1995**; (e) G. N. Khairallah, R. A. J. O’Hair, M. I. Bruce, *Dalton Transactions*, **2006**, 3699-3707.

hidrógeno implica el empleo de un alcohol o de cualquier otra molécula que pueda ser deshidrogenada con la ayuda de un catalizador metálico para dar lugar a un compuesto oxidado y un hidruro metálico (monohidruro y/o un dihidruro metálico intermedio). Este hidruro metálico hidrogenaría a continuación un enlace múltiple, en este caso la imina.²¹ En nuestro caso, el alcohol bencílico no puede ser la molécula donora de hidrógeno, dado que este alcohol ya había sido prácticamente transformado en benzaldehído antes de añadir la diamina. Así pues, sólo existe un compuesto que puede comportarse potencialmente como donador de hidrógeno para esta reacción y es el intermedio bencimidazolidina **2**, un precursor heterocíclico que puede experimentar una eliminación oxidativa del hidrógeno para formar el producto bencimidazólico **3** junto con el hidruro metálico.²² Este hidruro metálico podría a continuación hidrogenar la imina **1** para dar **4** como producto secundario, tal y como está representado en la Figura 1.

-
- 21 (a) R. L. Augustine, *Adv. Catal.*, **1976**, 25, 56-80; (b) P. Rylander, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, 2979; (c) M. Hudlicky, *Reductions in Organic Chemistry*, Wiley-VCH, New York, **1984**; (d) *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 8, Chapters 3.1, 3.2 and 3.5, Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon Press, Oxford, **1991**; (e) S. Gladiali, E. Alberico, *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed., Vol. 2, Eds.: M. Beller, C. Bolm, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; (f) C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep, A. Derrick, *J. Org. Chem.*, **2006**, 712, 8023-8027.
- 22 (a) D. E. Schwarz, T. M. Cameron, P. Jeffrey Hay, B. L. Scout, W. Tumas, D. L. Thorn, *Chem. Commun.*, **2005**, 5919-5921; (b) A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. Williams, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2039-2042.

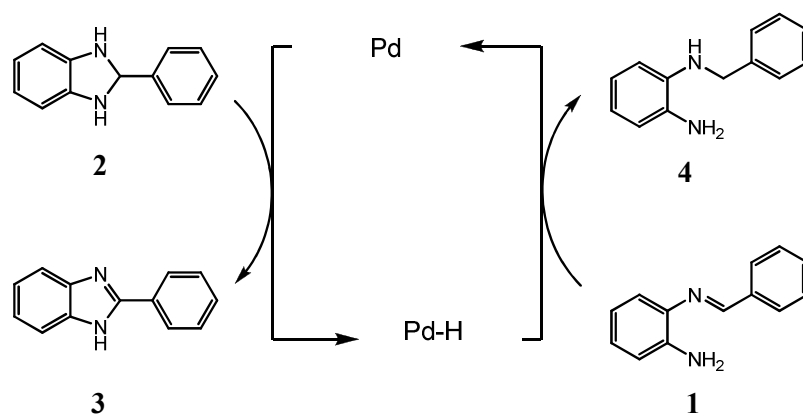


Figura 1. Representación esquemática de la reacción de transferencia de hidrógeno catalizada por Pd-MgO para la formación del compuesto **4** con bencimidazolidina **2** como molécula donora de hidrógeno.

Experimentos control mostraron que la formación de **5** tenía lugar a partir del aldehído y la diamina en ausencia de catalizador y, de acuerdo con esto, el bencimidazol 1,2-disustituido **5** se obtuvo de nuevo con rendimientos moderados al emplear un soporte inerte como Pd-C bajo atmósfera inerte (Tabla 1, entrada 6). La formación del compuesto **5** a través de la formación de una diimina como intermedio ya había sido propuesta en la bibliografía.²³ No obstante, tal y como se ha comentado con anterioridad, se puede llegar a obtener rendimientos muy elevados del bencimidazol **3** en presencia de catalizadores de oro y paladio soportados y trabajando bajo presión de oxígeno (ver Tabla 1, entradas 1-3).

En relación con esto, es interesante destacar el hecho de que ha sido descrita recientemente en la bibliografía una síntesis de benzazoles mediante catálisis de transferencia de hidrógeno partiendo de alcoholes en presencia de complejos de Ru

23 (a) R. G. Jacob, L. G. Dutra, C. S. Radatz, S. R. Mendes, G. Perin, E. J. Lenardao, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 1495-1497; (b) Y. Wang, K. Sarris, D. R. Sauer, S. W. Djuric, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4823-4826.

e Ir.²⁴ No obstante, el uso de la metodología de transferencia de hidrógeno en este caso requiere de la presencia de un aceptor para generar el aldehído a partir de estos complejos metálicos.

2.3. Generalidad de la metodología empleada

Para evaluar la generalidad y versatilidad de esta estrategia sintética se estudiaron diferentes alcoholes arílicos sustituidos y fenilendiaminas sustituidas para la obtención de bencimidazoles. Para ello, una vez completada la transformación de alcohol a aldehído, se añadió una cantidad estequiométrica del derivado *o*-fenilendiamínico, a 90 °C, en presencia de oxígeno y empleando Au-CeO₂ como catalizador. En la Tabla 2 se muestran las conversiones y los rendimientos aislados de los derivados bencimidazólicos obtenidos.

Al igual que el compuesto **3**, toda la serie de derivados bencimidazólicos obtenidos en la Tabla 2, también fueron insolubles en el medio de reacción, resultando fácilmente aislables mediante filtración.

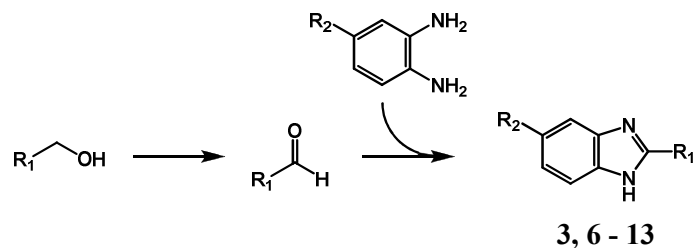
En primer lugar, se observó que la introducción de un grupo donador como el metoxilo en la posición *para* del alcohol aromático aceleraba la reacción de oxidación para obtener el aldehído aromático, siendo los rendimientos de los heterociclos bencimidazólicos formados de moderados a elevados (Tabla 2, entradas 2-3). El empleo de alcohol *p*-metilbencílico y alcohol piperonilbencílico con *o*-fenilendiamina llevó a la formación de los derivados bencimidazólicos **8** y **11** respectivamente con rendimientos moderados (Tabla 2, entradas 4, 7).

Con la introducción de un sustituyente electrón-atrayente en la diamina aromática se observó que la reacción de ciclación/oxidación tenía lugar más lentamente para dar a continuación rendimientos similares del derivado bencimidazólico **9**, incluso prolongando el tiempo de reacción (Tabla 2, entrada 5).

24 A. J. Blacker, M. M. Farah, M. I. Hall, S. P. Marsden, O. Saidi, J. M. J. Williams, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2039-2042.

Este mismo efecto se observó cuando el sustituyente electrón-atrayente estaba situado en el alcohol aromático (Tabla 2, entrada 6).

Tabla 2. Síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos catalizada por Au-CeO₂ a partir de alcoholes aromáticos y *o*-fenilendiaminas en presencia de oxígeno.^a



	R ₁	R ₂	Producto	Conversión (%) ^b	Rendimiento (%) ^c
1	Ph	H	3	89	85
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	6	>99	91
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CN	7	94	70
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	8	84	60
5	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	NO ₂	9	>99	55
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	10	>99	40
7	<i>o,o</i> -O ₂ CH ₂ C ₆ H ₄	H	11	87	53
8	<i>n</i> -C ₃ H ₇	H	12	40	13 ^d
9	<i>n</i> -C ₇ H ₁₃	H	13	80	22 ^d

(a) Condiciones de reacción: alcohol (1 mmol), diamina (1 mmol), Au-CeO₂ (0.5 mol % Au), TFT (1 mL), 90 °C, PO₂ = 5 bar; (b) calculada por CG respecto a la cantidad de alcohol transformado; (c) rendimientos aislados por filtración, excepto **7**, que fue aislado por columna de cromatografía y **9**, aislado por cristalización; (d) calculado por CG.

El alcohol alifático *n*-butanol se oxidó con dificultad al correspondiente aldehído, justificando así los bajos rendimientos obtenidos del correspondiente derivado imidazólico (Tabla 2, entrada 8). Sin embargo, el alcohol conjugado 2-octen-1-ol se convirtió hasta un 80% al aldehído correspondiente, aunque en este

caso, el aldehído reaccionó con dificultad con la *o*-fenilendiamina para obtener el derivado bencimidazólico **13** (Tabla 2, entrada 9).

2.4. Síntesis de la molécula diana 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol mediante un procedimiento “one-pot” en cuatro pasos

Dado que este procedimiento experimental resultó ser quimioselectivo y muy sencillo en su aplicación, se estudió la posibilidad de que el mismo protocolo pudiera ser aplicado a la síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos con interés farmacéutico y/o biológico tales como la síntesis de antivirales no nucleosídicos (INNTRs).

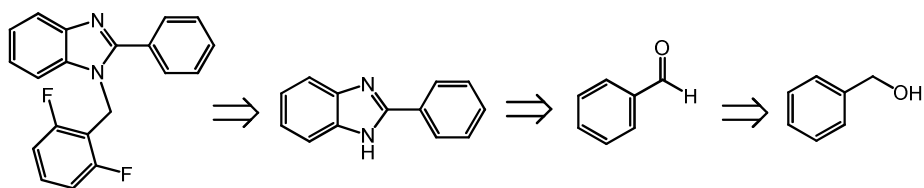
Un objetivo clave en la búsqueda de fármacos efectivos en la terapia del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es la búsqueda de enzimas víricas que jueguen papeles claves sobre el ciclo replicativo del virus tipo-1 de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). Una de estas enzimas esenciales es la transcriptasa reversa (TR), una enzima que contiene: (1) actividad DNA polimerasa (la cual puede emplear tanto ADN como ARN como modelo), y (2) actividad ribonucleasa H.²⁵ La inhibición de la TR proporciona una forma eficaz de bloquear la replicación de VIH-1.²⁶ En relación con esto, se han desarrollado numerosos inhibidores para quimioterapia antiviral y de entre ellos cabe destacar el inhibidor no nucleosídico de la TR con estructura N-bencilbencimidazol 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol, que está descrita en la bibliografía mediante un proceso de varios pasos y con un rendimiento final de un 40%.^{3a}

25 (a) R. A. Katz, A. M. Skalka, *Annu. Rev. Biochem.*, **1984**, 63, 133-173; (b) Y. N. Vaishnav, F. Wong-Stall, *Annu. Rev. Biochem.*, **1991**, 60, 57-630.

26 (a) E. De Clerck, *Med. Res. Rev.*, **1993**, 13, 229-300; (b) E. De Clerck, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2491-2517.

3a T. Roth, M. L. Morningstar, P. L. Boyer, S. H. Hughes, R. W. Buckheit, Jr. C. J. Michejda, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 4199-4207.

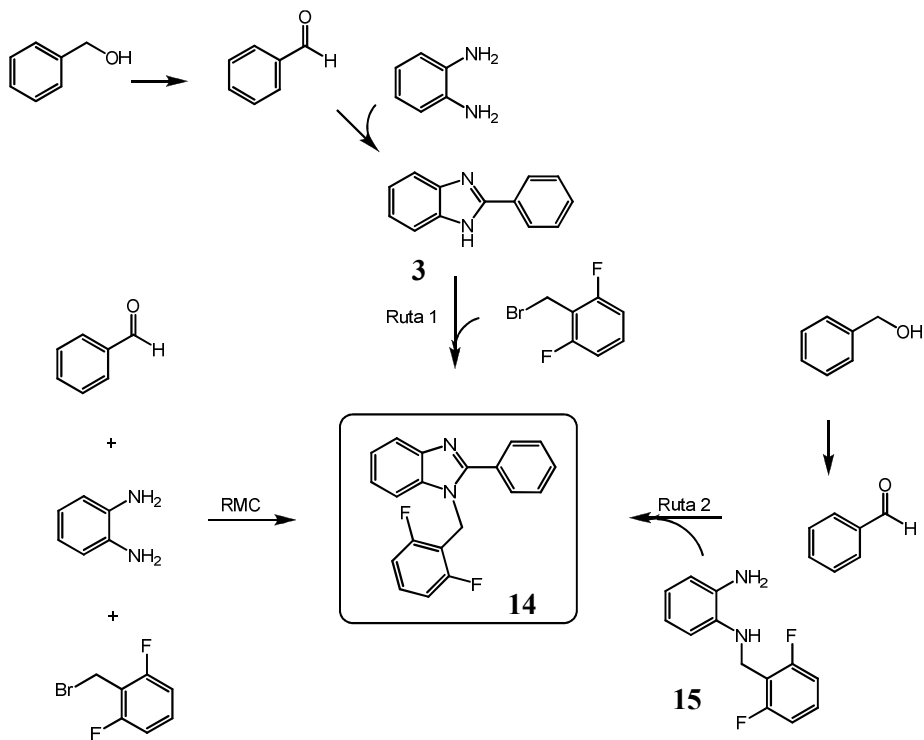
A priori, la posibilidad de adaptar la metodología “one-pot” descrita en este capítulo a la síntesis de este antiviral es evidente al considerar el análisis retrosintético de esta molécula (Esquema 5).



Esquema 5. Esquema retrosintético de la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol.

De hecho, pensamos que la molécula podría sintetizarse a través de una reacción de *N*-alquilación a partir de la estructura 2-arylbenzimidazólica obtenida a través de la secuencia “one-pot” descrita previamente.

En una primera aproximación escogimos como catalizador el paladio depositado sobre un soporte básico. El uso de este sólido básico permitiría llevar a cabo la reacción de *N*-alquilación a continuación de la transformación secuencial original descrita previamente, según la secuencia global: oxidación/ciclación-oxidación/*N*-alquilación (Esquema 6, ruta 1).



Esquema 6. Diferentes estrategias sintéticas para la obtención del antiviral 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol (**14**).⁹

Así pues, se empleó Pd-MgO para la obtención del heterociclo 2-fenilbencimidazol **3** mencionado anteriormente (ver sección 2.1, Tabla 1, entrada 1). Una vez completada la formación de **3**, se añadió bromuro de 2,6-difluorobencilo, teniendo lugar una reacción de *N*-alquilación para obtener el producto final **14** con un rendimiento moderado (ver Esquema 6 y Tabla 3, entrada 1).

Tabla 3. Síntesis del anti-VIH-1 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol **14** a través de diferentes estrategias sintéticas.^a

	Ruta	Catalizador	Oxidación (%) ^b	Ciclación (%) ^c	Rendimiento (%) ^d
1	Ruta 1	Pd-MgO	95	91	40
2	Ruta 2	Pd-MgO	93	95	88
3	Ruta 2	Au-CeO ₂	89	95	85
4	MCR	Pd-MgO	-	-	44
5	Ruta 2	Pd-MgO ^e	90	90	86
6	Ruta 2	Au-CeO ₂ ^e	88	96	82

(a) Condiciones de reacción: alcohol bencílico (1 mmol), *o*-fenilendiamina (1 mmol), bromuro de 2,6-difluorobencilo (1 mmol), catalizador (0.5 mol % metal), TFT (1 mL), 90 °C, PO₂ = 5 bar, DMF (0.2 mL) como cosolvente para llevar a cabo la reacción de *N*-alquilación; (b) conversión calculada por CG respecto a la cantidad de alcohol bencílico transformado; (c) conversión calculada por CG respecto a la cantidad de benzaldehído transformada; (d) rendimientos aislados; (e) catalizador recuperado y reusado.

Con la finalidad de seguir explorando otras posibles metodologías sintéticas, se desarrolló una ruta alternativa, estrechamente relacionada con la anterior, empleando los catalizadores bifuncionales: Pd-MgO y Au-CeO₂ (ver Esquema 6, ruta 2). Para ello, se obtuvo mediante una síntesis paralela la diamina monoalquilada *N*-(2,6-difluorobencil)benceno-1,2-diamina **15** (ver detalles de su preparación en la parte experimental), siendo incorporada al medio de reacción una vez finalizada la transformación del alcohol bencílico a benzaldehído (ver Esquema 6). Mediante esta ruta sintética convergente se consiguieron incrementar los rendimientos del compuesto activo **14** (85–88 %, ver Tabla 3, entradas 2-3).

Finalmente, se estudió la obtención del producto final **14** a través de una reacción multicomponente (RMC). En este caso, el producto final **14** fue sintetizado partiendo de benzaldehído, *o*-fenilendiamina y bromuro de 2,6-difluorobencilo como reactivos de partida (ver Esquema 6, RMC). La reacción se

llevó a cabo en presencia de Pd-MgO, obteniendo un rendimiento moderado del anti-VIH-1 **14** (Tabla 3, entrada 4). Este rendimiento fue del mismo orden que la síntesis a través de un proceso de múltiples pasos descrita previamente en la bibliografía.²⁷

Cabe destacar la excelente reutilización de ambos catalizadores, no detectándose lixiviado del metal ni desactivación, manteniendo sus valores iniciales de actividad y selectividad después de dos usos (Tabla 3, entradas 5-6).

2.5. Aproximación a la síntesis de la molécula diana Hoechst 33342

Hoechst 33342 es un derivado dibencimidazólico sintético con propiedades anticancerígenas. Este fluorocromo²⁸ dibencimidazólico ejerce su acción farmacológica uniéndose a los surcos pequeños de ADN con especificidad A+T (adenina + tiosina), y causando un ensanchamiento de los mismos.²⁹ Además, también interacciona con la Topoisomerasa (Topo) I del ADN en mamíferos interrumpiendo su ciclo de ruptura/acoplamiento. Como antineoplásico, Ho33342, muestra un IC₅₀ de ca. 9 nM³⁰ en células KB3-1 de carcinoma epidermoide,³¹ el cual es comparable al de la Camptotecina. Pero además de anticancerígeno, el

27 E. De Clerck, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 2491-2517.

28 Fluorocromo es un componente de una molécula que hace que ésta sea fluorescente. La longitud de onda de excitación de Ho33342 es de 532 nm, siendo la emisión a 461 nm aproximadamente.

29 (a) A. Y. Chen, C. Yu, B. Gatto, L. F. Liu, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1993**, 90, 8131-8135; (b) A. Y. Chen, C. Yu, A. Bodley, L. F. Peng, L. F. Liu, *Cancer research*, **1993**, 53, 1332-1337.

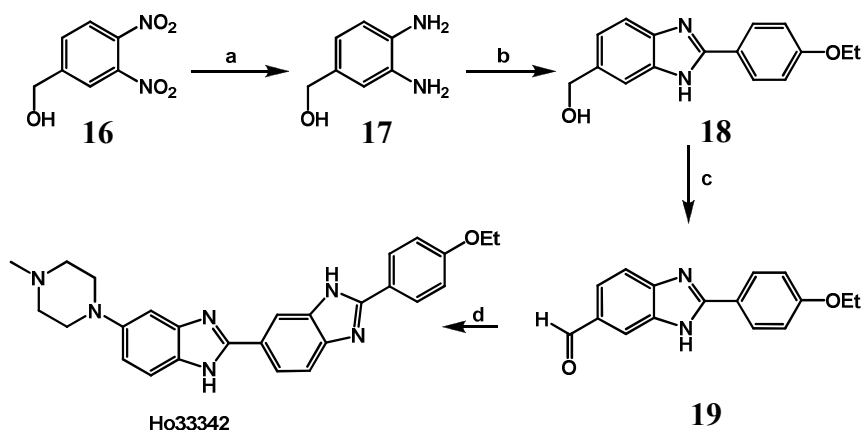
30 La concentración inhibitoria media (IC₅₀) es una medida de la efectividad de un compuesto para inhibir la función biológica o bioquímica. Esta medida cuantitativa indica la cantidad necesaria del fármaco en cuestión para inhibir a la mitad un proceso biológico determinado.

31 KB3-1 cells (Drug sensitive human epidermoid carcinoma KB3-1 cell line)

fluorocromo Ho33342 es ampliamente utilizado en citometría de flujo³², en el estudio de las fases iniciales de la apoptosis, etc...^{33,34}

La ruta sintética desarrollada en esta parte del trabajo para la síntesis de este compuesto está resumida en el Esquema 7. En ella, el compuesto dinitro **16** es reducido catalíticamente por un metal para dar la diamina **17**, la cual, se une con el aldehído correspondiente a través de una ciclación oxidativa para obtener el compuesto intermedio **18**. Este alcohol bencimidazólico **18** puede ser igualmente oxidado dando el aldehído **19**, el cual se transforma en Ho33342 a través de una segunda ciclación oxidativa.

-
- 32 La citometría de flujo es una técnica que permite conocer la cinética del transportador multidroga, lo que a su vez indica el nivel de quimioresistencia; ver también: (a) H. M. Shapiro, Ed: Practical Flow Cytometry, 2nd ed., A. R. Liss (New York: **1988**) p. 135; (b) M. Gregoire et al., *Exp. Cell Res.*, **1984**, 152, 1, 38-46.
- 33 P. E. Mozdziak et al. *Cytometry*, **2000**, 41, 89: La intensidad fluorescente de Hoechst se puede emplear para separar células viables marcadas con bromodesoxiuridina de las células viables no marcadas con bromodesoxiuridina.
- 34 (a) M. G. Ormerod et al., *Cytometry*, **1993**, 14, 595; (b) Belloc, F. et al., *Cytometry*, **1994**, 17, 5965.



Esquema 7. Síntesis total de Ho33342 mediante el empleo de catalizadores heterogéneos. Condiciones de reacción: (a) EtOH, 25 °C, 10% Pd-C (1 mol % basado en **16**), $P_{H_2} = 5$ bar, 2h; (b) EtOH, 25°C, $P_{O_2} = 5$ bar, 4-etoxi-benzaldehído (1 equiv.), **59%** (escalado al gramo); (c) Dioxano, 100°C, 2 % Au-CeO₂ (3 mol % basado en **18**), $P_{O_2} = 5$ bar, **62%**; (d) EtOH (2.5 mL), EtOH (25 μ L), Na₂S₂O₅ (1 equiv.), reflujo, 4-(4-Metil-piperacina-1-il)-benceno-1,2-diamina (1 equiv.), **50%**.

Así pues, comenzamos la síntesis a partir del 3,4-(dinitro-fenil)-metanol (**16**), compuesto comercial que fue hidrogenado a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno en presencia de etanol como disolvente y utilizando 10% Pd-C como catalizador heterogéneo.³⁵ A continuación, el catalizador fue eliminado por filtración sobre Celite y el crudo de 3,4-(diamino-fenil)-metanol (**17**) se utilizó en el siguiente paso. Seguidamente, se añadió el 4-etoxi-benzaldehído sobre el crudo obtenido de **17** y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h para obtener **18** en forma de un precipitado rosáceo. Basándonos en los resultados obtenidos en el apartado 2.1, este segundo paso se llevó a cabo con presión de oxígeno ($P_{O_2} = 5$ bar), obteniéndose el compuesto intermedio **18** con un rendimiento aislado del 59% (Tabla 1, entrada 1). Esta reacción fue escalada al gramo.

35 F. Jung, C. Delvare, D. Boucherot, A. Hamon, *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 1110-1116.

El siguiente paso fue la oxidación de este compuesto intermedio al aldehído **19**. Para llevar a cabo la transformación de **18** en **19**, se intentó aplicar la misma metodología empleada en los apartados anteriores para la preparación de bencimidazoles empleando catalizadores de oro y paladio depositados sobre distintos soportes.³⁶

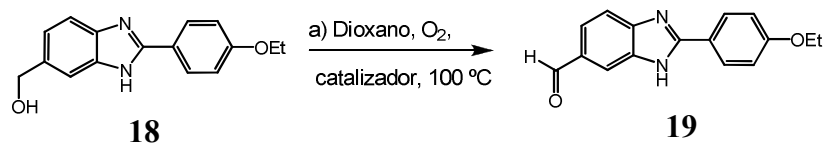
Los mejores rendimientos se obtuvieron utilizando dioxano como disolvente. El empleo de otros disolventes como etanol y trifluorotolueno (TFT) hizo disminuir drásticamente el rendimiento de **19**, (Tabla 4, entradas 1-3), aunque en el caso del TFT podría ser explicado debido a problemas de solubilidad del alcohol bencimidazólico **18**.

De entre los catalizadores sólidos metálicos probados, el catalizador más activo para la reacción de oxidación del alcohol intermedio **18** fue Au-CeO₂, dando un rendimiento aislado del aldehído sintético **19** del 62% después de 24h (Tabla 4, entrada 4).

Otros métodos encontrados en la bibliografía requieren cantidades estequiométricas de oxidante (6 equivalentes) y tiempos de reacción más largos,³⁷ por lo que es evidente que este paso representa una alternativa eficiente y medioambientalmente amigable para la obtención de este compuesto en concreto.

36 Au: (a) A. Corma, H. García, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 9, 2096-2126; (b) A. Abad, C. Almela, A. Corma, H. García, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6666-6672; Pd: (c) K. Kaneda, M. Fujii and K. Morioka, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4502-4503; (d) T. Hara, K. Ebitani, K. Kaneda, T. Mizugaki, K. Mori, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 34, 10657-10666; (ver también referencias 16-19).

37 Y-H. Ji, D. Bur, W. Häsler, V. R. Schmitt, A. Dorn, C. Bailly, M. J. Waring, R. Hochstrasser, W. Leupin, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2905-2919.

Tabla 4. Estudio del efecto del catalizador en la oxidación del alcohol sintético **18**.^a


	Catalizador	disolvente	Rendimiento de 19 % ^b
1	Pd-C	dioxano	31
2	Pd-C	trifluorotolueno	< 10
3	Pd-C	EtOH ^c	< 10
4	Au-CeO ₂	dioxano	62
5	Pt-TiO ₂	dioxane	20

(a) Condiciones generales de reacción: **18** (100 mg), dioxano (1 mL), catalizador (3 mol % basado en **18**), P_{O₂} = 5 bar, 100 °C, 24h; (b) Los rendimientos dados pertenecen al compuesto **19** aislado y purificado; (c) la reacción fue llevada a cabo a 80 °C.

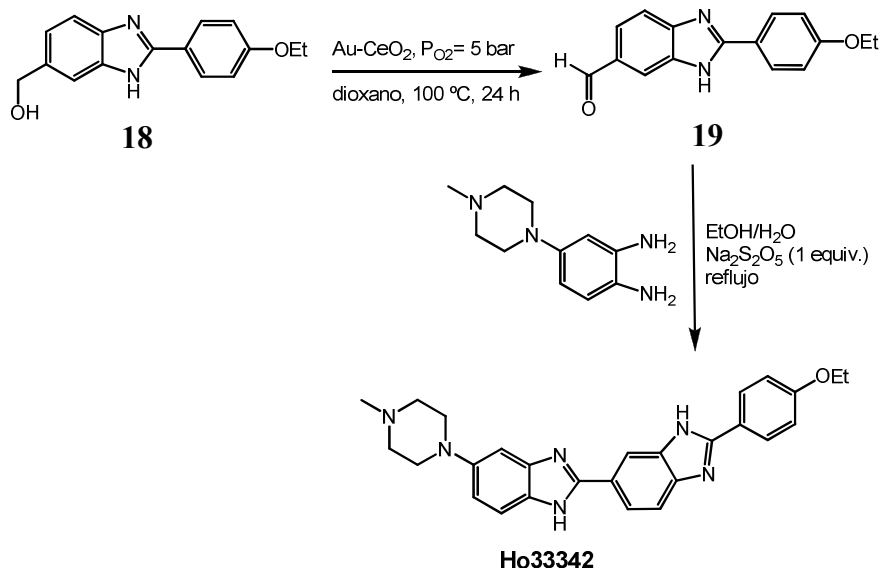
Para completar la síntesis de Ho33342, se llevó a cabo una segunda ciclación oxidativa partiendo de **19** y de la diamina 4-(4-metil-piperacín-1-il)-benceno-1,2-diamina. Un primer intento de emplear las mismas condiciones de reacción que las utilizadas para obtener el intermedio bencimidazólico **18** (EtOH, temperatura ambiente, P_{O₂} = 5 bar) resultó ser infructuoso. Así pues, nos centramos en las metodologías ya descritas en la literatura para la síntesis de estas unidades bencimidazólicas a partir de un aldehído y una diamina.^{4b,38} De entre los métodos descritos probamos varios: 1) empleo de nitrobeneno como disolvente, calentando a 150 °C bajo atmósfera de N₂,³⁹ 2) empleo de ácido acético como disolvente a 55

4b J. S. Kim, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, A. J. LaVoie, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 992-998;

38 W. H. Kwok, H. Zhang, P. Payra, M. Duan, S-C. Hung, D. H. Johnston, J. Gallucci, E. Skrzypczak-Jankun, M. K. Chan, *Inorg. Chem.*, **2000**, 39, 2367-2376;

39 (a) C. Behrens, N. Harrit, P. E. Nielsen, *Bioconjugate Chem.*, **2001**, 12, 1021-1027; (b) U. Tawar, A. K. Jain, B. S. Dwarakanath, R. Chandra, Y. Singh, N. K. Chaudhury, D. Khaitan, V. Tandon, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 3785-3792.

°C⁴⁰ y 3) empleo de una mezcla de EtOH/H₂O, Na₂S₂O₅, a reflujo.⁴¹ Éste último resultó ser el método más eficaz. Así pues, al hacer reaccionar el compuesto **19** con 4-(4-metil-piperacín-1-il)-benceno-1,2-diamina en presencia de EtOH, pero añadiendo un equivalente de metabisulfito sódico (Na₂S₂O₅) como fuente oxidante disuelto en 25 µL de agua y aumentando la temperatura a reflujo, se obtuvo Ho33342 con un rendimiento del 50% (Esquema 8).⁴²



Esquema 8. Reacción de oxidación partiendo del alcohol sintético **18** para dar el aldehído intermedio **19** y posterior reacción de ciclación oxidativa entre **19** y 4-(4-metil-piperacín-1-il)-benceno-1,2-diamina para obtener Ho33342.

3. Conclusiones

Se ha desarrollado una estrategia sintética basada en una reacción consecutiva que permite la síntesis rápida y eficiente de derivados bencimidazólicos partiendo

40 R. S. Harapanhalli, L. W. McLaughlin, R. W. Howell, D. V. Rao, S. J. Adelstein, A. I. Kassis, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4804-4809.

41 A. K. Jain, S. K. Awasthi, V. Tandon, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 6444-6452.

de alcoholes y diaminas comerciales. Esta estrategia permite acceder a una gran variedad de productos estructuralmente diferentes. El proceso “one-pot” en el cual la oxidación inicial del alcohol se combina con la posterior formación del anillo de imidazol, tiene lugar en varios pasos de reacción donde cada producto se convierte en el sustrato de la reacción siguiente. La reacción “one-pot” se controló mediante la adición secuencial de la diamina una vez asegurado el consumo prácticamente completo del alcohol de partida. Después de la adición de la amina, tuvo lugar la formación de una base de Schiff intermedia, la cual cicló a la correspondiente bencimidazolidina (no detectada por cromatografía de gases), la cual se oxidó a su vez para dar el derivado bencimidazólico final, minimizando así el número de operaciones de aislamiento y purificación de compuestos intermedios.

Las reacciones secundarias principales fueron: la reacción de hidrogenación catalítica de la imina **1** para obtener **4**, y la formación del bencimidazol 1,2-dialquilado **5**. Ambas reacciones fueron inhibidas completamente bajo presión de oxígeno dando lugar a rendimientos elevados del producto deseado **3**.

Además, la deposición del metal sobre un soporte sólido básico permitió explorar varios procesos dominó para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol (**14**), una molécula con actividad inhibitoria contra el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (VIH-1).

Finalmente, señalar que también se estudió la preparación del derivado dibencimidazólico Ho33342 mediante una ruta sintética de 4 pasos de reacción basada en el empleo de los mismos catalizadores sólidos metálicos, y partiendo del compuesto comercial 3,4-dinitrobencilalcohol. Sin embargo, a pesar de que en tres de los cuatro pasos se consiguió el empleo de catalizadores de oro y paladio heterogéneos y/o fuentes limpias de oxidación y reducción (O_2 y H_2), en el último paso fue necesario el empleo de metabisulfito de sodio como agente oxidante.

4. Parte Experimental

4.1. Métodos generales

Los matraces y reactores se secaron en un horno a 100 °C antes de usarlos. Todos los alcoholes y diaminas empleadas (Aldrich), (3,4-dinitrofenil)metanol (Apin Chemicals), 4-(4-metil-piperacina-1-il)-benceno-1,2-diamina (Key Organics Ltd), así como el trifluorotolueno (TFT) empleado como disolvente (ABCR) se obtuvieron de fuentes comerciales y se emplearon sin ninguna purificación adicional. Todos los productos obtenidos se caracterizaron por CG-MS y/o ^1H -, ^{13}C -RMN, DEPT y por espectroscopia de masas de alta resolución (HRMS-ESI). En caso de tratarse de compuestos conocidos, los datos de la bibliografía se utilizaron como referencia para llevar a cabo la asignación estructural inequívoca de la molécula.

Los análisis por cromatografía de gases (CG) se realizaron en un instrumento Varian 3900 equipado con un inyector split-splitless, detector de ionización de llama y una columna capilar de 5 % fenilmetilsilicona de 30 m x 0.25 mm x 0.25 μm (SUPELCO Equito 5). Los análisis por CG/MS se realizaron en un espectrómetro Agilent 5973N equipado con la misma columna y en las mismas condiciones que el CG.

Los espectros de RMN se registraron a 25 °C en un instrumento Bruker Avance 300 MHz empleando $\text{DMSO-}d_6$, CDCl_3 y MeOD como disolventes. Los desplazamientos químicos se expresaron en δ (ppm), conteniendo TMS como patrón interno y la constante de acoplamiento (J) en Hz.

Los análisis por HRMS-ESI se realizaron en un espectrómetro Waters XEVO QTOF (YAA062) mediante la técnica de ionización por electro-spray (ESI).

El contenido en Au ó Pd se determinó disolviendo el producto en 3- 10 mL de agua regia, diluyendo con agua bidestilada hasta 30-50 mL y midiendo la disolución en un espectrómetro de emisión con fuente de plasma de inducción (ICP) Varian 715-ES.

4.2. Catalizadores

El catalizador heterogéneo Pd-C se obtuvo de la fuente comercial Aldrich, Au-TiO₂ y Au-Fe₂O₃ se obtuvieron de la fuente comercial World Gold Council Company. Au-CeO₂⁴², Au/Pd-TiO₂⁴³ y Pd-HAP⁴⁴ se prepararon siguiendo los procedimientos previamente descritos en la bibliografía.

4.3. Síntesis de derivados bencimidazólicos

4.3.1. Procedimiento general para la síntesis de bencimidazoles 2-sustituídos (Tabla 1 y 2)

Los catalizadores de paladio ó de oro (0.5 mol %) y el trifluorotolueno (TFT, 1 mL) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con un manómetro y una micro-jeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. A continuación, se añadió el alcohol aromático (1 mmol) y se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con oxígeno. Tras el último relleno con oxígeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a 90 °C. Periódicamente se cogieron alícuotas de 20 µL para análisis por CG. Como se ha comentado en el apartado de resultados y discusión, en la mayoría de los casos se obtuvo el aldehído aromático con rendimientos elevados. Sin embargo, debido a que la formación del benzoato de benciléster había sido detectada a conversiones del alcohol elevadas, la *o*-

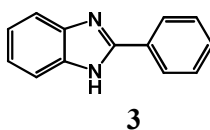
42 S. Carrettin, P. Concepción, A. Corma, J. M. López Nieto, V. F. Puentes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2538-2540.

43 K. Edwards, B. E. Solsona, P. Landon, A. F. Carley, A. Herzig, C. J. Kiely, G. J. Hutchings, *J. Catal.*, **2005**, 236, 69-79.

44 K. Mori, K. Yamaguchi, T. Hara, T. Mizugaki, K. Evitan, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 11572-11573.

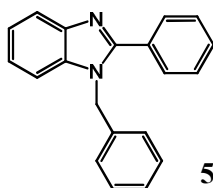
fenilendiamina se incorporó antes de la formación del éster. Así, se conseguía atrapar el aldehído aromático y evitar la sobreoxidación a ácido benzoico y la subsiguiente reacción de esterificación. Así pues, una vez completada la oxidación del alcohol de partida, se añadió una cantidad estequiométrica de la *o*-fenilendiamina correspondiente (1 mmol), prolongándose la reacción hasta completar esta segunda reacción. Todos los derivados bencimidazólicos fueron insolubles en el medio de reacción, formándose un precipitado que pudo ser aislado por filtración.

2-fenil-1H-bencimidazol (3)⁴⁵

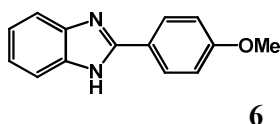


El catalizador de paladio ó de oro (0.5 mol %), el alcohol bencílico (103.4 μ L, 1 mmol) y 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **3** como un sólido marrón (165 mg, 85 %): GC/MS *m/z* (%): M^+ 194: 194 (100), 193 (26), 195 (15), 63 (8), 64 (7), 77 (6), 90 (6), 166 (5), 167 (5), 97 (4); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.91 (*s*, 1H), 8.18 (*d*, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.67 (*d*, *J*= 7.2 Hz, 1H),, 7.52 (*m*, 4H), 7.21 (*m*, 2H); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 151.6, 144.1, 135.4, 130.5, 130.2, 129.3, 126.8, 122.9 , 122.0, 119.2, 111.7.

⁴⁵ G. Brasche, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 1932-1934.

1-bencil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol (5)⁴⁶

En un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL) se añadieron el catalizador de Pd-HAP (100 mg, 0.2 mol %), trifluorotolueno (1 mL), benzaldehído (101.8 μ L, 1 mmol) y 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) y se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con nitrógeno. Tras el último relleno con nitrógeno la mezcla se agitó magnéticamente a 100 °C durante 24h para dar como producto mayoritario **5** (162 mg, 57%): GC/MS *m/z* (%): M^+ 284: 284 (87.5), 283 (47.9), 285 (18.9), 193 (7.1), 92 (7.5), 91 (100), 90 (10.3), 77 (7.8), 65 (11.8), 51 (6.6); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (*m*, 3H), 7.54 (*m*, 3H), 7.47 (*m*, 1H), 7.26 (*m*, 5H), 7.00 (*dd*, $J= 8.1$ Hz, $J_2= 1.5$ Hz, 2H), 5.59 (*s*, 2H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 153.2, 142.7, 136.9, 135.9, 130.1, 129.8, 129.0, 128.8, 127.4, 126.1, 122.7, 122.2, 119.2, 111.1, 47.4.

2-(4-Metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol (6)⁴⁷

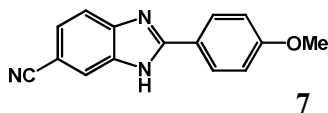
El catalizador Au-CeO₂ (35 mg, 0.5 mol %), el (4-metoxifenil)metanol (124 μ L, 1 mmol) y 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **6** como un sólido marrón (204 mg, 91 %): GC/MS *m/z* (%): M^+ 224: 224 (100), 209 (45.5), 181

46 S. Das Sharma, D. Konwar, *Synth. Commun.*, **2009**, 39, 980-991.

47 R. J. Perry, B. D. Wilson, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7016-7021.

(40.4), 225 (15.4), 180 (7.9), 63 (7.6); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.74 (*s*, 1H), 8.12 (*d*, $J=9$ Hz, 2H), 7.62 (*d*, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.48 (*d*, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.17 (*m*, 2H), 7.11 (*d*, 2H, $J=9$ Hz), 3.84 (*s*, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160.6, 151.3, 143.9, 135.0, 128.0, 122.7, 122.0, 121.4, 118.5, 114.3, 111.0, 55.3.

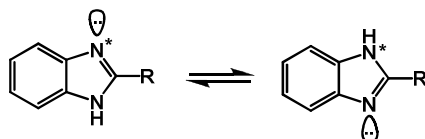
2-(4-Metoxi-fenil)-3H-benzo[*d*]imidazol-5-carbonitrilo (**7**)⁴⁸



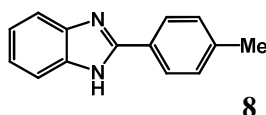
El catalizador Au-CeO₂ (35 mg, 0.5 mol %), el (4-metoxifenil)metanol (124 μL , 1 mmol) y 3,4-diaminobenzonitrilo (133 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **7** como un sólido rosáceo-marrón (174 mg, 70 %): GC/MS *m/z* (%): M^+ 249: 249 (100), 206 (39.2), 234 (35.1), 250 (17.7), 207 (11.5), 15 (7.7), 205 (7.7), 63 (5.9), 179 (5.3), 124 (4.5); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 13.30 (*s*, 1H), 8.15 (*d*, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.08 (*s*, 1H), 7.71 (*d*, $J=8.1$, 1H), 7.56 (*dd*, $J=8.1$, $J_2=1.5$, 1H), 7.14 (*d*, $J=9$, 2H), 3.85 (*s*, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)⁴⁹: δ 161.2, 154.4, 128.5, 125.4, 121.6, 120.1, 114.5, 103.6, 55.4.

48 Q. Sun, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 3638-3644.

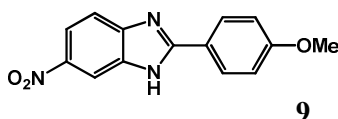
49 Cabe señalar que en el espectro de ^{13}C ($T=25$ °C) se observa la ausencia de señales de algunos carbonos, principalmente cuaternarios. Esto puede ser explicado debido a un equilibrio lento entre los diferentes conformeros que tiene como resultado una deficiencia en la resolución de los espectros, tal y como se ha descrito en la bibliografía para moléculas similares.



Ver referencias: (a) E. Botana, K. Nättinen, P. Prados, K. Rissanen, J. de Mendoza, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 7, 1091-1094; (b) A. E. Ceniceros-Gómez, A. Ramos-Organillo, J. Hernández-Díaz, J. Nieto-Martínez, R. Contreras, S. E. Castillo-Blum, *Heteroatom Chemistry*, **2000**, 11, 6, 392-398; (c) J. S. Kim, Q. Sun, B. Gatto, C. Yu, A. Liu, L. F. Liu, E. J. LaVoie, *Bioorg. Med. Chem.*, **1996**, 4, 621-630.

2-*p*-tolil-1*H*-benzo[*d*]imidazol (8)⁵

El catalizador Au-CeO₂ (35 mg, 0.5 mol %), el *p*-tolilmetanol (122, 1 mmol) y 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **8** como un sólido marrón (124 mg, 60 %): GC/MS *m/z* (%): M⁺ 208: 208 (100), 207 (58.2), 209 (16.1), 206 (7.1), 103 (6.6), 104 (6.4); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.81 (*s*, 1H), 8.05 (*d*, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.63 (*d*, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.50 (*d*, *J*= 7.2 Hz, 1H), 7.35 (*d*, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.18 (*m*, 2H), 2.37 (*s*, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 151.3, 143.8, 139.5, 134.9, 129.5, 127.4, 126.4, 122.3, 121.5, 118.7, 111.1, 20.9.

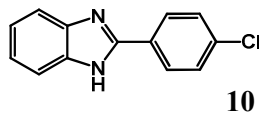
2-(4-Metoxi-fenil)-6-nitro-1*H*-benzo[*d*]imidazol (9)⁵⁰

El catalizador Au-CeO₂ (35 mg, 0.5 mol %), (4-metoxifenil)metanol (124 μL, 1 mmol) y 4-nitrobenceno-1,2-diamina (153 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **9**. Este compuesto fue cristalizado y separado en forma de cristales amarillos a partir de MeOH (148 mg, 55 %): GC/MS *m/z* (%): M⁺ 269, picos mayoritarios encontrados: 269 (100), 196 (30.7), 223 (29.5), 239 (20.7), 63 (17.5), 270 (14.8), 90 (14.6), 180 (8.2), 179 (8.1), 207 (7.7); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 13.45 (*s*, 1H), 8.42 (*d*, *J*= 2.1 Hz, 1H), 8.17 (*d*, *J*= 9.0 Hz, 2H), 8.11 (*dd*, *J*= 8.9 Hz, *J*₂= 2.1 Hz, 1H), 7.72 (*d*, *J*=

50 S. Estrada-Soto, R. Villalobos-Molina, F. Aguirre-Crespo, J. Vergara-Galicia, H. Moreno-Díaz, M. Torres-Piedra, G. Navarrete-Vázquez, *Life Sciences*, **2006**, 79, 430-435.

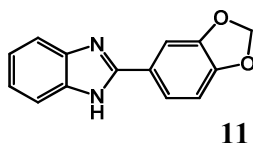
8.9, 1H), 7.16 (*d*, *J*= 9.0 Hz, 2H), 3.86 (*s*, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆)⁵¹: δ 161.4, 154.4, 142.4, 128.7, 121.4, 117.7, 114.6, 55.4.

2-(4-Cloro-fenil)-1H-benzo[d]imidazol (10)⁵¹



El catalizador Au-CeO₂ (35 mg, 0.5 mol %), (4-clorofenil)metanol (143 mg, 1 mmol) y 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **10** como un sólido (91 mg, 40 %): GC/MS *m/z* (%): M⁺ 228: 228 (100), 230 (33.8), 229 (18.1), 193 (16.1), 28 (13.5), 63 (10.2), 192 (10.0), 64 (9.7), 227 (7.9), 90 (7.1); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆):δ 12.99 (*s*, 1H), 8.19 (*d*, *J*=8.9 Hz, 2H), 7.63 (*d*, *J*= 8.9 Hz, 2H), 7.62 (*m*, 2H), 7.22 (*m*, 2H); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆)⁵³: δ 150.1, 134.4, 129.0, 128.1, 122.6, 121.8, 119.0, 111.4.

2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl-1H-benzo[d]imidazol (11)⁵²



El catalizador Au-CeO₂ (35 mg, 0.5 mol %), benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ilmetanol (152 mg, 1 mmol) y 1,2-diaminobenceno (108 mg, 1 mmol) se hicieron reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en 4.3.1 para dar **11** como un sólido

51 En el espectro de este compuesto encontrado en la bibliografía se observa la ausencia de las mismas señales: H. Sharghi, M. Aberi, M. M. Doroodmand; *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2380-2390.

52 H. Kadri, C. S. Matthews, T. D. Bradshaw, M. F. G. Stevens, A. D. Westwell, *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, **2008**, 23, 641-647.

(126 mg, 53 %): GC/MS m/z (%): M^+ 238: 238 (100), 180 (17.4), 239 (15.4), 237 (14.4), 179 (12.6), 18 (11.5), 181 (10.6), 63 (8.4), 119 (7.4), 90 (4.9); ^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.74 (*br*, 1H, NH), 7.73 (*dd*, $J=8.1$, $J_2=1.8$, 1H), 7.69 (*d*, $J=1.2$, 1H), 7.61 (*d*, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.49 (*d*, $J=7.2$, 1H), 7.18 (*m*, 2H), 7.10 (*d*, $J=8.1$, 1H), 6.13 (*s*, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 151.1, 148.7, 147.8, 143.7, 134.9, 124.2, 122.2, 121.5, 120.8, 118.5, 111.0, 108.7, 106.4, 101.5.

A continuación se indican los MS de los productos siguientes:

2-propil-1H-benzo[d]imidazol (12): GC/MS m/z (%): M^+ 160: 132 (100), 131 (28.5), 145 (21.6), 160 (17.7), 159 (10.5), 133 (8.6), 77 (8.4), 104 (6.4), 27 (6.1), 63 (5.6).

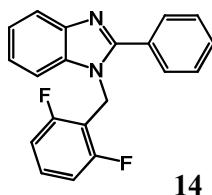
(E)-2-(hept-1-enil)-1H-benzo[d]imidazol (13): GC/MS m/z (%): M^+ 214: 132 (100), , 145 (60.9), 131 (31.2), 188 (18.6), 146 (17), 159 (15.4), 27 (13.7), 29 (13.5), 77 (13.4), 133 (12).

4.3.2 Procedimiento general para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)2-fenil-1H-bencimidazol mediante la ruta 1

El catalizador Pd-MgO (43 mg, 0.5 mol % de Pd) y el trifluorotolueno (TFT, 1 mL) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con un manómetro y una micro-jeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. A continuación, se añadió el alcohol bencílico (103.4 μL , 1 mmol) y se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con oxígeno. Tras el último relleno con oxígeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a 90 °C. Periódicamente se cogieron alícuotas de 20 μL para análisis por CG. Una vez completada la oxidación del alcohol bencílico (y antes de detectar la formación de benzoato de bencilo), se añadió una cantidad estequiométrica de la 1,2-*o*-fenilendiamina (108 mg, 1 mmol), prolongándose la agitación y la temperatura hasta completar esta segunda reacción. A continuación, se añadió una cantidad estequiométrica de bromuro de 2,6-difluorobencilo (207 mg, 1 mmol) junto con DMF (0.2 mL) como cosolvente,

manteniendo la agitación y la temperatura bajo atmósfera inerte. La evolución de este último paso de reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a vacío y el producto final se purificó por columna de cromatografía empleando DCM: MeOH (99:1) como eluyente para obtener 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenil-1H-benzimidazol (**14**, 130 mg, 40%).

1-(2,6-difluorobencil)-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol (14**)^{3a}**



GC/MS m/z (%): M^+ 320: 320 (89.4), 127 (100), 319 (39.6), 301 (27.9), 90 (26.2), 193 (21.8), 321 (20.1), 77 (12.3), 128 (8.9), 192 (8.9); $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (*d*, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.74 (*m*, 2H), 7.53 (*m*, 3H), 7.33 (*d*, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.25 (*m*, 3H), 6.80 (*m*, 2H), 5.55 (*s*, 2H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163.4, 160.1, 154.9, 143.4, 135.5, 130.7, 130.1, 130.0, 129.0, 123.3, 122.9, 120.4, 112.2, 111.9, 110.5, 37.6.

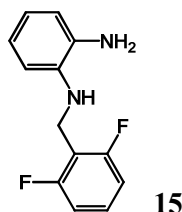
4.3.3. Procedimiento general para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)2-fenil-1H-benzimidazol (**14**) mediante la ruta 2

El catalizador Pd-MgO (22 mg, 0.4 mol % de Pd) ó bien Au-CeO₂ (18 mg, 0.4% de Au) y el trifluorotolueno (TFT, 1 mL) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con un manómetro y una micro-jeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. A

3a T. Roth, M.L. Morningstar, P. L. Boyer, S. H. Hughes, R. W. Buckheit, Jr., C. J. Michejda, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 4199-4207.

continuación, se añadió el alcohol bencílico (51.7 μL , 0.5 mmol) y se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con oxígeno. Tras el último relleno con oxígeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a 90 $^{\circ}\text{C}$. Periódicamente se cogieron alícuotas de 20 μL para análisis por CG. Una vez completada la oxidación del alcohol bencílico (y antes de detectar la formación de benzoato de bencilo), se añadió una cantidad estequiométrica del compuesto previamente sintetizado N^1 -(2,6-difluorobencil)benceno-1,2-diamina (**15**, 117 mg, 0.5 mmol), prolongándose la agitación y la temperatura bajo atmósfera de oxígeno hasta completar esta segunda reacción. La evolución de este último paso de reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a vacío y el producto final se purificó por cromatografía de columna empleando DCM: MeOH (99:1) como eluyente para obtener 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenil-1H-bencimidazol (**14**, 282 mg, 88%, empleando Pd-MgO como catalizador ó 272 mg, 85%, empleando Au-CeO₂ como catalizador).

4.3.4. Síntesis de N^1 -(2,6-difluorobencil)benceno-1,2-diamina (**15**)



En un matraz de fondo redondo secado previamente en un horno se introdujeron secuencialmente THF (5 mL), 1,2-*o*-fenilendiamina (108 mg, 1 mmol) y trietilamina (139 μL , 1 mmol), agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A continuación se añadió bromuro de 2,6-difluorobencilo (207 mg, 1 mmol) y se prolongó la agitación a temperatura ambiente durante 24h. Después, se filtró el sólido formado (Et₃NHBr) a través de Celite, y la disolución

filtrada se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna empleando una mezcla eluyente de DCM: MeOH (99:1) para obtener N¹-(2,6-difluorobencil)benceno-1,2-diamina (**15**) como un sólido blanco rosáceo (140 mg, 60%). GC/MS *m/z* (%): M⁺ 234: 234 (100), 107 (99.9), 80 (62), 127 (26.6), 235 (17.5), 108 (14.6), 53 (9), 65 (6.8), 101 (6.1), 119 (6); ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.41 (*m*, 1H), 7.11 (*t*, *J*= 8.1 Hz, 2H), 6.50 (*m*, 4H), 4.69 (*t*, *J*=5.7 Hz, 1H), 4.56 (*br s*, 2H), 4.26 (*d*, *J*= 5.7 Hz, 2H); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-d₆): δ 163.0, 159.7, 135.4, 135.1, 129.7, 117.6, 117.3, 115.2, 114.8, 111.7, 111.5, 110.0, 35.4; A. E. (calculado para C₁₃H₁₂N₂F₂: C, 66.66; H, 5.16; N, 11.96), encontrado C, 66.93; H, 5.35; N, 11.45.

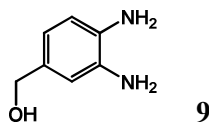
4.3.5. Procedimiento general para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)2-fenil-1H-benzimidazol (14) mediante la RMC.

El catalizador Pd-MgO (8.8 mg, 0.4 mol % de Pd) y el trifluorotolueno (TFT, 0.5 mL) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con un manómetro y una micro-jeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. A continuación, se añadieron secuencialmente benzaldehído (20.6 μL, 0.2 mmol), bromuro de 2,6-difluorobencilo (41.4 mg, 0.2 mmol) y 1,2-*o*-fenilendiamina (21.6 mg, 0.2 mmol), realizándose varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con oxígeno. Tras el último relleno con oxígeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a 90 °C durante 24h. Periódicamente se cogieron alícuotas de 20 μL para análisis por CG.

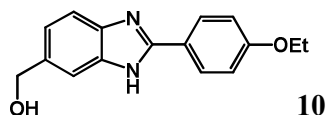
4.4. Síntesis del derivado di-bencimidazólico Hoechst 33342

4.4.1. Preparación de sustratos

3,4-(diamino-fenil)-metanol (9)



El catalizador de Pd-C (80.6 mg, 1 mol % Pd), el (3,4-dinitrofenil)metanol (**8**, 1.5 g, 7.58 mmol) y el etanol (15 mL) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (25 mL), secado previamente en un horno y equipado con un manómetro. A continuación, se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con hidrógeno. Tras el último relleno con hidrógeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente. La evolución de la reacción se controló por TLC. Una vez completada la reacción, se filtró el catalizador de paladio sólido a través de Celite, obteniendo el producto **9** en disolución etanólica (98%): GC/MS *m/z* (%): M^+ 138: 138 (100), 121 (84.5), 92 (59.3), 109 (45.2), 93 (33.4), 94 (26.3), 65 (25.5), 80 (23.3), 28 (21.9), 52 (17.7); ^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6.61 (*d*, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.56 (*d*, $J= 7.8$ Hz, 1H), 6.49 (*dd*, $J= 7.8$, $J_2= 1.7$ Hz, 1H), 4.76 (*s*, 5H), 4.30 (*s*, 2H); ^{13}C -RMN (75 MHz, DMSO- d_6): δ 133.9, 133.3, 131.8, 117.9, 115.5, 115.0, 63.5.

(2-(4-etoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-6-il)metanol (10)

La solución de **9** en etanol se introdujo en el reactor sin purificación previa. A continuación, se añadió el 4-etoxibenzaldehído (1.053 mL, 7.575 mmol) y se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con oxígeno. Tras el último relleno con oxígeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 24h. El alcohol bencimidazólico **10** fue insoluble en el medio de reacción, pudiendo ser aislado por filtración como un precipitado blanco (1.2 g, 59 %): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.65 (*s*, 1H), 8.13 (*d*, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.54 (*m*, 2H), 7.18 (*d*, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.12 (*d*, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.27 (*t*, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.64 (*d*, $J=5.4$, 2H), 4.14 (*q*, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.40 (*t*, $J=6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ +3 gotas de CF_3COOH)⁵³: δ

53 En el espectro de ^{13}C realizado en $\text{DMSO-}d_6$, se observaba la ausencia de señales de algunos carbonos (Figura 2a). Con la finalidad de mejorar la resolución de las señales en el espectro de ^{13}C , se llevó a cabo la protonación del anillo bencimidazólico, añadiendo al disolvente deuterado unas gotas de ácido trifluoroacético y eliminando así las diferencias tautoméricas entre los átomos de carbono. Se ha descrito que el ácido trifluoroacético es capaz de establecer puentes de hidrógeno e interacciones iónicas que impiden la rotación del anillo bencimidazólico (Figura 2b).

162.5, 148.8, 140.9, 131.9, 130.7, 129.7, 124.4, 115.5, 114.8, 113.3, 110.9, 63.9, 62.6, 14.3; HRMS-ESI [M^+ ; calculado para $C_{16}H_{16}N_2O_2$: 268.1212] encontrado m/z 269.1214 [$M^+ + H$].

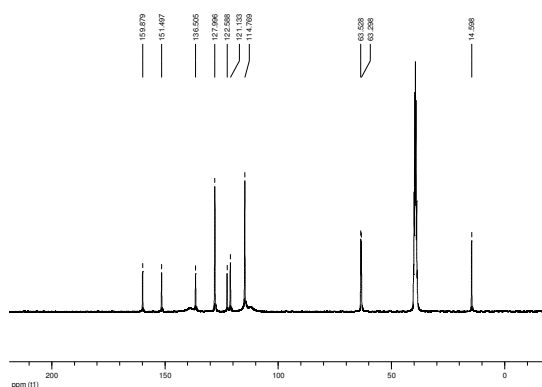


Figura 2a. Espectro de ^{13}C -RMN del alcohol bencimidazólico **18** realizado en DMSO- d_6 .

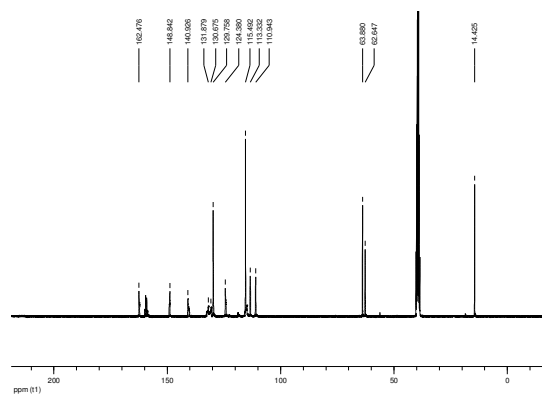
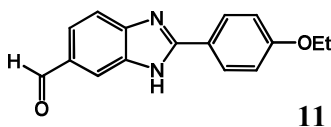
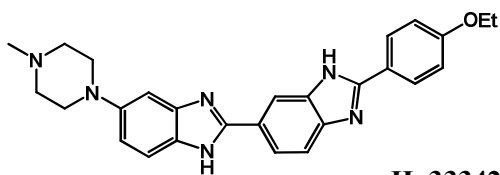


Figura 2b. Espectro de ^{13}C -RMN del alcohol bencimidazólico **18** realizado en DMSO- d_6 + unas gotas de ácido trifluoroacético.

2-(4-etoxifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-6-carbaldehído (11)

El catalizador Au-CeO₂ (110.2 mg, 3 mol % Au), el alcohol bencimidazólico **10** (100 mg, 0.37 mmol) y el dioxano (1 mL) se introdujeron en un reactor de vidrio cerrado (2.5 mL), secado previamente en un horno y equipado con un manómetro y una micro-jeringuilla a través de la cual se tomaron las muestras. A continuación, se realizaron varios ciclos de evacuación de aire-rellenado con oxígeno. Tras el último relleno con oxígeno, se mantuvo una presión de 5 bar y la mezcla se agitó magnéticamente a 100 °C durante 24h. Una vez completada la reacción, el catalizador de oro sólido se filtró a través de Celite empleando como disolvente una mezcla de THF y MeOH caliente y el producto final se purificó por cromatografía de columna empleando DCM: MeOH (99:1) como eluyente para obtener el aldehído bencimidazólico **11** como un sólido blanco (61.5 mg, 62 %): ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.04 (*s*, 1H), 8.14 (*d*, *J*= 8.7 Hz, 2H), 8.13 (*s*, 1H), 7.72 (*m*, 2H), 7.12 (*d*, *J*= 8.7 Hz, 2H), 4.15 (*q*, *J*= 6.9 Hz, 2H), 1.37 (*t*, *J*= 6.9 Hz, 3H); ¹³C-RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 192.5, 160.4, 149.1, 140.6, 130.9, 128.5, 122.9, 121.7, 114.9, 63.4, 14.5; HRMS-ESI [M⁺; calculado para C₁₆H₁₄N₂O₂: 266.1055] encontrado *m/z* 267.1067 [M⁺ +H].

**2'-(4-etoxifenil)5-(4-metilpiperacin-1-il)-1H, 3'H-2,5'-dibenzo[d]imidazol
(Ho33342)**



En un matraz de fondo redondo (10 mL) se introdujeron secuencialmente el aldehído bencimidazólico **11** (5.2 mg, 0.019 mmol), 4-(4-metil-piperacin-1-il)-benceno-1,2-diamina (7.8 mg, 0.038 mmol) y EtOH (2.5 mL), agitando la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos. A continuación se añadió metabisulfito de sodio (3.7 mg, 0.019 mmol) disuelto en agua (50 μ L) y la mezcla se agitó a reflujo durante 24h. Una vez finalizada la reacción, se filtró a través de Celite, y la disolución filtrada se concentró a sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna de gel de sílice preacondicionada con 15% de trietilamina en diclorometano y empleando una mezcla eluyente de DCM: MeOH (85:15) para dar Ho33342 (4.3 mg, 50%): $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, MeOD): δ 8.15 (*d*, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.93 (*d*, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.84 (*dd*, $J=8.8$ Hz, $J_2=1.8$, 1H), 7.58 (*d*, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (*d*, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.05 (*d*, $J=1.9$ Hz, 1H), 6.97 (*d*, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.96 (*m*, 1H), 4.02 (*q*, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.18 (*t*, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.75 (*t*, $J=5.0$ Hz, 4H), 2.40 (*s*, 3H), 1.32 (*t*, $J=6.9$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.7, 162.6, 155.4, 153.9, 149.3, 136.1, 129.6, 125.6, 122.8, 122.5, 116.5, 116.1, 115.9, 102.5, 64.8, 55.9, 51.4, 45.6, 22.9; HRMS-ESI [M^+ ; calculado para C₂₇H₂₈N₆O: 452.2325] encontrado *m/z* 453.3244 [M^+ +H].

Capítulo 7. Conclusiones generales

Con objeto de desarrollar procesos químicos medioambientalmente sostenibles, se ha incidido por un lado en la búsqueda de nuevas estrategias de síntesis y recuperación de catalizadores homogéneos, para extender su vida media y por otro lado en el diseño de reacciones “multistep”. En cualquier caso, el empleo de catalizadores de oro ha sido el denominador común a la hora de estudiar y poner a punto todas estas estrategias, llegando a las siguientes conclusiones:

Sobre reacciones de **hidroalcoxilación de alquinos catalizadas por complejos de Au(I)** se ha observado que:

- Los complejos $\text{AuPR}_3\text{NTf}_2$ **1a-e** fueron catalizadores selectivos para la hidroalcoxilación intermolecular de alquinos con baja densidad electrónica del tipo $\text{R}\equiv\text{EA}$ y DMAD.

- En las reacciones del alquino terminal fenilacetileno, la proporción de éter vinílico frente al acetal pudo ser controlada mediante la elección del catalizador.

- Cuando se emplearon alquinos internos estabilizados como el DMAD, se obtuvieron ambos isómeros *Z:E* del éter vinílico con excelentes rendimientos y estereoselectividades, ambos dependiendo del catalizador empleado y de las condiciones de reacción.

- El isómero *E* proviene de una isomerización del compuesto análogo *Z* catalizada por oro, el cual se forma inicialmente a través de un mecanismo de hidroalcoxilación-*trans*.

En reacciones de **acetalización y tioacetalización de alquinos catalizadas por un sistema Au(I)/Ag(I)** se pudo concluir que:

- El complejo AuPPh_3Cl en combinación con AgBF_4 catalizaba de manera efectiva la formación de acetales y tioacetales cíclicos de entre cinco y ocho miembros en el anillo a partir de alquinos y dioles o tioles.

- Estas reacciones de acetalización y tioacetalización ocurrían de forma directa y regioselectiva sobre el carbono más sustituido del alquino.

- Estudios comparativos mostraron que la adición de una cantidad catalítica de *p*-TsOH como co-catalizador al sistema $\text{AuPPh}_3\text{Cl}/\text{AgBF}_4$ aceleraban las reacciones de acetalización y tioacetalización

- El uso exclusivo de *p*-TsOH (2-5 mol%) conducía a conversiones muy bajas.

- En contraposición, *p*-TsOH catalizó de manera efectiva las reacciones de tioacetalización, aunque, en casi todos los casos, fue menos regioselectivo que el complejo AuPPh₃Cl/AgBF₄ dando mayores cantidades de los productos *anti*-Markovnikov.

Sobre el estudio comparativo de diferentes catalizadores ácidos (entre ellos sales de Au(I) y Au(III)) para la **acetalización directa del glicerol con aldehídos** se ha podido concluir que:

- En ausencia de agua, tanto *p*-TsOH como las resina Amberlyst eran mucho más activas que la zeolita Beta. Sin embargo, en presencia de agua (por encima del 31% en peso de agua), la zeolita Beta hidrofóbica daba mejores resultados que *p*-TsOH o Amberlyst. No obstante los mejores resultados con todos estos catalizadores mencionados aquí no excedían del 80%.

- Ácidos de Lewis blandos como AuCl₃ permitieron llegar a un rendimiento del acetal del 94% bajo condiciones muy suaves de reacción.

- El catalizador de oro recuperable AuPPh₃NTf₂ pudo ser separado del medio y reutilizado hasta siete veces con un rendimiento del acetal > 90%.

Por último, sobre la **síntesis de derivados bencimidazólicos** con diferentes catalizadores heterogéneos (algunos de ellos basados en Au) se han obtenido las siguientes conclusiones:

- Se ha desarrollado una estrategia sintética efectiva basada en una reacción “one-pot” que permite la síntesis rápida y eficiente de derivados bencimidazólicos partiendo de alcoholes y diaminas comerciales.

- La reacción “one-pot” se controló mediante la adición secuencial de la diamina una vez asegurado el consumo prácticamente completo del alcohol de partida.

- Después de la adición de la amina, tuvo lugar la formación de una base de Schiff intermedia, la cual cicló a la correspondiente bencimidazolidina (no detectada por cromatografía de gases), la cual se oxidó para dar el derivado bencimidazólico final, minimizando así el número de operaciones a realizar.

- Las reacciones secundarias principales pudieron inhibirse completamente bajo presión de oxígeno dando lugar a rendimientos elevados del producto deseado.

- Los catalizadores más activos fueron Pd-C, Pd-MgO y Au-CeO₂ bajo atmósfera de oxígeno.

- La deposición del metal sobre un soporte sólido básico permitió explorar varias rutas en cascada para la síntesis de 1-(2,6-difluorobencil)-2-fenilbencimidazol, una molécula con actividad antiviral.

- Finalmente, se sintetizó el derivado dibencimidazólico Ho33342 mediante una ruta sintética basada en el empleo de los mismos catalizadores sólidos metálicos, y partiendo del compuesto comercial 3,4-dinitrobencilalcohol (aunque en el último paso de síntesis fue necesario el empleo de metabisulfito de sodio como agente oxidante).

Capítulo 8. *Resúmenes*

1. Resumen

La presente tesis doctoral describe el desarrollo de procesos químicos medioambientalmente sostenibles, incidiendo en la búsqueda de nuevas estrategias de síntesis y recuperación de catalizadores homogéneos con objeto de extender su vida media. Desde otra vertiente, se hace hincapié en el diseño de catalizadores multifuncionales para ser aplicados en reacciones dominó. Con este tipo de procesos es posible llevar a cabo múltiples transformaciones en una sola operación sintética, con el consiguiente ahorro de energía y una importante reducción en la generación de residuos. En ambos casos se ha estudiado la aplicabilidad de diferentes catalizadores de oro basados tanto en nanopartículas metálicas como en sales de Au(I) y Au(III), para generar productos de interés en la industria química y farmacéutica. Todos estos conceptos son abordados en un **primer capítulo** a modo de introducción general.

En el **segundo capítulo** se exponen los objetivos generales de la tesis doctoral.

En el **tercer capítulo**, se describe la síntesis de complejos de oro (I) coordinados con ligandos fosfina y su aplicación en la hidroalcoxilación intermolecular de alquinos para formar éteres de enol y acetales. Mediante la elección adecuada de la fosfina se puede llegar a obtener selectivamente el isómero *Z* ó *E* del éter vinílico, controlando además, la formación del acetal.

En el **cuarto capítulo** se presentan los resultados obtenidos en la transformación de alquinos en acetales y tioacetales cíclicos catalizada por el sistema catalítico AuPPh₃Cl/AgBF₄. Además, se lleva a cabo una comparativa catalítica entre este sistema de oro (I) y un ácido de Brønsted clásico como *p*-TsOH. Este tipo de reacciones nos permite sintetizar una molécula con aroma a esencia de naranja.

En el **quinto capítulo** se introduce la necesidad de encontrar procesos para *valorizar* el glicerol (Ley 10/1998 sobre residuos), incidiendo en las reacciones de acetalización de este poliol con diferentes aldehídos. En este caso se estudia la formación de acetales de alto valor añadido a partir de aldehídos y glicerol puro o

mezclas glicerol-agua empleando ácidos de Brønsted sólidos (zeolitas y resinas) y ácidos de Lewis basados en Au. Con estos catalizadores de oro se obtienen los mejores resultados en condiciones de reacción suaves. Además en algún caso se hace posible recuperar y reutilizar este catalizador.

En el **sexto capítulo** se estudian diferentes rutas “one-pot” para la síntesis de derivados bencimidazólicos en presencia de un catalizador sólido bifuncional. La deposición de un metal (nanopartículas de oro o paladio) sobre un soporte básico permite la síntesis de un bencimidazol con actividad antiviral (anti-VIH-1) mediante una transformación secuencial de cuatro pasos: (1) oxidación del alcohol; (2) ciclocondensación del aldehído formado con *o*-fenilendiaminas; (3) oxidación del enlace C-N; (4) reacción de *N*-alquilación. Además, se llevó a cabo la síntesis del derivado dibencimidazólico Ho33342 con propiedades anticancerígenas mediante una ruta sintética basada en el empleo de los mismos catalizadores sólidos metálicos.

2. Resum

La present tesi doctoral descriu el desenvolupament de processos químics mediambientalment sostenibles, incidint en la recerca de noves estratègies de síntesi i recuperació de catalitzadors homogenis a fi d'estendre la seua vida mitjana. Des d'un altre vessant, es posa èmfasi en el disseny de catalitzadors multifuncionals per ser aplicats en reaccions dòmino. Amb aquest tipus de processos és possible dur a terme múltiples transformacions en una sola operació sintètica, amb el consegüent estalvi d'energia i una important reducció en la generació de residus. En ambdós casos s'ha estudiat l'aplicabilitat de diferents catalitzadors d'or basats tant en nanopartícules metàl·liques com en sals de Au(I) i Au(III), per generar productes d'interès en les indústria química i farmacèutica. Tots aquests conceptes són abordats en un **primer capítol** dins d'una introducció general.

Al **segon capítol** s'exposen els objectius generals de la tesi doctoral.

Al **tercer capítol**, es descriu la síntesi de complexos d'or (I) coordinats amb lligands fòsfor i la seua aplicació en l'hidroalcoxilació intermolecular d'alquins per formar èters d'enol i acetals. Mitjançant l'elecció adequada de la fòsfor es pot arribar a obtenir selectivament l'isòmer *Z* o *E* de l'èter vinílic, controlant a més, la formació de l'acetal.

Al **quart capítol** es presenten els resultats obtinguts en la transformació d'alquins en acetals i tioacetals cíclics catalitzada pel sistema catalític AuPPh₃Cl/AgBF₄. A més, se'n fa una comparativa catalítica entre aquest sistema d'or (I) i un àcid de Brønsted clàssic com p-TsOH. Este tipus de reaccions ens permet sintetitzar una molècula amb aroma a essència de taronja.

Al **cinquè capítol** s'introdueix la necessitat de trobar processos per *valoritzar* el glicerol (Lley 10/1998 sobre residus), incidint en les reaccions d'acetalització d'aquest poliòl amb diferents aldehids. En aquest cas s'estudia la formació d'acetals d'alt valor afegit a partir d'aldehids i glicerol pur o mesclades glicerol-aigua utilitzant àcids de Brønsted sòlids (zeolites i resines) i àcids de Lewis basats en Au. Amb

aquests catalitzadors d'or s'obtenen els millors resultats en condicions de reacció suaus. A més en algun cas es fa possible recuperar i reutilitzar aquest catalitzador.

Al **sisè capítol** s'estudien diferents rutes “one-pot” per a la síntesi de derivats bencimidazòlics en presència d'un catalitzador sòlid bifuncional. La deposició d'un metall (nanopartícules d'or o pal·ladi) sobre un suport bàsic permet la síntesi d'un bencimidazol amb activitat antiviral (anti-VIH-1) mitjançant una transformació seqüencial de quatre passos: (1) oxidació de l'alcohol; (2) ciclocondensació de l'aldehid format amb *o*-fenilendiamines; (3) oxidació de l'enllaç C-N; (4) reacció de N-alquilació. A més, es va dur a terme la síntesi del derivat dibencimidazòlic Ho33342 amb propietats anticancerígenes mitjançant una ruta sintètica basada en l'ús dels mateixos catalitzadors sòlids metàl·lics.

3. Summary

This doctoral thesis describes the development of environmentally sustainable chemical processes, focusing on the search for new strategies of synthesis and recovery of homogenous catalysts with the aim to extend their lifetime. From another side, it emphasizes the design of multifunctional catalysts for application in domino reactions. With this type of process is possible to perform multiple transformations in a single synthetic operation, resulting in energy savings and a significant reduction in waste generation as well as hazardous substances.

In both cases it has been studied the applicability of different gold catalysts based on both metal nanoparticles and Au(I) and Au(III) salts to generate products of interest in chemical and pharmaceutical industry. All these concepts are addressed in a **first chapter** as a general introduction.

The **second chapter** discusses the general objectives of the dissertation.

A **third chapter** describes the synthesis of phosphine gold (I) complexes, and their application in the intermolecular hydroalkoxylation of alkynes to form enol ethers and ketals. By an appropriate choice of the phosphine ligand, the *Z* or *E* isomer vinyl ether can be selectively obtained, controlling also the formation of the ketal.

The **fourth chapter** collects the main results concerning the transformation of alkynes into cyclic acetals and thioacetals catalyzed by the system AuPPh₃Cl/AgBF₄. Besides this, a comparative study on the catalytic activity of the system AuPPh₃Cl/AgBF₄ and a Brønsted acid such as *p*-TsOH has been carried out. This reaction allows us to synthesize a fragrance with blossom orange scent.

The **fifth chapter**, introduces the need for processes to recover glycerol. In this regard, the *valorization* (Law 10/1998 on waste) of pure glycerol and glycerol in water has been achieved by reaction with aldehydes to form valuable acetals. While soluble *p*-TsOH is more active than solid Brønsted acids (zeolites and resins) when reacting with pure glycerol, the synthesis of a hydrophobic zeolite with the adequate ratio of polarity/acidity leads to a better catalyst when reacting

with glycerol–water mixtures. Nonetheless, the best results were obtained with gold as Lewis acid catalysts under very mild reaction conditions. The preparation of a recoverable and reusable gold catalyst allows achieving high turnover numbers.

The **sixth chapter**, explores different “one-pot” routes for the synthesis of benzimidazole derivatives in the presence of a bifunctional solid catalyst. The process is illustrated by the synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazole with antiviral activity (anti-HIV-1). This benzimidazole derivative have been prepared by a one-pot four step process with a solid catalyst containing basic and oxidation sites. The four steps refer to: (a) oxidation of an alcohol; (b) cyclocondensation of the aldehyde formed with *ortho*-phenylenediamines, (c) oxidation of the carbon–nitrogen bond, (d) N-alkylation reaction.

Besides this, the synthesis of the bencimidazole derivative with antitumoral activity Ho33342 has been carried out by means of a synthetic route based on the use of the same previous metal catalysts.

Capítulo 9. *Anexos*

1. Cálculos generales

Se calcularon los factores de respuesta de reactivos y productos. En el caso de productos no comerciales, éstos fueron aislados e identificados.

El factor de respuesta fue definido como:

$$F.R. = \frac{\frac{mg\ componente_i}{Área\ componente_i}}{\frac{mg\ patrón\ interno}{Área\ patrón\ interno}} \quad Ec. 1$$

De forma que al conocer la cantidad exacta del patrón se puede llegar a conocer la concentración de cada componente de la mezcla a partir del factor de respuesta calculado y de las áreas cromatográficas obtenidas al emplear la Ec. 1.

$$C_i = \frac{(A_i C_{SI})}{(A_{SI} R_i)} \quad Ec. 2$$

donde:

C_i = concentración del componente i

A_i = área cromatográfica del componente i

C_{SI} = concentración del patrón interno

A_{SI} = área cromatográfica del patrón interno

R_i = factor de respuesta relativo del componente i

Conocidos los moles de sustrato antes y después de la reacción, se determina la conversión del sustrato (X_s) como:

$$X_s (\%) = \frac{\text{moles de sustrato convertidos}}{\text{moles iniciales de sustrato}} \times 100 \quad \text{Ec.3}$$

La selectividad a los productos de reacción (S_i) se define como:

$$S_i = \frac{\text{moles de producto}_i}{\text{moles de sustrato convertidos}} \times 100 \quad \text{Ec. 4}$$

El rendimiento a los productos de reacción (R_i) se define como:

$$R_i = \frac{\text{moles de producto}_i}{\text{moles iniciales de sustrato}} \times 100 \quad \text{Ec. 5}$$

La distribución de los productos de reacción se define como:

$$\text{Distribución de productos} = \frac{R_i}{\sum R_i} \times 100 \quad \text{Ec. 6}$$

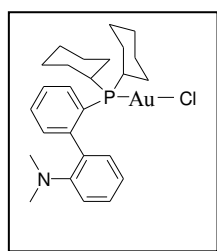
La frecuencia de repetición (TOF) se define como:

$$\text{TOF} = \frac{\text{moles de sustrato convertidos} / \text{moles de oro}}{\text{tiempo}} \quad \text{Ec. 7}$$

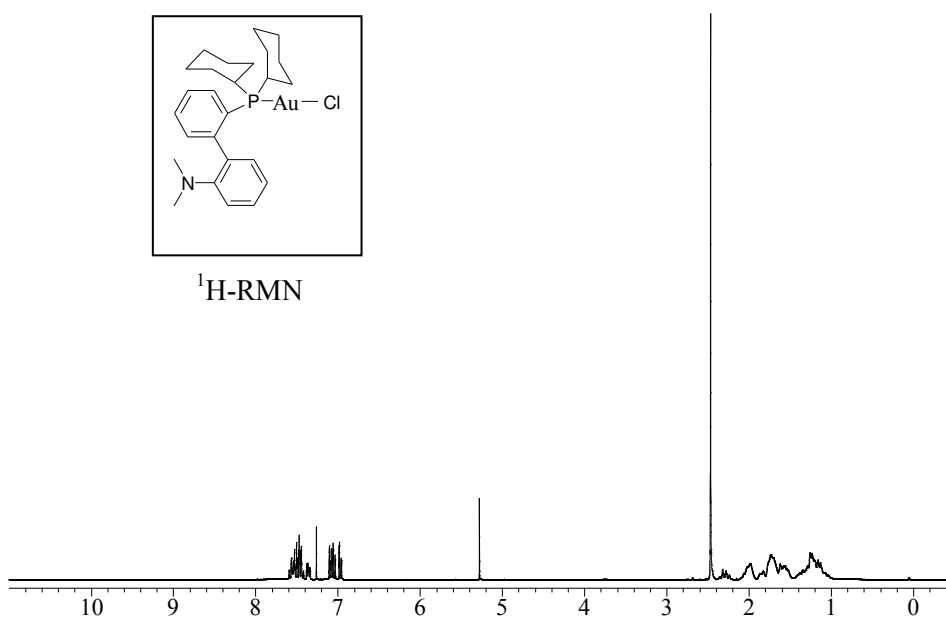
La actividad por centro metálico a un determinado tiempo de reacción o (Turn Over Number) se define como:

$$\text{TON} = \frac{\text{moles de sustrato convertidos}}{\text{moles de oro}} \quad \text{Ec. 8}$$

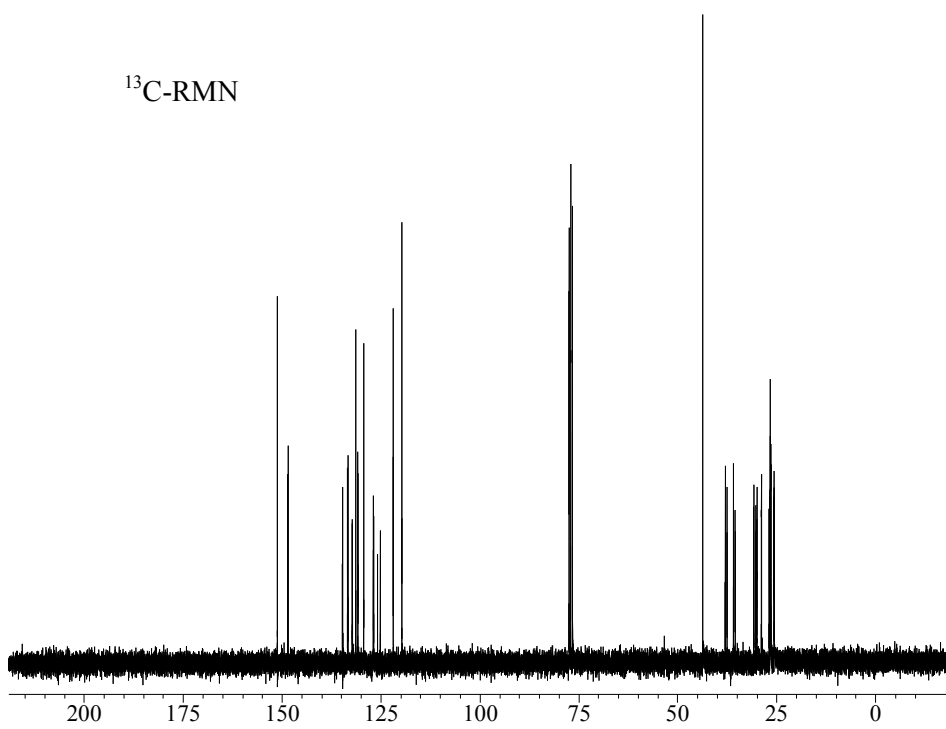
2. Espectros

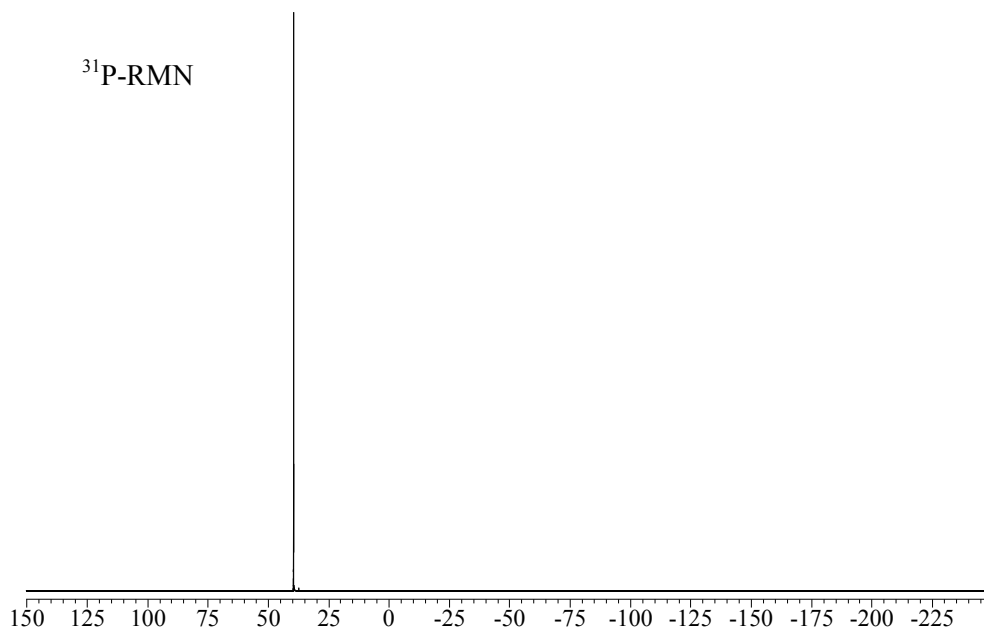
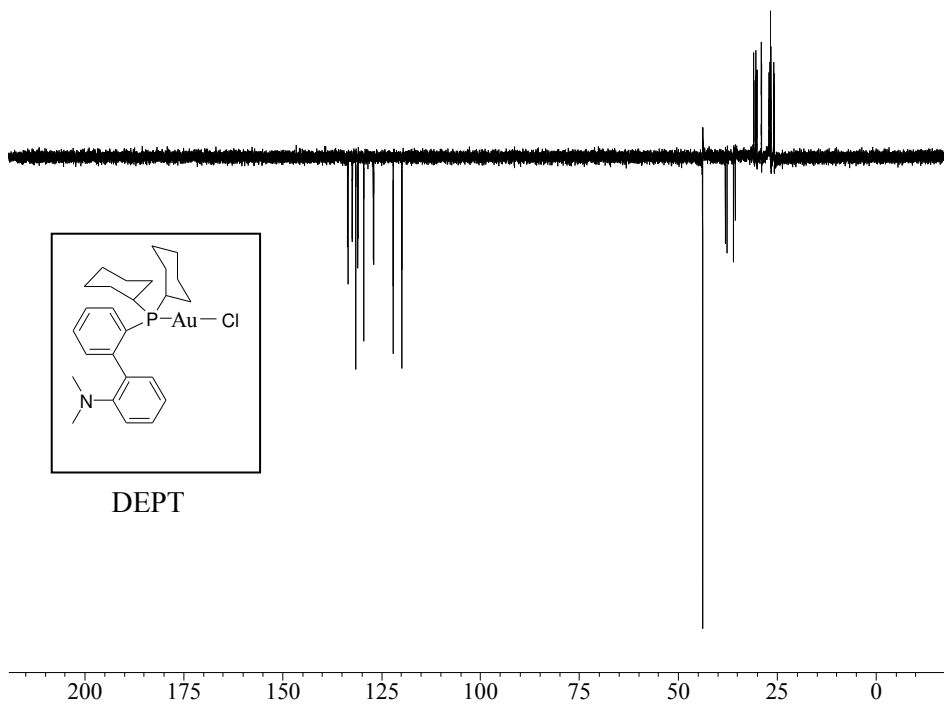


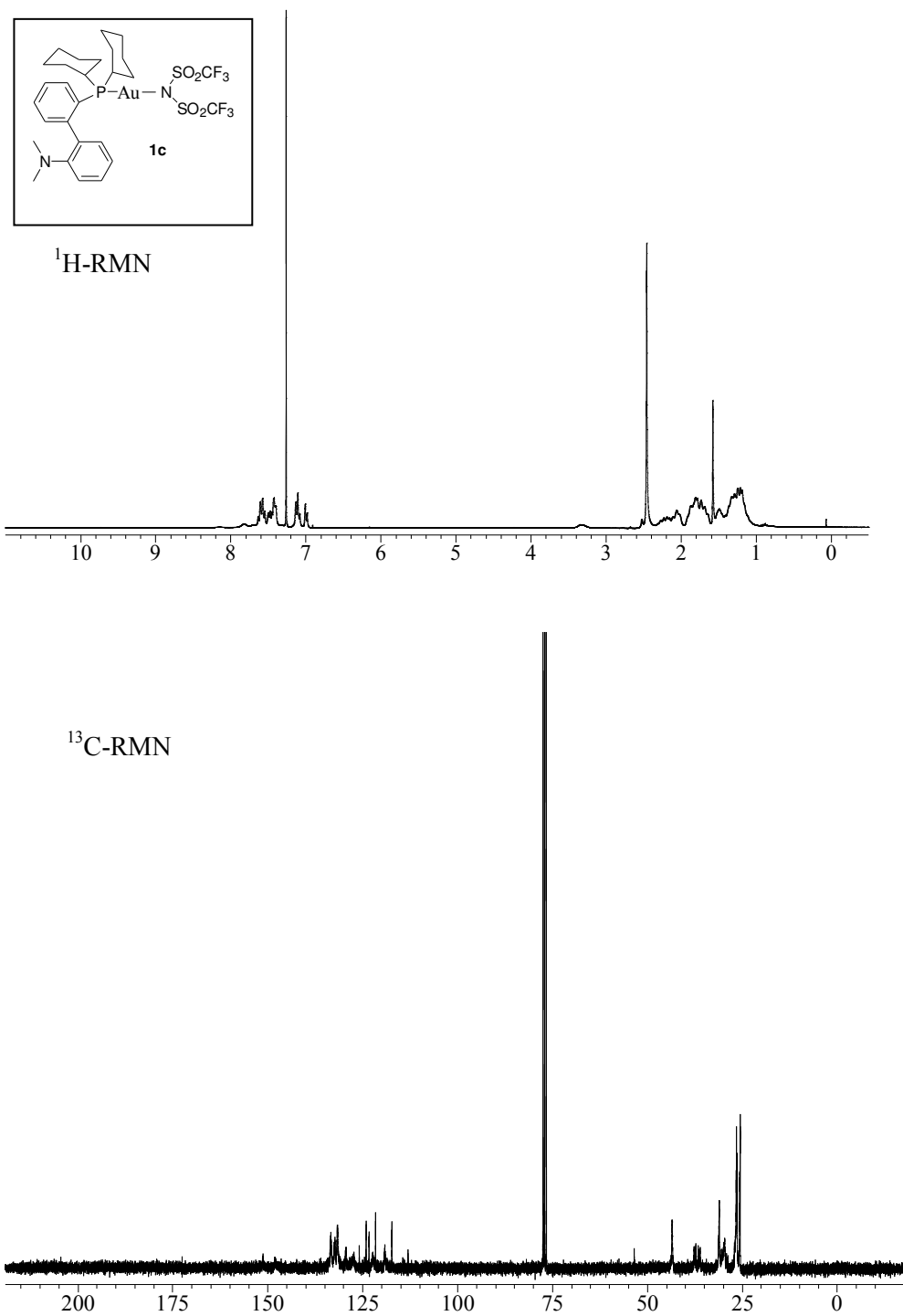
¹H-RMN

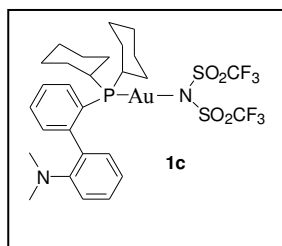


¹³C-RMN

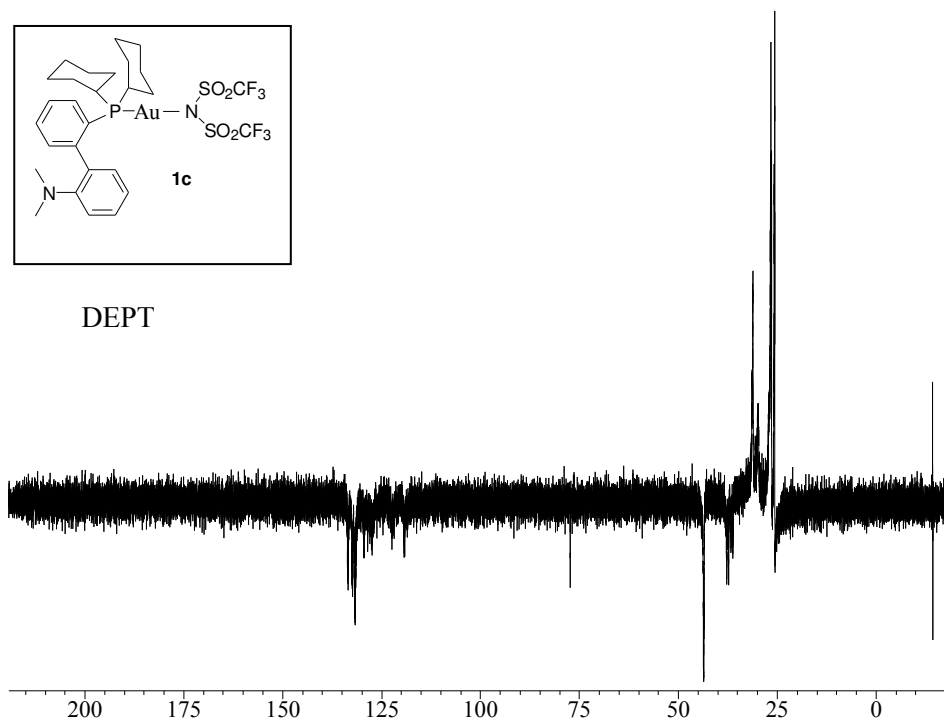
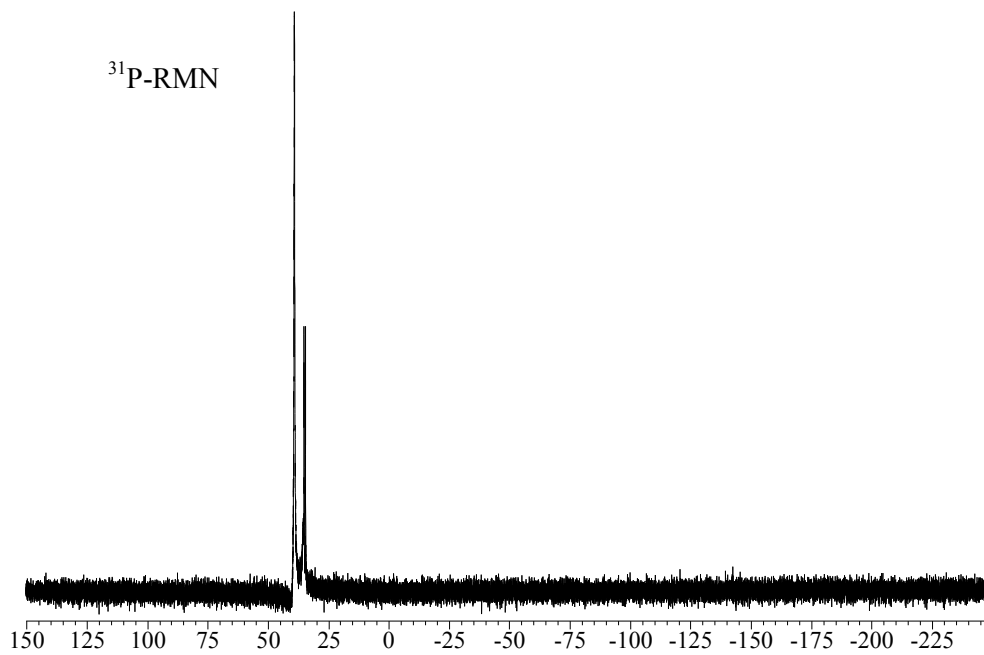


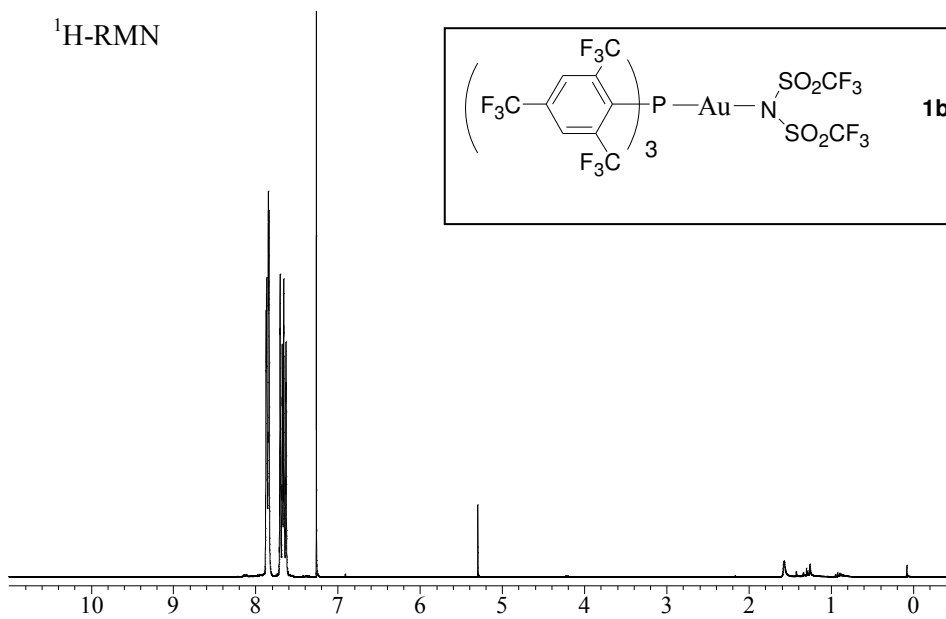
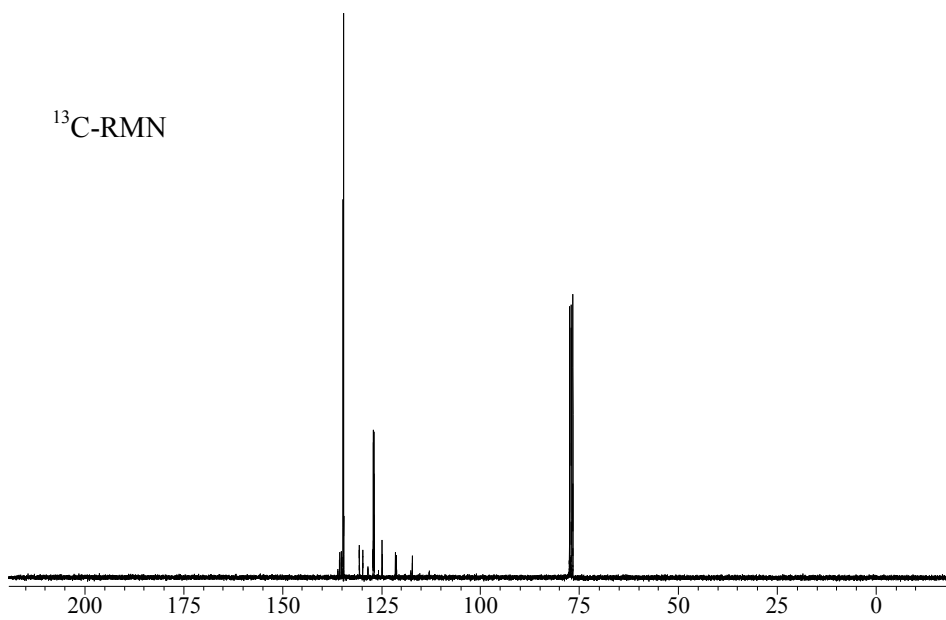


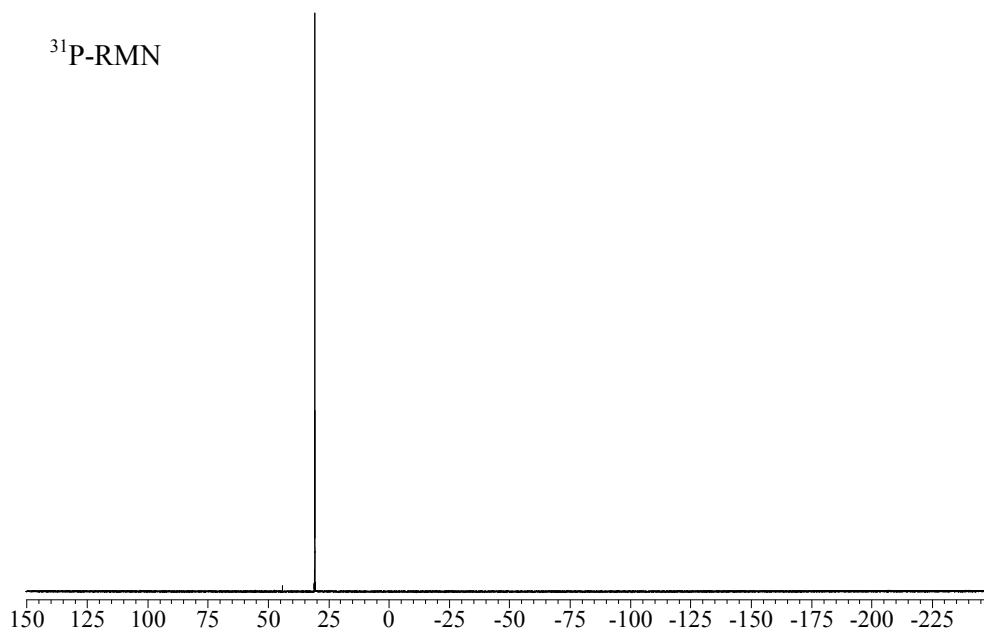
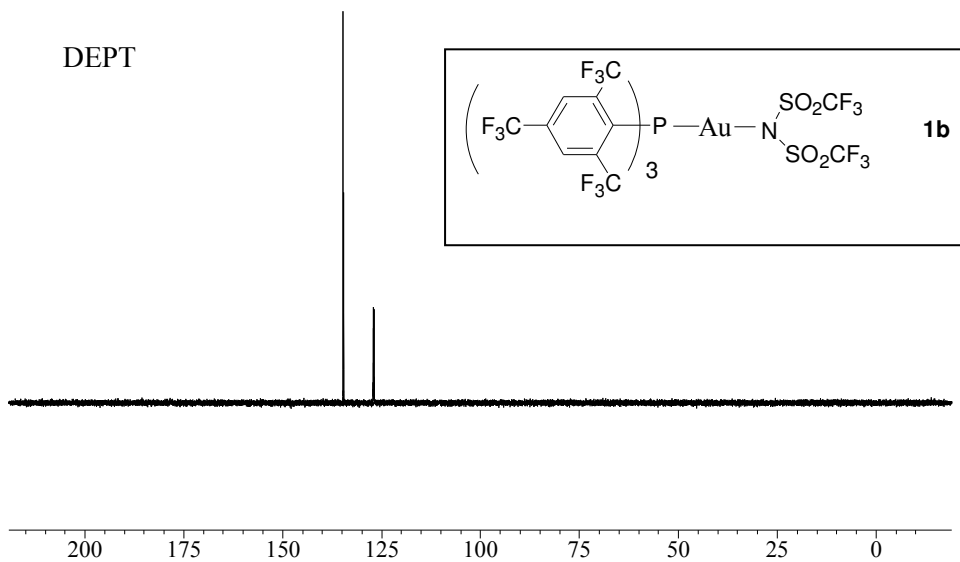


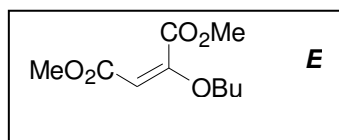


DEPT

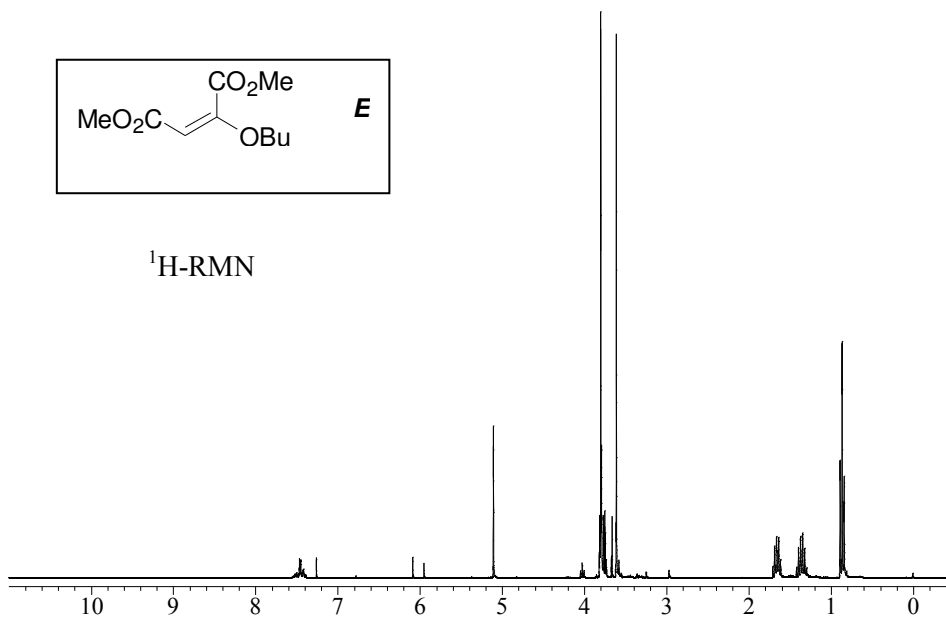
³¹P-RMN

¹H-RMN¹³C-RMN

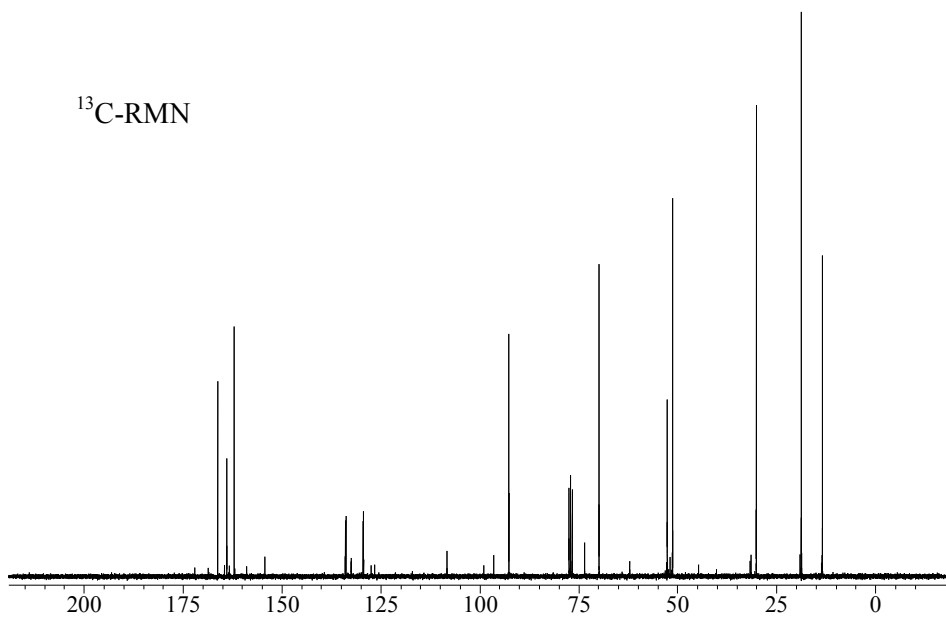


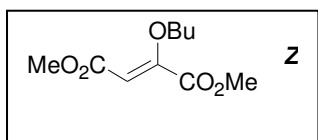
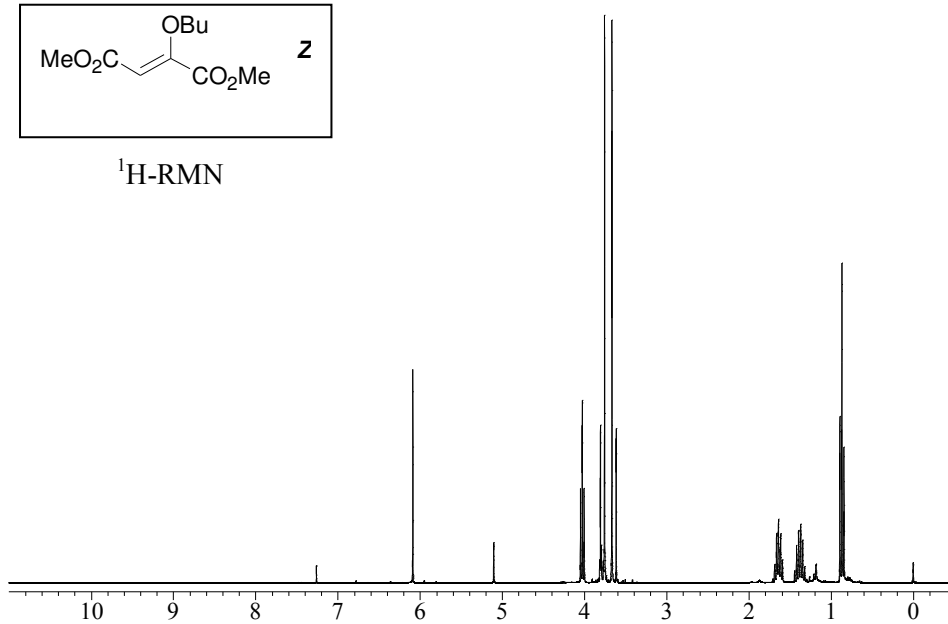
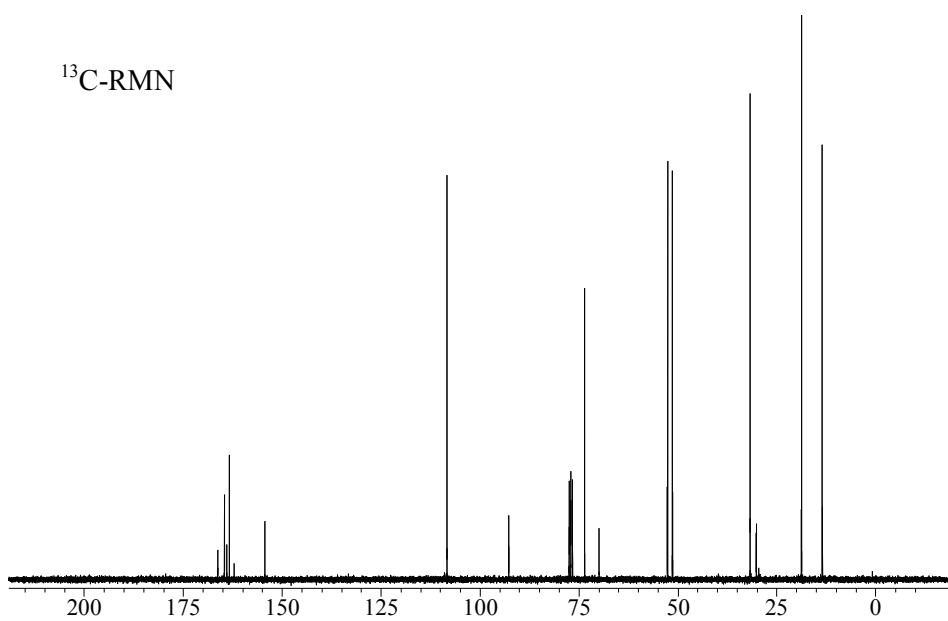


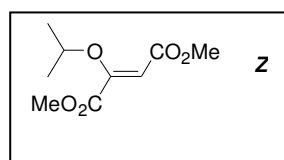
¹H-RMN



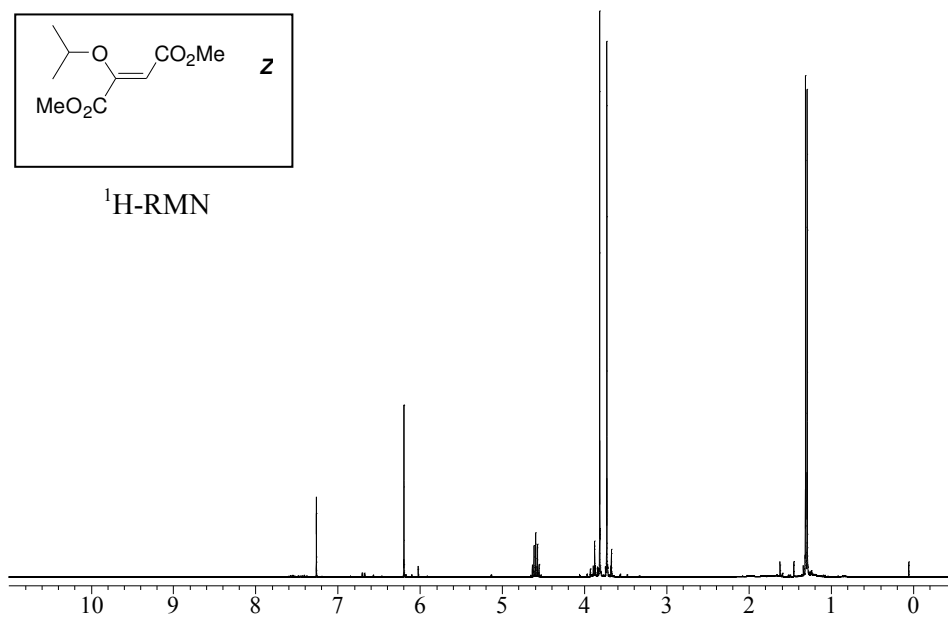
¹³C-RMN



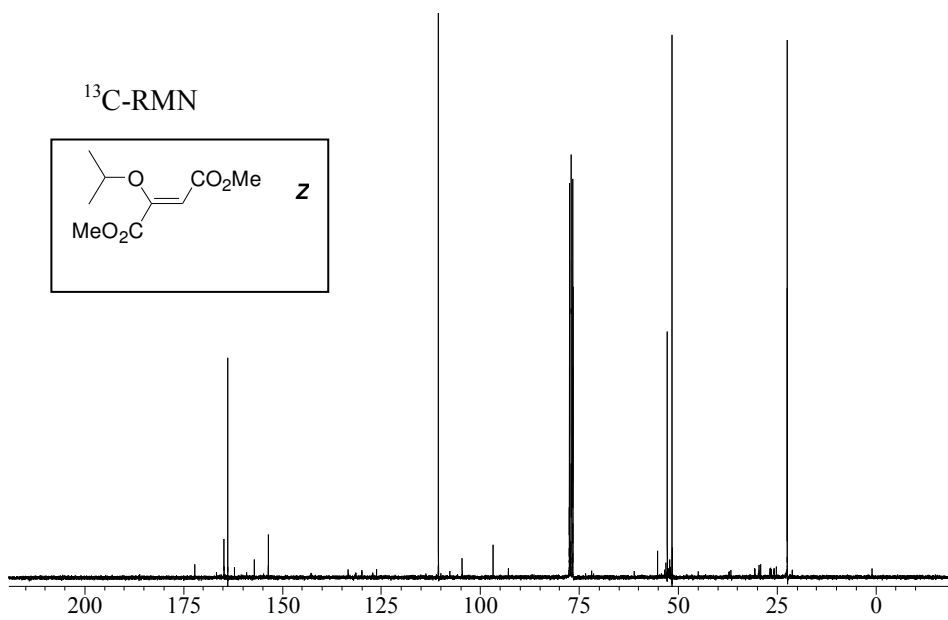
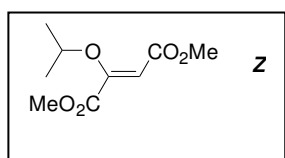
 $^1\text{H-RMN}$  $^{13}\text{C-RMN}$ 

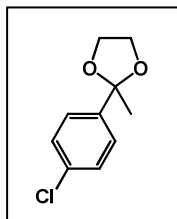


¹H-RMN

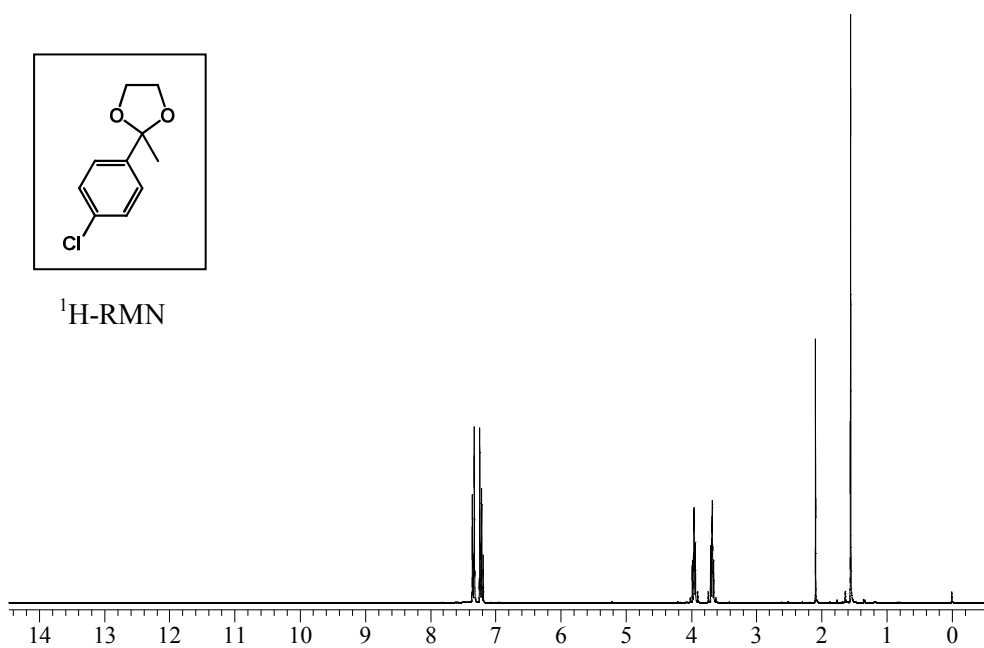


¹³C-RMN

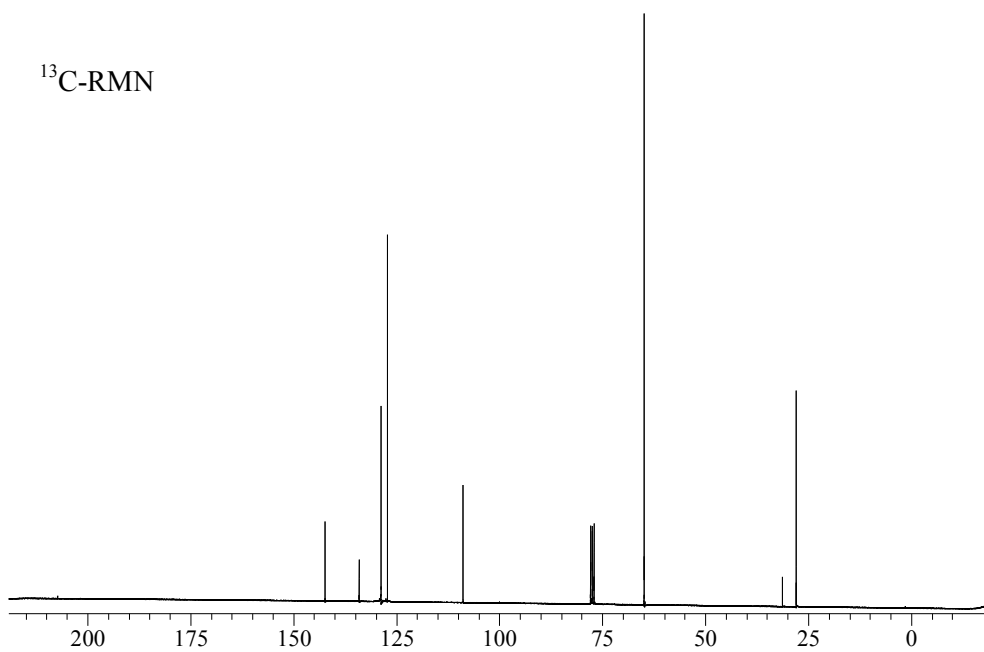


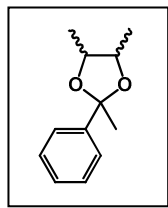
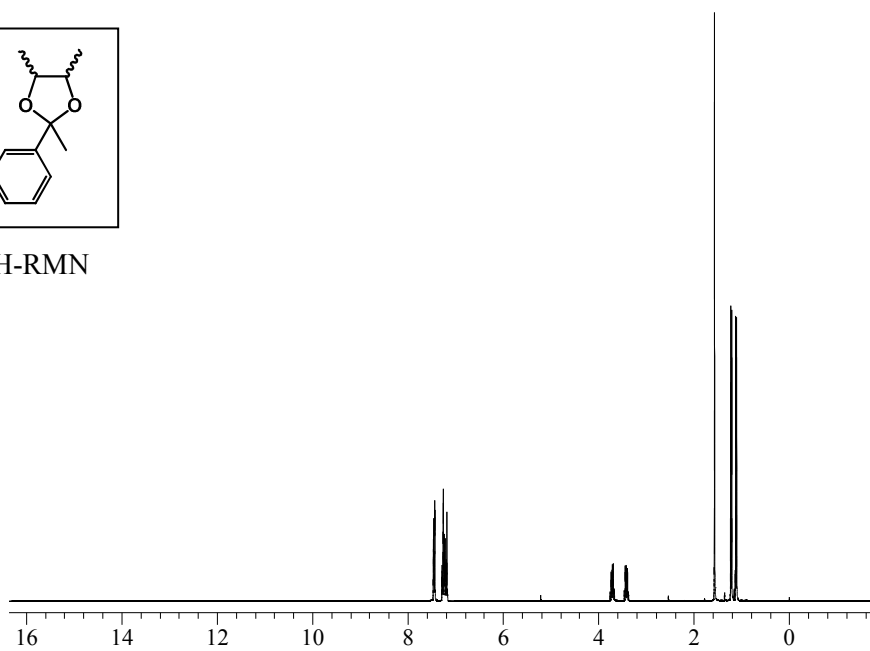
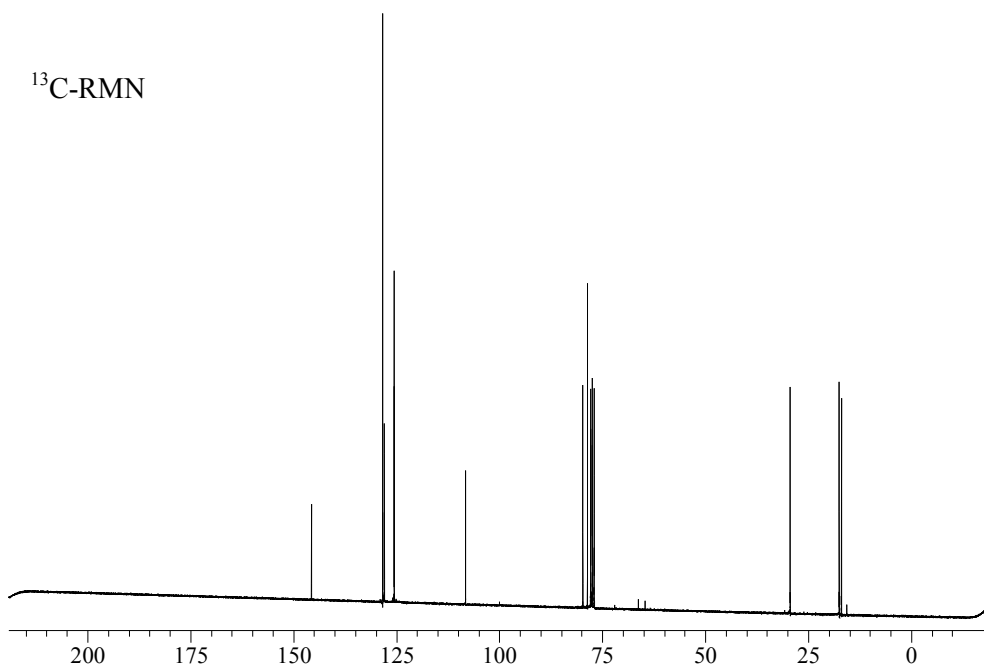


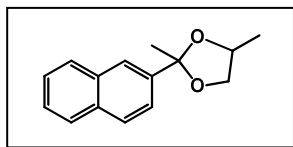
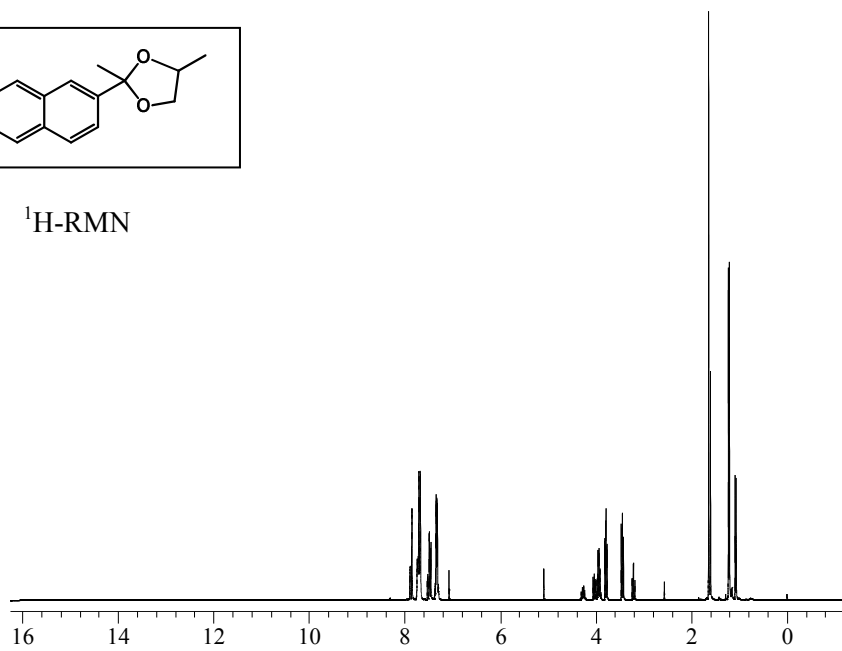
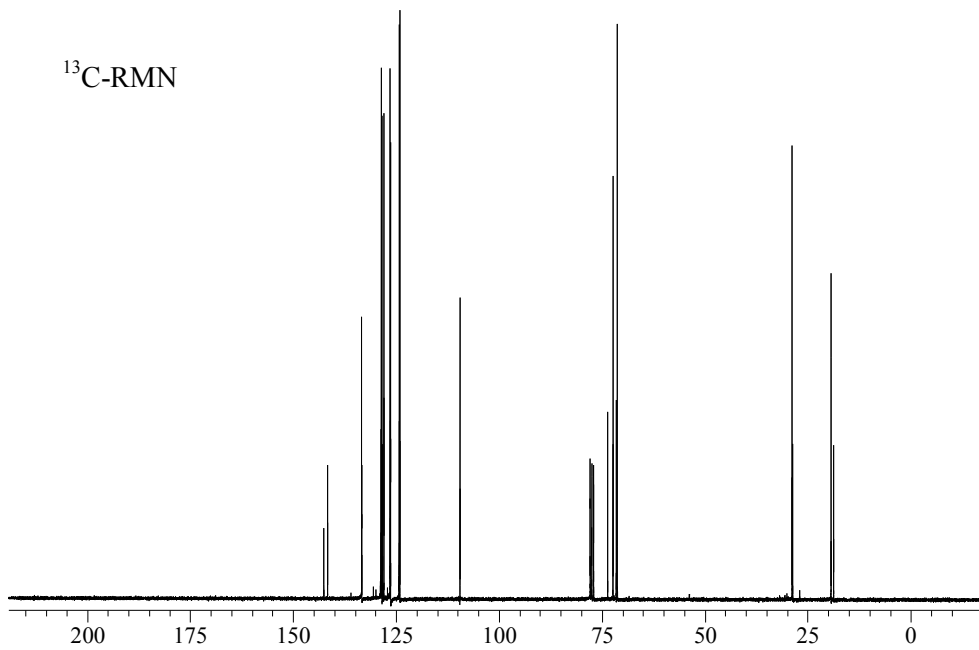
$^1\text{H-RMN}$

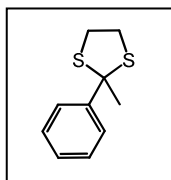
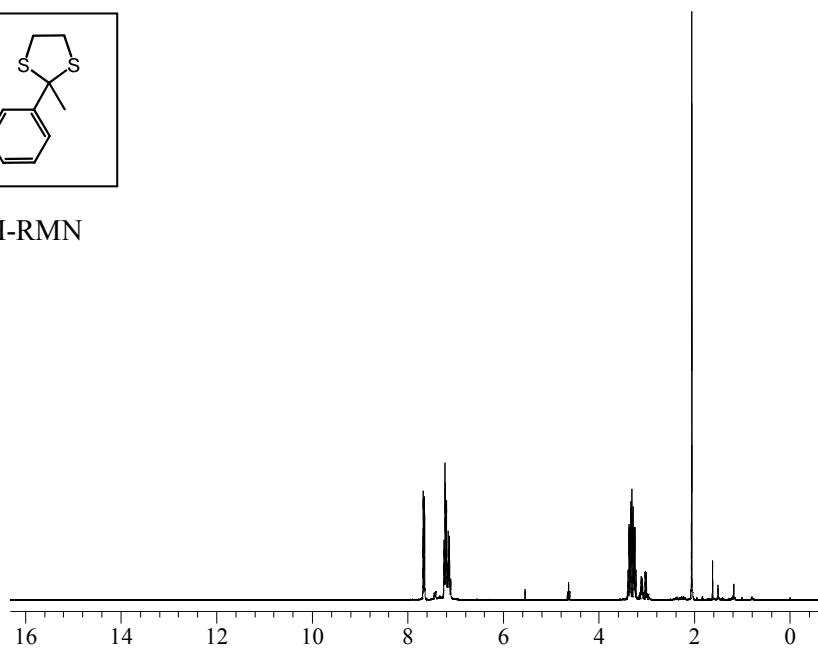
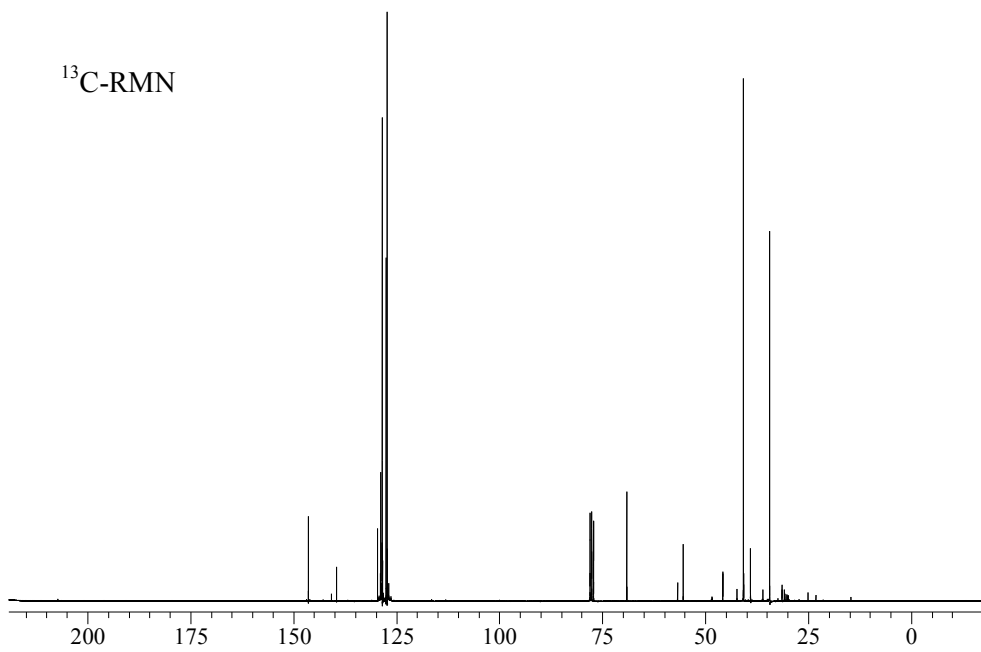


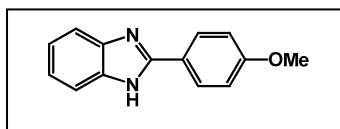
$^{13}\text{C-RMN}$



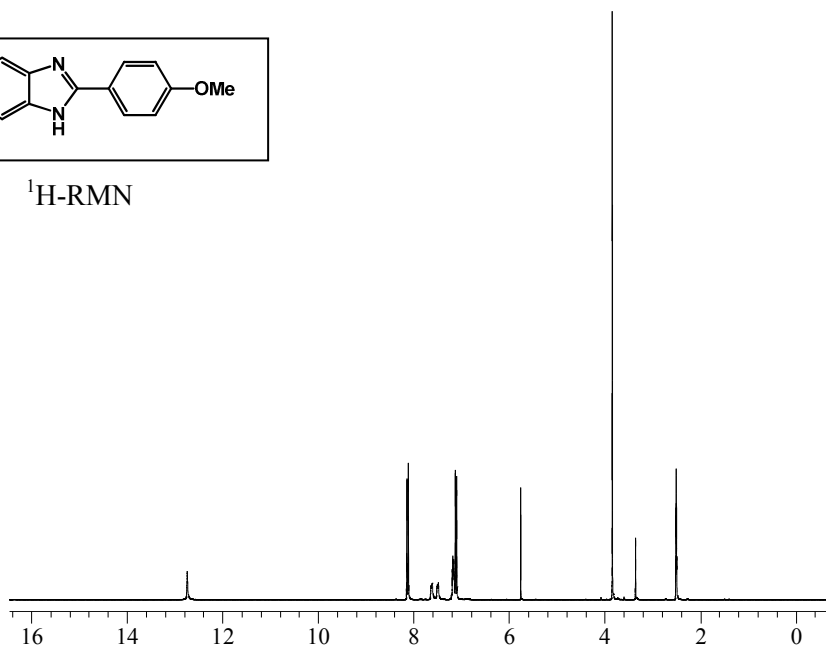
 $^1\text{H-RMN}$  $^{13}\text{C-RMN}$ 

 $^1\text{H-RMN}$  $^{13}\text{C-RMN}$ 

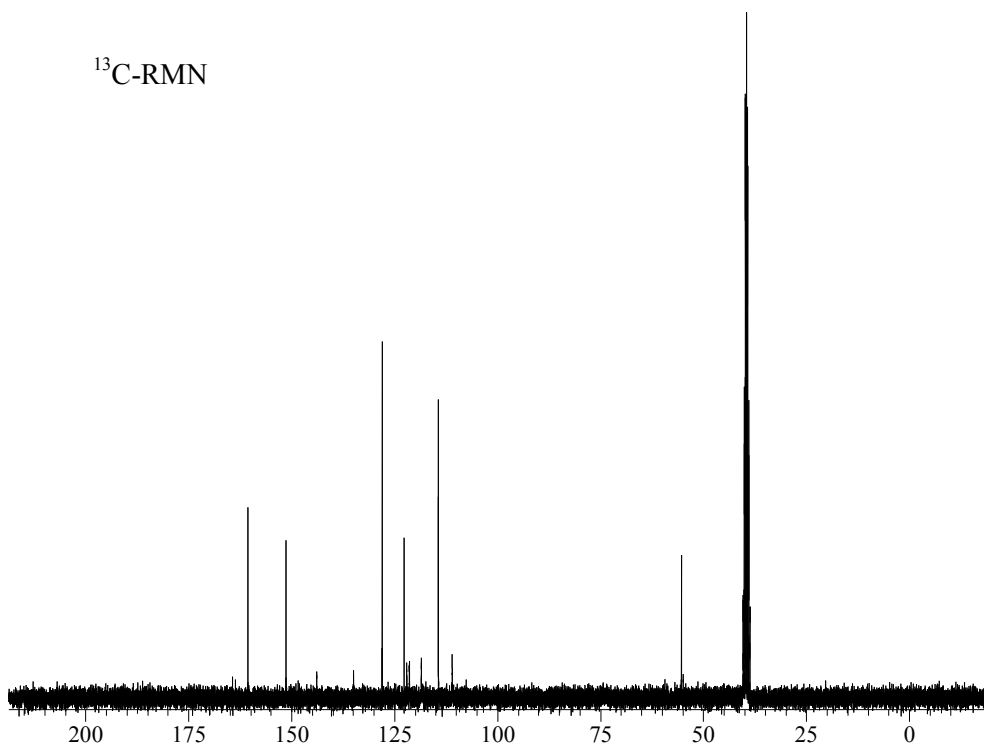
 $^1\text{H-RMN}$  $^{13}\text{C-RMN}$ 

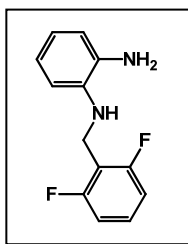


$^1\text{H-RMN}$

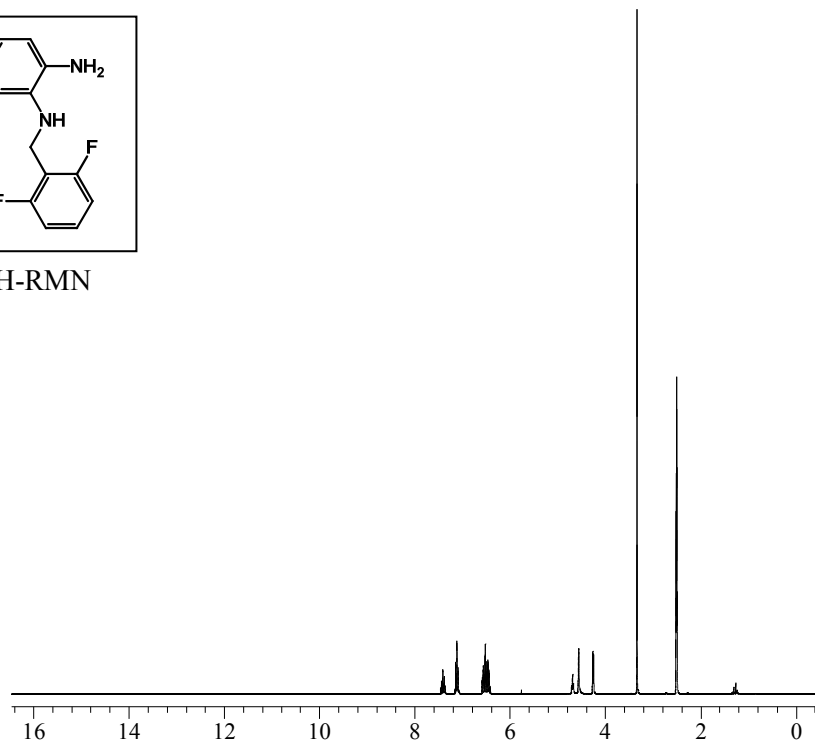


$^{13}\text{C-RMN}$

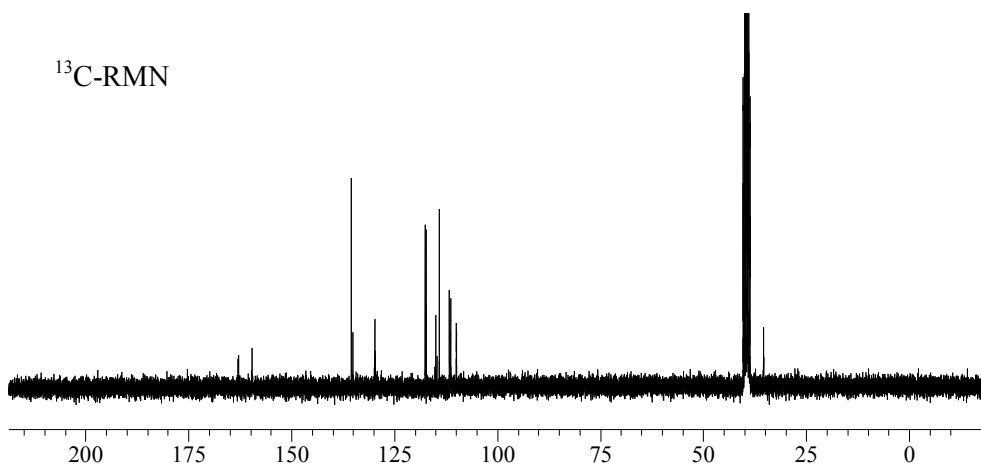


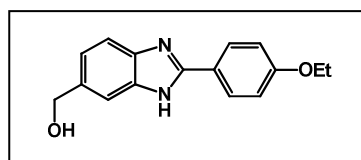
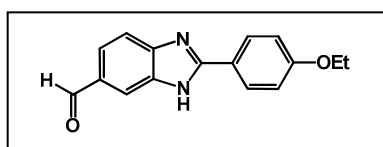
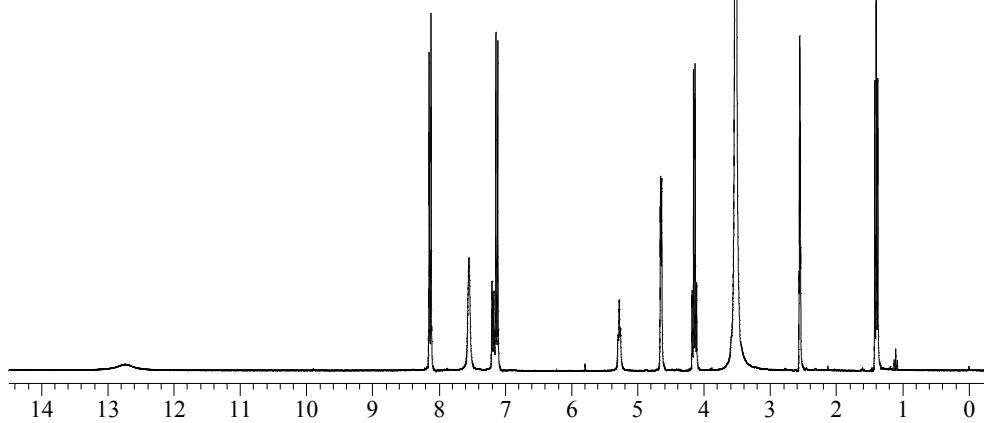
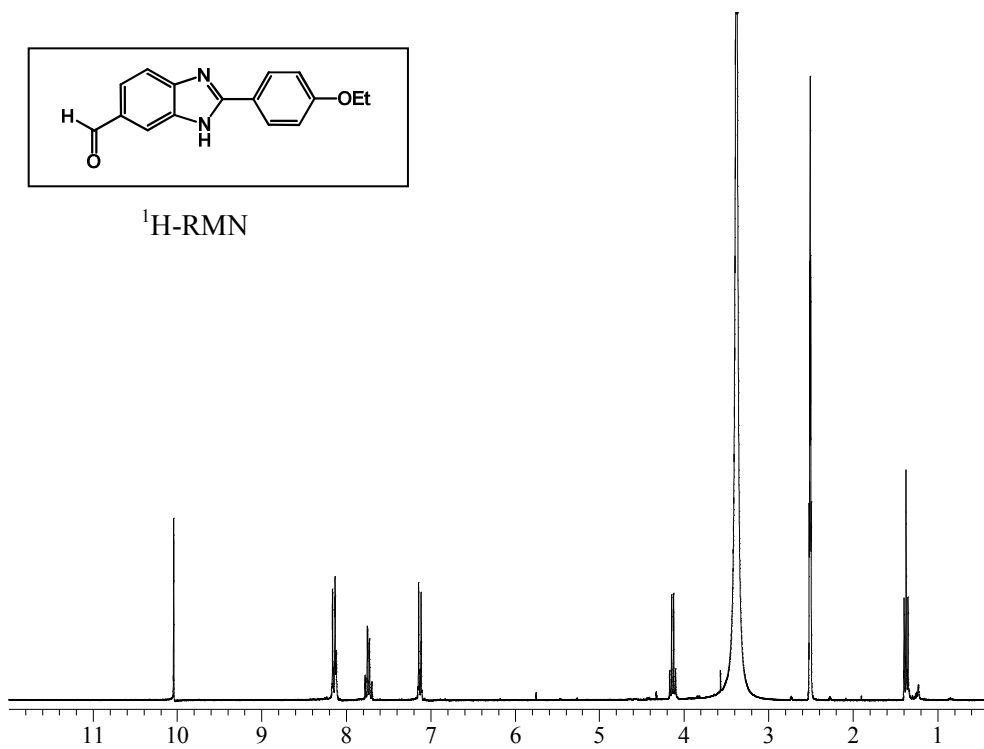


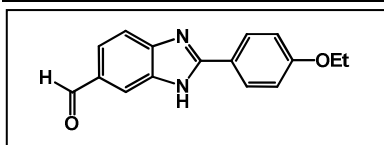
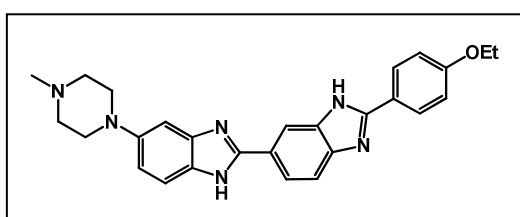
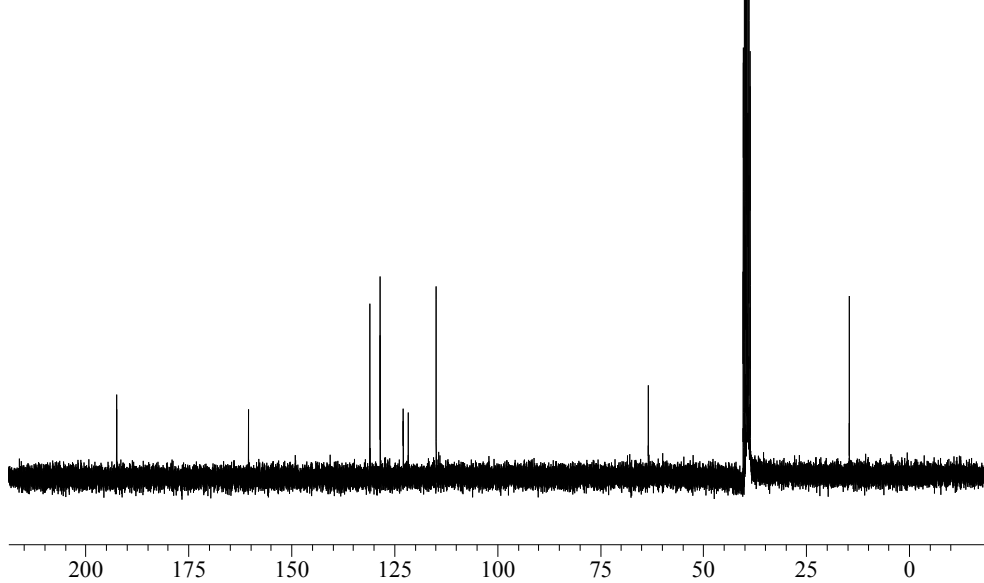
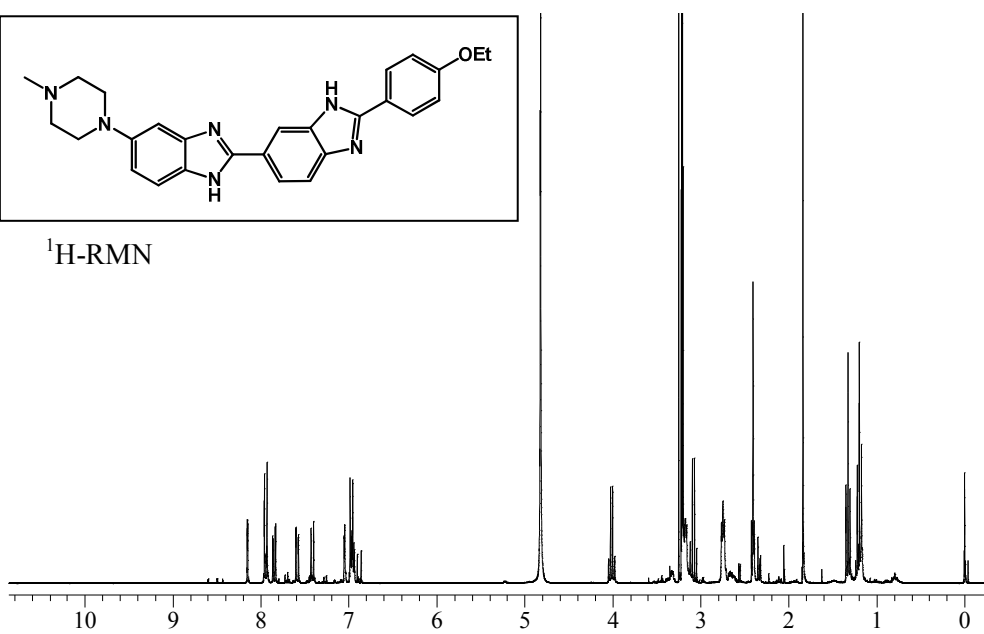
¹H-RMN



¹³C-RMN



¹H-RMN¹H-RMN

 ^{13}C -RMN ^1H -RMN

3. Publicaciones

1. L. L. Santos, V. R. Ruiz, M. J. Sabater, A. Corma, Regioselective transformation of alkynes into cyclic acetals and thioacetals with a Gold (I) catalyst: comparison with Brønsted acid catalysts, *Tetrahedron*, **2008**, 34, 7902-7909.
2. A. Corma, M.T. Navarro, F. Rey, V. R. Ruiz, M. J. Sabater, Direct synthesis of photoactive inorganic-organic mesostructured hybrid material and its application as photocatalyst, *ChemPhysChem.*, **2009**, 10, 1084 – 1089.
3. V. R. Ruiz, A. Corma, M. J. Sabater, New route for the synthesis of benzimidazoles by a one-pot multistep process with mono and bifunctional solid catalysts, *Tetrahedron*, **2010**, 66, 730–735.
4. V. R. Ruiz, A. Veltý, L. L. Santos, A. Leyva-Pérez, M. J. Sabater, S. Iborra, A. Corma, Gold catalysts for biomasa transformations: valorisation of glycerol and glycerol-water mixtures through formation of cyclic acetals, *Journal of Catalysis*, **2010**, 271, 2, 351-357.
5. A. Corma, V. R. Ruiz, A. Leyva, M. J. Sabater, Regio- and Stereoselective Intermolecular Hydroalkoxylation of Alkynes Catalysed by Cationic Gold(I) Complexes, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, Aceptado.