

*La Serie Universitaria de la Fundación Juan March presenta resúmenes, realizados por el propio autor, de algunos estudios e investigaciones llevados a cabo por los becarios de la Fundación y aprobados por los Asesores Secretarios de los distintos Departamentos.*

*El texto íntegro de las Memorias correspondientes se encuentra en la Biblioteca de la Fundación (Castelló, 77. Madrid-6).*

*La lista completa de los trabajos aprobados se presenta, en forma de fichas, en los Cuadernos Bibliográficos que publica la Fundación Juan March.*

*Los trabajos publicados en Serie Universitaria abarcan las siguientes especialidades:  
Arquitectura y Urbanismo; Artes Plásticas;  
Biología; Ciencias Agrarias; Ciencias Sociales;  
Comunicación Social; Derecho; Economía; Filosofía;  
Física; Geología; Historia; Ingeniería;  
Literatura y Filología; Matemáticas; Medicina,  
Farmacia y Veterinaria; Música; Química; Teología.  
A ellas corresponden los colores de la cubierta.*

Edición no venal de 300 ejemplares  
que se reparte gratuitamente a investigadores,  
Bibliotecas y Centros especializados de toda España.

Fundación Juan March



FJM-Uni 140-Seg  
Las sales de tiazolio ancladas a  
Segura Cámara, Pascual Marcos.  
1031766



Biblioteca FJM

Fundación Juan March (Madrid)

SERIE UNIVERSITARIA



Fundación Juan March

Pascual-Marcos Segura Cámara

Las sales de tiazolio ancladas  
a soporte polimérico  
insoluble como  
catalizadores en química  
orgánica.

140 Las sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico / Pascual-Marcos Segura Cámara.

FJM  
Uni-  
140  
Seg  
140



Fundación Juan March  
Serie Universitaria



140

Pascual-Marcos Segura Cámara

Las sales de tiazolio ancladas  
a soporte polimérico  
insoluble como catalizadores  
en química orgánica.



Fundación Juan March  
Castelló, 77. Teléf. 225 44 55  
Madrid - 6

Fundación Juan March (Madrid)

*Este trabajo fue realizado con una Beca de la  
Convocatoria de España, 1977, individual  
Departamento de QUIMICA  
Centro de trabajo: Departamento de Química Orgánica. Facultad de  
Química. Universidad de Barcelona.*

Depósito Legal: M - 39132 - 1980

I.S.B.N. 84 - 7075 - 187 - 5

Impresión: Gráficas Ibérica, Tarragona, 34, Madrid-7

## RESUMEN

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

## RESUM

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

## SUMMARY

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



# I N D I C E

	<u>Página</u>
1	INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO DEL TEMA ..... 7
2	RESULTADOS Y DISCUSION ..... 17
	2.1. Preparación y análisis de sales de tiazolio poliméricas ..... 17
	2.1.1. Introducción ..... 17
	2.1.2. Resultados ..... 18
	2.1.3. Discusión ..... 21
	2.2. Actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas prepara- das ..... 24
	2.2.1. Introducción ..... 24
	2.2.2. Resultados y Discusión ..... 24
	2.3. Modificaciones de las sales de tiazolio poliméricas..... 34
	2.3.1. Introducción ..... 34
	2.3.2. Resultados y Discusión ..... 36
	2.4. Regeneración de las sales de tiazolio poliméricas ..... 38
	2.4.1. Introducción ..... 38
	2.4.2. Resultados ..... 39
	2.4.3. Discusión ..... 42
3	CONCLUSIONES ..... 44
	3.1. Preparación y análisis de sales de tiazolio poliméricas ..... 44
	3.2. Actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas ..... 45
	3.3. Modificaciones de las sales de tiazolio poliméricas ..... 46
	3.4. Regeneración de las sales de tiazolio poliméricas ..... 47
	3.5. Conclusión final y perspectivas de futuro ..... 47
4	PARTE EXPERIMENTAL ..... 49
5	AGRADECIMIENTOS ..... 54
6	BIBLIOGRAFIA ..... 55



## 1) INTRODUCCION Y PLANTEAMIENTO DEL TEMA

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

Durante las dos últimas décadas, se ha desarrollado la química de reactivos poliméricos, también conocida como química en fase sólida, como un campo de investigación separado de la química molecular clásica, en el cual el polímero se usa como portador de reactivos químicos de peso molecular relativamente bajo. Aunque el método de la fase sólida es relativamente reciente, ha habido una considerable explosión bibliográfica en estas dos últimas décadas, como se refleja en los trabajos de revisión que se mencionan en la bibliografía.<sup>1-10</sup> A pesar del considerable volumen de bibliografía, el método de la fase sólida, actualmente bien establecido en el campo de la síntesis de péptidos, se considera que está sólo en sus comienzos en lo relativo a la síntesis orgánica general, y se necesitará mucho más trabajo para explorar todas las posibilidades del método y determinar su posible utilidad industrial.

Fundamentalmente, la metodología de la fase sólida surge como intento de solución a uno de los mayores problemas de la Síntesis Orgánica convencional, a saber, el del aislamiento o separación de los productos de una reacción. En la ilustración 1 se muestra el esquema de un paso sintético típico en Síntesis Orgánica convencional. De la secuencia reacción-aislamiento-purificación, el aislamiento es normalmente la etapa más lenta y trabajosa, necesitando generalmente mucho más tiempo que la reacción propiamente dicha. El método de la fase sólida consiste en el anclaje a un polímero insoluble, bien del substrato, bien de un reactivo, o bien de un catalizador, dando lugar así a los tres tipos de uso de reactivos poliméricos que se esquematizan en las ilustraciones 2 y 3, las cuales consideramos autoexplicativas. En la ilustración 4 se esquematiza un cuarto tipo de uso de reactivo polimérico, aquél en el que el po

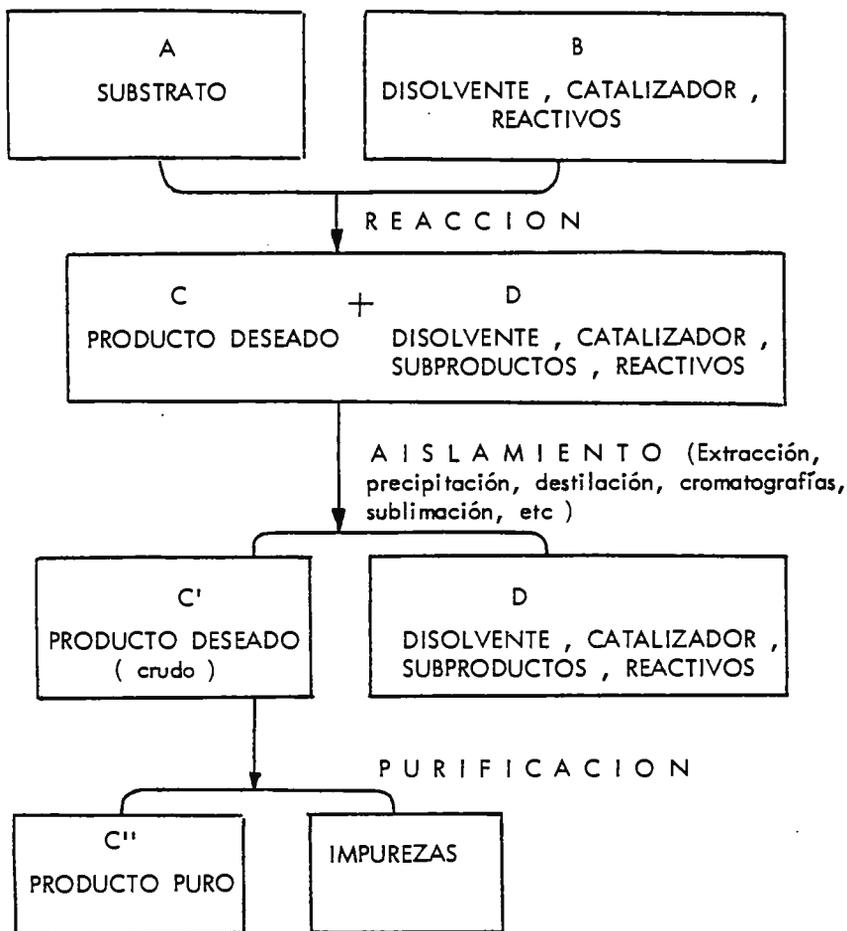
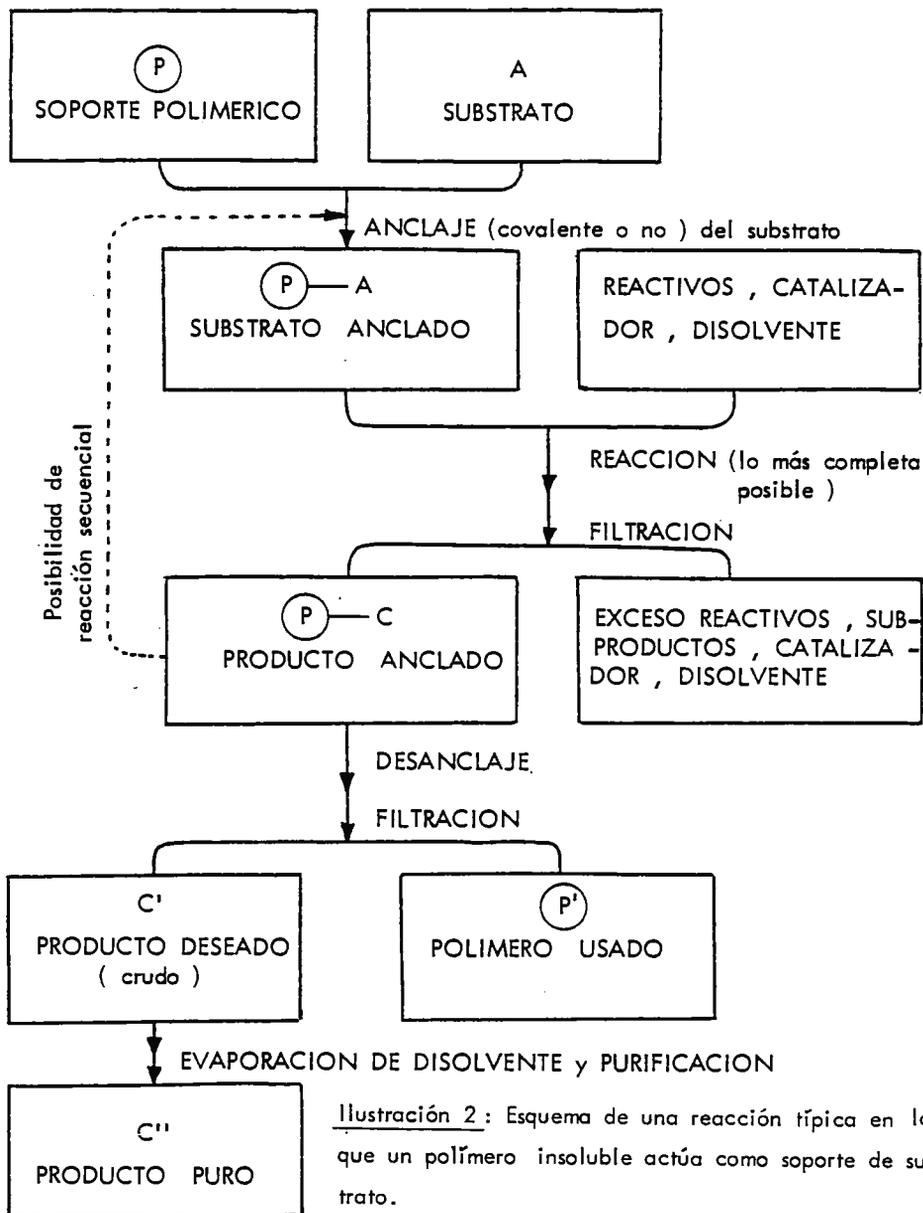
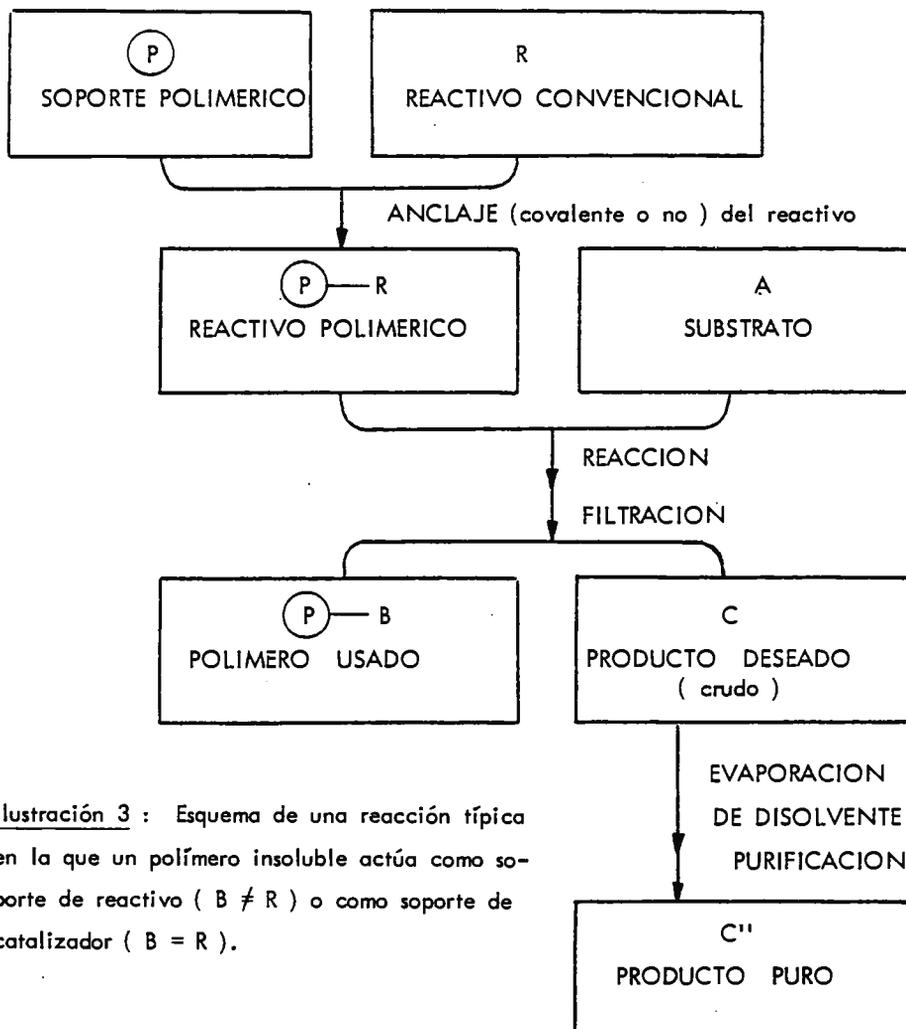


Ilustración 1 : Esquema de un paso sintético típico en Síntesis Orgánica convencional.

límero actúa como soporte de reactivo para separaciones específicas. En este caso, un compuesto B se separa de una mezcla compleja mediante un enlace específico y reversible a un reactivo polimérico.

Los cuatro tipos mencionados de uso de los reactivos poliméri-





**Ilustración 3 :** Esquema de una reacción típica en la que un polímero insoluble actúa como soporte de reactivo ( $B \neq R$ ) o como soporte de catalizador ( $B = R$ ).

cos tienen aplicaciones que van desde la mera curiosidad de laboratorio hasta la utilización industrial de gran interés comercial, como es el caso de los intercambiadores iónicos,<sup>11</sup> pasando por procedimientos más o menos interesantes a escala de laboratorio. También se han usado polímeros funcionalizados en estudios de mecanismos de

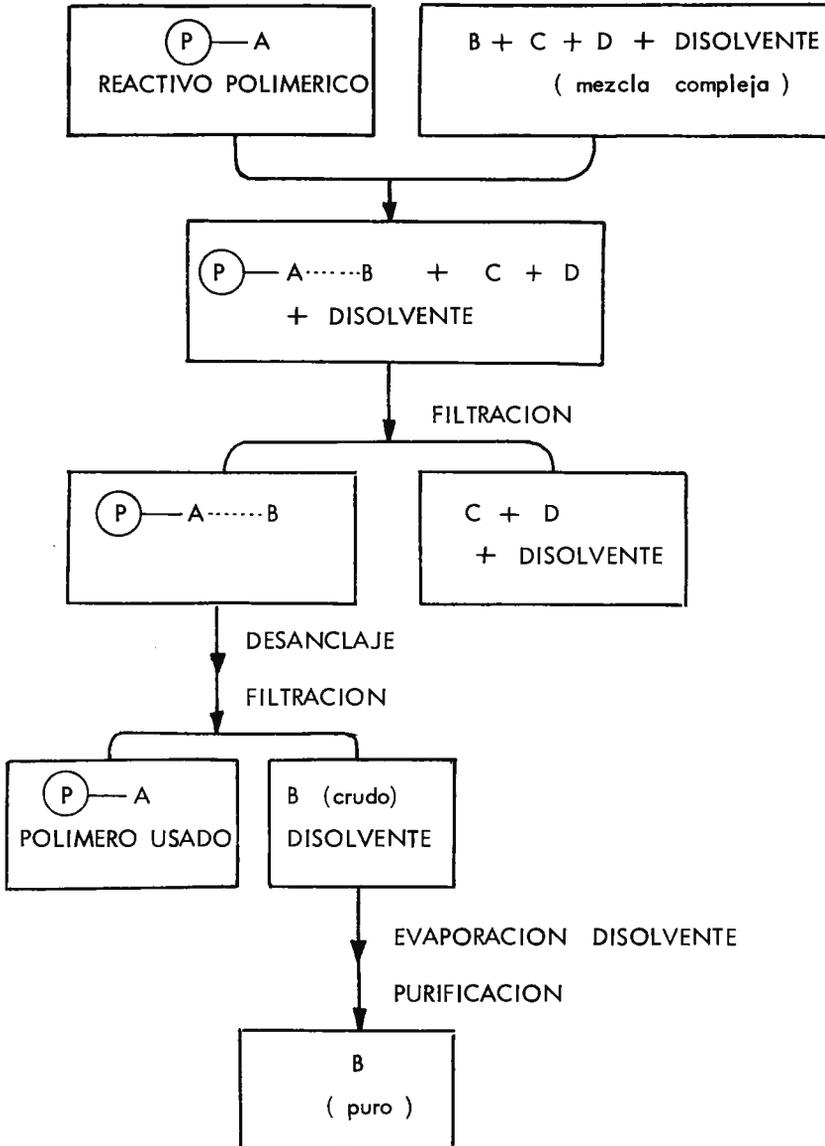


Ilustración 4 : Esquema de una separación típica de un componente de una mezcla, mediante enlace específico a un reactivo polimérico.

reacción; tal es el caso del uso que hacen Rebek y Gaviña de dos reactivos poliméricos, distintos y fácilmente separables entre sí, como método de detección de intermedios de reacción.<sup>12</sup>

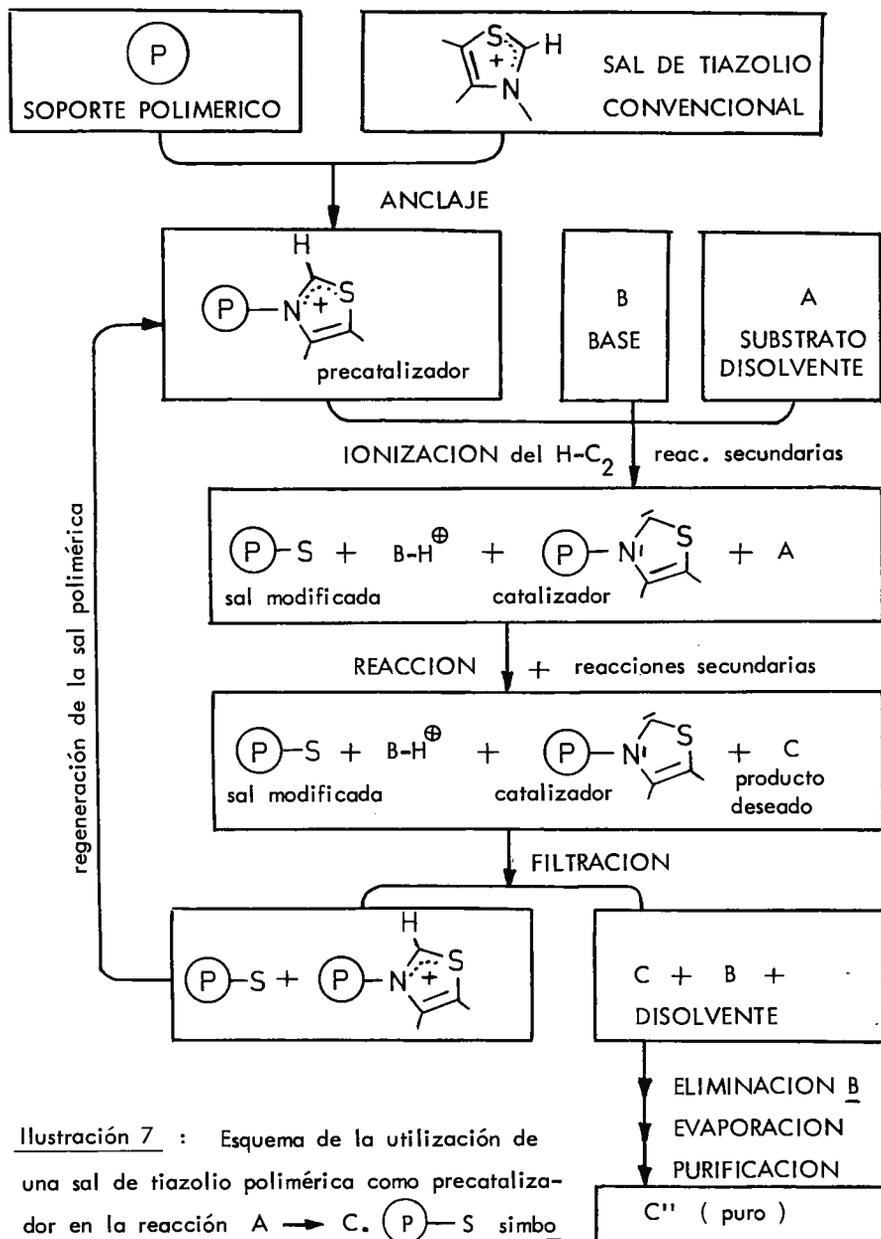
El presente trabajo trata de catalizadores poliméricos. Preciando más: de entre los tres grupos en que se pueden dividir los catalizadores poliméricos (catalizadores biológicos, catalizadores no-biológicos y catalizadores de transferencia de fase), este trabajo se incluye en los catalizadores no-biológicos.

Las sales de tiazolio no substituídas en la posición 2, en presencia de bases, actúan como catalizadores específicos -junto al ión cianuro- en tres reacciones generales de la Química Orgánica: la condensación benzoínica, la adición de aldehídos a dobles enlaces activados (adición de Michael-Stetter) y la oxidación de aldehídos aromáticos a derivados de ácido por acción de nitrocompuestos aromáticos y quinonas. (\*) El pirofosfato de una sal de tiazolio -muy especial, la tiamina o Vitamian B<sub>1</sub> (I), se conoce como cocarboxilasa y es un coenzima muy importante en varias reacciones biológicas. Según el mecanismo aceptado hoy día para la condensación benzoínica con sales de tiazolio,<sup>17</sup> la verdadera especie catalítica es la base conjugada del catión tiazolio, formada "in situ" por acción de la base añadida; por lo tanto, a la sal de tiazolio hay que considerarla como "precatalizador" (Ilustración 5).

Para la adición de Michael-Stetter y la oxidación de aldehídos con nitrocompuestos aromáticos, se han postulado mecanismos iónicos análogos al de la condensación benzoínica, basándose exclusivamente en la existencia de la misma catálisis específica (ver ilustración 6); no obstante, existen indicios a favor de que la última reac--

(\*) Una revisión sobre el tema, exhaustiva, crítica y puesta al día, se encuentra en la ref. 13. Revisiones parciales pueden encontrarse en las referencias 14 (cond. benzoínica), 15 (adición de Michael-Stetter) y 16 (oxidación de aldehídos por nitrocompuestos, conocida también como "reacción benzoínica oxidativa").





**Ilustración 7 :** Esquema de la utilización de una sal de tiazolio polimérica como pre-catalizador en la reacción  $A \rightarrow C$ .  $\text{P-S}$  simboliza el conjunto de productos secundarios de la sal que quedan anclados.

La utilización de sales de tiazolio poliméricas en lugar de sus análogos convencionales puede tener, en principio, todas las ventajas e inconvenientes inherentes al uso de catalizadores poliméricos. Un mismo fenómeno asociado al polímero puede representar una ventaja o un inconveniente, dependiendo de las circunstancias concretas o del interés del químico, lo que hace que las ventajas e inconvenientes en el uso de un catalizador polimérico tengan que analizarse en cada caso. No obstante, pueden hacerse algunas consideraciones generales, tales como las resumidas en la tabla 1. A pesar de todo, creemos que las ventajas del uso de polímeros funcionalizados superan a los inconvenientes, y que el método de la fase sólida ofrece posibilidades inalcanzables de otra manera.

Tabla 1 : Algunas ventajas e inconvenientes generales del uso de catalizadores poliméricos respecto al uso de sus análogos convencionales.

#### VENTAJAS

- Separación por simple filtración.
- Reutilización (gran interés económico).
- Cambio deseado en el mecanismo.
- Selectividad por control del tamaño de poro.
- Facilidad operativa (montajes en columna)
- Uso de catalizador en exceso, sin contaminación del producto de reacción.
- Simplificación del manejo de catalizadores tóxicos, mal olientes o sensibles al ambiente (p.ej., higroscópicos).

#### INCONVENIENTES

- Necesidad de elaboración especial.
- Regeneración parcial, frecuentemente.
- Cambio no-deseado en el mecanismo.
- Menor velocidad de reacción.
- Dificultades en la reproducibilidad del trabajo experimental.
- Menor control del químico sobre las reacciones.
- Dificultades analíticas muy grandes.
- Necesidad frecuente de estudios previos en disolución homogénea.

La estructuración de la parte central del trabajo (parte 2) se comprende a la vista de la ilustración 7. La parte 2.1 trata del "anclaje", es decir, de la preparación de las sales poliméricas; la

parte 2.2 trata de la "reacción", o sea, de la actividad catalítica de tales sales; en la parte 2.3 se recoge la información sobre las modificaciones de las sales poliméricas en el transcurso de las reacciones (formación de  $\text{P-S}$ ); y, finalmente, en la parte 2.4 se estudia la regeneración de las sales modificadas, en vistas a su reutilización. En lo posible, en la parte 2 se ha seguido el clásico esquema introducción-resultados-discusión, resumiendo las conclusiones al final del trabajo para facilitar la consulta de las mismas. Se ha usado nomenclatura IUPAC, siguiendo también las últimas recomendaciones de esta organización en materia de terminología.<sup>18</sup>

## 2) RESULTADOS Y DISCUSION

2.1) PREPARACION Y ANALISIS DE SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS2.1.1) Introducción

Existen dos métodos generales de preparación de sales de tiazolio no substituídas en la posición 2, los cuales se esquematizan en la ilustración 8.

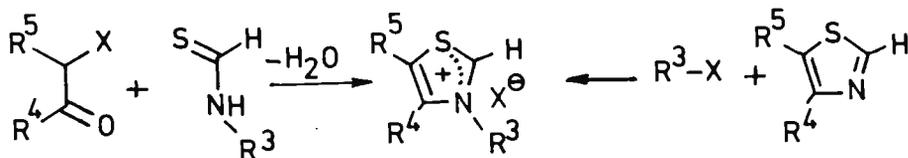


Ilustración 8 : Dos métodos generales de preparación de sales de tiazolio no-substituídas en la posición 2.

Para la preparación de las sales de tiazolio poliméricas (en todo lo que sigue se sobreentiende que son no-substituídas en la posición 2) hemos elegido el método aparentemente más sencillo: la cuaternización de tiazoles con haluros de alquilo poliméricos. Como haluro de alquilo polimérico se ha elegido el Polímero de Merrifield, que tiene las ventajas de ser comercial y estar ampliamente estudiado.

En cuanto a la accesibilidad del centro catalítico, habría interesado un soporte polimérico lo menos reticulado posible; pero, por otra parte, cuanto menos reticulado esté el polímero menos insoluble será y mayor degradación mecánica sufrirá, factores claramente contraproducentes. Como solución de compromiso, hemos elegido un Polímero de Merrifield de reticulado medio (2 % de DVB). Dado que en las reacciones a ensayar no se formarían largas cadenas so

bre el polímero, en principio es de esperar que un elevado grado - de funcionalización sea recomendable; por ello, hemos elegido un po límero comercial de funcionalización relativamente alta (3.5 mmol Cl/g).

Las únicas técnicas analíticas aplicables a polímeros insolubles a las que hemos tenido acceso han sido dos: el análisis elemental (A.E.), como técnica cuantitativa, y la espectroscopía de I.R. como técnica cualitativa.

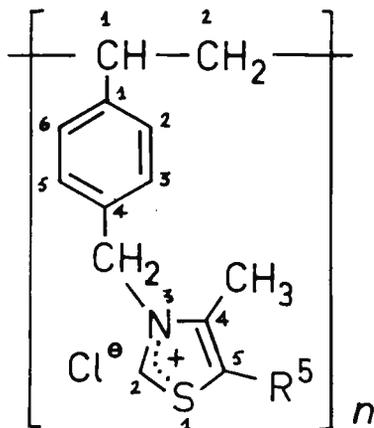
### 2.1.2) Resultados

En la preparación de las sales de tiazolio poliméricas se han usado dos disolventes : DMF y dioxano. Para poder interpretar los datos analíticos, se han realizado dos experimentos de control, ana lizando el comportamiento del Polímero de Merrifield en los dos di solventes mencionados.

El tratamiento a reflujo durante dos días del Polímero de Merrifield con dioxano no conlleva modificaciones apreciables en el espectro de I.R., pero sí en la composición elemental, disminuyendo ligeramente los contenidos en Cl y en H, y aumentando el de O. El aumento en la cantidad de O se explica por una pequeña oclusión de disolvente (de dioxano o de disolventes de lavado), y la disminu-- ción de Cl se atribuye a la presencia de cierta deshidrocloración, probablemente con aumento de la reticulación mediante formación de puentes del tipo  $\text{(P)}-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{CH}_2-(\text{C}_6\text{H}_4)-\text{(P)}$ . En DMF, además de las modificaciones anteriores, tanto en el espectro de I.R. como en el A.E. se manifiesta la presencia de grupos formiato ( $1728\text{ cm}^{-1}$ ) y amina terciaria, lo que se atribuye a una cierta sustitución de -Cl por dimetilamina y formiato, productos éstos que provendrían de la hidrólisis de la DMF por las trazas de agua que seguramente con tenía. Se constata, además, la existencia de una pérdida de peso de un 2%, causada en gran parte por la degradación mecánica, es decir, por rotura de las bolitas del polímero ("beads" en inglés), con for

mación de polvo que pasa a través de los filtros.

Por tratamiento de suspensiones de Polímero de Merrifield con exceso de 5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazol y de 4-metiltiazol, se han obtenido, respectivamente, las dos sales de tiazolio poliméricas de la ilustración 9, sales que denominaremos polímero A y polímero B, y cuyos nombres sistemáticos se mencionan en la ilustración. Desgraciadamente, la nomenclatura sistemática ignora detalles como la presencia de reticulación por copolimerización y la funcionalización parcial, teniendo que considerar siempre polímeros idealizados y de cadena lineal.



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

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

Polímero B :  $R^5 = \text{H}$

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

Ilustración 9 : Nomenclatura sistemática de los Polímeros A y B "idealizados", con indicación de la numeración correspondiente a los localizadores. El prefijo poli indica la repetición sucesiva de todo lo englobado dentro del corchete.

En la tabla 2 se resumen las condiciones de reacción y los datos analíticos de los polímeros A y B preparados a lo largo del trabajo. Todos los polímeros preparados en DMF presentan ligeras absorciones en la zona  $1730-1650 \text{ cm}^{-1}$  de sus espectros de I.R. Las absorciones cerca de  $1730 \text{ cm}^{-1}$  se atribuyen a grupos formiato, mientras

Tabla 2 : Preparación de las sales de tiazolio poliméricas . Condiciones de reacción y datos analíticos. Valores calculados del grado de sustitución (Subst.) y de la funcionalización (Func.).

Pol.	n(tiazol)		[tiazol]			Cant. elem. / mmol g <sup>-1</sup>				Subst. %	Func. mmol g <sup>-1</sup>
	n(Merr.)	Disolv.	M	T °C	t días	N	S	Cl	N-S		
A <sub>1</sub>	3	DMF	1.4	110	1	1.83	1.85	1.90	1.84	97	1.84
A <sub>2</sub>	"	"	"	"	4	2.04	1.78	1.27	1.91	100	1.27
A <sub>3</sub>	"	"	"	"	1	1.67	1.73	2.04	1.70	83	1.70
A <sub>4</sub>	"	"	"	"	"	1.60	1.68	2.03	1.64	81	1.64
A <sub>5</sub>	4	dioxano	0.44	refl.	2	1.68	1.91	1.76	1.79	100	1.76
A <sub>6</sub>	2	"	0.64	"	1	0.49	0.51	3.01	0.50	17	0.50
A <sub>7</sub>	"	"	"	"	2	1.11	1.06	2.31	1.09	48	1.09
A <sub>8</sub>	1.5	"	(a)	110	2.5	2.02	2.03	1.71	2.02	100	1.71
A <sub>9</sub>	4	"	0.97	refl.	4	1.89	2.16	1.92	2.02	100	1.92
B <sub>1</sub>	"	DMF	1.7	105	1	1.90	1.85	1.90	1.88	98	1.88
B <sub>2</sub>	4.3	dioxano	1.3	refl.	4	1.22	1.32	2.40	1.27	53	1.27

(a) En reactor cerrado, con la mínima cantidad de disolvente necesaria para formar una suspensión.

que las existentes entre 1700 y 1650 cm<sup>-1</sup> se atribuyen a los grupos formamido resultantes de una cierta apertura de anillo (ver después, parte 2.3). En la tabla se observa que, con la excepción del polímero A<sub>2</sub>, los contenidos molares de N y S son similares, dentro de la precisión del A.E., por lo que se ha considerado al promedio de las cantidades de N y S como la mejor medida disponible de la cantidad de sal de tiazolio en el polímero. Un exceso de Cl sobre la media N-S indica la existencia de grupos clorometilo sin cuaternizar; en estos casos se ha calculado el porcentaje de grado de sustitución de la siguiente manera : Subst. (%) = 100 x (media N-S)

/ Cant. Cl , y se ha tomado como funcionalización (cant. de sal de tiazolio por unidad de masa de polímero) a la cantidad media N-S . En los restantes casos, en los cuales el contenido en Cl es inferior a la media N-S , se ha supuesto substitución total (100 %) y se ha tomado como funcionalización al contenido en Cl ; se supone que ha tenido lugar algo de apertura de anillo de tiazolio, lo que habrá significado una pérdida de Cl sin cambio en la proporción de N y S.

### 2.1.3) Discusión

Gracias a la abundante bibliografía sobre la influencia de la polaridad del disolvente en las cuaternizaciones tipo Menschutkin,<sup>19</sup> se puede predecir que los disolventes polares no-protogénicos , tipo DMSO, DMF, acetonitrilo . . . , serán los más adecuados para la preparación de sales de tiazolio poliméricas. Excluyendo al DMSO - por su conocida acción oxidante sobre las sales de tiazolio,<sup>20</sup> se seleccionó la DMF por su alto punto de ebullición; se ha usado también el dioxano por su conocida gran capacidad de hinchamiento del Polímero de Merrifield.<sup>21</sup>

El análisis de los resultados muestra que la reacción transcurre más rápidamente en DMF que en dioxano, como era de esperar (compárese, p.ej., las preparaciones de los polímeros B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>); no obstante, dando tiempo suficiente, pueden prepararse polímeros con una funcionalización igual, o incluso mayor, que la de los preparados en DMF (véase la preparación del polímero A<sub>9</sub>). Los inconvenientes que conlleva el uso de DMF como disolvente (pequeña modificación - por reacción con los productos de hidrólisis del disolvente y pequeña apertura de anillo de tiazolio) se ven ampliamente compensados por el empleo de un menor tiempo de reacción o un menor exceso de tiazol; así pues, los procedimientos recomendados, de entre los ensayados, son los A<sub>1</sub> y B<sub>1</sub> . Es probable que el uso de acetonitrilo, aunque se precise trabajar a presión, represente alguna ventaja so

bre el uso de DMF.

En la química de reactivos poliméricos hay muchos problemas - analíticos (ver una revisión en la ref. 10). En la literatura se ha señalado que el análisis elemental por combustión da resultados que no siempre son fiables,<sup>23</sup> por lo que muchas veces, cuando se quiere conocer la funcionalización de un polímero dado, se opta por un desanclaje cuantitativo y un análisis en fase homogénea. En este - trabajo, dadas las dificultades en encontrar una reacción de desanclaje apropiada, hemos utilizado el A.E. como método cuantitativo de análisis de las sales de tiazolio poliméricas y sus productos - de modificación. Obviamente, dado que los polímeros estudiados no tienen una estequiometría definida, no puede hablarse de porcentajes calculados, como suele hacerse al expresar resultados de A.E.; por la misma razón, no puede hablarse de errores absolutos y errores relativos para expresar la precisión del análisis. El cálculo de errores que nos parece más adecuado es el que se aplica al conjunto de medidas de una magnitud experimental cuando el mismo es - poco numeroso.<sup>24</sup> La aplicación de este análisis estadístico a los resultados de A.E. de este trabajo se expone a continuación.

Tabla 3 : Significación estadística de los resultados de A.E. basada en el conjunto de análisis realizados en este trabajo. Límites de confianza (L.C.) para niveles de significación (N.S.) de 75, 90 y 95 % , y dos determinaciones de porcentaje en peso (P). Valores típicos de P con su L.C.<sub>90</sub> , y cociente L.C.<sub>90</sub>/P .

Elem.	nº de A.E.	D.S. media	E.S.M. medio	L.C. <sub>75</sub>	L.C. <sub>90</sub>	L.C. <sub>95</sub>	(P ± L.C. <sub>90</sub> )	L.C. <sub>90</sub> /P
C	27	0.31	0.22	0.44	1.35	2.8	75.0 ± 1.3	0.018
H	27	0.074	0.052	1.08	0.32	0.66	7.0 ± 0.3	0.046
N	25	0.081	0.057	1.14	0.35	0.72	2.5 ± 0.4	0.14
S	20	0.16	0.11	0.22	0.68	1.39	5.0 ± 0.7	0.14
Cl	44	0.10	0.07	0.14	0.43	0.88	5.0 ± 0.4	0.086

En la tabla 3 se muestra, para cada elemento, la media de los valores de desviación estándar (D.S.) de todos los A.E. realizados, obteniéndose los errores estándar de la media (E.S.M.) y los límites de confianza (L.C.) típicos para cada uno de los tres niveles de significación (N.S.) considerados. Aceptando que un N.S. del 90 % es adecuado para la técnica analítica en cuestión, y a modo de ilustración, se ha incluido en la tabla un resultado típico de porcentaje en peso (P) con su intervalo de confianza. El cociente entre el L.C.<sub>90</sub> y el porcentaje en peso da una idea de la precisión típica de los resultados. Se observa así que los A.E. dan resultados bastante precisos para el C, algo menos para el H, considerablemente menos para el Cl, y muy poco precisos para el N y el S. No obstante, la precisión puede aumentarse bastante si se realizan más determinaciones analíticas y, a la vista de los resultados, creemos que deberían haberse realizado como mínimo tres ensayos analíticos por muestra, en lugar de dos, lo que habría reducido los L.C. en un 40 %. Para interpretar las modificaciones en la composición elemental de un polímero en una operación dada, se han usado razones molares tomando al contenido en C como referencia interna, dado que a este elemento le corresponde la determinación analítica más precisa.

La espectroscopía de I.R. ha proporcionado una información que, aunque cualitativa, es mucho más rápida de obtener que la correspondiente al A.E. Aunque las bandas son muy anchas y la resolución bastante pobre, la aparición de absorciones en zonas muy características del espectro ha sido muy útil. A lo largo del trabajo, se ha usado con éxito la espectroscopía de I.R. para seguir cualitativamente el grado de funcionalización de las sales de tiazolio poliméricas en su preparación, y el grado de modificación de las mismas en las distintas reacciones en las que se han usado.

## 2.2) ACTIVIDAD CATALITICA DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERI- CAS PREPARADAS

### 2.2.1) Introducción

La gran ventaja sintética de las sales de tiazolio respecto al ión cianuro estriba en la posibilidad de realizar las reacciones no sólo con aldehídos aromáticos, sino también con aldehídos alifáticos; una limitación, tanto de las sales de tiazolio como de los cianuros alcalinos, proviene de la poca solubilidad de dichos compuestos en disolventes poco polares, limitación que, según la literatura, sólo se ha superado mediante catálisis de transferencia de fase.

En esta parte del trabajo se estudia la actividad catalítica (estrictamente, "pre-catalítica") de las sales de tiazolio poliméricas en los tres tipos de reacciones antes mencionados (ver pág. 6), intentando, no optimizar un procedimiento en concreto, sino -elaborar generalizaciones sobre aspectos preparativos que permitan encauzar dicha optimización cuando se desee.

### 2.2.2) Resultados y Discusión

#### 2.2.2.1) Determinación cuantitativa de la actividad catalítica: ensayo normalizado de furoína.

Para poder comparar la actividad catalítica del polímero A con la del B y con las publicadas para sales de tiazolio solubles, hemos puesto a punto el que llamamos "ensayo normalizado de furoína", modificación de uno de la literatura.<sup>25</sup> Las condiciones de este ensayo no son las más adecuadas para obtener los máximos rendimientos en furoína; en el mismo, es muy importante la pureza de los reactivos, el desgasado de la disolución y el control de la temperatura. La determinación del rendimiento se hace por aislamiento del producto (precipitación y extracción, y posterior sublimación), lo

que resulta bastante laborioso y susceptible de errores por pérdida de producto.

Un ensayo normalizado de furoína (ver parte experimental) con el polímero A y dos ensayos sucesivos con el polímero recuperado - (todos ellos por duplicado), muestran rendimientos entre el 64 y - el 67 %, sin observarse ninguna tendencia clara a crecer o disminuir con la reutilización. Resultados similares, con rendimientos entre el 54 y el 58 %, se obtienen con el polímero B, de lo cual se concluye que el polímero A es, en estas condiciones, más activo que el B. Se observa también que, dado que la utilización en estas con condiciones (metanol como disolvente, amina terciaria como base) siem pre conlleva algo de desactivación -como se verá en la parte 2.3-, el ensayo normalizado de furoína no es apropiado para distinguir - entre funcionalizaciones no muy distintas de una misma sal polimérica. Los rendimientos de furoína obtenidos son comparables a los - publicados para sales de tiazolio poliméricas solubles en condicio nes similares.<sup>25</sup>

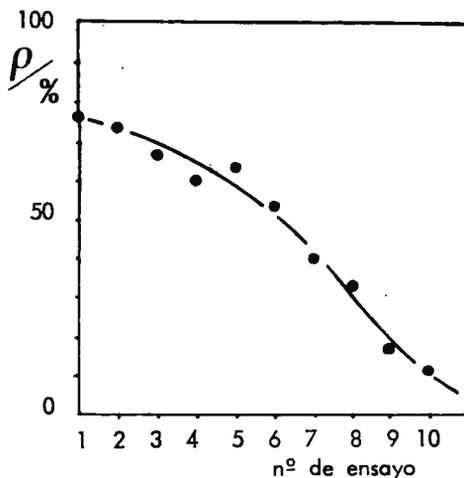
#### 2.2.2.2) Disminución de la actividad catalítica con el uso.

La pérdida de cloro como índice del grado de desacti vación.

El mayor rendimiento publicado para la condensación benzoínica del benzaldehído con sales de tiazolio como precatalizadores, es el de Stetter y col. (94 %).<sup>26</sup> Nosotros, en un ensayo con mayor proporción de sal de tiazolio y menor proporción de base (KOH), hemos obtenido un 92 %.

En la ilustración 10 se ha representado la variación del rendimiento en sucesivas reutilizaciones de un polímero A en las mismas condiciones de reacción. Se observa claramente una desactiva ción progresiva del precatalizador, y el polímero recuperado des pués del ensayo 10 sólo contenía trazas de Cl, lo que indica que - los núcleos de tiazolio iniciales se han transformado prácticamen-

Ilustración 10 : Variación del rendimiento ( $\rho$ ) en la reutilización de una sal de tiazolio polimérica en la condensación benzoínica en etanol. ( conc. de benzaldehído = 3 M ; proporción molar (polímero A)/(tris(2-hidroxietil)amina)/(aldehído) de 1/1/10 ; 5 h de reflujo ).



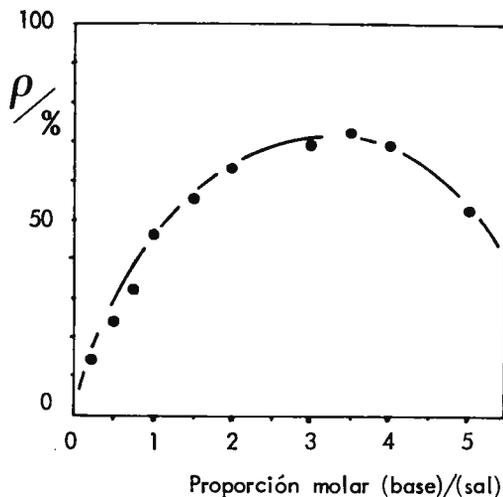
te por completo, desprendiéndose los contraiones cloruro. A pesar de la poca precisión del A.E., ya discutida, hemos tomado la pérdida de cloro en el A.E. como índice cuantitativo de la desactivación de una sal de tiazolio polimérica.

### 2.2.2.3) Variación de la actividad catalítica con la proporción (base)/(sal de tiazolio polimérica).

En las aplicaciones sintéticas de las sales de tiazolio convencionales se han usado, generalmente, proporciones molares (base)/(sal) entre 3 y 6. En el contexto de este trabajo era muy importante determinar la variación del rendimiento con la proporción mencionada pues, si se desea la reutilización de la sal polimérica, interesa que tenga lugar la menor modificación posible de la misma, y ésto se conseguirá con el menor valor posible de dicha proporción, en igualdad de las demás condiciones.

En la ilustración 11 se muestra la variación del rendimiento con la proporción (base)/(sal de tiazolio) en el ensayo normalizado de furoína, y se pone de manifiesto claramente la presencia de un máximo. Más que el valor concreto de la proporción correspon-

Ilustración 11 : Variación del rendimiento ( $\rho$ ) en la condensación benzoínica con la proporción (base)/(sal de tiazolio polimérica). Resulta dos promedio de ensayos normalizados de furoína, por duplicado, con conc. de furfural 1 M, proporción molar (polímero A)/(furfural) de 1/100, 60 °C, 24 h, tris(2-hidroxi-etil)amina como base y metanol como disolvente.



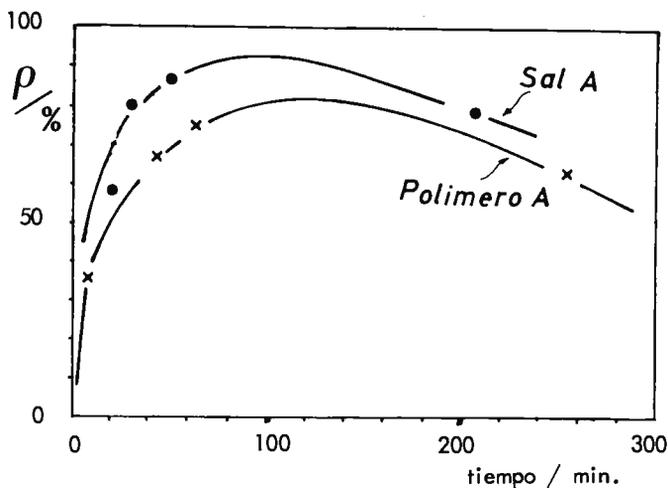
diente al máximo, valor que seguramente cambiará con las condiciones de reacción, es interesante notar que dicho máximo es poco pronunciado; así, si se pretende reutilizar la sal polimérica usada, la pequeña disminución de rendimiento aneja al uso de una proporción inferior a la óptima, puede verse compensada por una menor modificación de dicha sal. Si la reacción se realiza en medio acuoso o hidroalcohólico tamponados, es de esperar una variación en el rendimiento similar a la de la ilustración, cuando varíe el pH del medio.

#### 2.2.2.4) Actividad catalítica en DMSO. Comparación entre una sal polimérica y su análogo convencional.

En la ilustración 12 se representan las variaciones de los rendimientos en furoína con el tiempo (medido por integración de la señal correspondiente al  $\text{CH}(\text{OH})$  del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN), en dos ensayos paralelos de condensación benzoínica de furfural en DMSO, con polímero A y con su análogo convencional. Se observa que, aunque tanto la sal convencional como la polimérica son bastante activas, la velocidad inicial de la reacción y la extensión de la misma son,

**Ilustración 12 :** Variación con el tiempo del rendimiento (determinado por integración en el espectro de  $^1\text{H-RMN}$ ) de la condensación benzoinica de furfural en DMSO, con sal de tiazolio polimérica y su análogo convencional.

**Sal A** = cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxi-etil)-4-metiltiazolio.



en todo momento, mayores para la sal convencional que para su análogo polimérico. Este comportamiento es típico de los catalizadores poliméricos y se atribuye a la necesidad de difusión a través de la trama polimérica y a posibles efectos estéricos en el propio acto catalítico. La explicación más probable de la disminución del rendimiento a tiempos largos es la oxidación de furoína a furilo por acción del propio disolvente, ya que se sabe que el DMSO puede oxidar alcoholes secundarios a cetonas.<sup>27</sup> Así pues, a pesar de los buenos rendimientos obtenidos en DMSO, este disolvente no es aconsejable si se pretende reutilizar la sal de tiazolio polimérica, no sólo por la oxidación del producto de reacción, sino también por la comprobada desactivación de la sal.<sup>13</sup>

2.2.2.5) Actividad catalítica en medio hidroalcohólico tampoco. Desactivación de la sal en función del pH.

Si clásicamente se han usado medios alcohólicos o hidroalcohólicos para llevar a cabo las condensaciones benzoinicas con cia

nuros alcalinos, ha sido sobre todo por razones de solubilidad de los aldehídos. Nosotros hemos comprobado que las sales de tiazolio poliméricas pueden usarse en agua, pero, en general, preferimos utilizar mezclas hidroalcohólicas en lugar de agua, para mejorar así el mojado del polímero.

De las dos sales de tiazolio poliméricas preparadas, hemos elegido al polímero A para ser usado en medio hidroalcohólico tamponado, pensando que la presencia del grupo hidroxietilo en esta sal favorecerá el mojado e hinchamiento del polímero, por una parte, y que hará que la sal abierta se regenere más fácilmente (ver 2.4) . Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se resumen en la tabla 4.

Los resultados de los tres primeros ensayos muestran que, en igualdad de los demás factores, aumenta la modificación de la sal de tiazolio polimérica al aumentar el pH. La variación en el rendimiento no es sencilla : aunque el rendimiento disminuye del ensayo 1 al 3, mientras que al pasar del 1 al 2 tiene lugar una disminución relativamente pequeña (12% por unidad de pH), del 2 al 3 la disminución es mucho mayor (38 % por unidad de pH); ésto quiere decir que nos encontramos en una zona de pH superior al correspondien

Tabla 4 : Actividad catalítica del Polímero A (2.03 mmol Cl/g) en la condensación benzoínica del furfural ( [furfural] = 1.33 M ), en disolución hidroalcohólica tamponada ( etanol : agua , 1:2, v/v ) a 60 °C.

nº	Disolución tampón		pH <sub>ef</sub>	n(aldehído)	t	ρ	Cant. Cl
	tipo	conc./M		n(sal tiazolio)	h	%	mmol g <sup>-1</sup>
1	borato	0.33	8.45	20	4	61	0.70
2	"	"	8.61	"	"	58	0.44
3	"	"	8.82	"	"	50	0.24
4	fosfato	3.3	8.25	60	26	81	trazas

te al rendimiento máximo (ver pág. 21). Por lo tanto, es de esperar que a pH inferiores a los usados en los ensayos 1-3 se consiga un rendimiento algo superior al 60 %, con una pérdida de Cl seguramente menor. El rendimiento en el ensayo 4 es realmente muy alto - (88 % es el mejor publicado, con sales de tiazolio y furfural <sup>26</sup>) pero en las condiciones correspondientes a este ensayo, que no son comparables a las de los otros tres, la desactivación del precatalizador es completa.

2.2.2.6) Actividad catalítica en disolventes poco polares y no-protogénicos: "acción solubilizadora" del soporte polimérico. Influencia de la naturaleza de la base y comparación entre las dos sales poliméricas preparadas.

En la tabla 5 se han resumido las condiciones de reacción y los resultados de los ensayos de condensación benzoínica llevados a cabo en benceno, tolueno y dioxano. Una ojeada a la columna de rendimientos indica que las sales de tiazolio poliméricas son activas en estos disolventes. Por lo tanto, se puede decir que cuando una sal de tiazolio convencional, insoluble en este tipo de disolventes, se ancla a un polímero, actúa como si estuviese "solubilizada" o "dispersada" sobre el soporte polimérico, pudiendo manifestar así su actividad catalítica en estos disolventes. Por lo tanto se concluye que no hay ningún impedimento para la condensación benzoínica en este tipo de disolventes. Debe resaltarse que la capacidad de hinchamiento del polímero influirá decisivamente en esta "acción solubilizadora" y que dicha acción es distinta de la catálisis por transferencia de fase y de la llamada "acción codisolvente". En efecto, no se trata de transferir un reactivo o catalizador desde una fase a otra inmisible con la primera, sino de ampliar la versatilidad de uso de un reactivo o catalizador, con solubilidad restringida, de manera que sea utilizable en cualquier disolvente. Que sepamos, esta faceta de los reactivos poliméricos, que induda-

Tabla 5 : Actividad catalítica de los Polímeros A y B en la condensación benzoínica en disolventes poco polares y no-protogénicos.

nº	aldehído	Pol. empleado			Disolv.	[aldeh.] propor.		T °C	t h	$\rho$ %	Pol. recup. Funcion.
		tipo	Funcion.	Base		M	sal:base:ald.				
1	furfural	B	1.90	TEA	Bz (seco)	0.71	1:4:68	60	24	20	0.49
2	"	"	"	"	Tol(seco)	3.3	1:4:69	"	6	77	0.075
3	"	"	"	EDIA	"	"	"	"	"	67	0.288
4	"	"	"	Pirid.	"	"	"	"	"	trazas	
5	"	"	"	$\delta$ -NMe <sub>2</sub>	"	"	"	"	"	trazas	
6	"	"	"	TEA	Diox.(seco)	"	"	"	"	74	
7	"	"	"	EDIA	"	"	"	"	"	71	
8	"	A	2.03	"	Tol (anh.)	2.5	1:3:20	95-100	"	59	
9	octanal	B	1.90	"	"	2.3	"	"	"	80	0.89
10	"	A	2.03	"	"	"	"	"	"	26	1.52

Los ensayos 8, 9 y 10 se realizaron en presencia de tamices moleculares de 4 Å , y los polímeros recuperados contienen cantidades considerables de polvo de tamiz.

blemente constituye una ventaja, no ha sido reseñada en la literatura.

En los ensayos 4 y 5 de la tabla se pone de manifiesto que, seguramente debido a su pequeña basicidad, ni la piridina ni la dimetilanilina son aminas terciarias adecuadas para que tenga lugar la acción catalítica de las sales de tiazolio. La comparación entre los ensayos 1 y 2 por una parte, y los 6 y 7 por otra, indica que, si bien los rendimientos con trietilamina (TEA) son ligeramente superiores a los obtenidos con etildiisopropilamina (EDIA) en las mismas condiciones, la desactivación de la sal polimérica es considerablemente mayor con TEA, lo que se manifiesta cualitativamente en los espectros de I.R. y, cuantitativamente en el A.E.

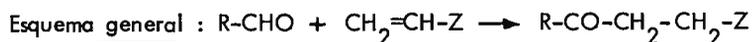
La comparación de los resultados de los ensayos 9 y 10 indica que los rendimientos en octafina son mayores con el polímero B que con el A, lo que probablemente significa que la presencia del grupo hidroxietilo es contraproducente en un disolvente poco polar y con un aldehído de cadena saturada larga. El rendimiento con polímero A y furfural (ensayo 8) es bastante mayor que el análogo con octanal.

#### 2.2.2.7) Actividad catalítica en la adición de Michael-Stetter

En cuanto a la adición de aldehídos a dobles enlaces activados (bautizada como adición de Michael-Stetter<sup>30</sup>), segundo tipo de reacciones en el que las bases conjugadas de los iones tiazolio son activas como catalizadores, nos hemos limitado a comprobar que las sales de tiazolio poliméricas son activas. Para ello, hemos repetido, substituyendo la sal de tiazolio convencional por polímero A, cinco de las preparaciones publicadas por Stetter y col., de manera que se incluyan las variantes más importantes, a saber: aldehídos aromáticos y alifáticos por un lado, y dobles enlaces activados por cetona, ester y nitrilo, por el otro. Las condiciones de reacción y los resultados obtenidos se resumen en la tabla 6.

De la tabla se concluye que, en general, las sales de tiazolio poliméricas son activas en la condensación de Michael-Stetter. La comparación entre los rendimientos obtenidos y los publicados no es directa, pues alguno de estos últimos están referidos a la cantidad de aldehído transformado, no a la cantidad de aldehído inicial. De todas formas, con la sal polimérica los rendimientos son sensiblemente menores que los obtenidos con sales convencionales. En el caso en el que se reutilizó el polímero recuperado (observación b), la actividad catalítica se perdió casi completamente en la segunda reutilización, lo que es comprensible dada la elevada concentración de amina en la disolución.

Tabla 6 : Actividad catalítica del Polímero A (más TEA) en la reacción de Michael-Stetter. Comparación con los resultados publicados para condiciones similares con sales de tiazolio convencionales. Condiciones : [aldehído]=[alqueno]= 0.83 M en etanol seco ; proporción molar (sal tiazolio)/(TEA)/(aldehído)  $\approx$  1/4/10.



nº	R	Z	t/ h	$\rho$ /%	$\rho^{lit.}/\%$	Ref. nº	Observaciones
1	2-furilo	COCH <sub>3</sub>	24	50	80	29	(a) , (b)
2	"	"	48	53	--		
3	"	CN	24	13	48	28	(c)
4	"	CO <sub>2</sub> Et	"	24	31	28	(d)
5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	"	28	60	29	(a)
6	"	CN	"	11	--		(e)

(a) Rendimientos calculados en base a la cantidad de aldehído transformado.

(b) La reutilización sucesiva del polímero recuperado dió rendimientos de 45 y 5 % .

(c) Un 13 % del furfural inicial aparece como furilo.

(d) Un 21 % del furfural inicial aparece como mezcla furoína-furilo.

(e) Un 18 % del propanal inicial aparece en forma de propionina.

#### 2.2.2.8) Actividad catalítica en la oxidación de aldehídos con nitrocompuestos.

Las sales de tiazolio poliméricas también se muestran activas en este tipo de reacción, como hemos comprobado al repetir la reacción publicada por Castells y col. de oxidación de furfural a furoato de metilo mediante nitrobenzono,<sup>16a</sup> aunque el rendimiento ha sido algo menor y la sal polimérica no pudo reutilizarse. Seguramente las condiciones de reacción son demasiado enérgicas para que no tenga lugar la modificación completa de la sal de tiazolio.



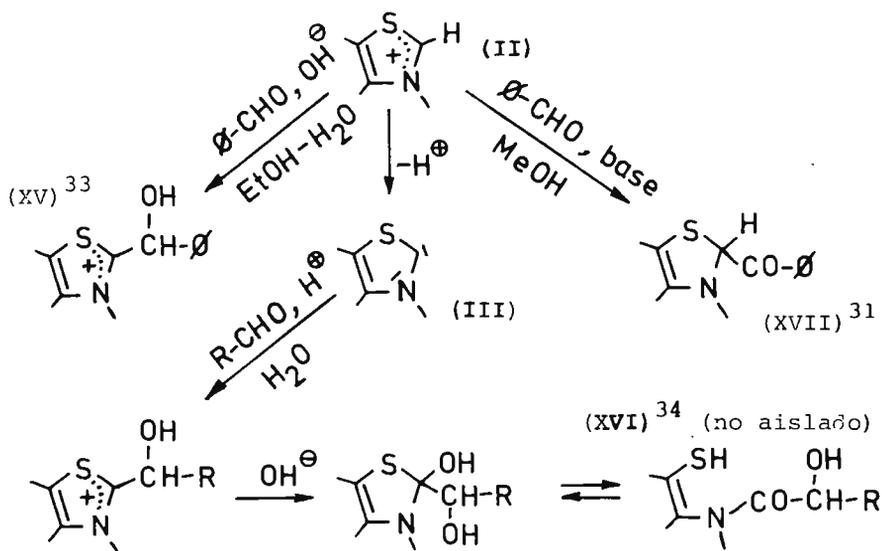


Ilustración 14 : Algunos productos aislados o detectados en reacciones de sales de tiazolio o benzotiazolio con bases y en presencia de aldehídos. (Los números árabes corresponden a las referencias bibliográficas).

ductos aislados o detectados en reacciones de sales de tiazolio o de benzotiazolio con bases, en ausencia y en presencia de aldehídos, respectivamente. Se sabe que en la reacción con hidróxidos alcalinos, o con otra base en presencia de agua, la sal de tiazolio se transforma de manera prácticamente total en los tioles (V) o en los tiolatos (VI), productos de apertura de anillo.<sup>13</sup> Es de suponer que las sales de tiazolio poliméricas sufrirán modificaciones análogas a las convencionales, cuando se usen como precatalizadores en una reacción dada. En el presente apartado se exponen los resultados de una serie de experimentos diseñados para reunir datos sobre la modificación de las sales poliméricas en condiciones relacionadas con las del presente trabajo.

2.3.2) Resultados y Discusión

En un ensayo de control se comprobó la ausencia de modificación del polímero A por acción del furfural en etanol, lo que indica que la sal polimérica no se modifica por acción del aldehído en ausencia de base.

Para poner de manifiesto la influencia de la naturaleza de la base, su concentración y el tiempo de reacción, en la modificación de una sal polimérica en medio alcohólico, se llevaron a cabo los cinco ensayos de la tabla 7. Tomando el ensayo 1 como refe

Tabla 7 : Modificación del Polímero A ( 2.04 mmol N/g , 1.78 mmol S/g , 1.27 mmol Cl/g ) en etanol (0.254 mmol sal tiazolio/ml ) a 60 °C , por acción de concentraciones distintas de dos bases y distintos tiempos de reacción.

nº	Base	Cant. base		Cant. elemento / mmol g <sup>-1</sup>			Pérdida de Cl mmol g <sup>-1</sup>
		Cant. sal	t/h	Cl	N	S	
1	KOH	1.4	24	1.01	1.84	1.47	0.26
2	"	"	96	0.33	1.89	1.58	0.94
3	"	4.2	24	0.32	1.64	1.49	0.95
4	"	"	96	trazas	1.99	1.44	total
5	NEt <sub>3</sub>	"	24	0.63	2.16	1.71	0.64

rencia, el ensayo 2 indica que una cuadruplicación del tiempo de reacción se traduce en algo menos de una cuadruplicación en la pérdida de Cl. El ensayo 3 muestra que si se triplica la proporción de base se obtiene una pérdida de Cl algo mayor del triple. La cuadruplicación del tiempo de reacción junto a la triplicación de la proporción de base (ensayo 4) se traduce en una desactivación completa de la sal de tiazolio polimérica. La comparación entre el ensayo 5 y el 3 muestra que, en igualdad de todas las demás condicio

nes, la desactivación por trialkilaminas es menor que por hidróxidos alcalinos.

Los resultados anteriores sugerían que una prolongación del tiempo de reacción era menos contraproducente, respecto a la desactivación de la sal polimérica, que el aumento en la proporción de base, por lo que se pensó que quizás con una proporción (base)/(sal) pequeña y un tiempo de reacción suficientemente largo, el rendimiento sería comparable al obtenido en condiciones de exceso de base, y la desactivación de la sal polimérica sería considerablemente menor. Con esta idea se realizaron los ensayos resumidos en la tabla 8. El rendimiento al cabo de 4 días es importante, aun que algo menor que los obtenidos en condiciones similares pero con exceso de amina; no obstante, la desactivación es relativamente pequeña, por lo que el procedimiento puede resultar interesante.

En un disolvente poco polar y no-protogénico, tipo benceno o tolueno, pensábamos que una sal de tiazolio se modificaría poco, o nada, por acción de una amina terciaria. Las únicas reacciones imaginables, de entre las mostradas en la ilustración 12, son la dimerización de la base conjugada del ión tiazolio para dar díme-

Tabla 8 : Modificación del polímero A (2.04 mmol Cl/g) en ensayos normalizados de furoína, a distintos tiempos de reacción, con poca cantidad de base. (Proporción molar (sal polimérica)/(tris(2-hidroxietil)amina)/(furfural) de 0.92/0.5/100; concentración de furfural = 1 M en etanol).

Ensayo nº	tiempo / días	Cant. de Cl en pol. recuperado / mmol g <sup>-1</sup>
1	1	1.26
2	2	1.01
3	3	0.88
4	4	0.73 ( a )

( a ) Rendimiento en furoína, promedio de dos ensayos : 57 %.

ros tipo (IX) y la adición de amina a la posición 2 del anillo para dar estructuras tipo (VII) y (VIII), compuestos todos ellos relativamente poco estables y en equilibrio con el ión tiazolio. Para aclarar esta suposición, realizamos un experimento en condiciones de ausencia escrupulosa de agua (haciendo la reacción en presencia de tamices moleculares), con reactivos muy puros (ausencia de aminas primarias o secundarias, de alcoholes ...) y con el polímero B en lugar del A para evitar la presencia del grupo hidroxilo. En estas condiciones, el polímero B recuperado tras 6 horas de calentamiento a 60 °C en tolueno y con una cantidad 4 veces mayor de EDIA que de sal, no presentó modificación apreciable en su espectro de I.R. ni en su A.E. La anhidridad es un factor crítico, pues en otros ensayos, en los que no se controló tan escrupulosamente, habían modificaciones detectables. En el contexto de este trabajo, el ensayo anterior es muy importante, ya que se trata de la primera vez en la que, puestos en contacto una sal de tiazolio y un gran exceso de base, no hay reacciones de modificación de la sal.

En los resultados de la tabla 5 (pág. 25) se constata, además de la menor desactivación de la sal polimérica con EDIA que con TEA (lógicamente atribuible a la menor nucleofilia de la primera), que la desactivación es menor cuanto menor la humedad del disolvente (comparar ensayos 9 y 10 con ensayo 3). Nótese, además, que debido a la presencia de polvo de tamices moleculares, la desactivación de los polímeros es algo menor que la que se desprende del A.E.

## 2.4) REGENERACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

### 2.4.1) Introducción

En un estudio sobre la reacción de cierre de anillo en las sales de tiazolio,<sup>13</sup> se ha puesto de manifiesto que es posible la

transformación cuantitativa de los tiolatos tipo (VI) (ver ilustr. 13, pág. 28) en la sal de tiazolio original, mediante neutralización controlada en disolución acuosa (técnica "pH-stat"). Un factor adicional en esta transformación es la solubilidad en el medio de reacción del tiol tipo (V) intermedio, el cual puede eventualmente precipitar. Según el mencionado estudio, el factor estructural que más influye en la facilidad de cierre de anillo es la naturaleza electrónica del sustituyente en la posición 5 de la sal de tiazolio, cerrándose mucho más rápidamente el tiolato proveniente del cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio (análogo convencional del polímero A) que el proveniente del cloruro de 3-bencil-4-metiltiazolio (análogo convencional del polímero B), por lo que, en medios acuosos o hidroalcohólicos, es de esperar - que el polímero A sea más fácilmente regenerable que el polímero B.

En este apartado se exponen y discuten los resultados de los intentos de regeneración realizados con sales de tiazolio recuperadas de reacciones de condensación benzoínica en medio hidroalcohólico y en medio poco polar y no-protogénico ; en estos dos medios es de esperar que los polímeros se hayan modificado principalmente por apertura típica de anillo de tiazolio.

#### 2.4.2) Resultados

Se midieron los pH efectivos de suspensiones hidroalcohólicas de polímero A y del mismo polímero tras haber sido usado en reacciones de condensación benzoínica, observándose que el pH de esta última suspensión era mayor que el de la primera, y que aumentaba lentamente con el tiempo.

En la tabla 9 se recogen los resultados de los cuatro ensayos realizados con polímero A y la técnica "pH-stat". En el ensayo 1 se observa la regeneración en un 85 % de un polímero A previamente abierto en su totalidad por tratamiento con hidróxido sódico ; el que la reacción que tiene lugar es de cierre de anillo, y no de

**Tabla 9 :** Regeneración del Polímero A (originalmente con 2.03 mmol Cl/g) , recuperado de condensaciones benzoínicas en medio hidroalcohólico tamponado, por neutralización "pH-stat" (pH = 2.00) con HCl (aq) 1.0 M a T amb. y en medio hidroalcohólica

n <sup>o</sup>	Polím. de partida		n(HCl) <sub>añadido</sub> mmol	Polím. recuperado		n(Cl) <sub>reg</sub> n(Cl) <sub>o</sub>	n(Cl) n(Cl) <sub>o</sub>	n(Cl) incorp. mmol
	peso mg	Cant. Cl mmol g <sup>-1</sup>		peso mg	Cant. Cl mmol g <sup>-1</sup>			
1	(a)	---	2.274	---	1.73	0.85	0.85	---
2	722	0.70	0.503	463	1.33	0.31	0.66	0.29
3	869	0.24	0.684	617	1.27	0.51	0.63	0.63
4	800	0.29	0.655	535	1.31	0.50	0.65	0.55

(a) Un mmol de Polímero A tratado con 2.048 mmol de NaOH durante 40 min.

simple protonación se puso de manifiesto en la curva de neutralización "pH-stat". Con un mayor tiempo de neutralización se habría conseguido una regeneración algo mayor, pues el volumen de ácido consumido seguía aumentando, aunque muy lentamente, cuando se detuvo la neutralización. En los ensayos 2, 3 y 4 se han neutralizado polímeros A recuperados de reacciones de condensación benzoínica en medio hidroalcohólico tamponado, los cuales se habían lavado y secado de manera estándar (ver parte experimental). El consumo de ácido era muy lento al final de la neutralización y, al detener la misma, los contenidos en Cl de los polímeros recuperados representan un 63-66 % del contenido inicial. En todos los casos, la regeneración de las sales poliméricas se pone de manifiesto en el espectro de I.R. como disminución de la intensidad de la banda centrada a 1670 cm<sup>-1</sup> (grupos formamido). La disminución de peso en los ensayos 3 y 4 indica la presencia de una degradación mecánica bastante extensa, favorecida seguramente por la fuerte agitación a la que se sometieron las suspensiones en la cubeta de valoración. Obsérvese que, aun ignorando la pérdida de peso, la

Tabla 10 : Regeneración del Polímero B ( originalmente con 1.90 mmol Cl/g), recuperado de condensaciones benzoínicas en medio poco polar y no-protogénico, por tratamiento con ácido clorhídrico.

nº	Polímero de partida		Condiciones HCl ( T amb.)	t h	Polímero regenerado			
	peso	Cant. Cl			peso	Cant. Cl	$\frac{n(\text{Cl})_{\text{reg}}}{n(\text{Cl})_{\text{o}}}$	$\frac{n(\text{Cl})}{n(\text{Cl})_{\text{o}}}$
	mg	mmol g <sup>-1</sup>			mg	mmol g <sup>-1</sup>		
1	100	0.89	1 M , diox.-agua	20	92	0.95	0.03	0.50
2	"	"	5 M , "	"	83	1.10	0.11	0.58
3	54	0.49	1 M , "	62	—	1.21	0.38	0.64
4	125	0.89	gas seco en tolueno	2	113	1.30	0.22	0.68
5	62	"	"	20	—	1.70	0.43	0.90

(a) Los polímeros de partida tienen una cantidad apreciable de polvo de tamices.

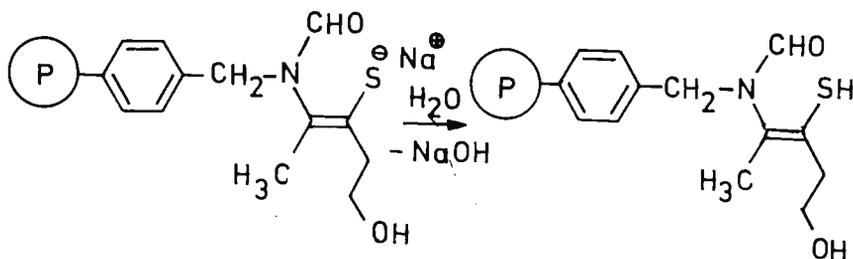
cantidad de Cl incorporada en los polímeros regenerados es bastante mayor que la mitad de la cantidad de ácido clorhídrico consumida en la neutralización

En la tabla 10 se resumen los resultados de los ensayos de neutralización con polímeros B recuperados de condensaciones benzoínicas en tolueno. Los ensayos 1-3 se realizaron por tratamiento del polímero con HCl en dioxano-agua (1:1, v/v), y en los resultados se observa que un aumento de la concentración de ácido o del tiempo de reacción significan un aumento del porcentaje de regeneración (penúltima columna de la tabla). La comparación entre los pesos de polímero recuperado en los ensayos 1 y 2 indica que la degradación mecánica es tanto mayor cuanto mayor la concentración de ácido. Los ensayos 4 y 5 se realizaron burbujeando cloruro de hidrógeno gaseoso y seco a través de una suspensión del polímero en tolueno ; la poca solubilidad del gas en el disolvente asegura una neutralización suave del polímero. Se observa en la tabla que, a igualdad de tiempos de reacción, este segundo procedimiento pro-

porciona porcentajes de regeneración mayores que el primero. En el ensayo 5 se obtiene un polímero con el 90 % del cloro inicial, si bien se requiere un tratamiento muy prolongado.

#### 2.4.3) Discusión

El hecho de que el pH efectivo de una suspensión hidroalcohólica de sal polimérica usada sea mayor que el correspondiente a la sal antes de usarse, y de que, además, dicho pH aumente lentamente con el tiempo, es coherente con la existencia en el polímero de una cierta cantidad de grupos tiolato que se hidrolizan lentamente, según la reacción :



Sin embargo, en las neutralizaciones "pH-stat" de los polímeros previamente usados, la cantidad de cloro que se incorpora al polímero es sustancialmente mayor que la mitad de la cantidad de ácido clorhídrico consumida en la neutralización, lo que indica que gran parte de los supuestos grupos tiolato estaban ya en forma de grupos tiol antes de iniciar la neutralización. La presencia de estos grupos tiol se comprende considerando los extensivos lavados con disolventes protogénicos a los que se somete el polímero (ver "método estándar de lavado y secado" en parte experimental).

La principal variación en los espectros de I.R. tras las neutralizaciones es la disminución de la intensidad de las bandas carbonílicas de grupo formamido, lo que es coherente con una regeneración de la sal de tiazolio polimérica consistente en reacción

de cierre de anillo típica. En algunos polímeros A usados se observan bandas débiles centradas a  $1720\text{ cm}^{-1}$ , que no se presentan en los polímeros B, y que no disminuyen de intensidad en las neutralizaciones; posiblemente se trata de bandas de carbonilo de ester, formado a partir del grupo OH del polímero A con trazas de ácido que se formen en las reacciones.

El hecho de que la regeneración de los polímeros A usados en condensaciones benzofónicas sea menor que la del polímero A tratado con hidróxido sódico, puede tener dos causas: bien pueden haber reacciones secundarias de la sal de tiazolio con los reactivos o productos de la reacción (p.ej. del tipo de la ilustr. 14, -pág. 29), o bien tienen lugar modificaciones de la sal polimérica abierta de tipo irreversible en los procesos de lavado y secado (p.ej., hidrólisis de tiolato a tiol y posterior polimerización parcial de éste, u oxidaciones por el oxígeno del aire, todo ello favorecido por el calentamiento a  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  del método de secado). Si se desean reutilizar las sales de tiazolio poliméricas después de una reacción, no podrán eliminarse las modificaciones concurrentes con la propia reacción, pero sí se puede -y se debe- eliminar el lavado y secado del polímero, sólo necesarios cuando se quiere analizar el mismo.

A la vista del conjunto de resultados, y dada la posibilidad de regeneración importante de la sal polimérica mediante una sola reacción (tratamiento con cloruro de hidrógeno), creemos que se podrá conseguir una gran facilidad operatoria mediante montajes en columna, parcial o totalmente automatizados, en los cuales la degradación mecánica estará minimizada. Si se requieren medios completamente anhidros, podrán utilizarse los propios tamices moleculares como relleno-soporte.

## 3) CONCLUSIONES

3.1) PREPARACION Y ANALISIS DE SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

Por tratamiento de una suspensión de Polímero de Merrifield (3.5 mmol Cl/g) en DMF ó dioxano, con exceso de 5-(2-hidroxietil)-4-metil-tiazol y de 4-metil-tiazol, se obtienen, respectivamente, las siguientes dos sales de tiazolio poliméricas, con grados de funcionalización de hasta 1.9 mmol de sal de tiazolio por gramo:

Polímero A : poli{cloruro de 1-{4-[5-(2-hidroxietil)-4-metil-3-tiazoliometil]fenil}eteno}.

Polímero B : poli{cloruro de 1-[4-(4-metil-3-tiazoliometil)fenil]eteno}.

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

El análisis de la significación estadística del conjunto de resultados de análisis elemental obtenidos a lo largo del trabajo, muestra que dichos resultados son bastante precisos para el carbono, algo menos para el hidrógeno, considerablemente menos para el cloro, y poco precisos para el nitrógeno y el azufre.

El análisis de los espectros de I.R. de los diversos polímeros funcionalizados preparados en el trabajo muestra que, aunque la resolución es relativamente mala, la presencia de absorciones en zonas muy características del espectro proporciona una información estructural muy valiosa, aunque de tipo cualitativo.

### 3.2) ACTIVIDAD CATALITICA DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

Las sales de tiazolio poliméricas son activas en todos los tipos de reacción en los que lo son las sales convencionales, a saber: la condensación benzoínica, la adición de Michael-Stetter y la reacción benzoínica oxidativa, las dos primeras tanto con aldehídos aromáticos como alifáticos.

Las sales de tiazolio poliméricas (más bases) catalizan la condensación benzoínica en todos los disolventes ensayados: disolventes protogénicos (agua, alcoholes y mezclas de ambos), disolventes dipolares no-protogénicos (DMSO) y disolventes poco polares no-protogénicos (benceno, tolueno, dioxano); ésto hace pensar que son activas en cualquier disolvente. La actividad catalítica de las sales de tiazolio poliméricas en disolventes como benceno o tolueno, en los cuales las sales convencionales son insolubles, constituye una ventaja importante de las primeras respecto a las segundas, acuñándose, para describir este fenómeno, el término "acción solubilizadora" del soporte polimérico.

En las distintas reacciones ensayadas, los rendimientos obtenidos con sales de tiazolio poliméricas varían desde aproximadamente la mitad hasta un valor algo inferior a los obtenidos con sales convencionales en condiciones comparables.

La disminución en la actividad catalítica de una sal de tiazolio polimérica y la disminución en el contenido en cloro son paralelas, por lo que se toma esta última magnitud como índice de la desactivación del precatalizador polimérico.

La dependencia del rendimiento de la condensación benzoínica (y presumiblemente de los otros dos tipos de reacción) con la proporción (base)/(sal polimérica) presenta un máximo de forma poco pronunciada.

Se ha estudiado la variación del rendimiento y de la desactivación de las sales poliméricas respecto a factores tales como na

turalidad del medio de reacción (incluyendo disoluciones hidroalcohólicas tamponadas), naturaleza de la sal polimérica, pH, naturaleza de la amina, tiempo de reacción, etc, elaborándose generalizaciones sobre aspectos de interés preparativo.

### 3.3) MODIFICACIONES DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

Aparte de las modificaciones generales en todo polímero funcionalizado (degradación mecánica, oclusión de disolventes), las sales de tiazolio poliméricas, que no se modifican apreciablemente por acción de aldehídos, lo hacen por acción de las bases, debido -presumiblemente- a las mismas reacciones químicas que en las sales convencionales. La extensión de esta modificación, medida -por la disminución del contenido en cloro, varía con las condiciones de reacción del siguiente modo:

a) En medio alcohólico crece con la concentración de base y con el tiempo de reacción, influyendo más el primer factor, y es mayor para hidróxidos alcalinos que para aminas terciarias.

b) En medio acuoso o hidroalcohólico tamponados, crece con el pH y el tiempo de reacción.

c) En disolventes poco polares y no-protogénicos la modificación es prácticamente nula en condiciones controladas de presencia exclusiva de aminas terciarias (ausencia escrupulosa de agua, aminas secundarias, alcoholes,...), y muy pequeña en la condensación benzoínica de aldehídos alifáticos y aromáticos en estas condiciones. En este tipo de disolvente aparecen diferencias entre las modificaciones de distintas aminas, siendo la correspondiente a la etildiisopropilamina menor que la de la trietilamina.

La modificación de la sal de tiazolio polimérica, inevitable en la condensación benzoínica en disolventes protogénicos, puede reducirse, sin menoscabo del rendimiento, disminuyendo la proporción (base)/(sal de tiazolio) o, en su caso, disminuyendo el pH, y alargando el tiempo de reacción.

### 3.4) REGENERACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

La modificación principal de las sales de tiazolio poliméricas en las reacciones de condensación benzoínica consiste en la apertura del anillo de tiazolio, formando los tioles y tiolatos típicos, cuya proporción relativa depende de las condiciones de reacción y tratamiento posterior a que se someta el polímero.

La factibilidad de la reacción de cierre de anillo se demuestra por tratamiento de una sal de tiazolio polimérica con hidróxido sódico y posterior neutralización controlada con ácido clorhídrico mediante la técnica "pH-stat". La adición de ácido clorhídrico a la sal de tiazolio polimérica modificada, bien de forma directa (en disolución de dioxano-agua, o burbujeando cloruro de hidrógeno seco a través de tolueno), bien de forma controlada ("pH-stat" en medio hidroalcohólico), conlleva la regeneración parcial de la sal, que en ciertos casos llega a ser muy importante (90 %).

### 3.5) CONCLUSION FINAL Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

El resultado fundamental del presente trabajo, a saber, que se pueden preparar sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble y que éstas presentan actividad como precatalizadores, significa que el uso de tales sales puede tener todas las ventajas inherentes al uso de cualquier catalizador polimérico (ver pág. 9), destacando entre ellas la posibilidad de reutilización de la sal.

La reutilización de la sal (bien por regeneración de la misma, bien por ausencia de modificación), unido a la facilidad operatoria que representará la utilización de montajes en columna, más o menos automatizados, puede tener gran interés, tanto a escala de laboratorio como a escala industrial. Baste señalar, p. ej., la gran aplicación en Síntesis Orgánica de la adición de Michael-Stetter y de la condensación benzoínica, tanto de aldehídos alifá-

ticos como aromáticos, y el gran interés industrial que tienen las aciloínas y, sobre todo, sus productos de oxidación (acetilos), en alimentación y perfumería. La autocondensación del formaldehído - catalizada por sales de tiazolio poliméricas puede tener un gran interés en el futuro, si se confirma que el método es útil en sín tesis de carbohidratos.<sup>36</sup>

De entre las condiciones de reacción ensayadas en este trabajo, resulta especialmente atractiva, en vista a su aplicación, la utilización de sales de tiazolio poliméricas en medios acuosos o hidroalcohólicos tamponados a pH ligeramente básico : en estas condiciones parece que se podrán obtener buenos rendimientos con una modificación pequeña de la sal o, en todo caso, con una fácil regeneración de la misma.

Este estudio, que puede considerarse como básico o fundamental, deja abierto el camino a las aplicaciones de las sales de tiazolio ancladas a soporte polimérico insoluble en reacciones concretas. Dado el gran número de factores que confluyen, toda aplicación a una reacción concreta precisará de un estudio "ad hoc" para la optimización de los resultados.

4) PARTE EXPERIMENTAL

La información experimental contenida en las distintas tablas de la parte 2 no se repite en este apartado.

4.1) MATERIALES, APARATOS Y ANALISIS ELEMENTAL

Se usó directamente el Polímero de Merrifield (copolímero es tireno-divinilbenceno) "Fluka", 2 % DVB, 200-400 mesh y 3.52 mmol Cl/g. La TEA y la EDIA se purificaron por tratamiento con cloruro de bencenosulfonilo, separación del precipitado y posterior destilación fraccionada, comprobándose la ausencia de aminas primarias y secundarias. La tris(2-hidroxietil)amina se purificó por destilación a vacío. Los disolventes llamados anhidros se obtuvieron por secado convencional y posterior supersecado con tamices moleculares recién activados y de tamaño de poro adecuado. Todos los reactivos se purificaron antes de su uso.

Los puntos de fusión se han determinado con un microscopio -Kofler, marca "Reichert", y no se han corregido. Los espectros de  $^1\text{H-RMN}$  se han registrado con un "Perkin Elmer" R-12 A (60 MHz), - usando TMS ó DSS como referencias internas y expresando los resultados en  $\delta$ . Los espectros de I.R. se han registrado en un "Pye - Unicam" SP 1100 y un "Perkin Elmer" 457, con poliestireno como referencia externa, expresando los resultados en  $\text{cm}^{-1}$ . Las neutralizaciones "pH-stat" se han realizado con un montaje marca "Radio meter", compuesto de PHM 63, TTT 60, ABU 12, REC 61, REA 160 y TTA 60.

Los A.E. de C, H, N y S han sido realizados por el Servicio de análisis elemental del Instituto de Química Bio-orgánica de Barcelona (C.S.I.C.). Los A.E. de Cl se han realizado, en parte por el mencionado centro, y en parte en nuestro laboratorio mediante un procedimiento de combustión Schöniger, seguido de valoración potenciométrica o complexométrica. El contenido en O se ha evaluado siempre por diferencia.

4.2) METODO ESTANDAR DE LAVADO Y SECADO DE POLIMEROS QUE SE SE HA SEGUIDO

Por lo general, los polímeros se han separado por filtración con succión mediante crisoles de vidrio fritado de porosidad nº 3, y en los mismos crisoles se han lavado y secado. El método de lavado utilizado es el siguiente: primero se lava el polímero varias veces con un pequeño volumen del mismo disolvente en el que se ha usado, y después se sigue tres veces la secuencia benceno-éter-etanol, y, finalmente, otra vez con éter. Todos los disolventes se habían secado y, al lavar, se agita con una varilla de teflón. Una vez lavado el polímero, se hace un presecado a tempera-

tura ambiente y presión de trompa, y después se mantiene el polímero en una estufa de secado a 60 °C y menos de 1 torr, durante 24 h (o más, según la cantidad de muestra). Se comprobó que la disminución de peso después del primer secado era prácticamente nula.

#### 4.3) PREPARACION DE SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

##### 4.3.1) Experimentos de control : degradación mecánica y modificación por acción de los disolventes.

Una suspensión de 1.00 g de Polímero de Merrifield (3.52 mmol Cl/g) en 30 ml de dioxano seco se calentó a reflujo durante 48 h, sin agitación. El polímero resultante contenía 3.09 mmol Cl/g y su espectro de I.R. era prácticamente superponible con el del Polímero de Merrifield de partida.

Una suspensión de 563.1 mg de Polímero de Merrifield en 6 ml de DMF seca, se calentó a 100 °C durante 24 h, con agitación magnética. Se recuperaron 549.1 mg de polímero con 2.95 mmol Cl/g. Espectro I.R. : banda pequeña a 1728  $\text{cm}^{-1}$  ( $\nu$ (C=O) de formiato) con poca resolución en la zona de  $\nu$ (C-H).

##### 4.3.2) Procedimiento general de preparación de sales de tiazolio poliméricas

En las condiciones y con las proporciones de reactivos recogidas en la tabla 2 (pág. 14), se prepararon las once sales de tiazolio poliméricas que aparecen en dicha tabla, obteniéndose los datos de A.E. que allí se mencionan. Con DMF como disolvente, se usaron matraces Erlenmeyer con refrigerante, tubo de secado de cloruro cálcico y agitación magnética suave. Con dioxano se usaron matraces con refrigerante, tubo de secado y calentamiento a reflujo. El polímero A-8 se preparó en un reactor de vidrio cerrado a presión, con agitación de vaivén dentro de un baño de aire.

El grado de funcionalización de los polímeros A se manifestó cualitativamente como aumento de intensidad de la absorción ancha a 3700-3150  $\text{cm}^{-1}$  y de las bandas a 1590 (anillo de tiazolio) y 1075  $\text{cm}^{-1}$  de los espectros de I.R. En los polímeros B el aumento de funcionalización se manifestó en la absorción 3700-3200  $\text{cm}^{-1}$  (bandas de origen aún no aclarado, que aparecen en las sales de tiazolio N-bencílicas) y en la banda a 1580  $\text{cm}^{-1}$  (anillo de tiazolio). Tanto al formarse los polímeros A como los B, desaparecen las bandas a 675 ( $\nu$ (C-Cl)) y 1270  $\text{cm}^{-1}$  del Polímero de Merrifield.

#### 4.4) ACTIVIDAD CATALITICA DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

##### 4.4.1) Descripción general del ensayo normalizado de furofina

En el cuerpo de un tubo de Thunberg se pone la disolución (ge

neralmente metanólica) de furfural recientemente destilado y de la base utilizada. En el bulbo del tapón del tubo de Thunberg se pesa la sal de tiazolio polimérica, y se coloca dicho tapón, bien lubricado y con cuidado de que no se mezclen los contenidos. Se desgasa tres veces a vacío de trompa (a través de un desecante para impedir la entrada de humedad), introduciendo nitrógeno puro (99.999 %) después de cada desgasado, y finalmente se cierra el tubo de Thunberg con vacío en su interior. Se coloca el tubo en posición horizontal dentro de un baño de agua termostatizado (generalmente a  $60.0 \pm 0.5$  °C) y se mantiene sumergido con agitación suave de vaivén proporcionada por un agitador-sacudidor. Acabado el tiempo de reacción (generalmente 24 h), se separa el polímero insoluble por filtración, lavándolo con un poco de disolvente. El filtrado se vierte sobre unos 40 ml de agua-hielo; la furofina precipita inmediatamente y, tras mantener el conjunto en el refrigerador durante una noche, se separa la furofina precipitada por filtración, lavándola con agua fría. El filtrado y las aguas de lavado se extraen tres veces con porciones de unos 100 ml de éter; la fase etérea se evapora y el residuo sólido, junto con el precipitado inicial, se traspasa cuantitativamente a un sublimador, ayudándose de un pequeño volumen de acetona. Evaporada suavemente la acetona, el sólido resultante se sublima a 100 °C y 0.05 torr, de terminándose el rendimiento de furofina por pesada del sublimado.

#### 4.4.2) Ensayos normalizados de furofina con los polímeros A y B, y ensayos sucesivos de reutilización.

Se realizó un ensayo normalizado de furofina, por duplicado, con 114 mg (0.20 mmol sal tiazolio) de polímero A-4, 10 ml (20.0 mmol) de disolución 2.00 M de furfural y 3 ml (0.60 mmol) de disolución 0.20 M de tris(2-hidroxietil)amina en metanol seco. Con el polímero recuperado, lavado con metanol, se llevaron a cabo dos ensayos sucesivos, cada uno por duplicado. Los rendimientos en furofina del conjunto de seis ensayos oscilaron entre el 64 y el 67 %, sin observarse ninguna tendencia clara a crecer o disminuir en la reutilización.

En tres ensayos por duplicado análogos a los anteriores, usando ahora 157.5 mg (0.20 mmol sal tiazolio) del polímero B-2, se obtuvieron rendimientos entre el 54 y el 58 %.

#### 4.4.3) Procedimientos generales seguidos en las reacciones con sales de tiazolio poliméricas como precatalizadores

En un matraz de tamaño apropiado se coloca la cantidad de sal de tiazolio polimérica deseada; se vierten después el disolvente y todos los reactivos, añadiendo la base en último lugar. Se tapa el matraz con una llave, se desgasa la suspensión varias veces in

roduciendo nitrógeno puro (99.999 %) después de cada desgasado, y se cierra la llave con vacío en el interior del matraz, sujetán dola firmemente con cinta adhesiva. El matraz, con agitación suave de vaivén, se mantiene sumergido en un baño calefactor adecuado (de aceite, de agua o de aire). Alternativamente, puede usarse agitación magnética suave y un refrigerante de reflujo con llave y globo de nitrógeno en su extremo.

Tras la reacción, se separa el polímero por filtración con succión, lavándose y secándose en el mismo crisol (ver 4.2). La manipulación subsiguiente del filtrado depende de cada caso: la furoína y la benzoína se separan por precipitación sobre hielo-agua, la octaína se separa por destilación fraccionada (100-110 °C, 0.02 torr), y los productos de adición de Michael-Stetter tal y como se describe en los trabajos de las referencias de la tabla 6, pág. 27). Los productos se identifican por p.f. y espectros de I.R. y <sup>1</sup>H-RMN.

En los ensayos 8-10 de la tabla 5 (pág. 25), se consiguieron condiciones anhidras colocando 4 g de tamices moleculares de 4 Å en la mezcla de reacción. Tras la reacción, se separaron los tamices pasando la mezcla a través de un embudo Buchner de tamaño de agujero apropiado, colocado, sin papel de filtro, encima del crisol de vidrio fritado utilizado para recoger el polímero. La pequeña cantidad de polvo de zeolita proveniente de la degradación mecánica de los tamices, se recogió junto a la sal de tiazolio polimérica recuperada, y no fue posible la separación de estos dos sólidos.

#### 4.4.4) Actividad catalítica en DMSO

En un matraz de 25 ml provisto de agitación magnética y llave de tres pasos que permitía la toma de muestras a través de un septum, manteniendo en todo momento atmósfera de nitrógeno, se pusieron 2.00 mmol de sal de tiazolio (polimérica en un caso y convencional en el otro) y 10 ml de una solución que era 2.02 M en furfural (20.2 mmol) y 0.202 M en tris(2-hidroxietil)amina (2.02 mmol) en DMSO para espectroscopía y seco. La mezcla se desgasó tres veces (- 78 °C, 12 torr) y se calentó a 90 °C, tomándose muestras a distintos tiempos, y determinándose el contenido en furoína por integración múltiple y promediada de la señal a  $\delta$  5.8 (CH-OH) del espectro de <sup>1</sup>H-RMN. Se utilizó como patrón interno un capilar que contenía TMS en CCl<sub>4</sub>, previamente calibrado frente a una disolución de benceno en DMSO de concentración conocida. La técnica y manipulación de los datos fue análoga a una de la literatura.<sup>22</sup> En la ilustración 12 (pág. 22) se muestran los resultados obtenidos con 1.176 g de polímero A-3 y 0.540 g de cloruro de 3-bencil-5-(2-hidroxietil)-4-metiltiazolio.

#### 4.4.5) Actividad catalítica en la oxidación de aldehídos con nitrocompuestos aromáticos

En un reactor de vidrio cerrado a presión, se calentó a 100 °C en un baño de aire, con agitación de vaivén y durante 4 días, una mezcla de 9.608 g (100 mmol) de furfural, 37.32 g (303 mmol) de nitrobenzono, 1.351 g (9.06 mmol) de tris(2-hidroxietil)amina, 60 ml de metanol seco y 1.666 g (2.85 mmol sal tiazolio) de polímero A-8. Tras la reacción, el polímero se separó por filtración, se lavó con diclorometano y se reusó (ver abajo). El filtrado se trató con diclorometano y agua, separándose la fase orgánica, la cual se lavó con agua, se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó el disolvente. La destilación al vacío del residuo rindió 2-furoato de metilo en un 45 %, mezclado con nitrobenzono en exceso (rendimiento calculado por integración del espectro de  $^1\text{H-RMN}$  de la mezcla).

El polímero recuperado del ensayo anterior se reusó en idénticas condiciones, sin detectarse 2-furoato de metilo. El polímero recuperado de esta segunda operación mostró ausencia de cloro en su A.E.

#### 4.5) MODIFICACIONES DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

##### 4.5.1) Modificación por el aldehído en alcohol

En un ensayo normalizado de furofina sin poner base, con 10 ml (20.0 mmol) de disolución 2.00 M de furfural en etanol seco, - 157 mg (0.20 mmol sal tiazolio) de polímero A-2, 60 °C y 24 h de tiempo de reacción, no se detectó furofina y el polímero recuperado mostró un contenido en Cl de 1.23 mmol/g en su A.E.

##### 4.5.2) Modificación por amina terciaria en tolueno super-seco

En un matraz de 15 ml tapado herméticamente, se mantuvieron 4 ml de disolución 0.3 M de EDIA muy pura en tolueno seco, en contacto con 4 g de tamices moleculares de 4 Å recién activados, a temperatura ambiente y con fuerte agitación de vaivén, durante 42 h. Al cabo de este tiempo, se introdujeron, rápidamente y en ambiente seco, 157 mg (0.295 mmol sal tiazolio) de polímero B-1. El matraz, tapado herméticamente, se mantuvo a 60 °C durante 6 h y con fuerte agitación de vaivén. Dejado enfriar el matraz, se separaron los tamices moleculares pasando la mezcla a través de un embudo - Buchner de tamaño de agujero apropiado, y se separó el polímero por filtración, lavándose primero con tolueno y después de manera estándar. El espectro del I.R. del polímero recuperado era prácticamente superponible con el del polímero de partida, y su A.E. - mostró un contenido en Cl de 1.78 mmol/g. El polímero recuperado estaba algo contaminado por polvo de tamiz molecular.

#### 4.6) REGENERACION DE LAS SALES DE TIAZOLIO POLIMERICAS

##### Neutralizaciones "pH-stat"

A una suspensión de 610 mg (1.0 mmol sal tiazolio) de polímero A-4 en 10 ml de agua y 5 ml de etanol, cuyo pH efectivo era de 2.5, se le añadieron 4 ml de disolución acuosa 0.512 M de NaOH - (2.048 mmol) y se dejó con agitación suave durante 40 min. Colocada la suspensión en la cubeta de valoración del montaje para "pH-stat", se leyó un pH efectivo de 11.5 y se neutralizó con HCl 1.0 M, siendo 4 ml/min la velocidad de adición por la autobureta y - 2.00 el pH constante preseleccionado. La gráfica de neutralización presentó un tramo recto hasta 0.72 ml y un tramo curvo hasta 2.27 ml, en que se detuvo la neutralización. No obstante, el volumen añadido seguía aumentando muy lentamente. El polímero recuperado presentó 1.73 mmol Cl/g en su A.E. y la única diferencia en el espectro de I.R. con el polímero de partida fué una pequeña absorción centrada a 1680  $\text{cm}^{-1}$  (grupos formamido).

Los polímeros correspondientes a los ensayos 2-4 de la tabla 9 (pág. 34) se neutralizaron en las mismas condiciones. En todas las neutralizaciones el volumen final seguía creciendo muy lentamente al final de las mismas.

#### 5) AGRADECIMIENTOS

El autor quiere dar las gracias al Servicio de Análisis Elemental del Instituto de Química Bio-orgánica de Barcelona por el gran número de A.E. efectuados; al Dpto. de Química Técnica de esta Facultad por las facilidades dadas en el uso de su computadora, del montaje instrumental utilizado en los experimentos "pH-stat" y de su instrumental mecanográfico; al Dpto. de Química Analítica por su ayuda en la puesta a punto del A.E. de halógenos en nuestro laboratorio; y, sobre todo, a la Fundación "Juan March" por el disfrute de una de sus becas de investigación.

## 6) BIBLIOGRAFIA

- (1) W. Dawydoff, Faserforsch. Textiltech., 25, 450, 499 (1974); - ibid., 27, 33, 189 (1976); ibid., 29, 343 (1978). Un total de 1464 refs. sobre catalizadores poliméricos, correspondientes al periodo 1962-1976.
- (2) A. Patchornik y M.A. Kraus en N.M. Bikales (editor), "Encyclopedia of Polymer Science and Technology", J. Wiley, New York 1976, Suppl. 1, pág. 468. (116 refs.)
- (3) N.K. Mathur y R.E. Williams, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem., 15, 117 (1976). (72 refs.)
- (4) P. Hodge, Chem. Brit., 14, 237 (1978). (44 refs.)
- (5) C.C. Leznoff, Acc. Chem. Res., 11, 327 (1978). (65 refs.)
- (6) D.C. Neckers, Chemtech., 1978, 116. (41 refs.)
- (7) G. Manecke y W. Storck, Angew. Chem., 90, 691 (1978). (154 refs)
- (8) A. McKillop y D.W. Young, Synthesis, 1979, 401, 481 (208 refs.)
- (9) S.L. Regen, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 18, 421 (1979) (42 refs.)
- (10) J.I. Crowley y H. Rapoport, Acc. Chem. Res., 9, 135 (1976). (60 refs.)
- (11) N.G. Polyanskii y V.K. Sapozhnikov, Russ. Chem. Rev., 46, 3 (1977).
- (12) (a) J. Rebek y F. Gaviña, J. Am. Chem. Soc., 96, 7112 (1974); ibid., 97, 1591, 3221, 3453 (1975); (b) J. Rebek, D. Brown y S. Zimmerman, ibid., 97, 454 (1975); (c) J. Rebek, F. Gaviña y C. Navarro, ibid., 100, 8113 (1978); (d) J. Rebek, J.A. Horton y D. Brown, Isr. J. Chem., 17, 316 (1978); (e) F. Gaviña, P. Gil y B. Palazón, Tetrahedron Lett., 1979, 1335.
- (13) P.M. Segura, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona 1980.
- (14) T. Laird en D. Barton y W.D. Ollis (editores), "Comprehensive Organic Chemistry", Vol. 1, Pergamon Press, 1979, pág. 1142.
- (15) H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 15, 639 (1976).
- (16) (a) J. Castells, H. LLitjós y M. Moreno-Mañas, Tetrahedron



- Lett., 1977, 205. (b) A.I. Vovk, A.F. Babicheva y A.A. Yasnikov, Dokl. Akad. Nauk. Ukr. SSR, 1977, 1094; Dopov. Akad. Nauk. Ukr. RSR Ser. B, 1977, 1090.
- (17) R. Breslow, J. Am. Chem. Soc., 80, 3719 (1958).
- (18) I.U.P.A.C., "Glossary of Terms used in Physical Organic Chemistry", Pure Appl. Chem., 51, 1725 (1979).
- (19) (a) Y. Drougard y D. Decroocq, Bull. Soc. chim. France, 1969, 2972. (b) K.F. Wong y C.A. Eckert, Ind. and Eng. Chem., 62, 16 (1970). (c) O.B. Nagy, J.B. Nagy y A. Bruylants, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1972, 968. (d) M.H. Abraham y P.L. Grellier, ibid., 1976, 1735.
- (20) M.C. Sorensen y L.L. Ingraham, Arch. Biochem. Biophys., 134, 214 (1969).
- (21) T. Kusama y H. Hayatsu, Chem. Pharm. Bull., 18, 319 (1970).
- (22) E.N. Drake y C.E. Brown, J. Chem. Educ., 54, 124 (1977).
- (23) T.M. Fyles, C.C. Leznoff y J. Watherston, Can. J. Chem., 55, 4135 (1977).
- (24) (a) E.S. Swinbourne, "Analysis of kinetic data", Nelson, London 1971. (b) J. Shorter, "Correlation Analysis in Organic Chemistry", Clarendon, Oxford 1973. (c) M.J. Moroney, "Facts from Figures", Penguin, London 1953.
- (25) C.L. Schilling y J. E. Mulvaney, Macromolecules, 1, 452 (1968)
- (26) H. Stetter, R.Y. Rämisch y H. Kuhlmann, Synthesis, 1976, 733.
- (27) J. March, "Advanced Organic Chemistry", 2nd ed., McGraw-Hill, 1977, pág. 372.
- (28) H. Stetter y H. Kuhlmann, Chem. Ber., 109, 2890 (1976).
- (29) H. Stetter y H. Kuhlmann, Chem. Ber., 109, 3426 (1976).
- (30) J. Castells, E. Duñach, F. Geijo, F. López-Calahorra, M. Prats O. Sanahuja y L. Villanova, Tetrahedron Lett., 1980, 2291.
- (31) (a) H.W. Wanzlick, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1, 75 (1962). (b) B. Lachmann, H. Steinmaus y H.W. Wanzlick, Tetrahedron, 27, 4085 (1971). (c) J. Metzger, H. Larivé, R. Dennilauler, R. Baralle y C. Gaurat, Bull. Soc. chim. France, 1964, 2857.

- (32) J. Metzger, H. Larivé, R. Dennilauler, R. Baralle y C. Gaurat, Bull. Soc. Chim. France, 1964, 2868.
- (33) (a) A. Takamizawa, K. Hirai, Y. Hamshima y S. Matsumoto, Tetrahedron Lett., 1967, 5071. (b) A. Takamizawa, K. Hirai, Y. Hamashima, S. Matsumoto y T. Ishiba, Chem. Pharm. Bull., 16, 1210 (1968).
- (34) A.A. Yasnikov y A.F. Babicheva, Ukr. Khim. Zh., 40, 169 (1974).
- (35) W. Friedrich, H. Kehr, F. Kröhnke y P. Schiller, Chem. Ber., 98, 3808 (1965).
- (36) J. Castells, F. Geijo y F. López-Calahorra, Tetrahedron Lett. en prensa.





FUNDACION JUAN MARCH  
SERIE UNIVERSITARIA

TITULOS PUBLICADOS

Serie Marrón

(Filosofía, Teología, Historia, Artes Plásticas, Música, Literatura y Filología)

- |    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 1  | Fierro, A.:<br>Semántica del lenguaje religioso.   | 60 | Alcalá Galvé, A.:<br>El sistema de Servet.   |
| 10 | Torres Monreal, F.:<br>El teatro español en Francia (1935-1973).   | 61 | Mourão-Ferreira, D., y Ferreira, V.:<br>Dos estudios sobre literatura portuguesa contemporánea.                  |
| 12 | Curto Herrero, F. Fco.:<br>Los libros españoles de caballerías en el siglo XVI.                          | 62 | Manzano Arjona, M.:<br>Sistemas intermedios.   |
| 14 | Valle Rodríguez, C. del:<br>La obra gramatical de Abraham Ibn Ezra.                                      | 67 | Acero Fernández, J. J.:<br>La teoría de los Juegos semánticos. Una presentación.                                 |
| 16 | Solís Santos, C.:<br>El significado teórico de los términos descriptivos.                                | 68 | Ortega López, M.:<br>El problema de la tierra en el expediente de Ley Agraria.                                   |
| 18 | García Montalvo, P.:<br>La imaginación natural (estudios sobre la literatura fantástica norteamericana). | 70 | Martín Zorraquino, M.ª A.:<br>Construcciones pronominales anómalas.  |
| 21 | Durán-Lóriga, M.:<br>El hombre y el diseño Industrial.   | 71 | Fernández Bastarreche, F.:<br>Sociología del ejército español en el siglo XIX.                                   |
| 32 | Acosta Méndez, E.:<br>Estudios sobre la moral de Epicuro y el Aristóteles esotérico.                     | 72 | García Casanova, J. F.:<br>La filosofía hegeliana en la España del siglo XIX.                                    |
| 40 | Estefanía Alvarez, M.ª del D. N.:<br>Estructuras de la épica latina.                                     | 73 | Meya Llopart, M.:<br>Procesamiento de datos lingüísticos. Modelo de traducción automática del español al alemán. |
| 53 | Herrera Hernández, M.ª T.:<br>Compendio de la salud humana de Johannes de Ketham.                        | 75 | Artola Gallego, M.:<br>El modelo constitucional español del siglo XIX.   |
| 54 | Flaquer Montequí, R.:<br>Breve introducción a la historia del Señorío de Buitrago.                       | 77 | Almagro-Gorbea, M., y otros:<br>C-14 y Prehistoria de la Península Ibérica.                                      |

- 94 Falcón Márquez, T.:  
**La Catedral de Sevilla.**
- 98 Vega Cernuda, S. D.:  
**J. S. Bach y los sistemas contrapuntísticos.**
- 100 Alonso Tapia, J.:  
**El desorden formal de pensamiento en la esquizofrenia.**
- 102 Fuentes Florido, F.:  
**Rafael Cansinos Assens (novelista, poeta, crítico, ensayista y traductor).**
- 110 Pitarch, A. J., y Dalmases Balañá, N.:  
**El diseño artístico y su influencia en la industria (arte e industria en España desde finales del siglo XVII hasta los inicios del XX).**
- 113 Contreras Gay, J.:  
**Problemática militar en el interior de la península durante el siglo XVII. El modelo de Granada como organización militar de un municipio.**
- 116 Laguillo Menéndez-Tolosa, R.:  
**Aspectos de la realeza mítica: el problema de la sucesión en Grecia antigua.**
- 117 Janés Nadal, C.:  
**Vladimir Holan. Poesía.**
- 118 Capel Martínez, R. M.:  
**La mujer española en el mundo del trabajo. 1900-1930.**
- 119 Pere Julià:  
**El formalismo en psicolingüística: Reflexiones metodológicas.**
- 126 Mir Curcó, C.:  
**Elecciones Legislativas en Lérida durante la Restauración y la II República: Geografía del voto.**
- 130 Reyes Cano, R.:  
**Medievalismo y renacentismo en la obra poética de Cristóbal de Castillejo.**
- 133 Portela Silva, E.:  
**La colonización cisterciense en Galicia (1142-1250).**
- 134 Navarro Mauro, C.:  
**La terapia de pareja según la teoría sistémica.**
- 138 Peláez Manuel, J.:  
**Las relaciones económicas entre Cataluña e Italia, desde 1472 a 1516, a través de los contratos de seguro marítimo.**

## Serie Verde

(Matemáticas, Física, Química, Biología, Medicina)

- 2 Mulet, A.:  
**Calculador en una operación de rectificación discontinua.**
- 4 Santiuste, J. M.:  
**Combustión de compuestos oxigenados.**
- 5 Vicent López, J. L.:  
**Películas ferromagnéticas a baja temperatura.**
- 7 Salvá Lacombe, J. A.:  
**Mantenimiento del hígado dador in vitro en cirugía experimental.**
- 8 Plá Carrera, J.:  
**Estructuras algebraicas de los sistemas lógicos deductivos.**
- 11 Drake Moyano, J. M.:  
**Simulación electrónica del aparato vestibular.**
- 19 Purroy Unanua, A.:  
**Estudios sobre la hormona Natriurética.**
- 20 Serrano Molina, J. S.:  
**Análisis de acciones miocárdicas de bloqueantes Beta-adrenérgicos.**
- 22 Pascual Acosta, A.:  
**Algunos tópicos sobre teoría de la información.**
- 25 I Semana de Biología:  
**Neurobiología.**
- 26 I Semana de Biología:  
**Genética.**

- 27 **I Semana de Biología: Genética.**
- 28 **Zugasti Arbizu, V.: Analizador diferencial digital para control en tiempo real.**
- 29 **Alonso, J. A.: Transferencia de carga en aleaciones binarias.**
- 30 **Sebastián Franco, J. L.: Estabilidad de osciladores no sinusoidales en el rango de microondas.**
- 39 **Blasco Olcina, J. L.: Compacidad numerable y pseudocompacidad del producto de dos espacios topológicos.**
- 44 **Sánchez Rodríguez, L.: Estudio de mutantes de *saccharomyces cerevisiae*.**
- 45 **Acha Catalina, J. I.: Sistema automático para la exploración del campo visual.**
- 47 **García-Sancho Martín, F. J.: Uso del ácido salicílico para la medida del pH intracelular.**
- 48 **García García, A.: Relación entre iones calcio, fármacos ionóforos y liberación de noradrenalina.**
- 49 **Trillas, E., y Alsina C.: Introducción a los espacios métricos generalizados.**
- 50 **Pando Ramos, E.: Síntesis de antibióticos aminoglicosídicos modificados.**
- 51 **Orozco, F., y López-Fanjul, C.: Utilización óptima de las diferencias genéticas entre razas en la mejora.**
- 52 **Gallego Fernández, A.: Adaptación visual.**
- 55 **Castellet Solanas, M.: Una contribución al estudio de las teorías de cohomología generalizadas.**
- 56 **Sánchez Lazo, P.: Fructosa 1,6 Bisfosfatasa de hígado de conejo: modificación por proteasas lisosomales.**
- 57 **Carrasco Llamas, L.: Estudios sobre la expresión genética de virus animales.**
- 59 **Afonso Rodríguez, C. N.: Efectos magneto-ópticos de simetría par en metales ferromagnéticos.**
- 63 **Vidal Costa, F.: A la escucha de los sonidos cerca de  $T_\lambda$  en el  $4^{th}$  líquido.**
- 65 **Andréu Morales, J. M.: Una proteína asociada a membrana y sus subunidades.**
- 66 **Blázquez Fernández, E.: Desarrollo ontogénico de los receptores de membrana para insulina y glucagón.**
- 69 **Vallejo Vicente, M.: Razas vacunas autóctonas en vías de extinción.**
- 76 **Martín Pérez, R. C.: Estudio de la susceptibilidad magnetoeléctrica en el  $Cr_2O_3$  policristalino.**
- 80 **Guerra Suárez, M.ª D.: Reacción de Amidas con compuestos organoaluminicos.**
- 82 **Lamas de León, L.: Mecanismo de las reacciones de iodación y acoplamiento en el tiroides.**
- 84 **Repollés Moliner, J.: Nitrosación de aminas secundarias como factor de carcinogénesis ambiental.**
- 86 **II Semana de Biología: Flora y fauna acuáticas.**
- 87 **II Semana de Biología: Botánica.**
- 88 **II Semana de Biología: Zoología.**
- 89 **II Semana de Biología: Zoología.**
- 91 **Viéitez Martín, J. M.: Ecología comparada de dos playas de las Rías de Pontevedra y Vigo.**

- 92 Cortijo Mérida, M., y García Blanco, F.:  
**Estudios estructurales de la glucógeno fosforilasa b.**
- 93 Aguilar Benítez de Lugo, E.:  
**Regulación de la secreción de LH y prolactina en cuadros anovulatorios experimentales.**
- 95 Bueno de las Heras, J. L.:  
**Empleo de polielectrolitos para la floculación de suspensiones de partículas de carbón.**
- 96 Núñez Alvarez, C., y Ballester Pérez, A.:  
**Lixiviación del cinabrio mediante el empleo de agentes complejantes.**
- 101 Fernández de Heredia, C.:  
**Regulación de la expresión genética a nivel de transcripción durante la diferenciación de Artemia salina.**
- 103 Guix Pericas, M.:  
**Estudio morfométrico, óptico y ultraestructural de los inmunocitos en la enfermedad celiaca.**
- 105 Llobera i Sande, M.:  
**Gluconeogénesis «in vivo» en ratas sometidas a distintos estados tiroideos.**
- 106 Usón Finkenzeller, J. M.:  
**Estudio clásico de las correcciones radiactivas en el átomo de hidrógeno.**
- 107 Galián Jiménez, R.:  
**Teoría de la dimensión.**
- 111 Obregón Perea, J. M.:  
**Detección precoz del hipotiroidismo congénito.**
- 115 Cacicado Egües, L.:  
**Mecanismos moleculares de acción de hormonas tiroideas sobre la regulación de la hormona tirótrópica.**
- 121 Rodríguez García, R.:  
**Caracterización de lisozimas de diferentes especies.**
- 122 Carravedo Fantova, M.:  
**Introducción a las Orquídeas Españolas.**
- 125 Martínez-Almoyna Rullán, C.:  
**Contribución al estudio de la Manometría Ano-rectal en niños normales y con alteraciones de la continencia anal.**
- 127 Marro, J.:  
**Dinámica de transiciones de fase: Teoría y simulación numérica de la evolución temporal de aleaciones metálicas enfriadas rápidamente.**
- 129 Gracia García, M.:  
**Estudio de cerámicas de interés arqueológico por espectroscopia Mössbauer.**
- 131 García Sevilla, J. A.:  
**Receptores opiáceos, endorfinas y regulación de la síntesis de monoaminas en el sistema nervioso central.**
- 132 Rodríguez de Bodas, A.:  
**Aplicación de la espectroscopia de RPE al estudio conformacional del ribosoma y el tRNA.**
- 136 Aragón Reyes, J. J.:  
**Interacción del Ciclo de los Purín Nucleótidos con el Ciclo del Acido Cítrico en Músculo Esquelético de Rata durante el Ejercicio.**
- 139 Genís Gálvez, J. M.:  
**Estudio citológico de la retina del camaleón.**

### **Serie Roja**

**(Geología, Ciencias Agrarias, Ingeniería, Arquitectura y Urbanismo)**

- 3 Velasco, F.:  
**Skarns en el batolito de Santa Olalla.**
- 6 Alemán Vega, J.:  
**Flujo inestable de los polímeros fundidos.**
- 9 Fernández-Longoria Pinazo, F.:  
**El fenómeno de inercia en la renovación de la estructura urbana.**
- 13 Fernández García, M.ª P.:  
**Estudio geomorfológico del Macizo Central de Gredos.**

- 15 Ruiz López, F.:  
**Proyecto de inversión en una empresa de energía eléctrica.**
- 23 Bastarache Alfaro, M.:  
**Un modelo simple estático.**
- 24 Martín Sánchez, J. M.:  
**Moderna teoría de control: método adaptativo-predictivo.**
- 31 Zapata Ferrer, J.:  
**Estudio de los transistores FET de microondas en puerta común.**
- 33 Ordóñez Delgado, S.:  
**Las Bauxitas españolas como mena de aluminio.**
- 35 Jouvé de la Barreda, N.:  
**Obtención de series aneuploides en variedades españolas de trigo común.**
- 36 Alarcón Alvarez, E.:  
**Efectos dinámicos aleatorios en túneles y obras subterráneas.**
- 38 Lasa Dolhagaray, J. M., y Silván López, A.:  
**Factores que influyen en el espigado de la remolacha azucarera.**
- 41 Sandoval Hernández, F.:  
**Comunicación por fibras ópticas.**
- 42 Pero-Sanz Elorz, J. A.:  
**Representación tridimensional de texturas en chapas metálicas del sistema cúbico.**
- 43 Santiago-Alvarez, C.:  
**Virus de insectos: multiplicación, aislamiento y bioensayo de Baculovirus.**
- 46 Ruiz Altisent, M.:  
**Propiedades físicas de las variedades de tomate para recolección mecánica.**
- 58 Serradilla Manrique, J. M.:  
**Crecimiento, eficacia biológica y variabilidad genética en poblaciones de dípteros.**
- 64 Farré Muntaner, J. R.:  
**Simulación cardiovascular mediante un computador híbrido.**
- 79 Fraga González, B. M.:  
**Las Giberelinas. Aportaciones al estudio de su ruta biosintética.**
- 81 Yáñez Parareda, G.:  
**Sobre arquitectura solar.**
- 83 Díez Viejobueno, C.:  
**La Economía y la Geomatemática en prospección geoquímica.**
- 90 Pernas Galí, F.:  
**Master en Planificación y Diseño de Servicios Sanitarios.**
- 97 Joyanes Pérez, M.<sup>a</sup> G.:  
**Estudio sobre el valor nutritivo de la proteína del mejillón y de su concentrado proteico.**
- 99 Fernández Escobar, R.:  
**Factores que afectan a la polinización y cuajado de frutos en olivo (*Olea europaea* L.).**
- 104 Oriol Marfá i Pagés, J.:  
**Economía de la producción de flor cortada en la Comarca de el Meresme.**
- 109 García del Cura, M.<sup>a</sup> A.:  
**Las sales sódicas, calcosódicas y magnésicas de la cuenca del Tajo.**
- 112 García-Arenal Rodríguez, F.:  
**Mecanismos de defensa activa en las plantas ante los patógenos. Las Fitalexinas en la interacción *Phaseolus vulgaris*-*Botrytis cinerea*.**
- 114 Santos Guerra, A.:  
**Contribución al conocimiento de la flora y vegetación de la Isla de Hierro (Islas Canarias).**
- 120 Vendrell Saz, M.:  
**Propiedades ópticas de minerales absorbentes y su relación con las propiedades eléctricas.**
- 123 Pulido Bosch, A.:  
**Datos hidrogeológicos sobre el borde occidental de Sierra Nevada.**
- 137 Berga Casafont, Luis:  
**Estudio del comportamiento reológico de la sangre humana. Aplicaciones al flujo sanguíneo.**

**(Derecho, Economía, Ciencias Sociales, Comunicación Social)**

- 17 Ruiz Bravo, G.:  
**Modelos econométricos en el enfoque objetivos-instrumentos.**
- 34 Durán López, F.:  
**Los grupos profesionales en la prestación de trabajo: obreros y empleados.**
- 37 Lázaro Carreter, F., y otros:  
**Lenguaje en periodismo escrito.**
- 74 Hernández Lafuente, A.:  
**La Constitución de 1931 y la autonomía regional.**
- 78 Martín Serrano, M., y otros:  
**Seminario sobre Cultura en Periodismo.**
- 85 Sirera Oliag, M. J.:  
**Las enseñanzas secundarias en el País Valenciano.**
- 108 Orizo, F. A.:  
**Factores socio-culturales y comportamientos económicos.**
- 124 Roldán Barber, H.:  
**La naturaleza jurídica del estado de necesidad en el Código Penal Español: crítica a la teoría de la exigibilidad de la conducta adecuada a la norma.**
- 128 De Esteban Alonso, J.:  
**Los condicionamientos e intensidad de la participación política.**
- 135 Santillana del Barrio, I.:  
**Evaluación de los costes y beneficios de proyectos públicos: referencia al coste de oportunidad en situaciones de desempleo.**





