

Nuria Ester García Batista

Estudio de reacciones en tándem con catalizadores heterogéneos

Departamento
Química Orgánica

Director/es

Fraile Dolado, José María
Herrerías Larripa, Clara Isabel

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

ESTUDIO DE REACCIONES EN TÁNDEM CON CATALIZADORES HETEROGÉNEOS

Autor

Nuria Ester García Batista

Director/es

Fraile Dolado, José María
Herrerías Larripa, Clara Isabel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

Química Orgánica

2013



“ESTUDIO DE REACCIONES EN TÁNDEM CON CATALIZADORES HETEROGÉNEOS”

Memoria presentada por
Nuria Ester García Batista
para optar al grado de doctor

Departamento de Química Orgánica
Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH)

JOSÉ MARÍA FRAILE DOLADO, Investigador Científico del CSIC en el Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH), centro mixto CSIC-Universidad de Zaragoza, y

CLARA ISABEL HERRERÍAS LARRIPA, Profesora Titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Zaragoza,

CERTIFICAN

Que la Memoria "*Estudio de reacciones en tándem con catalizadores heterogéneos*" ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza bajo su inmediata dirección y que, hallándose concluida, reúne las condiciones necesarias para su defensa, por lo que autorizamos su presentación.

Zaragoza, 25 de enero de 2013.

Fdo. Dr. J. M. Fraile Dolado

Fdo. C. I. Herrerías Larripa

Abreviaturas, acrónimos y símbolos

AzaBox	2,2'-Dimetiliminobis(4,5-dihidrooxazol)
BEMP	2- <i>terc</i> -Butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
Box	2,2'-Isopropilidenbis(4,5-dihidrooxazol)
BIM	2,2'-Biimidazolato
BINOL	1,1'-Binaftaleno-2,2'-diol
^t Bu	<i>terc</i> -Butilo
c	Cuadruplete
CG	Cromatografía de gases
CHP	Hidroperóxido de 1-metil-1-feniletilo
COD	1,5-Ciclooctadieno
COSY	Espectroscopía de correlación
Cp	Ciclopentadienil
CP-MAS	Polarización cruzada
Cy	Ciclohexil
d	Doblete
δ	Desplazamiento químico
dd	Doblete de dobletes
DBU	1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMG	Dimetilglioxima
DPPM	Bis(difenilfosfino)metano
DRX	Difracción de rayos X
ee	Exceso enantiomérico
ESI	Ionización con electrospray
Et	Etilo
HAp	Hidroxiapatito
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol
HFMP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-metil-2-propanol

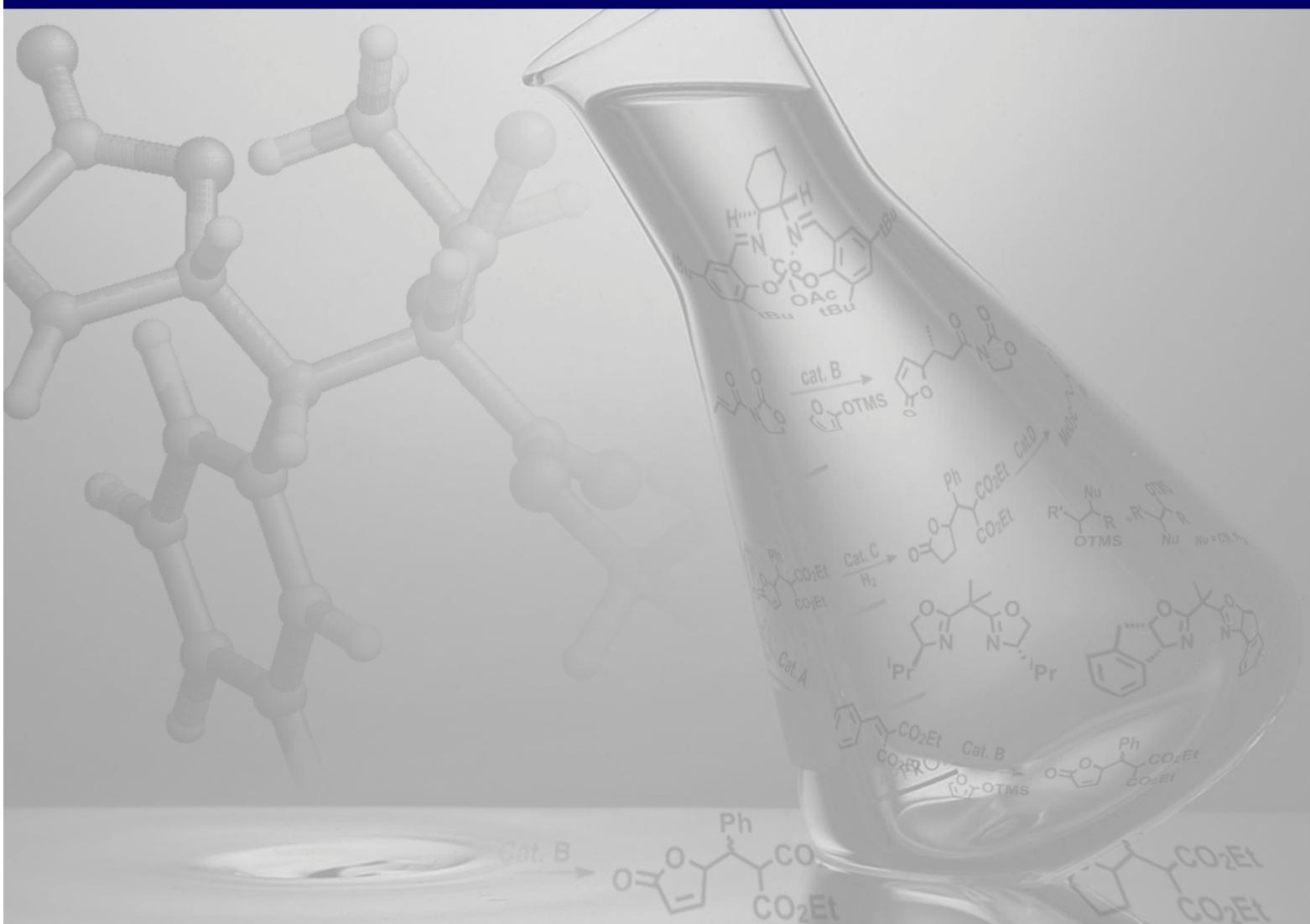
HKR	Resolución cinética hidrolítica
HMDS	Hexametildisilazano
HMQC	Espectroscopía de correlación heteronuclear
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
ICP	Plasma de acoplamiento inductivo
Ind	indano
IR	Infrarrojo
Lap	Laponita
m	Multiplete
Me	Metilo
MTO	Metiltrioxorrenio
m/z	Relación entre la masa y el número de cargas
NBD	Norbornadieno (biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
Nu	Nucleófilo
OAc	Acetato
OTf	Triflato
OTMS	Trimetilsililoxi
PEO	Poli(óxido de polietileno)
PET	Tereftalato de polietileno
P.f.	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PN	Fosfato natural
PPO	Poli(óxido de propileno)
ⁱ Pr	isopropilo
PS	Poliestireno
Py	Piridina
PyBox	2,6-Bis(4,5-dihidrooxazol-2-il)piridina
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	singlete
SEM	Microscopía electrónica de barrido
t	triplete

t.amb.	Temperatura ambiente
TBD	1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TBHP	Hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
TES	Trietilsililo
TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TMSCl	Cloruro de trimetilsililo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
TMSN ₃	Azida de trimetilsililo
TMSOTf	Triflato de trimetilsililo
TS	Titanio silicalita
3F,0,3F	1,3-Bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol
3F,1,3F	2-Metoxi-1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)propano

Índice General

Introducción y objetivos	1
Capítulo 1	17
Epoxidación de alquenos y apertura de epóxidos	
Capítulo 2	111
Capítulo 2A: Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación	113
Capítulo 2B: Condensación de Knoevenagel y transesterificación.	
Combinación de más de dos reacciones	197
Capítulo 3.	223
Parte Experimental	
Bibliografía	398

Introducción y objetivos



Uno de los mayores retos del siglo XXI es la creación de un futuro sostenible en términos de integridad medioambiental y viabilidad económica, tanto para las presentes como para las futuras generaciones, donde el papel de la química es fundamental.

Uno de los conceptos más atractivos en química para la sostenibilidad, es el concepto de Química Sostenible o Química Verde, cuyo principio fundamental es “*el diseño, el desarrollo y la implementación de productos químicos o procesos para reducir o eliminar el uso y la generación de sustancias peligrosas*” (P. Anastas, 1991). En este sentido, el desarrollo de una química sostenible moderna puede ser un factor importante para el descubrimiento de nuevas tecnologías y procesos más eficientes capaces de resolver muchos de los problemas medioambientales a los que nos enfrentamos. Minimizar el uso de los recursos agotables en favor del uso de materias primas renovables, la reducción de residuos y el uso de reactivos más respetuosos con el medio ambiente son algunas de las cuestiones que los químicos debemos abordar actualmente.¹

Dentro de la industria química, los productos farmacéuticos y agroquímicos rara vez son preparados mediante un proceso simple. Al contrario, para conseguir la molécula deseada, generalmente se llevan a cabo una serie de etapas y cuando estos procesos son llevados a escala industrial suelen ser dañinos para el medio ambiente, no sólo por el uso de materias primas y energía a gran escala, sino por las grandes cantidades de residuos, en ocasiones tóxicos, que se generan. Además, cada uno de estos pasos requiere, habitualmente, la separación del catalizador y de los productos secundarios, lo que implica procesos de purificación. Sin embargo, los organismos vivos son capaces de llevar a cabo transformaciones químicas complejas gracias a la combinación de catalizadores altamente específicos (enzimas) y a la compartimentación de procesos en diferentes regiones de la célula. Por lo tanto, para conseguir procesos industriales más limpios y eficaces, la química debería tender hacia la misma estrategia y así poder llevar a cabo varios procesos en un solo paso. Esta metodología podría constituir una herramienta muy eficaz en la química aplicada permitiendo transformaciones químicas complejas en el mismo matraz de reacción, denominadas

¹ a) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686–694. b) I. T. Horvath, P. T. Anastas, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2167–2168; c) I. T. Horvath, P. T. Anastas, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2169–2173.

reacciones en “one-pot”. Estas reacciones presentarían varias ventajas, no sólo en el método de operación, la cantidad de energía consumida y las pérdidas de rendimiento asociadas con el aislamiento y purificación de intermedios en las secuencias de reacciones de muchos pasos, sino también en aspectos económicos y medioambientales, teniendo en cuenta los costes y la toxicidad de los disolventes y materiales de purificación, que se verían reducidos.

La mayoría de los residuos generados en la industria química, particularmente en la llamada química fina, provienen de sales inorgánicas generadas por el uso de reactivos inorgánicos en cantidades estequiométricas. Desde el punto de vista de la química sostenible, expresado en su noveno principio, los procesos catalíticos se consideran más apropiados que los métodos estequiométricos convencionales, ya que permiten la eliminación, o al menos la reducción, de los residuos generados en los procesos químicos.² Además, las reacciones catalíticas también pueden mejorar la sostenibilidad de los procesos químicos en otros aspectos como la disminución del consumo de energía, el aumento de la selectividad de la reacción y mediante la intensificación de procesos.

La posibilidad de llevar a cabo procesos con varias etapas catalíticas en un mismo reactor permitiría sintetizar moléculas estructuralmente complejas a partir de materiales de partida relativamente simples mediante procesos más eficientes que combinan las ventajas de la catálisis y de las reacciones en “one-pot”. Por este motivo, no es de extrañar que estas transformaciones, conocidas como reacciones en tándem, dominó o en cascada,^{3,4} hayan constituido una importante área de investigación en química orgánica en los últimos años puesto que presentan ventajas tanto operacionales como económicas.⁵

Asimismo, la naturaleza lleva a cabo muchos procesos bioquímicos catalíticos en los organismos vivos utilizando el concepto de reacciones acopladas mediante el uso de dos herramientas fundamentales: el aislamiento de centros activos y la selectividad

² P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*; Oxford University Press, New York, **1998**.

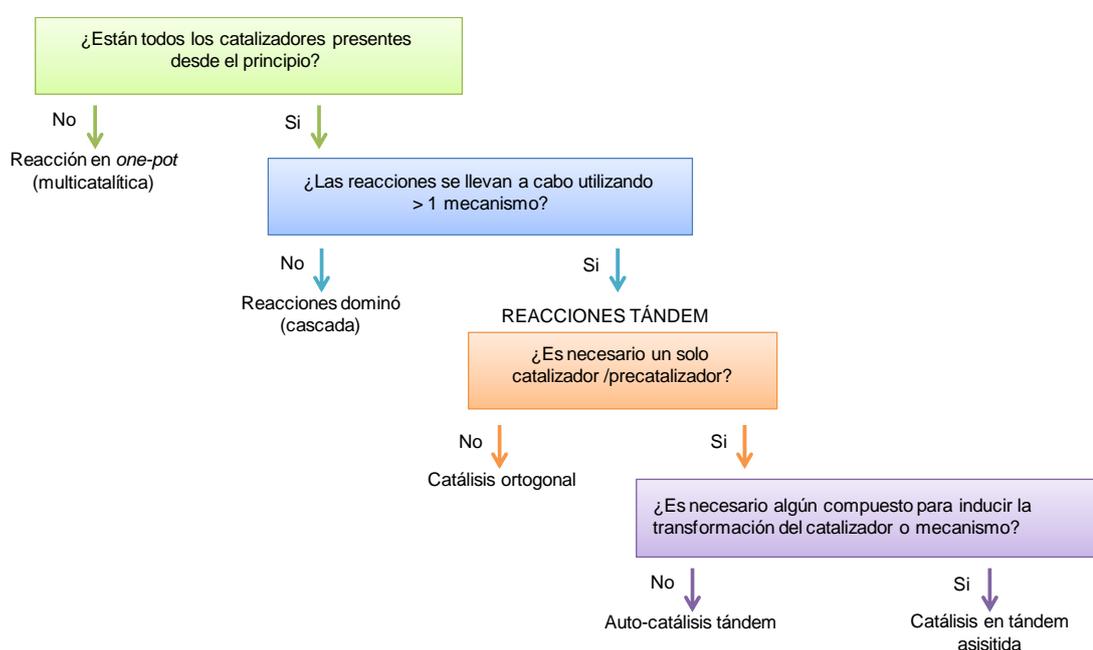
³ G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9456–9459.

⁴ D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365–2379.

⁵ a) M. Malacria, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 289–306; c) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 195–206; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 115–136; c) J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 302–312; d) J. C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1001–1020.

hacia el sustrato. Por este motivo, el estudio de las transformaciones en “*one-pot*” debe centrarse en el diseño de catalizadores que reúnan esas dos características.

Las reacciones en “*one-pot*” y los sistemas catalíticos asociados a ellas han recibido diferentes denominaciones y se han clasificado de diferentes formas. En 2004, Fogg y dos Santos⁴ describieron una clasificación basada en aspectos tales como la presencia de todos los catalizadores al inicio del proceso, el transcurso de reacciones por uno o varios mecanismos, el uso de uno o varios catalizadores y la posible necesidad de transformación del catalizador (esquema I.1).



Esquema I.1. Clasificación de reacciones llevadas a cabo en el mismo reactor realizada por Fogg y dos Santos.

Una clasificación más general y sencilla fue descrita por Felpin y Fouquet,⁶ donde la combinación de varias reacciones se denomina reacciones en *tándem* y pueden dividirse en dos grupos según el número de catalizadores implicados en el proceso:

- *Reacciones *tándem* catalizadas por un solo catalizador* (esquema I.2). Por utilizar un solo catalizador este tipo de reacciones en *tándem* suelen estar limitadas a reacciones

⁴ D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365–2379. repetida

⁶ F. X. Felpin, E. Fouquet, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 718–724.

que tengan mecanismos similares,⁷ como por ejemplo, reacciones de acoplamiento cruzado sucesivas. Sin embargo, existen algunos ejemplos donde el proceso *tándem* involucra dos o más reacciones con mecanismos diferentes.⁸



Esquema I.2. Reacciones en *tándem* catalizadas por un solo catalizador.

- *Reacciones en tándem catalizadas por dos o más catalizadores* (esquema I.3). La combinación en *tándem* de dos o más catalizadores es mucho más atractiva y flexible para la realización de dos o más transformaciones diferentes ya que permite utilizar un catalizador específico para cada reacción.⁹ Sin embargo, existen pocos ejemplos de este tipo, probablemente debido a una incompatibilidad entre los catalizadores.



Esquema I.3. Reacciones en *tándem* catalizadas por dos catalizadores diferentes.

Posteriormente, Patil y colaboradores¹⁰ describieron otro tipo de clasificación para las reacciones en “*one-pot*”, esta vez prestando atención al tipo de catálisis utilizada (esquema I.4):

- *Catálisis cooperativa*: se trata de combinaciones en las que dos o más catalizadores están presentes desde el principio del proceso y participan en el mismo ciclo catalítico,¹¹ ya que el uso de un solo catalizador no da el producto deseado.

⁷ a) R. Grigg, V. Sridharan, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 65–87; b) A. De Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 88–110; c) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 5959–5989; d) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4101–4111; e) A. De Meijere, P. Von Zezschwitz, S. Bräse, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, 38, 413–422.

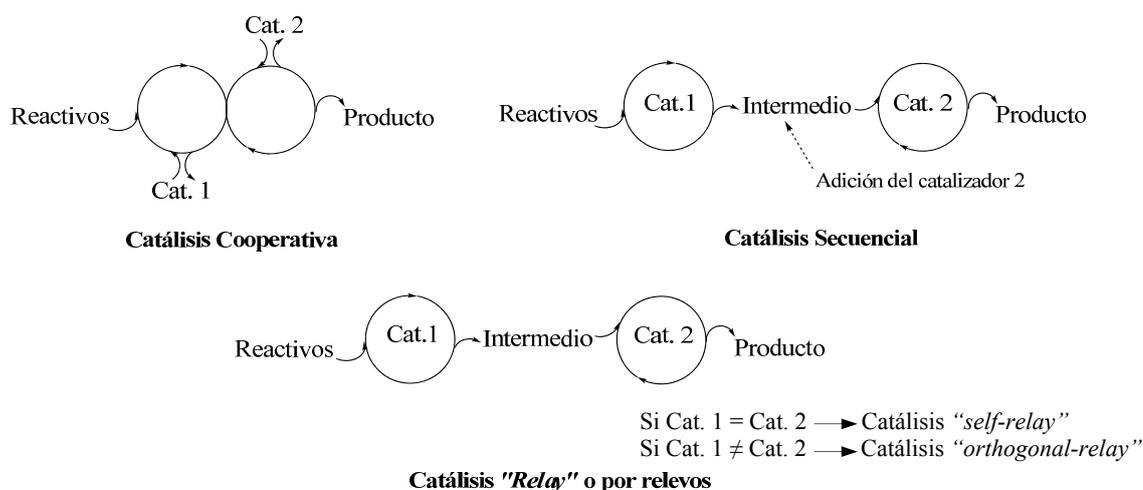
⁸ a) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, 43, 3754–3760; b) J.-P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1711–1714; c) T. O. Vieira, H. Alper, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 485–487.

⁹ a) S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 6838–6839; b) H. Lebel, C. Ladjel, L. Bréthous, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 13321–13326; c) E. Fillion, S. Carret, L. G. Mercier, V. É. Trépanier, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 437–440; d) C. Kammerer, G. Prestat, T. Gaillard, D. Madec, G. Poli, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 405–408.

¹⁰ N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 211–224.

- *Catálisis secuencial*: es el caso de reacciones catalizadas por catalizadores diferentes que no participan en el mismo ciclo catalítico, y el segundo catalizador se añade al término de la primera reacción para evitar problemas de compatibilidad.¹²

- *Catálisis “relay” o por relevos*: se trata de combinaciones donde uno (“self-relay”)¹³ o varios catalizadores (“orthogonal-relay”)¹⁴ son añadidos al principio de la combinación de reacciones. Estos catalizadores no están presentes en el mismo ciclo catalítico y las reacciones son catalizadas de manera independiente y consecutiva.



Esquema I.4. Clasificación de las reacciones en “one-pot” según Patil y colaboradores.

Ninguno de estos sistemas de clasificación de las reacciones “one-pot” propuestos por los diferentes autores es universalmente aceptado. El sistema de clasificación propuesto por Fogg y dos Santos⁴ (esquema I.1) se basa en una secuencia lógica que mezcla conceptos relativos al tipo de reacciones (tipo de mecanismo), con otros que hacen referencia al número de catalizadores o al momento de su inclusión en la reacción. Atendiendo a la clasificación del tipo de reacciones, como nuestro objetivo es combinar reacciones que transcurren por mecanismos diferentes, se podrían clasificar

¹¹ a) Y. Shi, E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18022–18023; b) M. Jeganmohan, S. Bhuvaneshwari, C.-H. Cheng, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 391–394; c) X.-Y. Guan, L.-P. Yang, W. Hu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2190–2192.

¹² a) L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Chem. Commun.*, **2004**, 2824–2825; b) F. Giacomina, D. Riat, A. Alexakis, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1156–1159.

¹³ a) N. T. Patil, V. Singh, A. Konala, A. K. Mutyala, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1493–1496; b) N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, B. Gajula, B. Sridhar, G. R. Pottireddygar, T. P. Rao, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5963–5975.

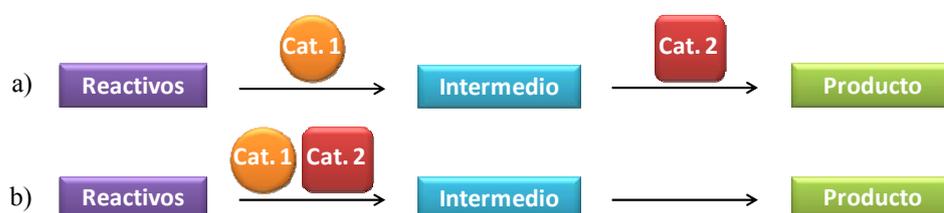
¹⁴ a) X. Yu, X. Yang, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4526–4530; b) A. S. Demir, M. Emrullahoğlu, K. Buran, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 8032–8034.

⁴ D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365–2379. repetida

como reacciones en tándem, por contraposición a las reacciones en cascada (o dominó). Así pues, se ha decidido adoptar el término tándem, que es el que se empleará a lo largo de esta memoria.

Respecto a la clasificación de la catálisis, Fogg y dos Santos introducen restricciones basadas en la aplicación de catalizadores homogéneos, por lo que no permiten englobar nuestros sistemas en una u otra categoría.

Según la clasificación general de Felpin,⁶ todos los procesos estudiados se englobarían dentro de los procesos tándem con dos o más catalizadores (esquema I.5) ya que no especifica el orden de adición de éstos.



Esquema I.5. Reacción en tándem de dos reacciones catalizada por dos catalizadores diferentes: a) el segundo catalizador es añadido al final de la primera reacción; b) los catalizadores son añadidos desde el principio.

Por otra parte, según el sistema de clasificación de Patil,¹⁰ el tipo de catálisis llevada a cabo en nuestro trabajo, es el de catálisis secuencial para las combinaciones de reacciones donde el segundo catalizador es añadido al término de la primera reacción (esquema I.5a), y el de catálisis “*orthogonal-relay*” para las combinaciones de reacciones donde los catalizadores son añadidos desde el principio (esquema I.5b). En ninguna de las clasificaciones propuestas se hace referencia a la adición de algún reactivo de la segunda reacción, una cuestión fundamental para evitar incompatibilidades con reactivos/catalizador de la primera reacción, como se verá a lo largo de la memoria.

⁶ F. X. Felpin, E. Fouquet, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 718–724. repetida

¹⁰ N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 211–224. repetida

A este respecto, la catálisis heterogénea se presenta como una herramienta muy eficaz,¹⁵ particularmente cuando son necesarios dos catalizadores con sitios activos diferentes e incompatibles, puesto que los catalizadores solubles en procesos catalíticos en “*one-pot*”,¹⁶ dependiendo de su naturaleza, pueden interactuar con destrucción mutua (reacciones “*wolf and lamb*”),¹⁷ como es el caso de la combinación de catalizadores ácidos y básicos en disolución. Así pues, catalizadores heterogéneos o catalizadores homogéneos heterogeneizados,¹⁸ gracias al aislamiento de los centros catalíticos, pueden evitar la interacción destructiva¹⁹ además de favorecer su separación del medio de reacción para su reutilización en posteriores ciclos de reacción.

La utilización de dos catalizadores para la combinación de dos reacciones en tándem requiere también la compatibilidad entre otros componentes de la reacción como disolventes, reactivos o aditivos. Esta dificultad puede verse reflejada en el número de trabajos de este tipo publicados, el cual es muy limitado. Se comentarán estos ejemplos a continuación.

La posibilidad de llevar a cabo reacciones “*wolf and lamb*” con especies mutuamente destructivas fue demostrada mediante el uso de dos materiales preparados por la técnica de sol-gel y se aplicaron en la combinación de las reacciones de deshidrohalogenación – hidrogenación gracias al aislamiento de los sitios activos.²⁰ En este caso, tanto el catalizador de hidrogenación, preparado mediante atrapado del catalizador de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$) en una matriz de SiO_2 , así como el sólido básico, preparado por copolimerización de la base $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{Si}(\text{OCH}_3)_3$ con $\text{Si}(\text{OCH}_3)_4$ (SG-base) en cantidades estequiométricas, permitieron obtener etilbenceno a partir de β -yodoetilbenceno (esquema I.6).

¹⁵ a) C. U. Pittman Jr., L. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1749–1754; b) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4165–4167; c) A. Corma, *Catal. Rev.*, **2004**, *46*, 369–417; d) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 500–506.

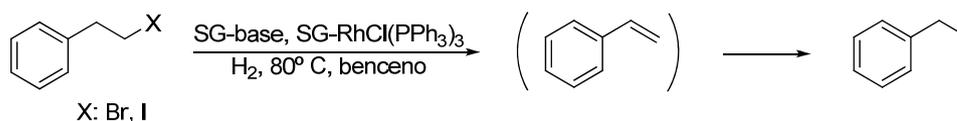
¹⁶ a) H. Lebel, V. Paquet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11152–11153; b) H. Lebel, C. Ladjel, L. Bréthous, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13321–13326.

¹⁷ B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7620–7629.

¹⁸ *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production*, Vol. 33, P. Barbaro, F. Liguori, Eds.; Catalysis by Metal Complexes, Springer: Dordrecht, **2010**.

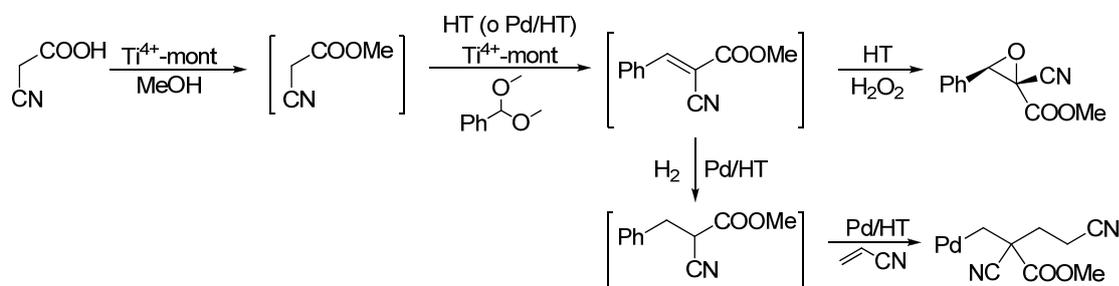
¹⁹ a) S. J. Broadwater, S. L. Roth, K. E. Price, M. Kobašljija, D. T. McQuade, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2899–2906; b) S. L. Poe, M. Kobašljija, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15586–15587; c) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1071–1133.

²⁰ F. Gelman, J. Blum, D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11999–12000.



Esquema I.6. Tándem deshidrohalogenación – hidrogenación con catalizadores inmovilizados por la técnica de sol-gel.

En otro ejemplo descrito en la bibliografía, la combinación de una arcilla ácida (Ti-montmorillonita) y una hidrotalcita básica ha permitido llevar a cabo varios procesos en tándem (esquema I.7), donde además, la mezcla de catalizadores puede recuperarse fácilmente mediante filtración, y reutilizarse posteriormente en, al menos, cinco ciclos de reacción manteniendo la actividad catalítica y la selectividad.²¹



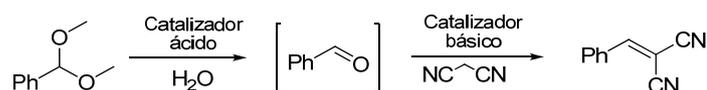
Esquema I.7. Secuencia de reacciones en tándem: esterificación – desacetilización – condensación aldólica – epoxidación y esterificación – desacetilización – condensación aldólica – hidrogenación – adición de Michael.

Por otro lado, la posibilidad de separar ambos catalizadores y reutilizarlos de forma independiente se ha demostrado mediante el uso simultáneo de un catalizador ácido sólido de tipo polimérico y otro básico soportado sobre nanopartículas magnéticas, pudiendo separarlos entre sí mediante sonicación en presencia de un imán externo.²² Para llevar a cabo este sistema de reacciones, desacetilización-condensación de Knoevenagel (esquema I.8), se utilizó un catalizador básico (*N*-[3-(trimetoxisilil)propil]-etilendiamina) soportado en nanopartículas magnéticas (CoFe_2O_4), y que, por tanto, podía recuperarse mediante un imán, mientras el catalizador ácido (una resina sulfónica) permanecía en el matraz de reacción y podía recuperarse mediante filtración (figura I.1). Esta combinación de reacciones permite

²¹ K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9674–9675.

²² N. T. S. Phan, C. S. Gill, J. V. Nguyen, Z. J. Zhang, C. W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2209–2211.

además, acoplar una tercera reacción en la que se lleva a cabo una hidrogenación mediante el uso de Pt/Al₂O₃ como catalizador introducido en una membrana para favorecer su separación. Así pues, esta metodología permite la separación al final de la reacción de los tres catalizadores de manera individualizada para su posterior utilización en los siguientes ciclos de reacción o en otras reacciones alternativas.



Esquema I.8. Tándem desacetilización – condensación de Knoevenagel

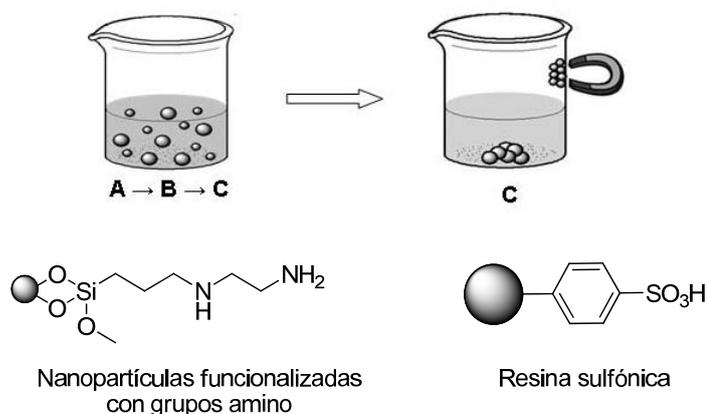
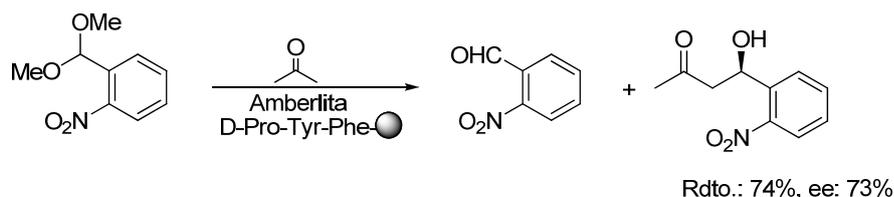


Figura I.1. Separación de catalizadores.

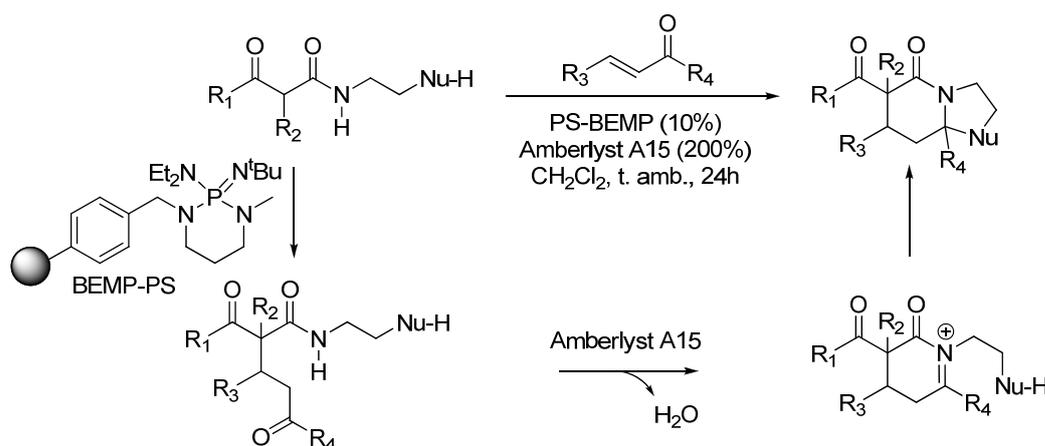
En 2007, se publicó el primer trabajo de reacciones en tándem con catalizadores heterogéneos en el que se introducía una etapa enantioselectiva (esquema I.9).²³ En este trabajo, Kudo y colaboradores acoplan una desacetilización catalizada por amberlita, una resina ácida, seguida de una reacción aldólica catalizada por un péptido soportado en una resina tipo polietilenglicol-poliestireno, que actúa como catalizador básico quiral y que aporta, por tanto, enantioselectividad a la reacción.



Esquema I.9. Tándem desacetilización – condensación aldólica asimétrica.

²³ K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 985–987.

Otro ejemplo de combinación de reacciones con catalizadores de diferente naturaleza es el tándem adición de Michael – ciclación del *N*-acil imino en tándem, el cual ha sido llevado a cabo utilizando una resina ácida y una base (BEMP: 2-*tert*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina) inmovilizada en poliestireno como catalizadores (esquema I.10).²⁴ De este modo, el aislamiento de los sitios permite de nuevo llevar a cabo reacciones que en disolución no tendrían lugar debido a la desactivación mutua de los catalizadores.

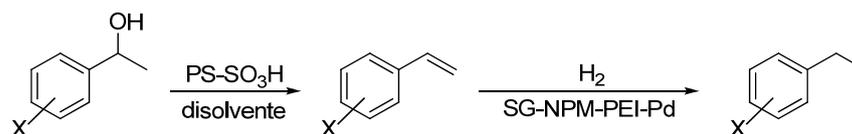


Esquema I.10. Tándem adición de Michael – ciclación *N*-acil imino utilizando una resina básica (BEMP-PS) y otra ácida (Amberlyst A15) como catalizadores.

Otro ejemplo es la combinación de las reacciones de deshidratación – hidrogenación llevada a cabo con alcoholes bencílicos para dar lugar a etilbencenos sustituidos.²⁵ En este caso, la combinación ha sido posible de nuevo gracias a la utilización de dos catalizadores heterogéneos: un ácido sulfónico inmovilizado en poliestireno y un catalizador de paladio inmovilizado en una sílice preparada mediante sol-gel en presencia de nanopartículas magnéticas (esquema I.11). Debido a las propiedades magnéticas del catalizador de paladio, éste puede separarse fácilmente mediante la acción de un imán externo, de manera que puede reutilizarse en otras reacciones como acoplamientos de Heck o Suzuki, o carbonilación de yodoarenos.

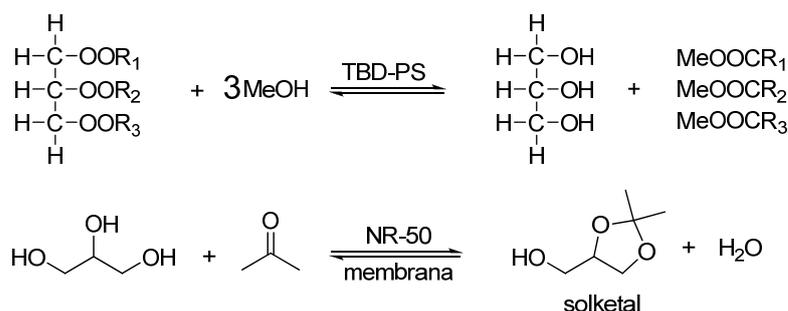
²⁴ A. W. Pilling, J. Boehmer, D. J. Dixon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5428–5430.

²⁵ R. Abu-Reziq, D. Wang, M. Post, H. Alper, *Chem. Mater.*, **2008**, *20*, 2544–2550.



Esquema I.11. Tándem deshidratación – hidrogenación.

Finalmente, en 2010, nuestro grupo de investigación describió la combinación de la reacción de transesterificación de triglicéridos mediante el uso de un catalizador básico (una guanidina inmovilizada en poliestireno, TBD-PS) y la acetalización del glicerol con un catalizador ácido (nafión NR-50), obteniéndose ésteres metílicos y solketal con excelentes rendimientos (esquema I.12).²⁶ Este resultado fue posible gracias al uso de una membrana zeolítica capaz de eliminar selectivamente el agua obtenida como producto concomitante, desplazando así el equilibrio de la reacción y permitiendo, por tanto, la reducción del exceso de reactivos utilizados (metanol y acetona).



Esquema I.12. Tándem transesterificación – acetalización.

Con todo esto, el objetivo de este trabajo era la combinación de varias reacciones en tándem utilizando para cada reacción un catalizador heterogéneo diferente de forma que se puedan recuperar y reutilizar la mezcla de ambos al final del proceso.

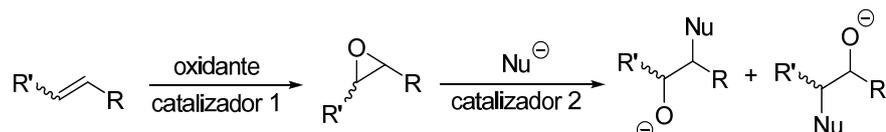
Las combinaciones de reacciones que se van a estudiar son las siguientes:

1.- Reacción de epoxidación de alquenos – reacción de apertura del epóxido formado:

La combinación de estas dos reacciones es muy interesante desde el punto de vista sintético, gracias a la versatilidad de los epóxidos como intermedios de reacción. En este sentido, la apertura del anillo con una amplia variedad de reactivos permite la

²⁶ J. M. Fraile, R. Mallada, J. A. Mayoral, M. Menéndez, L. Roldán, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3296–3299.

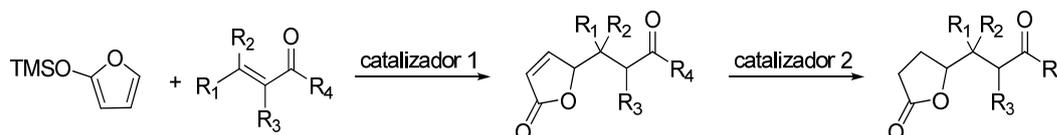
obtención de compuestos 1,2-difuncionalizados en un solo paso con control estereoquímico (esquema I.13). Así pues, se estudiará la epoxidación de alquenos, incluyendo algunos deficientes de electrones, así como la apertura de los epóxidos resultantes con nucleófilos de diferente naturaleza como por ejemplo el cianuro o la azida de trimetilsililo, agua o 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo. Para este propósito se utilizarán diferentes tipos de catalizadores heterogéneos basados en diferentes metales tales como Ti, Mn o Co.



Esquema I.13. Esquema general de la combinación de reacciones: epoxidación de alquenos – apertura del epóxido con un nucleófilo.

2.- Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga – Hidrogenación:

La adición de un siliéter de enol derivado de furano a diferentes compuestos carbonílicos α,β -insaturados en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga, y una posterior reacción de hidrogenación del doble enlace formado permiten obtener furan-2(5*H*)-onas sustituidas (esquema I.14).



Esquema I.14. Esquema general de la combinación de reacciones: reacción de Mukaiyama-Michael viníloga – hidrogenación.

Las lactonas de este tipo son compuestos biológicamente activos y se encuentran frecuentemente en unidades estructurales de una amplia variedad de productos naturales, tales como alcaloides o terpenoides²⁷ y compuestos biológicamente activos como antitumorales, antidepresivos o agentes antivirales.²⁸ Además, estos productos

²⁷ a) M. T. Davis-Coleman, D. E. A. Rivett, *Prog. Chem. Nat. Prod.* **1989**, *55*, 1–35; b) C. W. Jefford, D. Jaggi, A. W. Sledeski, J. Boukouvalas, en *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Rahman, A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1989**, pp. 157–171; c) L. A. Paquette, T. Z. Wang, E. Pinard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1455–1456; d) H. Nemoto, T. Tanabe, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6785–6790.

²⁸ a) H. Fukui, Y. Tsuchiya, K. Fujita, T. Nakagawa, H. Koshino, T. Nakata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2081–2086; b) T. Uchida, H. Fukui, Y. Tsuchiya, K. Fujita, *JP patent 100072468*; c) J. W.

están incluidos en estructuras mucho más complejas utilizadas como agentes antibacterianos o antiinflamatorios y analgésicos.²⁹

Después de la optimización de las condiciones de reacción necesarias para la combinación de estas dos reacciones, sería interesante estudiar la posibilidad de incorporar a este tándem, una secuencia más larga de reacciones que incluyan tanto la síntesis del sustrato α,β -insaturado como la posterior transformación de los productos de las reacciones. En el mejor de los casos la etapa de Mukaiyama-Michael viníloga podría ser enantioselectiva.

Así pues, en el intento de acoplar las diferentes reacciones, el plan de trabajo se desarrolló en varias etapas:

- La etapa inicial consistió en la puesta a punto de las reacciones de manera individualizada. También, se pusieron a punto los métodos de determinación de resultados, con particular énfasis en métodos cromatográficos y espectroscópicos para la determinación del rendimiento y de las diferentes selectividades. En esta primera etapa se sintetizaron y caracterizaron los distintos catalizadores que se van a usar en la secuencia de reacciones elegida.

- En una segunda etapa se hicieron las correspondientes pruebas de compatibilidad entre catalizadores y reactivos de las reacciones dos a dos, buscando condiciones de compatibilidad entre las mismas.

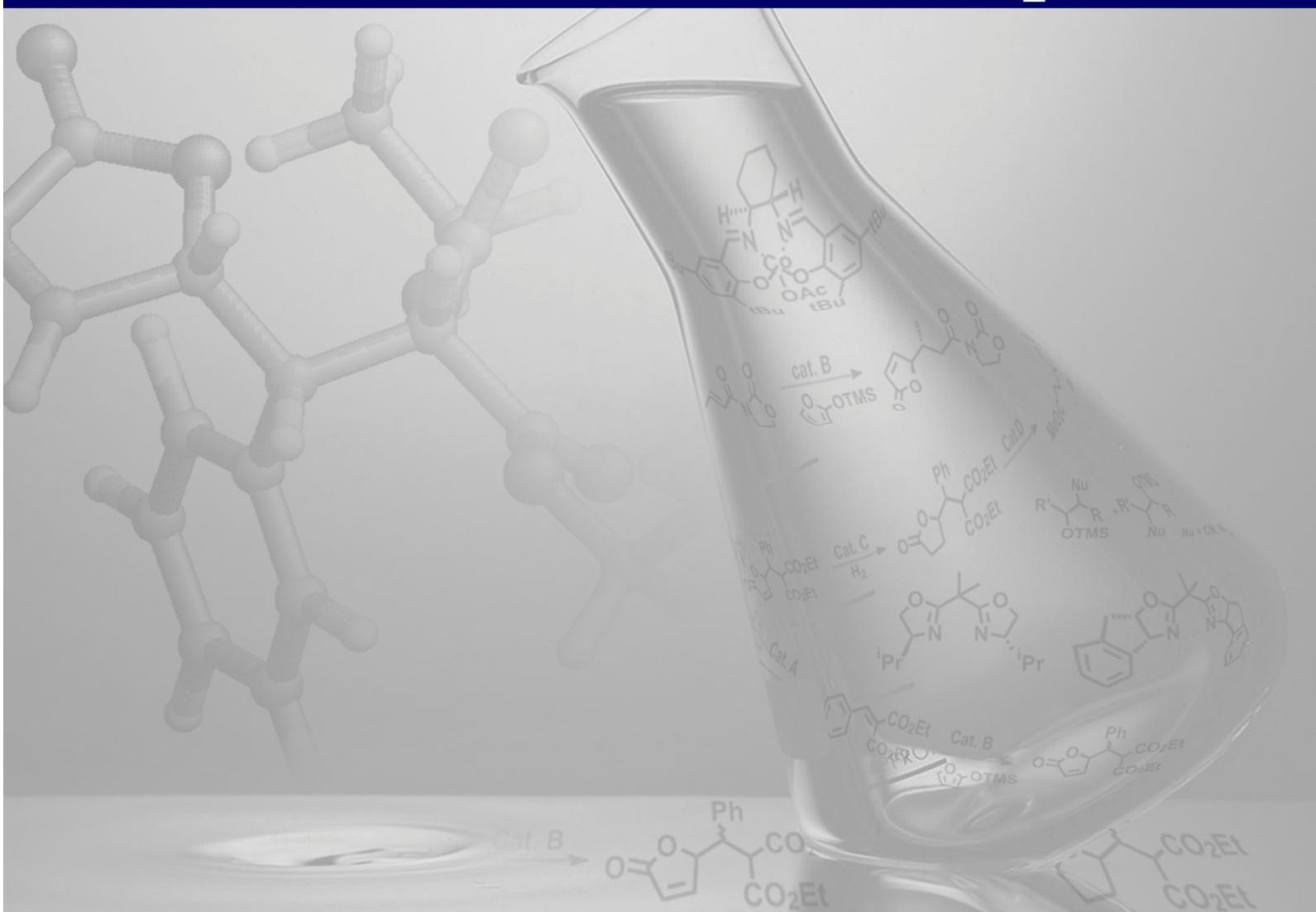
- Finalmente, se estudiaron combinaciones de dos reacciones utilizando condiciones compatibles entre ambas y, en algunos casos, se incorporaron dichas combinaciones en secuencias de reacciones más largas.

Hilborn, ; Z.-H. Lu, A. R. Jurgens, Q. K. Fang, P. Byers, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8919–8921.

²⁹ M.B. Gravestock, US *patent* 6,110,936, (2000).

Epoxidación de alquenos y apertura de epóxidos

Capítulo 1

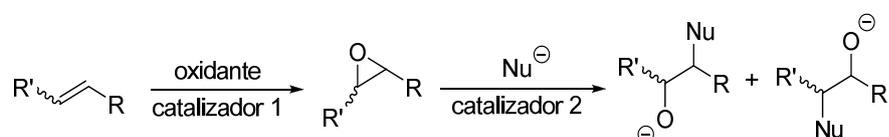


Índice Capítulo 1

1. Antecedentes	23
1.1. Reacción de epoxidación	25
1.1.1. Epoxidación de alquenos sin funcionalizar	26
1.1.2. Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas	38
1.2. Reacción de apertura de epóxidos	42
1.2.1.- Reacción de apertura de epóxidos con TMSNu (Nu: CN, N ₃)	42
1.2.2.- Resolución cinética de epóxidos terminales racémicos	47
2. Resultados y discusión	53
A) Estudio de las reacciones de forma individualizada	55
2.1. Epoxidación de alquenos catalizada por SiO ₂ -Ti(O ⁱ Pr) ₂	55
2.1.1. Preparación del catalizador	56
2.1.2. Determinación de resultados	57
2.1.3. Resultados y discusión	58
2.2. Epoxidación de alquenos catalizada por (salen)Mn ^{III} OAc inmovilizado en laponita	62
2.2.1. Preparación del yodosilbenceno y del catalizador	62
2.2.2. Determinación de resultados	64
2.2.3. Resultados y discusión	65
2.3. Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con KF/Al ₂ O ₃	67
2.3.1. Determinación de resultados	67
2.3.2. Resultados y discusión	68
2.4. Reacción de apertura de epóxidos con TMSCN/TMSN ₃	69
2.4.1. Preparación de catalizadores	69
2.4.2. Determinación de resultados	70
2.4.3. Apertura de óxido de ciclohexeno con TMSNu: optimización de las condiciones de reacción	72
2.4.4. Reacción de apertura de epóxidos con TMSNu: aplicación a epóxidos procedentes de alquenos sin funcionalizar	78
2.4.5. Reacción de apertura de epóxidos con TMSNu: aplicación a epóxidos procedentes de cetonas α,β -insaturadas	80

2.5. Reacción de apertura de óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo	82
2.5.1. Determinación de resultados	82
2.5.2. Resultados y discusión	82
2.6. Reacción cinética hidrolítica de epóxidos terminales	84
2.6.1. Preparación del catalizador	84
2.6.2. Determinación de resultados	85
2.6.3. Resultados y discusión	85
B) Combinación de reacciones	88
2.7. Epoxidación de alquenos con CHP y apertura con TMSNu	88
2.7.1. Pruebas de compatibilidad	88
2.7.2. Reacciones combinadas	91
2.8. Epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y apertura con TMSCN	95
2.8.1. Pruebas de compatibilidad	95
2.8.2. Reacciones combinadas	97
2.9. Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con TBHP y apertura con TMSNu	98
2.9.1. Pruebas de compatibilidad	98
2.9.2. Reacciones combinadas	99
2.10. Epoxidación de ciclohexeno con CHP y apertura con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo	101
2.10.1. Pruebas de compatibilidad	101
2.10.2. Reacciones combinadas	102
2.11. Epoxidación de alquenos con hidroperóxidos y resolución cinética hidrolítica	103
a) Epoxidación de 1-octeno y resolución cinética hidrolítica	103
2.11.1. Pruebas de compatibilidad	103
2.11.2. Reacciones combinadas	104
b) Epoxidación de 1-penten-3-ona y resolución cinética hidrolítica	105
2.11.3. Pruebas de compatibilidad	105
2.11.4. Reacciones combinadas	105
3. Conclusiones	107

A lo largo de este capítulo se estudiará la combinación de dos reacciones: la reacción de epoxidación de alquenos y la reacción de apertura del epóxido formado (esquema 1.1). Antes de estudiar dicha combinación, se hará una revisión de los métodos de epoxidación de diferentes tipos alquenos. También se hará una revisión de los métodos de apertura de epóxidos que se utilizarán posteriormente como son la apertura con el cianuro o la azida de trimetilsililo o la resolución cinética utilizando agua como nucleófilo.

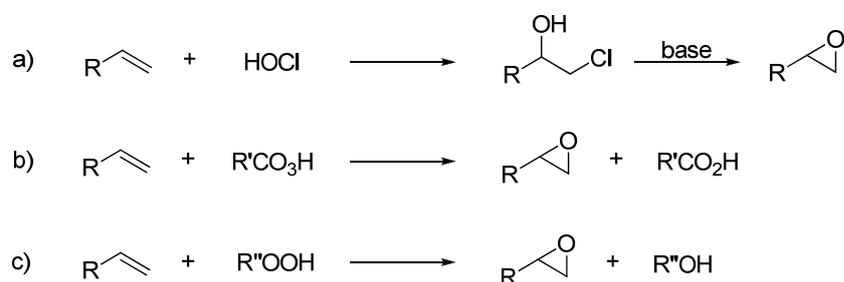


Esquema 1.1. Esquema general de la combinación de reacciones: epoxidación de alquenos – apertura del epóxido con un nucleófilo.

1. Antecedentes

1.1.- Reacción de epoxidación

La epoxidación de alquenos ha sido una de las reacciones más utilizadas en síntesis orgánica debido, principalmente, a la facilidad de apertura de los epóxidos formados para dar lugar a compuestos 1,2-difuncionales con un alto grado de regio y estereoselectividad.³⁰ Tradicionalmente, los principales métodos para la obtención de epóxidos en síntesis orgánica han sido la ruta de la clorhidrina (esquema 1.2a), en desuso por cuestiones medioambientales, y la oxidación con perácidos orgánicos (esquema 1.2b). Debido a los problemas derivados del transporte, almacenamiento y manipulación de perácidos, como el ácido peracético, se ha trabajado intensamente en el desarrollo de métodos donde el peróxido de hidrógeno o hidroperóxidos orgánicos, como el hidroperóxido de *tert*-butilo (TBHP) o de 1-metil-1-feniletilo (hidroperóxido de cumeno, CHP) actúen como oxidantes (esquema 1.2c) dada su facilidad de manejo y la obtención de productos concomitantes como agua, en el caso de H₂O₂, o alcoholes, en el caso de hidroperóxidos orgánicos, en lugar de ácidos carboxílicos.



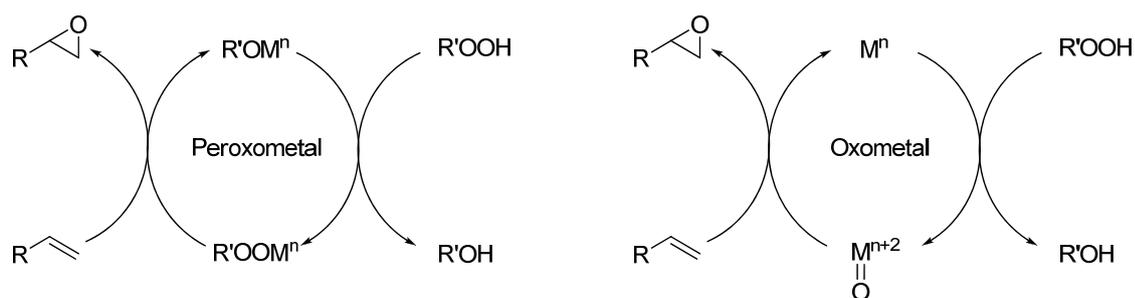
Esquema 1.2. Epoxidación de alquenos con diferentes oxidantes: a) clorhidrina, b) perácido orgánico y c) peróxido de hidrógeno (R''':H) o hidroperóxido de alquilo.

En la combinación de reacciones en tándem se estudiará la epoxidación de alquenos sin funcionalizar, así como la epoxidación de alquenos deficientes en electrones.

³⁰ a) E. G. Lewars, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.; Pergamon, Oxford, **1984**, pp. 95–129; b) A. S. Rao, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 357–387; b) A. Gansäuer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2591–2592.

1.1.1.- Epoxidación de alquenos sin funcionalizar

Las reacciones de epoxidación utilizando H_2O_2 o RO_2H como oxidantes requieren del empleo de catalizadores con metales como Ti, Zr, Mo, W, V, Mn, Cr o Fe. Se trata de procesos de transferencia de oxígeno donde el oxidante activo puede ser una especie oxometal o peroxometal (esquema 1.3).³¹ La mayor diferencia entre las dos rutas radica en que la ruta peroxometal no supone un cambio en el estado de oxidación del centro metálico durante la reacción; el papel fundamental del ión metálico es aumentar el poder oxidante (electrofilia) del resto peroxo mediante la retirada de electrones actuando como un ácido de Lewis. Por lo tanto, la vía peroxometal no está limitada a elementos de valencia variable, al contrario que la vía oxometal donde el centro metálico sufre una oxidación con pérdida de dos electrones y, posteriormente, se vuelve a reducir mediante una transferencia de oxígeno.



Esquema 1.3. Vía peroxometal y oxometal en la epoxidación de olefinas.

En los años sesenta, Halcon³² y Atlantic Richfield³³ (ARCO), independientemente, desarrollaron un proceso de producción de epóxidos a partir de alquenos usando hidroperóxidos de alquilo en presencia de catalizadores homogéneos basados en Mo, W, V y Ti. Posteriormente, y de manera conjunta, explotaron la producción de óxido de propileno (3×10^6 Tm/año), y determinaron que esta reacción transcurría por la vía peroxometal y con el catalizador en su estado de oxidación mayor. Por lo tanto, resultaron mejores catalizadores aquellos que contenían metales de bajo

³¹ R. A. Sheldon, *Top. Curr. Chem.*, **1993**, 164, 21–43.

³² Halcon (J. Kollar), US patent 3.350.422 y 3.351.635 (1967).

³³ a) M. N. Sheng, J. G. Zajacek, *ACS Adv. Chem. Ser.*, **1968**, 76, 418–432; b) Atlantic Richfield (M. N. Sheng, J. G. Zajacek), GB patent 1.136.923 (1968).

potencial de oxidación y alta acidez de Lewis en su mayor estado de oxidación, siguiendo el orden de actividad: Mo(VI) > W(VI) > V(V) > Ti(IV).³⁴

La reacción de epoxidación de alquenos sin funcionalizar transcurre, generalmente, en un rango de temperaturas de 80-120°C, aunque en el caso de sustratos muy reactivos puede tener lugar incluso a temperatura ambiente. Disolventes altamente coordinantes, particularmente alcoholes o agua, dificultan considerablemente la reacción debido a la competición por los sitios de coordinación del catalizador, y resulta más evidente en el siguiente orden: W < Mo < Ti < V. Por lo tanto, los hidrocarburos y especialmente los clorados, son los disolventes más usados ya que no afectan a la actividad del catalizador.³⁵

La epoxidación de alquenos es una reacción estereoespecífica, y además, la velocidad de la reacción aumenta según aumenta el grado de sustitución del doble enlace con grupos alquilo, dadores de electrones. La estructura del hidroperóxido (RO₂H), generalmente, tiene un efecto menor en la velocidad de la reacción, excepto con hidroperóxidos impedidos estéricamente como, por ejemplo, el hidroperóxido de pinano, el cual llega a impedir el transcurso de la reacción.³⁶

No fue hasta 1971, cuando Shell desarrolló el primer catalizador heterogéneo para la epoxidación comercial de propileno con hidroperóxido de etilbenceno, el cual consistía en un catalizador de titanio soportado en sílice.³⁷ A pesar de que los compuestos de Ti(IV) solubles no son muy buenos catalizadores para la reacción de epoxidación, el catalizador Ti(IV)/SiO₂ presenta una selectividad comparable a los compuestos homogéneos de molibdeno y una gran actividad. La mayor actividad catalítica del Ti(IV)/SiO₂ fue atribuida al aumento de la acidez de Lewis del Ti(IV) al inmovilizarlo, así como al aislamiento de los centros de titanio en la superficie de la sílice, previniendo la oligomerización de especies μ -oxo no reactivas que ocurre rápidamente en disolución. Se demostró además, que solo la combinación de este metal con sílice permite obtener un catalizador heterogéneo estable puesto que sólidos preparados por inmovilización de Mo(IV), W(VI) y V(V) sufren rápidamente el

³⁴ a) R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, *J. Catal.*, **1973**, *31*, 427–437; b) R. A. Sheldon, *Aspects of Homogenous Catalysis*, Vol. 4, R. Ugo Ed.; Reidel, Cordrecht, **1981**, pp. 3–70.

³⁵ R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, C. W. A. Schram, A. J. de Jong, *J. Catal.*, **1973**, *31*, 438–443.

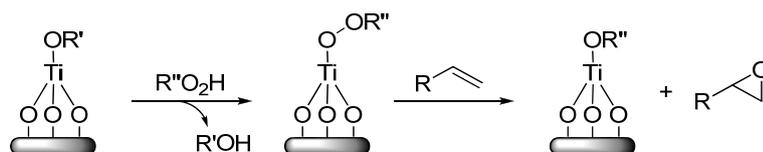
³⁶ a) H. E. B. Lempers, R. A. Sheldon, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, *110*, 557–566; b) H. E. B. Lempers, A. Ripollès, I. Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1408–1413.

³⁷ R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.*, **1980**, *7*, 107–126.

lixiviado del metal, por lo que reamente la reacción tiene lugar de manera homogénea en estos casos.

El catalizador de titanio Ti(IV)/SiO₂ se prepara mediante impregnación en sílice de un precursor de Ti(IV) con posterior tratamiento con vapor y calcinación. La cantidad de TiO₂ que puede ser incorporada está limitada por la cantidad de grupos silanoles en la superficie de la sílice y el titanio puede estar unido a la sílice hasta por tres grupos silanoxi.³⁸ El material hidrofílico resultante es un catalizador activo y selectivo para la epoxidación de un amplio rango de olefinas con hidroperóxidos de alquilo como, por ejemplo, TBHP.^{34b,37} Sin embargo, el catalizador se desactiva rápidamente en agua, lo que lo hace inadecuado para epoxidaciones con peróxido de hidrógeno.

El éxito comercial de este catalizador propició una investigación muy intensa en este campo. En este sentido, nuestro grupo de investigación describió un catalizador de Ti(IV)/SiO₂ preparado por reacción de Ti(OⁱPr)₄ con la sílice sin necesidad de calcinar. En estas condiciones, el catalizador contiene, al menos, un grupo isopropóxido por átomo de titanio y ha demostrado ser muy eficaz en la epoxidación de diferentes olefinas a temperatura ambiente utilizando TBHP como oxidante (esquema 1.4).³⁹ Su elevada actividad podría explicarse debido a la facilidad de sustitución del grupo isopropóxido por el del alquilhidroperóxido.



Esquema 1.4. Reacción de epoxidación de alquenos con el catalizador SiO₂-Ti(OⁱPr).

³⁸ H. C. L. Abbenhuis, S. Krijnen, R. A. van Santen, *Chem. Commun.*, **1997**, 331–332.

^{34b} R. A. Sheldon, *Aspects of Homogenous Catalysis*, Vol. 4, R. Ugo, Ed.; Reidel, Cordrecht, **1981**, pp. 3–70. repetida

³⁷ R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.*, **1980**, 7, 107–126. repetida

³⁹ a) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, L. C. Ménorval, F. Rachdi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 539–540; b) C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1996**, 112, 259–267; c) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, M. G. Proietti, M. C. Sánchez, *J. Phys. Chem.*, **1996**, 100, 19484–19488.

Posteriormente, se demostró que este catalizador podía optimizarse para la epoxidación con H_2O_2 por funcionalización tanto del entorno del titanio como de la superficie de la sílice.⁴⁰

Un estudio de modelos solubles sobre silsesquioxanos ha demostrado que el control del número de enlaces Ti–O–Si es crucial para la actividad y, probablemente, la estabilidad del catalizador con H_2O_2 .⁴¹

El titanio también se ha incorporado en la estructura de sílices cristalinas mesoporosas como MCM-41⁴² o MCM-48,⁴³ las cuales han sido probadas en la epoxidación con H_2O_2 o TBHP. Sin embargo, no son estables en determinadas condiciones, sobre todo en presencia de H_2O_2 , debido a que se produce lixiviado del catalizador.⁴⁴ Del mismo modo, se han anclado especies de titanio (IV) en la superficie interna de MCM-41, pero esta vez mediante reacción con $(\text{Cp})_2\text{TiCl}_2$ y posterior calcinación.⁴⁵ Este catalizador así preparado resultó más activo que Ti-MCM-41, aunque solo en presencia de TBHP como oxidante.

Otro hito importante fue el descubrimiento en los años 80 del catalizador Ti-silicalita (TS-1), el cual es capaz de catalizar la epoxidación de olefinas poco reactivas, como propileno o cloruro de alilo, con H_2O_2 al 60% a 40-50°C en metanol.⁴⁶ El principal inconveniente de la TS-1 es su restricción a sustratos con diámetros cinéticos menores de 5,5 Å. Así, por ejemplo, 1-hexeno es rápidamente epoxidado a 50°C, mientras que la epoxidación de ciclohexeno no tiene lugar. Por esta misma razón, no cataliza reacciones donde el oxidante es TBHP o cualquier otro hidroperóxido de alquilo. La incorporación de Ti en zeolitas de mayor tamaño de poro, como zeolita β ,⁴⁷

⁴⁰ a) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2000**, *189*, 40–51; b) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2001**, *204*, 146–156; c) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *Appl. Catal. A-Gen.* **2003**, *245*, 363–376; d) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2004**, *276*, 113–122.

⁴¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2005**, *233*, 90–99.

⁴² M. E. Raimondi, L. Marchese, E. Gianotti, T. Maschmeyer, J. M. Seddon, S. Coluccia, *Chem. Commun.*, **1999**, 87–88.

⁴³ K. A. Koyano, T. Tatsumi, *Chem. Commun.*, **1996**, 145–146.

⁴⁴ a) C. H. Rhee, J. S. Lee, *Catal. Lett.*, **1996**, *40*, 261–264; b) L. Y. Chen, G. R. Chuah, S. Jaenicke, *Catal. Lett.*, **1998**, *50*, 107–114.

⁴⁵ T. Maschmeyer, F. Rey, G. Sankar, J. M. Thomas, *Nature*, **1995**, 159–162.

⁴⁶ a) M. G. Clerici, P. Ingallina, *J. Catal.*, **1993**, *140*, 71–83; b) M. G. Clerici, P. Ingallina, *Catal. Today*, **1998**, *41*, 351–364.

⁴⁷ M. A. Cambor, A. Corma, A. Martínez, J. Pérez-Pariente, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 589–590.

mejora las prestaciones con alquilhidroperóxidos pero al mismo tiempo empeora notablemente la actividad y selectividad obtenidas con H₂O₂.⁴⁸

Por otro lado, la síntesis de óxidos mixtos amorfos de titanio y sílice mediante el procedimiento de sol-gel ha sido ampliamente estudiada por el grupo de Baiker.⁴⁹ La hidrólisis ácida y la policondensación de una mezcla de alcóxidos de Ti y Si permite obtener óxidos mixtos con mayor contenido en titanio (más del 20% en peso). En este caso, el método de secado es de gran importancia para conservar la delicada estructura mesoporosa del sólido (aerogel). En este sentido, los aerogeles obtenidos por el secado mediante extracción con CO₂ supercrítico tienen una elevada superficie específica (hasta aproximadamente 700 m²/g) con los átomos de titanio bien dispersados.

Estos óxidos mixtos de titanio y sílice mesoporosos son excelentes catalizadores para la epoxidación de olefinas, alcoholes alílicos y cetonas α,β -insaturadas con hidroperóxidos de alquilo en medios no acuosos.⁵⁰ Un defecto de estos materiales es su hidrofilia, lo cual los hace inefectivos en la epoxidación con peróxido de hidrógeno. Por este motivo, se han dedicado muchos esfuerzos a la síntesis por policondensación de alcóxidos de titanio con RSi(OEt)₃ (R: alquilo, arilo) en lugar de Si(OEt)₄.⁵¹

Como ya se ha comentado, los catalizadores homogéneos de W, Re y Mo han demostrado ser eficaces en la reacción de epoxidación con H₂O₂, y se han desarrollado varias estrategias para preparar análogos heterogéneos mediante inmovilización de los catalizadores homogéneos por intercambio iónico, anclaje a la superficie, encapsulamiento u oclusión en membranas.⁵²

⁴⁸ a) ARCO (R. J. Saxton, G. L. Crocco, J. G. Zajacek, K. S. Wijesekea), *Eur. patent*, 659.685 (1994); b) T. Blasco, M. A. Cambor, A. Corma, P. Esteve, A. Martinez, C. Prieto, S. Valencia, *Chem. Commun.*, **1996**, 2367–2368; c) J. C. van der Waal, M. S. Rigutto, H. van Bekkum, *Appl. Catal. A-Gen.*, **1998**, *167*, 331–342.

⁴⁹ a) D. C. M. Dutoit, M. Schneider, A. Baiker, *J. Catal.*, **1995**, *153*, 165–176; b) M. Schneider, A. Baiker, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1995**, *37*, 515–556; c) D. C. M. Dutoit, M. Schneider, R. Hutter, A. Baiker, *J. Catal.*, **1996**, *161*, 651–658; d) D. C. M. Dutoit, U. Göber, M. Schneider, A. Baiker, *J. Catal.*, **1996**, *164*, 433–439.

⁵⁰ R. Hutter, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.*, **1995**, *153*, 177–189.

⁵¹ a) S. Klein, W. F. Maier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2230–2233; b) H. Kochkar, F. Figueras, *J. Catal.*, **1997**, *171*, 420–430; c) C. A. Müller, M. Maciejewski, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.*, **1999**, *184*, 280–293.

⁵² a) G. Langhendries, D. E. De Vos, B. F. Sels, I. Vankelecom, P. A. Jacobs, G. V. Baron, *Chem. Prod. Proc.*, **1998**, *1*, 21–30; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, H. E. B. Lempers, *Catal. Today*, **1998**, *41*, 387–407.

En este sentido, se han inmovilizado iones wolframato mediante el intercambio iónico de los aniones interlaminares de la hidrotalcita.⁵³ El catalizador obtenido, WO_4^{2-} -LDH, resultó activo en la epoxidación de alcoholes alílicos con H_2O_2 al 35%. Posteriormente, modificando la hidrofobia de los sitios activos mediante intercambio de iones *p*-toluensulfonato y WO_4^{2-} , el catalizador se mostró activo en epoxidaciones de olefinas sin funcionalizar.

Wolframatos y heteropoliwolframatos también se han inmovilizado mediante intercambio aniónico en una sílice modificada con grupos amonio cuaternarios⁵⁴ y polisiloxanos,⁵⁵ o en amberlita IRA-900.⁵⁶ Este último catalizador ha resultado ser el más efectivo y, además, reciclable en la epoxidación de olefinas con H_2O_2 al 50% en acetonitrilo como disolvente.

El metiltrioxorrenio (MTO) soportado en una sílice funcionalizada con poliéteres ha mostrado su actividad en la epoxidación de olefinas con H_2O_2 al 30% sin disolvente, puesto que se asume que los poliéteres actúan como disolvente del MTO (figura 1.1).⁵⁷ El balance hidrofóbico-hidrofílico en la fase poliéter puede modificarse mediante el ajuste de la relación de poli(óxido de propileno) (PPO) y poli(óxido de polietileno) (PEO). Así, por ejemplo, la epoxidación de ciclohexeno con el catalizador preparado con un 10% en masa de PPO y un 10% en masa de PEO permitió obtener un rendimiento en óxido de ciclohexeno elevado (86%). Además, este catalizador pudo reutilizarse manteniendo constante el valor del rendimiento durante cuatro ciclos de reacción.

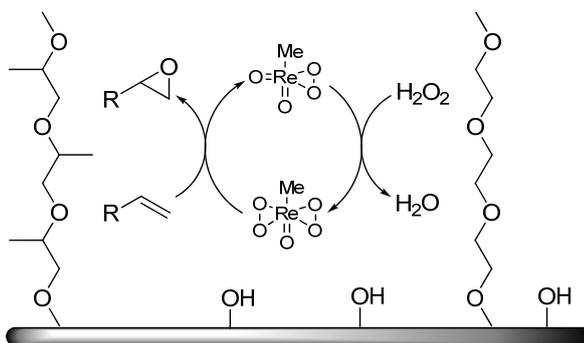


Figura 1.1. MTO inmovilizado en sílice con grupos poliéteres.

⁵³ Y. Watanabe, K. Yamamoto, T. Tatsumi, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1999**, *145*, 281–289.

⁵⁴ R. Neumann, M. Cohen, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 1810–1812.

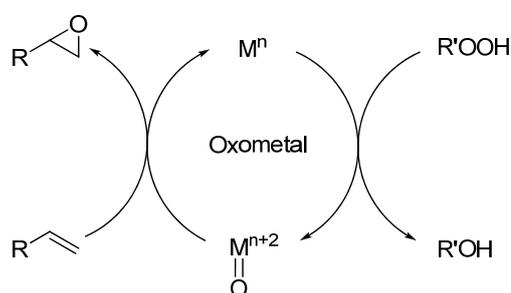
⁵⁵ Degussa (P. Goetz, S. Wieland, P. Panster, G. Goor, R. Siegmeier), *US patent 5.286.885 (1994)*.

⁵⁶ A. L. Villa de P., B. F. Sels, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7267–7270.

⁵⁷ R. Neumann, T.-J. Wang, *Chem. Commun.*, **1997**, 1915–1916.

Asimismo, los catalizadores formados por complejación de polibencilimidazol y molibdeno (IV), los cuales son térmica y oxidativamente estables, resultaron ser activos y reciclables en la epoxidación de alquenos con TBHP.⁵⁸

Todos los procesos anteriores tienen lugar mediante la formación de especies peroxo metal. Sin embargo, como ya se ha comentado, otro de los mecanismos por los que puede tener lugar la reacción de epoxidación involucra especies oxometal (esquema 1.5). De los metales que actúan a través de este mecanismo, el único empleado para la epoxidación con H₂O₂ en sistemas heterogéneos ha sido el manganeso.



Esquema 1.5. Epoxidación vía especies oxometal.

El manganeso en disolución presenta una gran tendencia a descomponer el H₂O₂. Por este motivo, en disolución se han empleado siempre complejos de manganeso con ligandos nitrogenados que modulan la actividad para la descomposición del H₂O₂.⁵⁹ En este sentido, se han estudiado diversos ligandos nitrogenados siendo los más habituales los ligandos tipo salen, bipyridina, diferentes aminas e iminas derivadas de piridina, poliazamacrociclos y porfirinas (figura 1.2).

⁵⁸ a) M. M. Miller, D. C. Sherrington, *J. Catal.*, **1995**, *152*, 377–383; b) J. H. Ahn, K. C. Kim, S. K. Ihm, D. C. Sherrington, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, *110*, 957–964.

⁵⁹ T. Katsuki, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1996**, *113*, 87–107; b) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2159–2231.

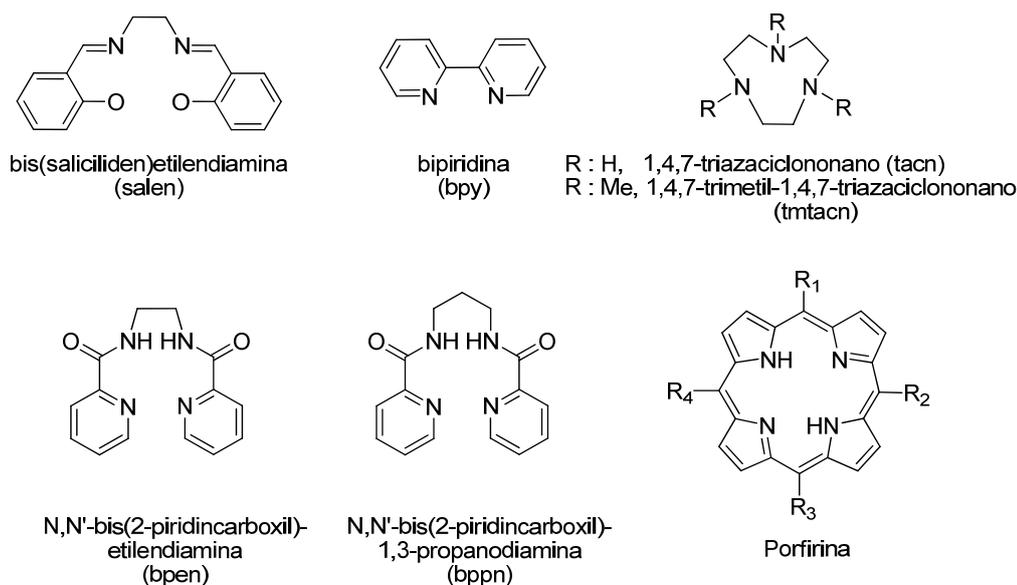


Figura 1.2. Ligandos más usados para formar complejos de manganeso.

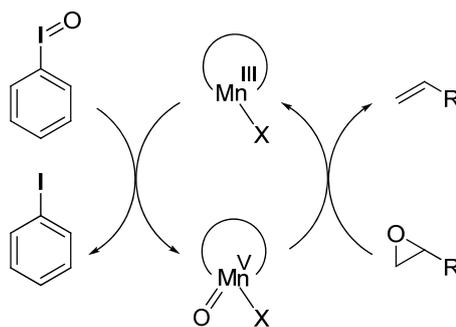
Los complejos de tipo (salen)Mn no son particularmente activos con H_2O_2 , debido a la reacción de descomposición radicalaria del oxidante antes mencionada. Solamente se obtienen resultados aceptables cuando se usa en combinación con co-catalizadores como el *N*-óxido de morfolina o el acetato amónico.⁶⁰

No obstante, la transferencia directa de oxígeno de un grupo oxometálico a una olefina para dar lugar al epóxido es un método bien establecido para la obtención de epóxidos,⁶¹ y los complejos (salen)Mn se han demostrado activos en la epoxidación de alquenos en presencia, principalmente, de yodosilbenceno o NaClO como oxidante. El mecanismo por el cual se transfiere este oxígeno aún está en debate, pero puede explicarse a partir de la formación de un intermedio $\text{Mn}^{\text{V}}(\text{oxo})$, por la reacción del complejo con el oxidante, el cual posteriormente oxidará la olefina para obtener el epóxido correspondiente (esquema 1.6).⁶²

⁶⁰ P. Pietikäinen, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4319–4326.

⁶¹ a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; New York, VCH, **1993**, pp. 103–158; b) E. N. Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; New York, VCH, **1993**, pp. 159–202; c) E. N. Jacobsen, M. H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 2; E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Tamamoto, Eds.; Springer: New York, **1999**, p. 649.

⁶² T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *140*, 189–214.



Esquema 1.6. Posible mecanismo de la epoxidación de alquenos con yodosilbenceno y (salen)Mn.

El yodosilbenceno es una sustancia polimérica con una estructura en zigzag, donde las unidades monoméricas están unidas mediante enlaces intermoleculares entre el yodo hipervalente y el oxígeno (figura 1.3).⁶³ Sin embargo, debido a su naturaleza polimérica, el yodosilbenceno tiene una solubilidad muy baja, lo cual disminuye su capacidad como oxidante.

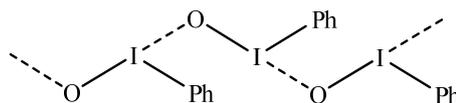


Figura 1.3. Estructura en zigzag del yodosilbenceno.

En la epoxidación con yodosilbenceno, los complejos (salen)Mn han resultado altamente reactivos con alquenos ricos en electrones y alquenos cíclicos. Por otra parte, la reacción no es estereoespecífica, ya que con *cis*-alquenos se obtienen mezclas de *cis*- y *trans*-epóxidos en proporciones variables.⁶⁴

A pesar de su interés, este método de epoxidación tiene algunos inconvenientes desde el punto de vista práctico. El bajo número de recambio o *turnover*, la desactivación del catalizador, el alto coste del complejo y la falta de métodos de reciclado hacen que sea difícil la aplicación de este sistema a gran escala. Para intentar solventar estos problemas, se han llevado a cabo diferentes métodos de inmovilización de complejos (salen)Mn tanto aquirales como quirales.⁶⁵ La encapsulación en zeolitas⁶⁶

⁶³ D. Macikenas, E. Skrzepczak-Jankun, J. D. Protasiewicz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 2007–2010.

⁶⁴ K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2309–2320.

⁶⁵ C. Baleizão, H. García, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3987–4043.

⁶⁶ a) C. Bowers, P. K. Dutta, *J. Catal.*, **1990**, *122*, 271–279; b) D. E. De Vos, P. P. Knops-Gerrits, D. L. Vanoppen, P. A. Jacobs, *Supramol. Chem.*, **1995**, *6*, 49–57; c) P. P. Knops-Gerrits, D. E. De Vos, P. A.

o membranas de polisiloxano,⁶⁷ la inmovilización en polímeros⁶⁸ o en MCM-41⁶⁹ son algunos ejemplos de inmovilización que han permitido obtener resultados de moderados a excelentes. Además, la naturaleza catiónica de los complejos (salen)Mn abre la puerta a la heterogeneización en arcillas debido a su capacidad de intercambio catiónico. No obstante, también existe un ejemplo del uso de la caolinita,⁷⁰ una arcilla sin capacidad de intercambio iónico, como soporte para la inmovilización de un complejo de (salen)Mn.

Nuestro grupo de investigación ha inmovilizado complejos de manganeso salen aquirales y quirales en diferentes arcillas (bentonita, montmorillonita K10 o laponita) mediante intercambio iónico obteniéndose en todos los casos un (salen)Mn soportado (figura 1.4) activo en la epoxidación de alquenos con yodosilbenceno como oxidante.⁷¹ Aunque el *turnover* o número de recambio obtenido en todos los casos resultó ser mayor o igual que el obtenido con el catalizador homogéneo, la principal limitación del catalizador de (salen)Mn es su desactivación, achacable a una degradación del ligando.

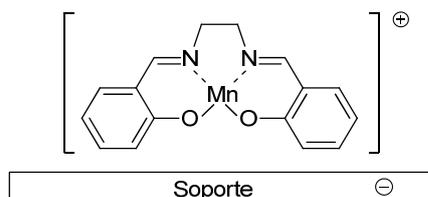


Figura 1.4. Complejo de Mn con ligandos salen con carga positiva inmovilizado mediante intercambio iónico.

Una estrategia diferente para inmovilizar complejos de (salen)Mn mediante interacciones electrostáticas es la modificación del ligando con sustituyentes cargados en el anillo aromático.⁷² Cargas positivas introducidas en forma de sales de amonio cuaternarias en el ligando han permitido la inmovilización de estos ligandos en la arcilla

Jacobs, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1997**, *117*, 57–70; d) S. B. Ogunwumi, T. Bein, *Chem. Commun.*, **1997**, 901–902.

⁶⁷ I. F. J. Vankelecom, D. Tas, R. F. Parton, V. van de Vyver, P. A. Jacobs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1346–1348.

⁶⁸ a) B. B. De, B. B. Lohray, S. Sivaram, P. K. Dhal, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2105–2108; b) F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3375–3378; c) F. Minutolo, D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2293–2302.

⁶⁹ P. Sutra, D. Brunel, *Chem. Commun.*, **1996**, 2485–2486.

⁷⁰ P. S. Dixit, K. Srinivasan, *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, 4507–4509.

⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1998**, *136*, 47–57.

⁷² J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 360–417.

montmorillonita (figura 1.5).⁷³ Con este catalizador, la epoxidación de alquenos con NaOCl y *N*-óxido de piridina como aditivo ha permitido obtener mejores valores de exceso enantiomérico que los obtenidos en fase homogénea con el mismo catalizador. Por ejemplo, en el caso del estireno se obtuvo 70% de ee, en contraste con el 52% obtenido en fase homogénea. La posibilidad de reciclado también fue estudiada en este caso, encontrándose que el catalizador permanece activo durante cuatro ciclos de reacción, durante los cuales no se observaba pérdida de enantioselectividad. Los mejores valores de exceso enantiomérico (99% ee) fueron obtenidos en la epoxidación de 2,2-dimetil-6-nitrocromeno.

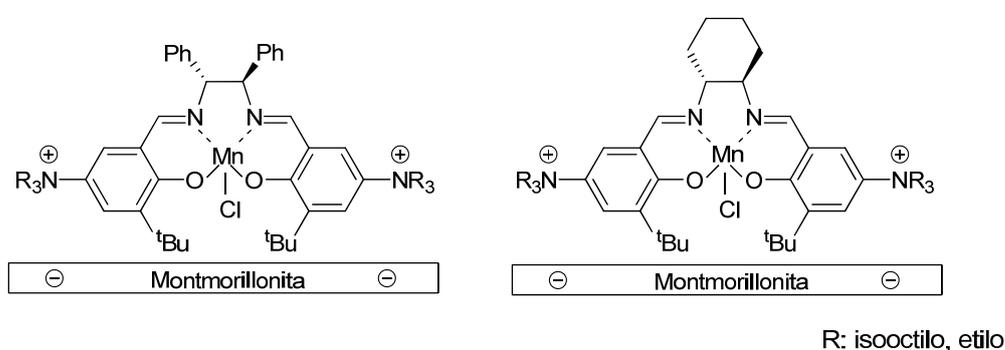


Figura 1.5. Complejos de Mn con ligandos salen con cargas positivas soportados en montmorillonita.

Asimismo, la introducción de cargas negativas, como grupos sulfonato, en el anillo aromático del ligando, ha permitido la inmovilización de complejos de manganeso en soportes catiónicos, por ejemplo, hidróxidos mixtos Zn–Al o Mg–Al (figura 1.6).⁷⁴ Estos catalizadores han sido utilizados en la epoxidación de derivados de estireno y alquenos cíclicos permitiendo obtener rendimientos muy altos y valores de exceso enantiomérico entre moderados y altos dependiendo del sustrato utilizado durante tres ciclos.

⁷³ a) R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, I. Ahmad, S. Singh, R. V. Jasra, *Catal. Lett.*, **2003**, *91*, 207–210; b) R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, I. Ahmad, S. Singh, R. V. Jasra, *J. Catal.*, **2004**, *221*, 234–240.

⁷⁴ a) S. Bhattacharjee, J. A. Anderson, *Chem. Commun.*, **2004**, 554–555; b) S. Bhattacharjee, J. A. Anderson, *Catal. Lett.*, **2004**, *95*, 119–125; c) S. Bhattacharjee, T. J. Dines, J. A. Anderson, *J. Catal.*, **2004**, *225*, 398–407; d) S. Bhattacharjee, J. A. Anderson, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 151–158; e) B. M. Choudary, T. Ramani, H. Mahenswaran, L. Prashant, K. V. S. Ranganath, K. V. Kumar, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 493–498.

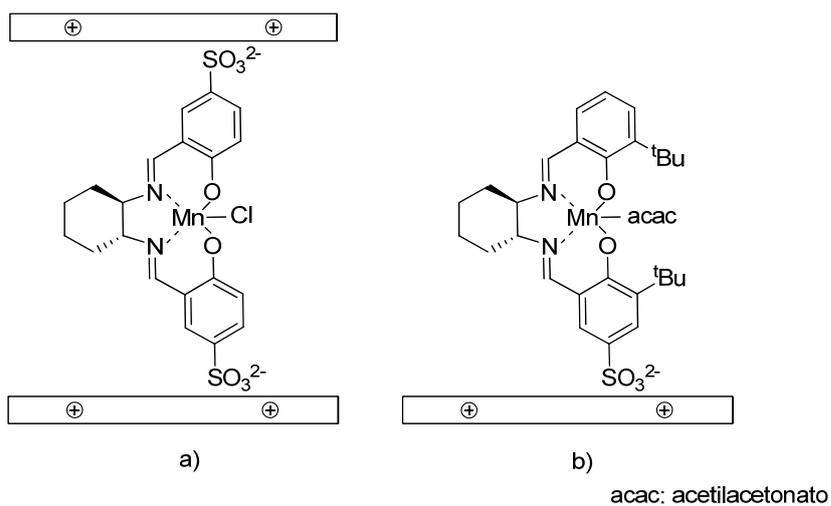
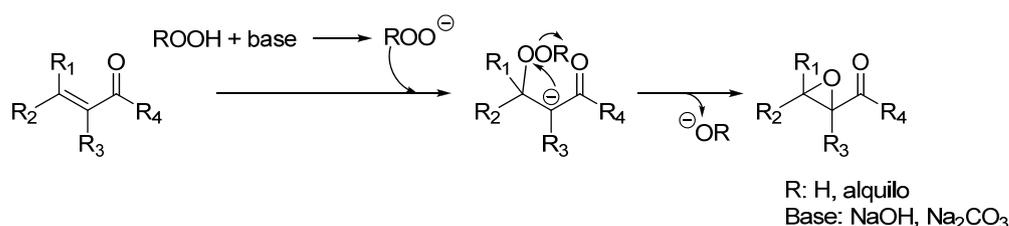


Figura 1.6. Complejos de (salen)Mn^{III} modificados con grupos sulfonato inmovilizados en hidróxidos mixtos mediante interacciones electrostáticas.

1.1.2.- Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas

El método más habitual para la epoxidación de alquenos deficientes en electrones, principalmente de cetonas α,β -insaturadas, ha sido la utilización de un hidroperóxido en medio básico. La reacción transcurre mediante un mecanismo en dos etapas en el que tiene lugar primero un ataque del anión hidroperóxido y posterior ciclación del enolato obtenido con eliminación del alcóxido (o hidróxido) (esquema 1.7). El hidroperóxido más utilizado ha sido, sin duda, el peróxido de hidrógeno, en combinación con bases fuertes como el NaOH,⁷⁵ o con otras más débiles como Na₂CO₃ en el caso de cetonas menos estables.⁷⁶ Menos generalizado ha sido el uso de TBHP, ya que se suponía que este hidroperóxido podría tener restricciones estéricas, como parecía apuntar su ineficacia en la epoxidación de la isoforona,⁷⁷ por lo que su empleo estaba limitado a casos particulares como el de los aldehídos α,β -insaturados dada su especial inestabilidad.⁷⁸



Esquema 1.7. Epoxidación de compuestos deficientes en electrones con un hidroperóxido.

A pesar de que la epoxidación de alquenos es bastante habitual y conocida, no existen muchos ejemplos de sólidos básicos aplicados a este tipo de sustratos. Un motivo puede ser el desarrollo relativamente reciente de los catalizadores básicos sólidos,⁷⁹ y también la sensibilidad de alguno de ellos a los medios acuosos.

En el primer caso descrito, un óxido mixto Mg-Al derivado de hidrotalcita es capaz de promover la epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con H₂O₂, obteniendo buenos rendimientos de epóxido, aunque la actividad depende en gran medida de la

⁷⁵ a) E. Weitz, A. Scheffer, *Chem. Ber.*, **1921**, *54*, 2327–2344; b) E. P. Kohler, N. K. Richtmeyer, W. F. Hester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 205–221; c) H. O. House, R. L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1488–1492; d) E. F. Ullman, J. E. Milks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1315–1316.

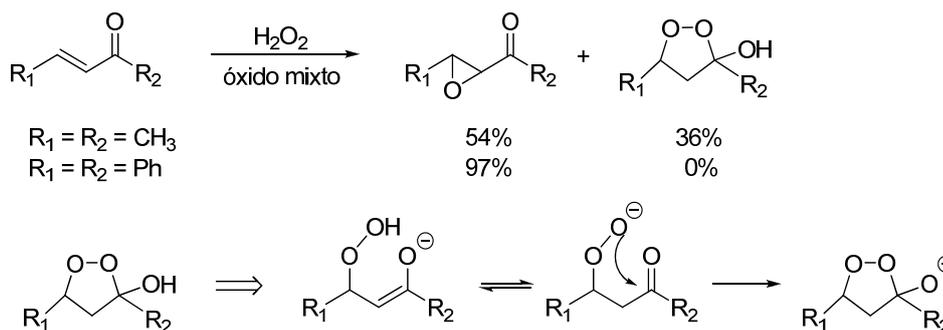
⁷⁶ a) L. F. Fieser, *J. Biol. Chem.*, **1940**, *133*, 391–396; b) L. F. Fieser, M. Tishler, W. L. Sampson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1628–1629.

⁷⁷ N. C. Yang, R. A. Finnegan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5845–5848.

⁷⁸ G. B. Payne, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 275–276.

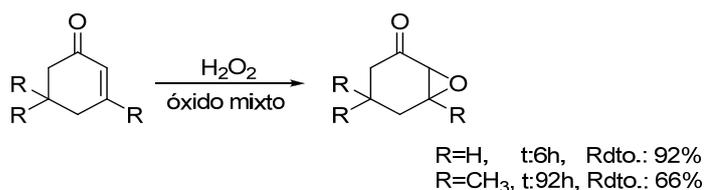
⁷⁹ H. Hattori, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 537–50.

estructura de la enona.⁸⁰ Así, en el caso de cetonas α,β -insaturadas cíclicas (ciclohexenona) o conjugadas con anillos aromáticos (chalcona) los rendimientos obtenidos son elevados así como la selectividad de la reacción, mientras que en el caso de cetonas acíclicas con grupos alquilo, la formación de 3-hidroxi-1,2-dioxolanos (esquema 1.8) compite con la formación del epóxido, por lo que disminuye la selectividad.



Esquema 1.8. Oxidación de cetonas α,β -insaturadas con el sistema óxido mixto – H_2O_2 .

Además, la actividad de estos sólidos es sensible al impedimento estérico del alqueno. Así, pueden obtenerse muy buenos rendimientos con enonas cíclicas poco impedidas como la ciclohexenona, mientras que la actividad se ve reducida en el caso de la isoforona (esquema 1.9).⁸¹



Esquema 1.9. Efecto del grado de sustitución de la ciclohexenona con el sistema catalítico óxido mixto – H_2O_2 .

La incorporación de *tert*-butóxido en el espacio interlaminar de la hidrotalcita mediante intercambio iónico de aniones carbonato permite obtener un catalizador 740 veces más activo en la epoxidación de la chalcona y 2.160 veces más activo en la

⁸⁰ C. Cativiela, F. Figueras, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4125–4128.

⁸¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, F. Figueras, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5995–5996.

epoxidación de 2-ciclohexenona que con la hidrotalcita sin modificar.⁸² Generalmente se obtienen rendimientos del 100% en tiempos muy cortos de reacción (de 10 a 45 minutos dependiendo del sustrato utilizado). Sin embargo, su uso se describe únicamente para la chalcona y sus derivados, así como para las cicloalquenonas altamente reactivas.

Uno de los catalizadores heterogéneos básicos más conocidos es el sistema KF/Al₂O₃. Aunque el origen de sus propiedades básicas es objeto de controversia, este sólido se ha usado en diferentes reacciones donde se precisa de un catalizador básico, como por ejemplo, condensaciones de tipo Knoevenagel o aldólica, reacciones de Wittig, reacciones de Darzens y oxidaciones.⁸³ Aunque no es posible utilizarlo en reacciones de epoxidación con H₂O₂, debido a la solubilidad del KF en medios acuosos, hidroalcohólicos o alcohólicos que lleva a la desactivación del catalizador, sí que permite epoxidar con buenos resultados cetonas ésteres y sulfonas α,β -insaturadas utilizando un hidropéroxido orgánico como agente oxidante, aunque su efectividad en este último caso depende del grado de sustitución del doble enlace a epoxidar.⁸⁴ En el caso de enonas acíclicas, como la chalcona o dibencilidenacetona, se obtienen rendimientos casi cuantitativos en tiempos muy cortos de reacción.⁸⁵ Con enonas cíclicas sin sustituir en posición β (2-ciclohexenona o carvona) se obtienen también epóxidos con rendimientos altos (85%) aunque reaccionan con velocidad moderada. Hay que destacar que enonas cíclicas sustituidas en posición β como la α -isoforona o la testosterona no reaccionan completamente, sin embargo, esto puede solucionarse mediante la sustitución del disolvente acetonitrilo por tolueno, lo cual permite que la epoxidación se produzca con buenos rendimientos.⁸¹ Este hecho se atribuye a la relativa acidez del disolvente (CH₃CN) capaz de envenenar los centros básicos del KF/Al₂O₃ revelando así la importancia del papel del disolvente en este sistema.

Mucho más reciente es la aplicación de fosfatos naturales (PN) como catalizadores sólidos básicos. Estos fosfatos son insolubles en agua y su origen natural los hace accesibles de cara a una aplicación industrial. Han sido aplicados en diversas

⁸² B. M. Choudary, M. L. Kantam, B. Bharathi, C. V. Reddy, *Synlett*, **1998**, 1203–1204.

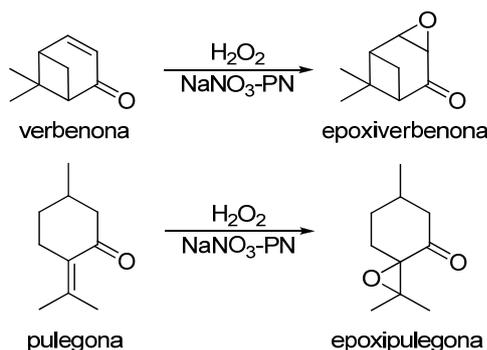
⁸³ a) D. Villemín, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1092–1093; b) J. Yamawaki, T. Kawate, T. Audo, T. Hanafusa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1885–1886; c) D. Villemín, *Chem. Ind.*, **1985**, 166–167; d) D. Villemín, A. B. Alloum, F. Thibault-Starzyk, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1359–1366; e) D. Villemín, M. Ricard, *React. Kinet. Catal. Lett.*, **1994**, *52*, 255–259.

⁸⁴ V. K. Yadav, K. K. Kapoor, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3659–3668.

⁸⁵ V. K. Yadav, K. K. Kapoor, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9481–9484.

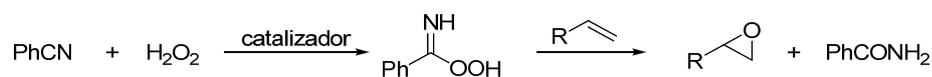
⁸¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, F. Figueras, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5995–5996. repetida

reacciones orgánicas,⁸⁶ entre ellas, la epoxidación de alquenos deficientes en electrones con H_2O_2 diluido.⁸⁷ Una simple modificación en el fosfato con NaNO_3 conduce, tras su calcinación, al catalizador básico activo para esta reacción, compatible con el medio acuoso y reciclable descrito. Se ha postulado la formación de un fosfato sódico superficial como explicación para el aumento de la actividad demostrado por la epoxidación de cetonas altamente impedidas, como la verbenona y la pulegona (esquema 1.10).



Esquema 1.10. Epoxidación de cetonas α,β -insaturados con H_2O_2 catalizada con NaNO_3 -PN.

La aplicación de estos catalizadores en la epoxidación de otros alquenos deficientes en electrones con peróxido de hidrógeno requiere la presencia de benzonitrilo.⁸⁸ El excelente rendimiento obtenido es atribuido a la transformación de benzonitrilo en ácido peroxicarboximídico, que es el que realmente actúa como oxidante (esquema 1.10).



Esquema 1.11. Formación de ácido peroxicarboximídico en la epoxidación de alquenos con H_2O_2 en presencia de benzonitrilo.

⁸⁶ a) S. Sebti, A. Saber, A. Rhihil, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9399–9400; b) S. Sebti, A. Rhihil, A. Saber, M. Laghrissi, S. Buolaajaj, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3999–4000; c) S. Sebti, A. Rhihil, A. Saber, R. Nazih, R. Tahir, *Appl. Catal.*, **2000**, 197, L187–L190.

⁸⁷ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, S. Sebti, R. Tahir, *Green Chem.*, **2001**, 3, 271–274.

⁸⁸ S. Ueno, K. Yamaguchi, K. Yoshida, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Commun.*, **1998**, 295–296.

1.2.- Reacción de apertura de epóxidos

Como se ha venido comentando, los epóxidos son unos de los intermedios sintéticos más importantes debido a la facilidad de apertura del anillo mediante un ataque nucleofílico, a través de un mecanismo S_N2 con inversión de la configuración del carbono en el que reacciona.⁸⁹ El origen de esta reactividad se debe a la tensión del anillo, que es de aproximadamente 27 kcal/mol, asociada a los heterociclos de tres miembros. De este modo, pueden obtenerse compuestos 1,2-difuncionalizados de manera muy sencilla y en un solo paso.

En este sentido, el catalizador adecuado para este tipo de reacciones es generalmente un ácido de Lewis que se coordina con el oxígeno y activa el epóxido para el ataque nucleofílico.⁹⁰

La revisión de los antecedentes se va a centrar en la apertura de epóxidos con cianuro y azida de trimetilsililo, así como en la resolución cinética de epóxidos terminales utilizando agua como nucleófilo puesto que son las reacciones que se estudiarán más adelante.

1.2.1.- Reacción de apertura de epóxidos con TMSNu (Nu: CN, N₃)

Los β-hidroxinitrilos son compuestos ampliamente utilizados como intermedios en síntesis orgánica debido a la versatilidad de los grupos hidroxilo y ciano. La reacción de apertura de epóxidos con fuentes de cianuro, como cianuro de hidrógeno,⁹¹ cianuro de trimetilsililo⁹² o cianuros formados mediante el tratamiento de cianohidrina de acetona con bases, son algunos de los métodos directos para la preparación de estos compuestos. Sin embargo, algunos de ellos requieren largos tiempos de reacción.

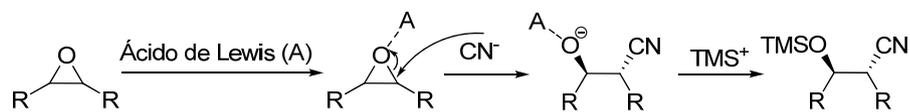
⁸⁹ A. Padwa, S. Murphree, *Prog. Heterocycl. Chem.*, **2003**, *15*, 75–99.

⁹⁰ I. M. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1–29

⁹¹ F. Fulop, I. Huber, G. Bernath, H. Honing, P. Seuffer-Wasserthal, *Synthesis*, **1991**, 43–45 (y referencias citadas).

⁹² a) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1001–1004; b) H. Konno, E. Toshiro, N. Hinoda, *Synthesis*, **2003**, 2161–2164; c) B. Mirmashhori, N. Azizi, M. R. Saidi, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2006**, *247*, 159–161; d) Y. N. Belokon, D. Chusov, A. S. Peregudov, L. V. Yashkina, G. I. Timofeeva, V. I. Maleev, M. North, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3157–3167.

El cianuro de trimetilsililo (Me_3SiCN o TMSCN), el cual puede considerarse un cianuro de hidrógeno estabilizado, ha sido muy utilizado en síntesis orgánica,⁹³ en especial en la reacción con epoxialcanos en presencia de diferentes ácidos de Lewis,⁹⁴ como AlCl_3 ,⁹⁵ Et_2AlCl ,⁹⁶ $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$,⁹⁶ LnCl_3 ⁹⁷ (La, Ce y Sm) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ (esquema 1.12).⁹⁸



Esquema 1.12. Apertura de un epóxido con TMSCN catalizada por un ácido de Lewis.

Por otra parte, las β -sililoxiazidas son precursores importantes en la síntesis de β -aminoalcoholes,⁹⁹ los cuales aparecen en estructuras de fármacos o en intermedios para la síntesis de aminoazúcares. Los agentes clásicos para la síntesis de azidohidrinas a partir de epóxidos son generalmente NaN_3 ¹⁰⁰ o TMSN_3 ¹⁰¹ en presencia de catalizadores como ZnCl_2 ,¹⁰² complejos de titanio o vanadio ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, $\text{VO}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ y Cp_2VCl_2),^{100a} tartrato de zinc¹⁰³ o $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$.¹⁰⁴

Aunque tradicionalmente la apertura de epóxidos con NaN_3 requería altas temperaturas, largos tiempos de reacción, o tenían lugar reacciones laterales, se han

⁹³ a) W. C. Groutas, D. Felker, *Synthesis*, **1980**, 861–868; b) W. P. Weber, *Silicon Regents for Organic Synthesis*, Eds.: Springer-Verlag, Berlin, **1983**, p.6.

⁹⁴ a) M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 1017–1018; b) T. Sasaki, A. Nakanishi, M. Ohno, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5445–5447; c) M. T. Reetz, I. Chatziiosifidis, H. Künzer, H. Müller-Starke, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 961–965.

⁹⁵ a) W. Lidy, W. Sundermeyer, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1449–1450; b) J. C. Mullis, W. P. Weber, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2873–2875.

⁹⁶ K. Imi, N. Yanagihara, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1013–1016.

⁹⁷ A. E. Vougioukas, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5513–5516.

⁹⁸ a) M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1557–1560; d) M. Emziane, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Mol. Catal.*, **1988**, *49*, L23–L25.

⁹⁹ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7925–7926.

¹⁰⁰ a) C. Blandy, R. Choukroun, D. Gervais, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4189–4192; b) M. Onaka, K. Sugita, Y. Izumi, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1116–1123; c) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10924–10925; d) B. Tamami, H. Mahdavi, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8721–8724; e) F. Kazemi, A. R. Kiasat, S. Ebrahimi, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 999–1004; f) B. Yadollahi, H. Danafar, *Catal. Lett.*, **2007**, *113*, 120–123.

¹⁰¹ a) A. Kamal, M. Arifuddin, M. V. Rao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4261–4264; b) N. Azizi, B. Mirmashhori, M. R. Saidi, *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 2198–2203.

¹⁰² L. Birkofer, W. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 266–274.

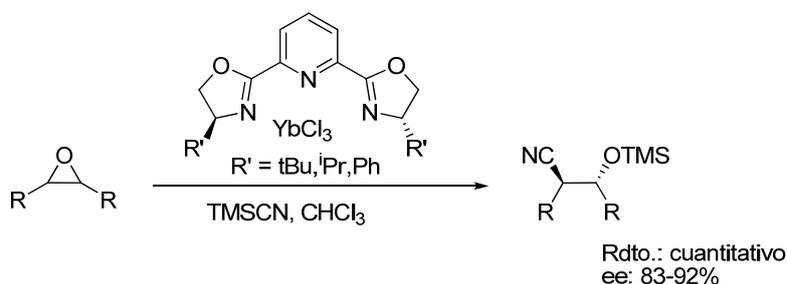
¹⁰³ H. Yamashita, *Chem. Lett.*, **1987**, 525–528.

¹⁰⁴ M. Emziane, P. Lhoste, S. Sindu, *Synthesis*, **1988**, 541–544.

descrito recientemente un buen número de activadores o promotores capaces de llevar a cabo la apertura de epóxidos con azidas bajo condiciones más suaves.¹⁰⁵

Debido a la importancia en síntesis orgánica de los compuestos obtenidos en la apertura de epóxidos con TMSCN o TMSN_3 y puesto que en la reacción se pueden formar dos centros quirales contiguos, no es de extrañar que la mayoría de esfuerzos en los últimos años hayan ido dirigidos hacia la síntesis de β -cianohidrininas o β -azidohidrininas con pleno control de la estereoselectividad.

En este sentido, se han utilizado complejos de titanio-bases de Schiff catalizadores quirales en la apertura de epóxidos con TMSCN , permitiendo obtener β -cianohidrininas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos comprendidos entre 46 y 86%.¹⁰⁶ Sin embargo, Jacobsen y colaboradores,^{92a} desarrollaron el catalizador más efectivo descrito hasta la fecha basado en complejos (pyBox)YbCl₃. Estos catalizadores han resultado efectivos en la apertura de *meso*-epóxidos para dar las correspondientes β -cianohidrininas sililadas con rendimientos casi cuantitativos y excesos enantioméricos muy altos (83-92%) (esquema 1.13).



Esquema 1.13. Apertura de un epóxido *meso* con TMSCN catalizada complejos (pyBox)YbCl₃.

Por otra parte, la importancia de la azidólisis asimétrica de epóxidos se debe a la fácil conversión en un solo paso de 1,2-azidoalcoholes en productos de interés como los 1,2-aminoalcoholes enriquecidos enantioméricamente. Después de los primeros

¹⁰⁵ a) S. Saito, S. Yamashita, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, M. Inaba, T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4153–4156; b) S. Saito, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 221–224; c) P. Crotti, L. A. Flippin, F. Macchia, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 7043–7048; d) P. Crotti, V. D. Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1675–1678; e) S.-W. Chen, S. S. Thakur, W. Li, C.-K. Shin, R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 259, 116–120.

¹⁰⁶ a) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 1668–1672; b) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 1704–1707.

^{92a} S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1001–1004. repetida

ejemplos de catálisis enantioselectiva empleando tartrato de Zn(II)¹⁰⁷ y complejos titanio-bases de Schiff,¹⁰⁸ el gran avance en la adición de una azida de manera enantioselectiva a *meso*-epóxidos llegó con el desarrollo del complejo de Zr(O^tBu)₄ y (*S,S,S*)-triiisopropanolamina. Este complejo fue capaz de catalizar la reacción entre varios *meso*-epóxidos y azidas de trialquilsililo para dar lugar a azidosililéteres con valores de exceso enantiomérico comprendidos entre 83 y 93% y muy buenos rendimientos.¹⁰⁹

El complejo (salen)Cr^{III} con el ligando de Jacobsen (figura 1.7) se mostró activo en la reacción de azidólisis de *meso*-epóxidos permitiendo obtener valores de enantioselectividad superiores al 98%.¹¹⁰ Además, este complejo podía reutilizarse en múltiples ciclos de reacción (más de 10 veces) mediante destilación del resto de los componentes sin que se observara pérdida de enantioselectividad, convirtiéndose, por tanto, en el mejor catalizador asimétrico descrito hasta la fecha para esta reacción.

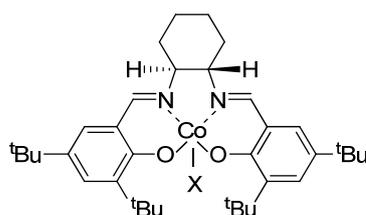


Figura 1.7. Complejo de (salen)Cr^{III} con el ligando de Jacobsen.

La reacción de apertura de epóxidos promovida por catalizadores heterogéneos ha sido estudiada utilizando cianuro de trimetilsililo como nucleófilo en presencia de diferentes sólidos, CaO, MgO e hidroxiapatito (HAp), en heptano.¹¹¹ Se ha propuesto que en estos sólidos, el TMSCN se adsorbe en los sitios básicos a través del átomo de silicio, presumiblemente adoptando un estado pentacoordinado, mejorando de este modo la nucleofilia del anión cianuro (figura 1.8).

¹⁰⁷ H. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 1213–1220.

¹⁰⁸ M. Hayashi, K. Kohmura, N. Oguni, *Synlett*, **1991**, 774–776.

¹⁰⁹ W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2768–2769.

¹¹⁰ L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5897–5898.

¹¹¹ M. Onaka, A. Ohta, K. Sugita, Y. Izumi, *Appl. Catal. A-Gen.*, **1995**, *125*, 203–216.

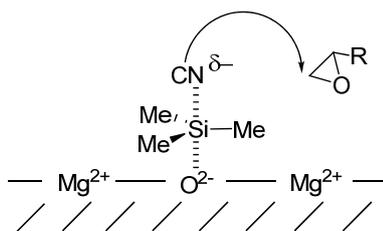


Figura 1.8. Apertura nucleofílica de un epóxido con TMSCN activado por MgO.

Estos sólidos permiten llevar a cabo, regio y quimioselectivamente, la apertura de epóxidos funcionalizados a temperatura ambiente con rendimientos elevados en tiempos cortos de reacción. De acuerdo con su basicidad, la reactividad de los sólidos decrece en el siguiente orden: $CaO \approx MgO > HAp$, mientras que sólidos ácidos como Fe-Montmorillonita (ácido fuerte) o sílice (ácido débil) no promueven la reacción de apertura con TMSCN.¹¹²

Igual que ocurría en la reacción de apertura en fase homogénea, la mayoría de catalizadores heterogéneos han sido diseñados para llevar a cabo la apertura de epóxidos con TMSCN de manera enantioselectiva mediante la inmovilización de complejos metálicos con ligandos quirales. Así, por ejemplo, se ha descrito que un complejo de $(salen)Cr^{III}$ depositado en sílice es capaz de catalizar la reacción de apertura de diferentes epóxidos obteniendo valores de exceso enantiomérico superiores al 77%.¹¹³

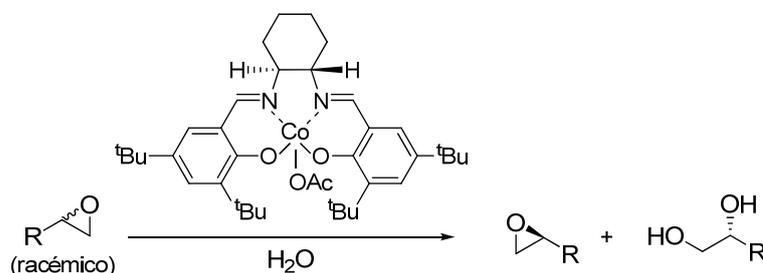
¹¹² K. Sugita, A. Ohta, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 1792–1799.

¹¹³ B. M. L. Diosa, W. A. Geurts, P. A. Jacobs, *Catal. Lett.*, **2004**, 97, 125–129.

1.2.2.- Resolución cinética hidrolítica de epóxidos terminales racémicos

La resolución cinética de epóxidos terminales con un catalizador quiral se presenta como una alternativa atractiva para la obtención enantioselectiva de dichos epóxidos y de los correspondientes productos de apertura. Aunque la resolución cinética de epóxidos racémicos puede llevarse a cabo con azidas, aminas, carbamatos, imidas y alcoholes, nos centraremos en la resolución cinética con agua, o resolución cinética hidrolítica (HKR), puesto que es la reacción que se va estudiar posteriormente.

El uso de agua como nucleófilo hace que esta reacción tenga un gran potencial debido a su accesibilidad y su bajo coste. Además, el diol con alto exceso enantiomérico obtenido como producto de la apertura del anillo puede ser utilizado como intermedio de muchas reacciones en la industria de la química fina.¹¹⁴ En este sentido, Jacobsen y colaboradores, desarrollaron un complejo de (salen)Co^{III}OAc capaz de catalizar la reacción de resolución cinética hidrolítica para dar lugar a epóxidos terminales y 1,2-dioles enantioméricamente puros con rendimientos cercanos al 50% (máximo teórico) en cada uno (esquema 1.14).¹¹⁵



Esquema 1.14. Resolución cinética hidrolítica de epóxidos terminales con un complejo de acetato de (salen)Co^{III}.

La apertura de epóxidos con (salen)Co^{III} involucra dos unidades de (salen)Co, una para activar el nucleófilo, en este caso el agua, y otra para activar el epóxido. La unidad (salen)Co capaz de activar el epóxido es una especie (salen)Co^{III}X, donde X es el contraión aniónico, generalmente, acetato, triflato o cloruro. Durante la reacción, algunos epóxidos se abren usando este anión como nucleófilo en lugar del agua,

¹¹⁴ H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483–2547.

¹¹⁵ a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science*, **1997**, *277*, 936–938; b) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307–1315.

generando especies $(\text{salen})\text{Co}^{\text{III}}\text{OH}$. Esto sugiere que es la especie $(\text{salen})\text{Co}^{\text{III}}\text{OH}$ la que proporciona el nucleófilo OH en la mayoría de los casos. Así pues, la reacción sigue una dependencia de segundo orden en el catalizador de cobalto, puesto que actúa como nucleófilo y como ácido de Lewis. El procedimiento simplemente requiere de una mezcla del epóxido y 0,55 equivalentes de agua y entre 0,2-0,8 mol% de catalizador. Sin embargo, para epóxidos más funcionalizados, es necesario añadir tetrahidrofurano como codisolvente (1:1 en volumen con respecto al epóxido).

Posteriormente, el mismo grupo de investigación desarrolló el correspondiente tosilato de $(\text{salen})\text{Co}^{\text{III}}$, el cual resultó aún más reactivo, permitiendo obtener resultados similares con menos cantidad de catalizador (por debajo de 0,5 mol%).¹¹⁶ De esta manera, un rango muy amplio de epóxidos, estérica y electrónicamente diferentes, pueden resolverse con más de un 99% de exceso enantiomérico y rendimientos entre 40-45%, por lo que es un método empleado en numerosas síntesis de productos naturales.¹¹⁷

Hay que destacar que al final de la reacción los productos pueden destilarse por separado, con lo que el catalizador quedará como un residuo de $(\text{salen})\text{Co}^{\text{II}}$ que puede ser reutilizado previa activación mediante oxidación con aire y ácido acético. Siguiendo este procedimiento, el catalizador puede ser utilizado hasta seis veces sin pérdida de rendimiento o enantioselectividad.

Si el producto deseado es el 1,2-diol, reduciendo la cantidad de agua hasta 0,45 equivalentes, puede obtenerse una amplia variedad de 1,2-dioles con excesos enantioméricos muy altos (90-99%) y rendimientos entre 35 y 45%.¹¹⁵

A la vista de estos resultados, se desarrolló también un complejo dendrimérico de $(\text{salen})\text{Co}^{\text{III}}$ con el fin de aumentar la eficacia catalítica en la resolución cinética hidrolítica.¹¹⁸ Este dendrímero estaba formado por ocho unidades de yoduro de

¹¹⁶ L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1360–1362.

¹¹⁷ Algunos ejemplos donde se aplica la HKR de Jacobsen en la síntesis de productos naturales: a) R. Shen, C. T. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7889–7901; b) A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5821–5823; c) E. A. Colby, K. C. O'Brien, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 998–999; d) A. M. Haidle, A. G. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, *101*, 12048–12953.

¹¹⁵ a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science*, **1997**, *277*, 936–938; b) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307–1315. repetida

¹¹⁸ a) R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3604–3607.

(salen)Co^{III} y fue probado en la HKR del epóxido de vinilciclohexano con una cantidad de catalizador de 0,027 mol% obteniendo el epóxido enantioméricamente puro (>98% ee) y con un 50% de rendimiento.

Se han descrito catalizadores heterogéneos para la HKR mediante la inmovilización de (salen)Co^{III} en soportes inorgánicos como sílice¹¹⁹ o zeolitas,¹²⁰ y también mediante métodos de inmovilización líquida, como por ejemplo, en disolventes fluorosos¹²¹ o líquidos iónicos.¹²² Desafortunadamente, aunque algunos de ellos resultaron activos en la HKR, se desactivaban después del proceso de reciclado, probablemente debido al intercambio del contraión.

Posteriormente, se han desarrollado una serie de catalizadores inmovilizados en polímeros que han resultado activos y selectivos en la resolución cinética hidrolítica, donde además el catalizador puede recuperarse y reutilizarse en posteriores ciclos de reacción. Así, se ha desarrollado un catalizador formado por la unión de un dendrón, que contiene el complejo (salen)Co, a una resina de poliestireno (figura 1.9).¹²³ Aunque este catalizador requiere la oxidación de Co(II) a Co(III) mediante la adición de ácido acético, resultó activo en la HKR de una amplia variedad de epóxidos terminales con rendimientos cercanos al 50% en todos los casos, y un exceso enantiomérico superior al 99% durante 5 ciclos de reacción. Este catalizador presenta una serie de ventajas como es la proximidad a los sitios catalíticos gracias a la flexibilidad del dendrón lo que se refleja en un aumento de la actividad catalítica, la fácil recuperación del catalizador mediante filtración y la baja cantidad de catalizador necesaria para llevar a cabo la HKR (0,04 mol%).

¹¹⁹ a) G.-J. Kim, J.-H. Shin, *Catal. Lett.*, **1999**, 63, 83–89; b) G.-J. Kim, D.-W. Park, *Catal. Today*, **2000**, 63, 537–547.

¹²⁰ S.-D. Choi, G.-J. Kim, *Catal. Lett.*, **2004**, 92, 35–40.

¹²¹ I. Shepperson, M. Cavazzini, G. Pozzi, S. Quici, *J. Fluorine Chem.*, **2004**, 125, 175–180.

¹²² C. R. Oh, D. J. Choo, W. H. Shim, D. H. Lee, E. J. Roh, S.-G. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.*, **2003**, 1100–1101.

¹²³ P. Goyal, X. Zheng, M. Weck, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1816–1822

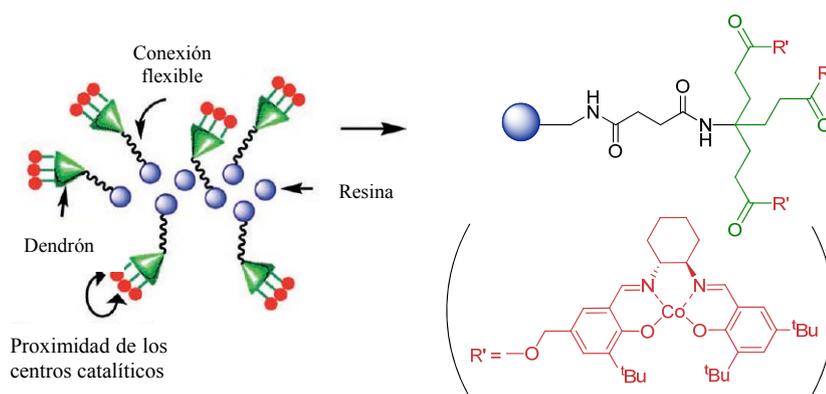


Figura 1.9. Catalizador formado por la unión de un dendrón funcionalizado con el complejo (salen)Co^{II}, a un polímero.

Otro ejemplo de heterogeneización es la inmovilización en sílice de un polímero sintetizado previamente a partir de unidades de (salen)Co^{III}OAc.¹²⁴ El catalizador así preparado resultó efectivo y recuperable durante 5 ciclos de reacción con valores de enantioselectividad cercanos al 100% en la resolución cinética hidrolítica de la epiclorhidrina (figura 1.10). Sin embargo, el tiempo de reacción entre cada ciclo aumentaba considerablemente (desde 45 minutos en el primer ciclo hasta 4 horas en el quinto), debido a la desactivación progresiva del catalizador en cada ciclo de reacción. En este caso, el catalizador también necesita ser regenerado después de cada reacción con oxígeno y ácido acético.

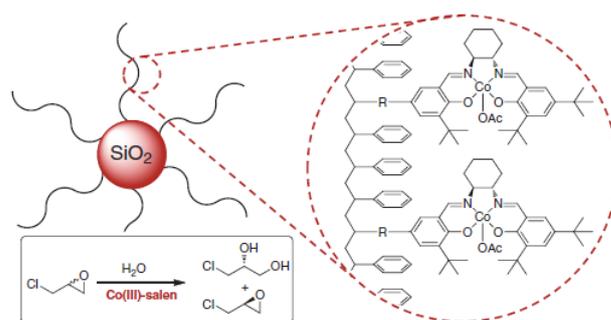
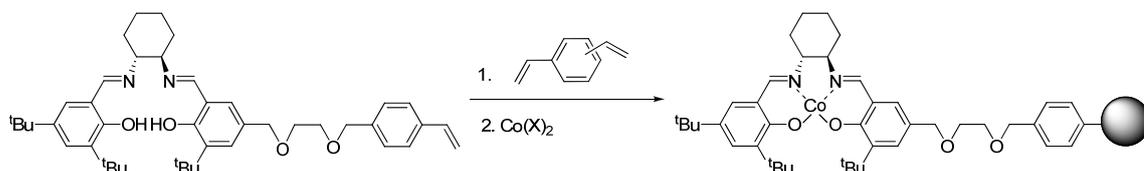


Figura 1.10. Polímero con (salen)Co^{III}OAc soportado en sílice como catalizador de la HKR (R=estiril).

Posteriormente, el mismo grupo de investigación desarrolló otro catalizador heterogéneo el cual consistía en una resina entrecruzada preparada a partir de una

¹²⁴ C. W. Jones, *Top Catal.*, **2010**, 53, 942–952.

mezcla de estiril-salen y divinilbenceno, a la que posteriormente se le añaden sales de Co(II) (esquema 1.15).¹²⁵



Esquema 1.15. Inmovilización de diferentes complejos (salen)Co^{II} por copolimerización con divinilbenceno.

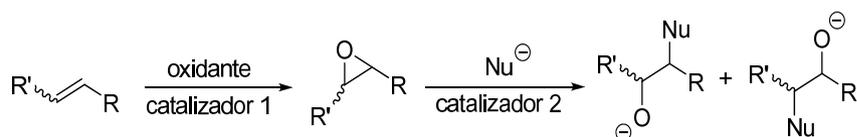
Este catalizador mejora los resultados obtenidos con el catalizador anterior debido a la mayor flexibilidad del espaciador entre el complejo salen y el poliestireno que favorece la interacción con el sustrato además de proporcionar menor impedimento estérico en torno al centro metálico.

¹²⁵ a) C. S. Gill, K. Venkatasubbaiah, N. T. S. Phan, M. Weck, C. W. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 7306–7313; b) K. Venkatasubbaiah, X. J. Zhu, C. W. Jones, *Top Catal.*, **2010**, *53*, 1063–1065.

2. Resultados y Discusión

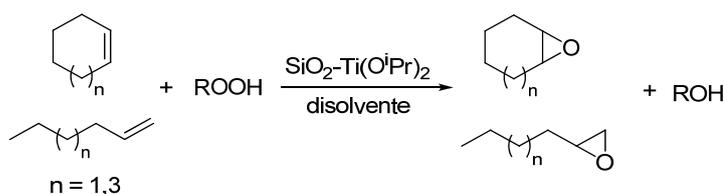
A) Estudio de las reacciones de forma individualizada

El objetivo final de este trabajo, como ya se ha comentado antes, es la combinación en tándem de dos reacciones en el mismo matraz de reacción utilizando para cada reacción un catalizador heterogéneo diferente. La combinación de reacciones a estudiar en primer lugar es la epoxidación de alquenos y la apertura del epóxido formado con un nucleófilo (esquema 1.16). Antes de llevar a cabo el acoplamiento de dichas reacciones, se procedió a estudiar cada reacción de manera individualizada para así poder optimizar tanto las condiciones de reacción como el método de determinación de los resultados. En este sentido, se estudiaron varios métodos de epoxidación de alquenos así como de apertura de epóxidos, los cuales se comentarán a lo largo de este capítulo.



Esquema 1.16. Esquema general de la combinación de las reacciones de epoxidación de alquenos y de apertura del epóxido con un nucleófilo.

2.1.- Epoxidación de alquenos catalizada por $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$

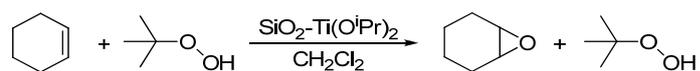


Esquema 1.17. Reacción de epoxidación de alquenos con hidroperóxidos y $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ como catalizador.

Debido a consideraciones medioambientales, tales como la facilidad de manejo y la obtención de productos concomitantes como alcoholes o agua, los hidroperóxidos orgánicos y el peróxido de hidrógeno son los mejores oxidantes para este tipo de

reacciones.¹²⁶ En este caso, se eligieron los hidroperóxidos orgánicos como oxidantes ya que el uso de H₂O₂ en disolución acuosa conlleva la posibilidad de reacciones laterales que no están presentes en las reacciones con hidroperóxidos orgánicos como el TBHP o CHP. Algunas de estas reacciones laterales se verían favorecidas por la acidez del catalizador, como la apertura del epóxido, así como previsiblemente, la hidrólisis del cianuro o azida de trimetilsililo, reactivos utilizados en las reacciones de apertura que se combinarán con la epoxidación de alquenos.

Nuestro grupo de investigación había descrito la actividad de sólidos preparados por anclaje de Ti(OⁱPr)₄ en sílice para catalizar la epoxidación de alquenos con TBHP.^{39b} Por tanto, fue este sistema de catalizador y oxidante el que se probó inicialmente en la puesta a punto de la reacción de epoxidación (esquema 1.18). Como reactivo de referencia para llevar a cabo el estudio inicial de la reacción se eligió el ciclohexeno y dos hidroperóxidos de alquilo (TBHP y CHP).



Esquema 1.18. Epoxidación de ciclohexeno con TBHP y SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ como catalizador.

2.1.1.- Preparación del catalizador

La sílice es un sólido comercial, mecánicamente estable y con silanoles superficiales susceptibles de reaccionar, en este caso, con el precursor de titanio para generar un catalizador sólido con el titanio químicamente anclado en el soporte.

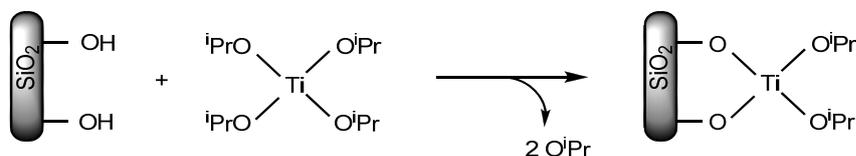
Para el anclaje en sílice se pueden usar diferentes tipos de precursores de titanio como son halogenuros, alcóxidos y derivados organometálicos. El catalizador se preparó por modificación de gel de sílice con Ti(OⁱPr)₄, según el método puesto a punto por nuestro grupo de investigación.^{39a} Mediante este método de preparación se obtiene el catalizador denominado SiO₂-Ti(OⁱPr)₂, que contiene 1,23 mmol de Ti por gramo de

¹²⁶ R. A. Sheldon, M. C. A. van Vliet, *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, R. A. Sheldon, H. van Bekkum, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 473–490.

^{39b} C. Catiuela, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1996**, *112*, 259–267. repetida

^{39a} J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, L. C. de Menorval, F. Rachdi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 539–540. repetida

sílice (esquema 1.19). El catalizador tendrá especies monopodales ($\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$) y tripodales ($\text{SiO}_2\equiv\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$), además de la bipodal representada en la figura.

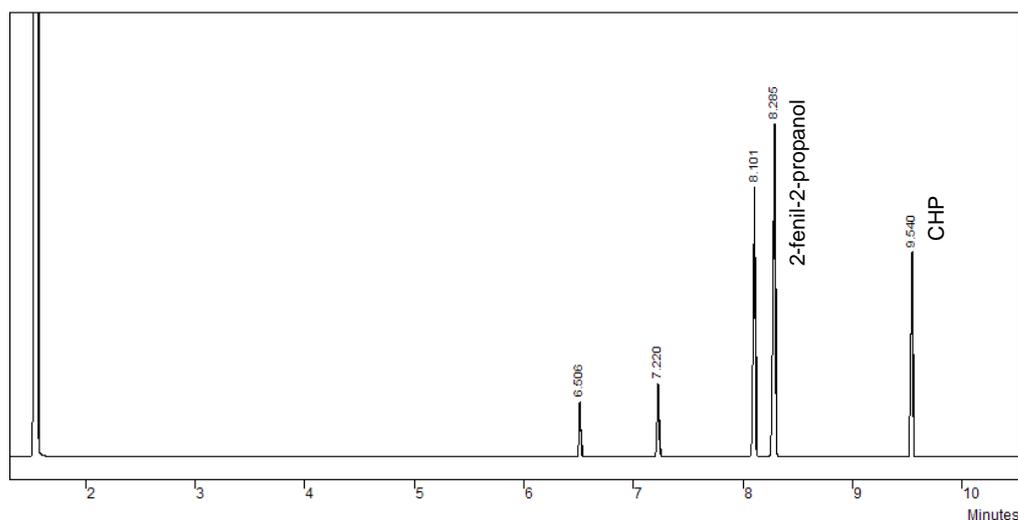


Esquema 1.19. Preparación del catalizador $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ preparado por anclaje de titanio en sílice.

2.1.2.- Determinación de resultados

La determinación de los resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases. Para la determinación cuantitativa de los productos de reacción fue preciso introducir en el medio de reacción un patrón interno y realizar una calibración previa. Para el caso del TBHP se utilizó como patrón el propio decano en el que está disuelto el hidroperóxido comercial. Para el CHP no se utilizó decano ya que se comprobó que interfería en el resultado de la reacción, disminuyendo considerablemente el rendimiento, posiblemente por la presencia de algún aditivo o estabilizante que desactivaba el catalizador. Por lo tanto, el patrón elegido para la reacción con CHP fue el benzonitrilo ya que era miscible con el medio de reacción, su tiempo de retención no interfería con el de los componentes de la reacción y, sobre todo, no daba lugar a reacciones laterales ni envenenaba el catalizador.

Aunque el CHP se comercializa al 88% donde los componentes restantes se corresponden con cumeno (5%), acetofenona (1,5%) y 2-fenil-2-propanol (6%), se encontró que al inyectar el oxidante se obtenían cuatro picos adicionales en el cromatograma en lugar de las tres que cabría esperar (cromatograma 1.1). Además, se obtenía mayoritariamente el 2-fenil-2-propanol (t_R : 8,3 min) debido a la descomposición del oxidante en el inyector, que no se evitaba el reducir la temperatura de inyección. Por este motivo, el CHP tampoco pudo utilizarse como referencia en cromatografía de gases para determinar la conversión de la reacción de epoxidación.



Cromatograma 1.1. Cromatograma correspondiente al CHP comercial.

2.1.3.- Resultados y discusión

Basándonos en trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación,³⁹ la reacción de epoxidación de ciclohexeno se llevó a cabo inicialmente a temperatura ambiente utilizando CH_2Cl_2 como disolvente, una relación molar olefina/hidroperóxido de 2/1 y una cantidad de titanio del 7% en moles. Se había descrito la utilización de un TBHP comercial que se suministraba disuelto en isooctano en una concentración 3 M, el cual había conducido a rendimientos superiores al 80% en 24 horas de reacción (tabla 1.1, entrada 1). Sin embargo, actualmente, este oxidante se comercializa disuelto en decano (5,5 M), y cuando se llevó a cabo la reacción de epoxidación en las condiciones mencionadas se obtenían rendimientos muy bajos (tabla 1.1, entrada 2). Este hecho no es debido a cuestiones de solubilidad de los reactivos ya que añadiendo isooctano a la reacción de epoxidación, el rendimiento era similar al obtenido en ausencia de éste (tabla 1.1, entrada 3).

Por otro lado, el TBHP también se comercializa disuelto en agua (70% en peso), por lo que se decidió llevar a cabo una extracción del TBHP acuoso con isooctano. Para ello, se utilizó el isooctano necesario para obtener una disolución de TBHP con una concentración similar a la que se comercializaba anteriormente (3 M) para de esta forma poder comparar con los resultados descritos.

³⁹ a) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, L. C. de Mènorval, F. Rachdi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 539–540; b) C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1996**, *112*, 259–267; c) J. M. Fraile, J. García, J. A. Mayoral, M. G. Proietti, M. C. Sánchez, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 19484–19488. repetida

La reacción de epoxidación con el TBHP extraído con isooctano daba un rendimiento alrededor del 60% (tabla 1.1, entrada 4). Aunque el rendimiento aumentó con respecto al obtenido con TBHP en decano, no alcanzaba los valores obtenidos en trabajos anteriores. La diferencia de concentración o la presencia de trazas de agua podrían explicar esta discrepancia.

Tabla 1.1. Rendimiento de la epoxidación de ciclohexeno catalizada por SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ según el hidroperóxido usado.^a

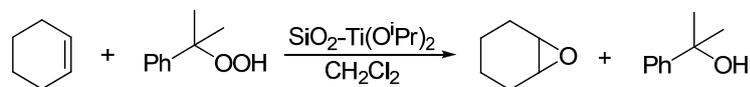
Entrada	Hidroperóxido	Rdto. (%) ^b	Recuperación (%)
1	TBHP 3 M en isooctano	83 ^c	77 ^c
2	TBHP 5,5 M en decano	6	-
3	TBHP 5,5 M en decano + isooctano	7	-
4	TBHP en H ₂ O ^d + extracción con isooctano	59	-
5	TBHP 5,5 M en decano + tamiz molecular (4 Å) ^e	71	65
6	CHP + decano ^f	54	-
7	CHP + benzonitrilo ^g	89	87

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de oxidante, 2 mmol de ciclohexeno (200 μL), 28 mg de SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ (7% mol) activado previamente a vacío y 140°C durante 12 h, 1,5 mL de diclorometano. Tiempo de reacción: 24 h. ^bCalculado respecto al máximo posible (50%). ^cValores descritos en la bibliografía.^{39b} ^dTBHP 70% en peso en H₂O. ^eTBHP 5,5 M en decano con tamiz molecular. ^fSe añadió decano como patrón interno (0,39 mmol, 76 μL). ^gSe añadió benzonitrilo como patrón interno (0,39 mmol, 40 μL).

Finalmente, se llevó a cabo la reacción utilizando como oxidante una disolución de TBHP en decano 5,5 M comercializada con tamiz molecular (4 Å). En este caso, aunque se observó un aumento en el rendimiento y el catalizador resultó recuperable (tabla 1.1, entrada 5), de nuevo no se alcanzaron los valores obtenidos con el TBHP en isooctano descritos previamente (tabla 1.1, entrada 1).^{39b} Después de estos ensayos, no se encontró un motivo claro para este efecto en el rendimiento, que podría ser debido a la presencia de algún aditivo del decano que envenena el catalizador.

^{39b} C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1996**, *112*, 259–267. repetida

Debido a los resultados obtenidos con TBHP, se decidió cambiar de hidroperóxido. Así pues, se escogió CHP (88%)¹²⁷ (esquema 1.20).



Esquema 1.20. Epoxidación de ciclohexeno con CHP y utilizando $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ como catalizador.

Igual que ocurría en el caso del TBHP, cuando se añadió decano como patrón externo en la reacción de epoxidación con CHP, el rendimiento de la misma se vio disminuido (tabla 1.1, entrada 6), hecho que podía solucionarse mediante la adición de benzonitrilo como patrón (tabla 1.1, entrada 7). Además, el catalizador puede reutilizarse obteniéndose valores similares de rendimiento (87% rdto., tabla 1.1, entrada 7). Se puede observar que en estas condiciones se consiguen mejorar los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación con TBHP en isooctano.

Dados los buenos resultados obtenidos, el CHP fue el hidroperóxido elegido para llevar a cabo la reacción de epoxidación que posteriormente se acoplaría con la reacción de apertura del epóxido. Además, cabe destacar que con esta metodología no se obtienen subproductos como ni tiene lugar oxidación alílica.

Una vez elegido el sistema oxidante, se procedió a aplicar esta metodología a la epoxidación de otro alqueno cíclico, el cicloocteno, y de dos alquenos lineales, el 1-octeno y el 1-hexeno (esquema 1.21).



Esquema 1.21. Epoxidación de alquenos con CHP y $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ como catalizador.

Todos los alquenos resultaron ser menos reactivos que el ciclohexeno y el rendimiento no superó el 10% en ninguno de los casos cuando las reacciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente. Sin embargo, cuando la temperatura de

¹²⁷ Comercializado al 88%. Resto de componentes: 1,5% de acetofenona, 5% de cumeno y 6% de 2-fenil-2-propanol.

reacción se aumentó hasta 65°C usando 1,2-dicloroetano como disolvente, los rendimientos fueron de moderados a excelentes en el orden 1-hexeno < 1-octeno < cicloocteno (tabla 1.2, entradas 2-4).

Tabla 1.2. Epoxidación de diferentes alquenos con CHP catalizada por SiO₂-Ti(OⁱPr)₂.^a

Entrada	Alqueno	Disolvente	T (°C)	Rdto. (%) ^b
1	ciclohexeno	DCM	25	89
2	cicloocteno	DCE	65	97
3	1-octeno	DCE	65	71
4	1-hexeno	DCE	65	40

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de CHP (165 µL), 2 mmol de alqueno, 28 mg de SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ (7% mol) activado previamente a vacío y 140°C durante 12 h, 1,5 mL de disolvente y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 µL). Tiempo de reacción: 24 h. DCM: diclorometano, DCE: 1,2-dicloroetano.

^bCalculado respecto al máximo posible (50%).

Con los alquenos que habían conducido a los mejores resultados se estudió la recuperabilidad del catalizador en las mismas condiciones, después de reactivar el sólido a vacío y a 140°C durante 12 horas. Todos los alquenos mostraron un comportamiento comparable al de la primera reacción durante cinco ciclos de reacción y una caída en el rendimiento a partir del sexto (figura 1.11).

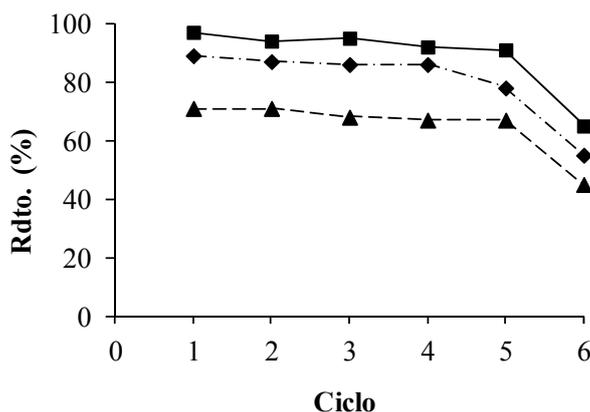
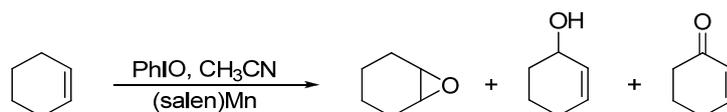


Figura 1.11. Recuperabilidad de SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ en la reacción de epoxidación con diferentes alquenos: ciclohexeno (◆), cicloocteno (■), 1-octeno (▲).

2.2.- Epoxidación de alquenos catalizada por (salen)Mn^{III}OAc inmovilizado en laponita

Los complejos (salen)Mn han demostrado ser activos en la epoxidación de alquenos usando yodosilbenceno como oxidante,^{62,71} por lo que se consideró usar este procedimiento como alternativa a la epoxidación con hidroperóxidos. Como sustrato de partida para llevar a cabo el estudio se eligió de nuevo el ciclohexeno (esquema 1.22).

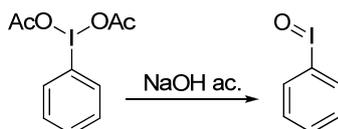


Esquema 1.22. Productos de la epoxidación de ciclohexeno con Lap-Mn(salen) y yodosilbenceno.

2.2.1.- Preparación del yodosilbenceno y del catalizador

a) Preparación del yodosilbenceno

El yodosilbenceno se preparó a partir del diacetato de yodosobenceno e hidróxido de sodio obteniendo rendimientos cuantitativos (esquema 1.23).¹²⁸ Otros métodos descritos en la bibliografía utilizan precursores menos estables, como el dicloruro de yodosobenceno, y conducen a rendimientos mucho menores.



Esquema 1.23. Obtención de yodosilbenceno a partir de diacetato de yodosobenceno.

b) Preparación del catalizador

Para la preparación del catalizador heterogéneo se eligieron dos complejos de (salen)Mn: el acetato de *N,N'*-bis(saliciliden)-1,2-etilendiamino manganeso (III) preparado a partir de salicilaldehído, etilendiamina y acetato de manganeso (III),¹²⁹

⁶² T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, 140, 189–214. Repetida

⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1998**, 136, 47–57. AntI

¹²⁸ H. Saltzman, J. G. Sharefkin, *Org. Synth. Coll. V*, **1973**, 658–659.

¹²⁹ A. van der Bergen, K. S. Murray, M. J. O'Connor, B. O. West, *Aust. J. Chem.*, **1969**, 22, 39–48.

(figura 12), y un complejo quiral, disponible comercialmente, el cloruro de (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*tert*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexandiamino manganeso (III) (figura 1.12).

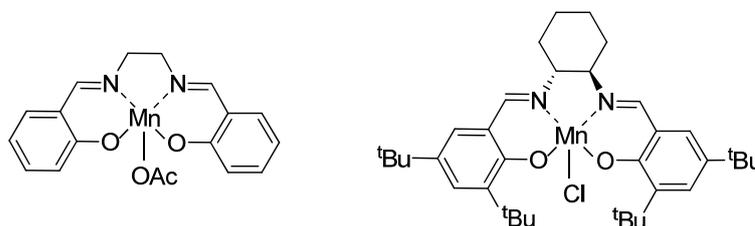


Figura 1.12. Complejos (salen)Mn^{III} utilizados.

La naturaleza catiónica de los complejos (salen)Mn abre la puerta a su heterogeneización mediante interacción electrostática en soportes con capacidad de intercambio catiónico.¹³⁰ En este caso, el sólido elegido para llevar a cabo el intercambio iónico fue la laponita. La laponita es una arcilla sintética que, como todas las arcillas pertenece al grupo de los filosilicatos o silicatos laminares. Cada una de las láminas está formada por una capa octaédrica de unidades MgO₆ entre dos capas tetraédricas de unidades SiO₄, representado como TOT (figura 13). Es por tanto, un magnesio silicato en el que las cargas negativas se han creado por sustituciones isomorfas de parte del Mg por un metal de menos carga como es el Li. Estas cargas están compensadas por cationes Na⁺ presentes en forma solvatada en el espacio interlaminar.

Una ventaja importante de la laponita sobre otras arcillas es su pequeño tamaño de partícula, consecuencia de las condiciones de cristalización, lo que produce un cierto grado de desorden en el apilamiento de las láminas y que presente una mayor proporción de sitios de intercambio externos, fácilmente accesibles a cationes voluminosos, como es nuestro caso. Además, por tratarse de una arcilla sintética, la laponita presenta una elevada reproducibilidad, tanto en la composición como en tamaño de partícula, lo que supone una gran ventaja frente a las arcillas naturales.

¹³⁰ F. Bedioui, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *144*, 39–68.

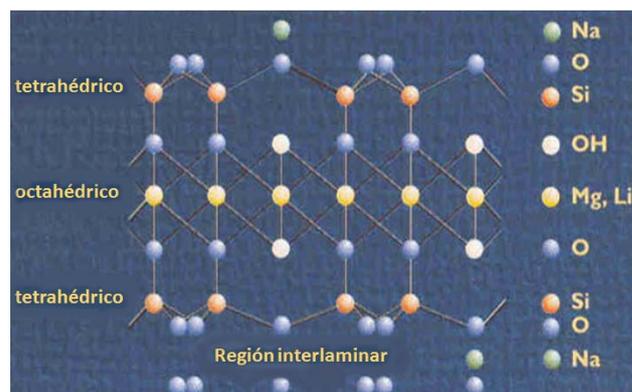


Figura 1.13. Estructura de la laponita.

Así pues, los catalizadores fueron preparados mediante intercambio catiónico de los cationes Na^+ del soporte por complejos $[(\text{salen})\text{Mn}^{\text{III}}]^+$, utilizando metanol como disolvente ya que posee una constante dieléctrica lo suficientemente elevada para permitir la movilidad de los cationes a intercambiar.⁷¹ Finalmente, los sólidos fueron lavados mediante extracción en continuo en un Soxhlet para eliminar todo el complejo de Mn no intercambiado. Los sólidos aquiral y quirral contenían 0,49 y 0,32 mmol de Mn/g, respectivamente.

2.2.2.- Determinación de resultados

La monitorización y determinación del rendimiento de esta reacción se realizó mediante cromatografía de gases en las mismas condiciones cromatográficas que la epoxidación con hidroperóxidos. En este caso, el patrón utilizado también fue el benzonitrilo por ser miscible en el medio de reacción, no alterar el rendimiento de la misma y porque su tiempo de retención no interfería con el de los demás componentes de la reacción.

Para determinar el rendimiento de los productos de oxidación alílica, dado que su factor de respuesta FID del cromatógrafo de gases era prácticamente idéntico al del epóxido,¹³¹ se usó la misma recta de calibrado.

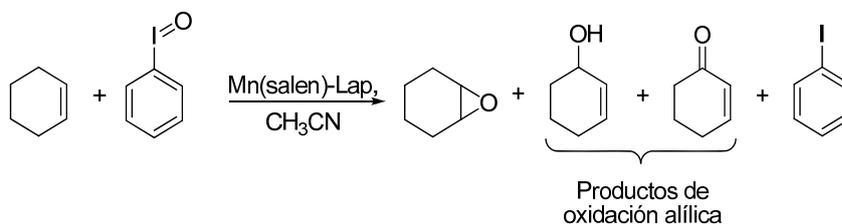
⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1998**, 136, 47–57. Repetida

¹³¹ *Catalizadores de titanio soportado sobre sílice para la epoxidación de alquenos no activados con peróxido de hidrógeno*, Tesis Doctoral E. Vispe, Universidad de Zaragoza, **2004**.

2.2.3.- Resultados y discusión

La epoxidación del ciclohexeno con yodosilbenceno se llevó a cabo en acetonitrilo, con una relación olefina/yodosilbenceno de 2/1, y una cantidad de catalizador de manganeso del 25% en moles.

Mediante este método de epoxidación se obtuvieron también dos productos secundarios debidos a la oxidación alílica del alqueno, el 2-ciclohexenol y la 2-ciclohexenona (esquema 1.24). Además, como producto concomitante de la reacción se obtiene yodobenceno. Este producto se observa siempre por cromatografía de gases al inyectar el yodosilbenceno debido a su descomposición térmica en el inyector, por lo que no es posible monitorizar la conversión del oxidante.



Esquema 1.24. Epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y Lap-Mn^{III}(salen).

Los resultados obtenidos para los diferentes sólidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1.3. Resultados de la epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno catalizada por Lap-(salen)Mn.^a

Entrada	Salen	Conversión ciclohexeno (%)	Rdto. epóxido (%)	Rdto. ciclohexenol (%)	Rdto. ciclohexenona (%)
1	aquiral	77	39	13	25
2	quiral	49	31	8	10

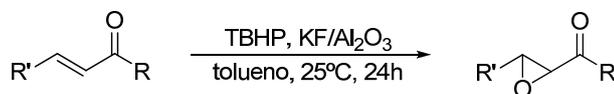
^aCondiciones de reacción: 2 mmol de ciclohexeno (200 μ L), 1 mmol de yodosilbenceno (224 mg), 0,26 mmol del catalizador de manganeso activado previamente a vacío y 50°C durante 12 h, 1,5 mL de CH₃CN y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μ L). Tiempo de reacción: 24 horas.

Como se puede observar en la tabla 1.3, el uso del complejo (salen)Mnquiral soportado en laponita produce una conversión de ciclohexeno más alta para la reacción de epoxidación con yodosilbenceno que el (salen)Mnquiral en laponita. Sin embargo,

aunque con ambos sólidos el rendimiento en el epóxido es similar, la selectividad frente a la oxidación alílica es mayor en el caso del sólido quiral.

Debido a que los rendimientos en el epóxido obtenidos por este método de epoxidación no fueron tan elevados como los obtenidos por el sistema ROOH/SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ y sabiendo que tanto el cicloocteno como el 1-octeno y el 1-hexeno son menos reactivos que el ciclohexeno, no se estudió su epoxidación utilizando esta metodología.

2.3.- Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas catalizada por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$



Esquema 1.25. Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con TBHP catalizada por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

En el caso de alquenos deficientes en electrones, la epoxidación transcurre por adición conjugada de un anión peroxo, generado por catálisis básica. $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ ha demostrado ser un catalizador muy eficaz para este tipo de reacciones utilizando hidroperóxidos de alquilo como oxidantes (esquema 1.25).^{81,84}

2.3.1.- Determinación de resultados

El rendimiento de la reacción fue determinado mediante espectroscopia de ^1H -RMN, comparando los espectros de los epóxidos descritos en la bibliografía¹³² y utilizando mesitileno como patrón externo. Así, por ejemplo, para el cálculo del rendimiento de 1,2-epoxipentan-3-ona, se utilizó la señal Ha (figura 1.14) correspondiente a un hidrógeno y la señal del patrón a 6,8 ppm correspondiente a 3 hidrógenos.

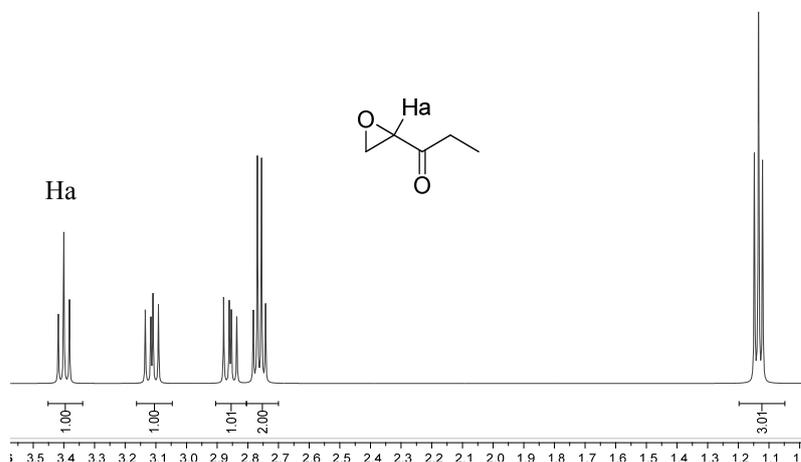


Figura 1.14. Señal de ^1H -RMN de 1,2-Epoxipentan-3-ona utilizada para la determinación del rendimiento.

⁸¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, F. Figueras, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5995–5996. repetida

⁸⁴ K. V. Yadav, K. K. Kapoor, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3659–3668. repetida anti

¹³² a) 4,5-Epoxihexan-3-ona en X. Lu, Y. Liu, B. Sun, B. Cindric, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8134–8135; b) *trans*-1,3-Difenil-2,3-epoxipropan-1-ona y *trans*-3,4-epoxi-4-fenilbutan-2-ona en Y. Demizu, N. Yamagata, S. Nagoya, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, K. Nagasawa, H. Okuda, M. Kurihara, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6155–6165; c) 1,2-Epoxipentan-3-ona en B. Lo, P. Chiu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 864–867.

2.3.2.- Resultados y discusión

Se ensayó la epoxidación de diferentes cetonas α,β -insaturadas, tanto con sustituyentes alifáticos como aromáticos, empleando una relación cetona/TBHP de 2/1 y un 10% en moles de catalizador. En todos los casos, los epóxidos de las cetonas α,β -insaturadas se obtuvieron con excelentes rendimientos (tabla 1.4). Además, se probaron disolventes clorados, como diclorometano o 1,2-dicloroetano, obteniéndose valores de rendimiento similares a los obtenidos con tolueno, disolvente descrito para esta reacción.

También se llevó a cabo un estudio de la reciclabilidad del catalizador utilizando *trans*-chalcona ($R=R'=Ph$) como sustrato de referencia. El sólido fue recuperado después de cada ciclo de reacción y secado a vacío y a 140°C para eliminar así posibles trazas de humedad. De esta manera, se encontró que el sólido podía reutilizarse durante 3 ciclos de reacción con altos valores de rendimiento disminuyendo notablemente en el cuarto ciclo (tabla 1.4, entradas 3-6).

Tabla 1.4. Reacción de epoxidación de varias cetonas α,β -insaturadas con TBHP catalizada por KF/Al_2O_3 utilizando tolueno como disolvente.^a

Entrada	R	R'	Ciclo	Rdto. (%) ^b
1	Et	Me	1	93
2	Me	Ph	1	100
3	Ph	Ph	1	100
4			2	92
5			3	87
6			4	57
7	Et	H	1	100

^aCondiciones de reacción: 1 mmol of TBHP (178 μ L), 2 mmol de alqueno, 0,1 mmol de KF/Al_2O_3 (27 mg) activado previamente a vacío y 140°C durante 12 h, 1,5 mL of tolueno. Tiempo de reacción: 24 h. ^bEl rendimiento de la reacción se determinó mediante espectroscopia de 1H -RMN, comparando los espectros con los descritos en la bibliografía.

2.4.- Reacción de apertura de epóxidos con TMSCN/TMSN₃

Debido a la gran importancia de los compuestos 1,2-difuncionalizados, se decidió combinar la reacción de epoxidación con una reacción de apertura del epóxido formado. Para ello se eligieron las reacciones con TMSCN y TMSN₃, como ejemplos de nucleófilos de carbono y nitrógeno, respectivamente. Particularmente, el uso de TMSCN es interesante debido a su bajo coste y a la alta versatilidad sintética de las cianohidrininas procedentes de la apertura del anillo.

En cuanto al tipo de catalizador, ya estaba descrita la idoneidad del uso de metales de la serie de los lantánidos para catalizar la apertura de epóxidos con TMSCN o TMSN₃. El mejor catalizador para este tipo de reacciones resultó ser el cloruro de iterbio,^{92a} y por tanto, se planteó la preparación de un catalizador heterogéneo usando esta sal para facilitar su recuperación y reutilización.

Para el estudio y puesta a punto de la reacción, tanto en fase homogénea como heterogénea, se utilizó el óxido de ciclohexeno como sustrato de partida y TMSCN como nucleófilo. Una vez optimizadas las condiciones de reacción se pasaría estudiar la apertura del resto de epóxidos formados a partir de alquenos sin funcionalizar (óxido de cicloocteno, 1,2-epoxioctano y 1,2-epoxihexano) y la apertura de los epóxidos formados a partir de cetonas α,β - insaturadas, tanto con TMSCN como con TMSN₃.

2.4.1.- Preparación de catalizadores

En primer lugar se llevó a cabo una inmovilización por interacción electrostática utilizando la arcilla laponita como sólido aniónico. Se preparó mediante intercambio catiónico de Yb³⁺ en metanol a partir de YbCl₃ de manera que el sólido contuviera 0,4 mmol de iterbio por gramo.

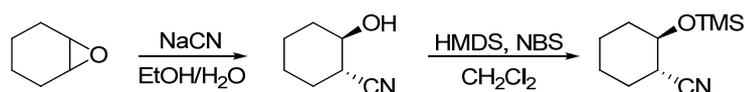
También se utilizaron dos catalizadores de iterbio soportados en sílice; uno preparado depositando YbCl₃ sobre sílice Merck (0,4 mmol de Yb/g) y otro, comercial, de bencenosulfonato de iterbio (III) soportado en gel de sílice (0,2 mmol de Yb/g).

^{92a} S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1001–1004. Repetida en anti

2.4.2.- Determinación de resultados

Para la puesta a punto de la determinación de los resultados se utilizó como reactivo de referencia el óxido de ciclohexeno monitorizando la reacción de apertura con TMSNu (Nu: CN, N₃) mediante cromatografía de gases. En este caso, se utilizó como patrón interno también benzonitrilo ya que en estas condiciones su tiempo de retención no interfería con el de los demás componentes de la reacción y no da lugar a reacciones laterales. Además, resultaba muy conveniente que el mismo patrón interno sirviese para las dos reacciones en tándem.

La identificación de los productos de apertura del óxido de ciclohexeno en el cromatograma se realizó mediante el uso de un detector de espectrometría de masas. Para realizar una recta de calibrado de esta reacción se preparó el producto final puro mediante un método alternativo (esquema 1.26).^{133,134}



Esquema 1.26. Síntesis de *trans*-2-(trimetilsililoxi)-ciclohexanocarbonitrilo.

La determinación de resultados del resto de epóxidos procedentes de alquenos sin funcionalizar se llevó a cabo, de nuevo, mediante cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones que en la reacción de apertura del óxido de ciclohexeno. La asignación de los diferentes picos del cromatograma se llevó a cabo mediante la inyección de los productos comerciales en el caso de los epóxidos, o mediante cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas para la identificación de los productos de apertura. En el caso de la apertura del 1,2-epoxihexano y 1,2-epoxioctano, los productos primario y secundario fueron aislados y purificados, y se identificaron mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de protón observando el desplazamiento del dd (doblete de dobletes) correspondiente a los protones del carbono primario. Si el grupo CN/N₃ se encontraba en el carbono primario, dicho dd se encuentra a campos más altos que cuando está en el carbono secundario,

¹³³ A. Kamal, G. B. R. Khanna, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 405–410.

¹³⁴ A. Khazaei, A. Rostami, A. Raiatzadeh, M. Mahboubifar, *Can. J. Chem.*, **2007**, *85*, 336–340.

hecho que fue comprobado mediante diferentes experimentos de resonancia magnética nuclear como COSY y HSQC.

Sin embargo, la determinación del rendimiento, así como el seguimiento de la reacción de apertura de epóxidos procedentes de alquenos deficientes en electrones con TMSNu y la asignación de la posición del nucleófilo (CN, N₃), se llevó a cabo mediante diferentes experimentos de resonancia magnética nuclear como COSY y HSQC. Analizando el espectro de protón de ambas moléculas, puede conocerse la disposición de los grupos CN/N₃ y trimetilsililoxi (figura 1.15). Mediante el uso de un patrón externo (mesitileno) pudo determinarse el rendimiento de la reacción en cada caso.

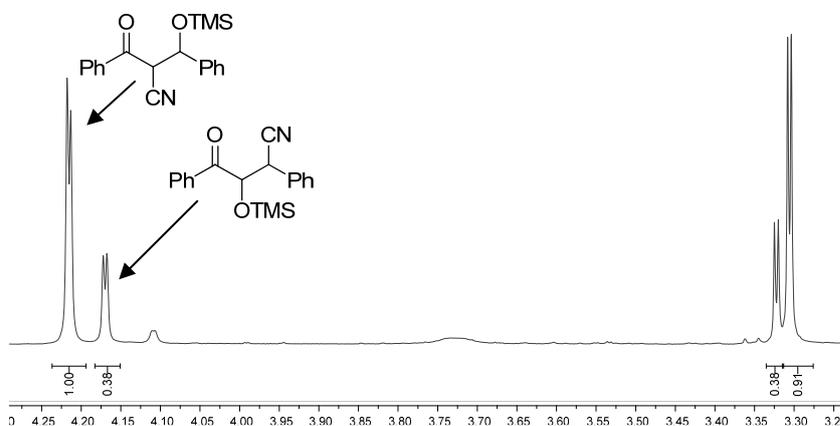
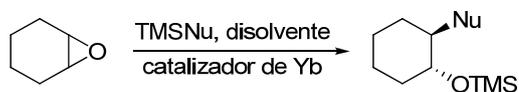


Figura 1.15. Espectro de ¹H-RMN correspondiente a la mezcla de los productos de apertura de trans-chalcona con TMSCN.

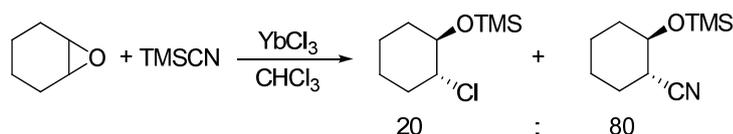
2.4.3.- Apertura de óxido de ciclohexeno con TMSNu/TMSN₃: optimización de las condiciones de reacción



Esquema 1.27. Epoxidación de óxido de ciclohexeno con TMSNU y un catalizador de Yb.

Inicialmente, se procedió a llevar a cabo la reacción en fase homogénea con YbCl₃ a temperatura ambiente y cloroformo como disolvente, utilizando una relación epóxido/TMSNu de 1/1,2 y un 10% de catalizador, condiciones descritas en la bibliografía.¹³⁵ Para la puesta a punto de la reacción se eligió el TMSCN como reactivo de la reacción de apertura.

Cuando se llevó a cabo la reacción en las condiciones descritas se observó por cromatografía de gases la formación del producto de apertura del epóxido con cianuro (mayoritario) y un producto minoritario (proporción 80/20), identificado (CG-EM) como el de apertura con cloruro (esquema 1.28 y tabla 1.5). Esta identificación fue confirmada utilizando cloruro de trimetilsililo (TMSCl) como reactivo de apertura del epóxido (tabla 1.5, entrada 6).

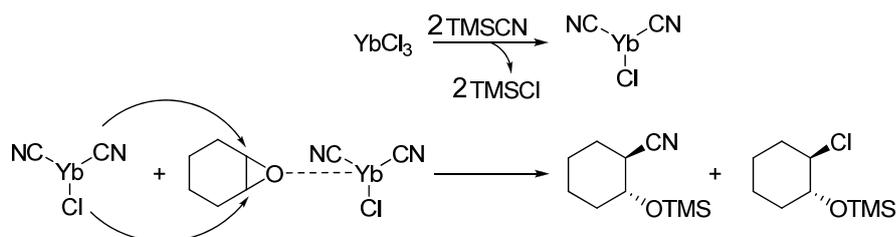


Esquema 1.28. Productos obtenidos en la apertura homogénea del epóxido con TMSCN y YbCl₃.

Se postula que la transferencia de CN⁻ tiene lugar desde la esfera de coordinación de iterbio. Para ello, el CN⁻ tiene que sustituir al Cl⁻ en el catalizador, y si la sustitución no es completa, el cloruro residual puede también transferirse al epóxido (esquema 1.29).^{92a} Una confirmación de esta hipótesis se obtuvo utilizando hexametildisilazano (HMDS), un agente de sililación, el cual dio lugar a un 30% del producto clorado, de acuerdo con la cantidad de YbCl₃ utilizada (tabla 1.5, entrada 7).

¹³⁵ M. Tilliet, S. Lundgren, C. Moberg, V. Levacher, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2079–2080.

^{92a} S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 1001–1004.repetida



Esquema 1.29. Mecanismo propuesto para la obtención de los productos de apertura del óxido de ciclohexeno con cianuro y cloruro.

Aunque en la bibliografía se lleva a cabo esta reacción de apertura del epóxido usando cloroformo como disolvente, se decidió evaluar el uso de otros disolventes como el diclorometano (disolvente de la reacción de epoxidación), THF, tolueno y se realizó una prueba sin disolvente. Los resultados se recogen en la tabla 5 y se puede concluir que apenas hay efecto del disolvente, aunque la selectividad hacia el producto de apertura con cianuro fue ligeramente superior en la reacción sin disolvente (90%) (tabla 1.5, entradas 1-5).

Tabla 1.5. Resultados de la apertura del óxido de ciclohexeno catalizada por YbCl_3 utilizando diferentes nucleófilos.^a

Entrada	Nucleófilo	Catalizador	Disolvente	Conversión (%)	% Producto apertura CN ⁻	% Producto apertura Cl ⁻
1	TMSCN	YbCl_3	CHCl_3	>99	80	20
2	TMSCN	YbCl_3	CH_2Cl_2	>99	80	20
3	TMSCN	YbCl_3	THF	98	78	20
4	TMSCN	YbCl_3	tolueno	>99	81	17
5	TMSCN	YbCl_3	sin disolvente	>97	90	7
6	TMSCl	YbCl_3	CHCl_3	100	0	97
7	HMDS	YbCl_3	CHCl_3	100	0	32 ^b

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de óxido de ciclohexeno (100 μL), 1,2 mmol de nucleófilo, 0,1 mmol de YbCl_3 (28 mg), 1,5 mL de disolvente y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL). Tiempo de reacción: 24 h.

^bJunto con los productos de apertura se obtuvieron otros que no fueron identificados.

Finalmente, se decidió llevar a cabo la reacción en diclorometano, ya que además de ser el disolvente de la reacción de epoxidación, el cloruro de iterbio es insoluble, lo que permitía separarlo del crudo de reacción mediante centrifugación al final de la reacción y reutilizarlo en posteriores ciclos. Como se muestra en la figura

1.16, el catalizador de iterbio fue reutilizado durante cuatro ciclos, en los cuales el catalizador permanecía activo y permitía seguir obteniendo valores elevados de rendimiento (>80%). Además, hay que destacar que después del primer ciclo de reacción ya no se obtiene el producto clorado sino total selectividad hacia la cianohidrina. Una explicación a este hecho es que todos los átomos de cloro lábiles en el catalizador de iterbio hayan sido utilizados en la primera reacción. Además, se producía una pérdida de iterbio después de la primera reacción, lo que podría ser debido al aumento de solubilidad por la formación de especies cianuradas de iterbio.

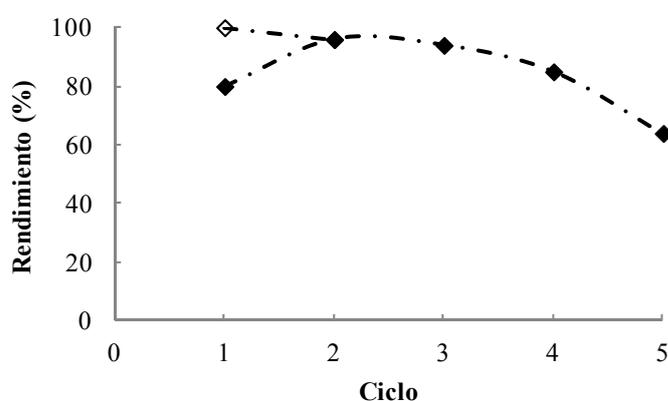


Figura 1.16. Recuperación de YbCl_3 en la reacción de apertura de óxido de ciclohexeno con TMSCN. Los símbolos negros simbolizan el rendimiento a cianohidrina y los símbolos blancos, la conversión del epóxido de partida.

Aunque se ha visto el carácter heterogéneo del YbCl_3 en diclorometano, se prepararon varios catalizadores inmovilizando el iterbio en diferentes soportes con el fin de optimizar la recuperación.

Así pues, la reacción de apertura con los diferentes sólidos se llevó a cabo utilizando las mismas condiciones de reacción que las descritas para la reacción con YbCl_3 , y los resultados obtenidos se recogen en la tabla 6. Se puede observar que los mejores resultados fueron los obtenidos con la laponita con iterbio (0,4 mmol/g) (tabla 1.6, entrada 2). Este sólido permitía no sólo separar el catalizador del crudo de reacción, sino que evitaba la formación del producto de apertura con el cloruro, probablemente porque al menos los dos cloruros lábiles procedentes del YbCl_3 , habían sido desplazados por la laponita en la formación del catalizador heterogéneo. Sin embargo, la recuperación del catalizador de laponita era mucho menos eficaz que cuando sólo se utilizaba YbCl_3 (tabla 1.6, entrada 3).

Debido a los buenos resultados de este sólido se intentó reducir la cantidad de iterbio en la laponita. Para ello se preparó un sólido que contuviese aproximadamente 0,1 mmol de Yb por gramo de sólido. Probablemente, el aumento de sólido añadido a la mezcla de reacción para mantener constante la proporción Yb/sustrato provocaba que los reactivos quedaran adsorbidos sobre la superficie del catalizador disminuyendo considerablemente el rendimiento (tabla 6, entrada 4).

Tabla 1.6. Conversión de la reacción de apertura según el catalizador de Yb usado.^a

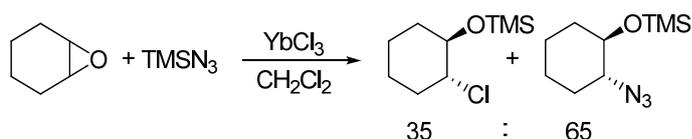
Entrada	Ciclo	Catalizador	Conv. (%)	Producto de apertura CN ⁻ (%)	Producto de apertura Cl ⁻ (%)
1	1	YbCl ₃	100	80	20
2	1	Lap-Yb (0,4 mmol/g)	100	98	-
3	2		21	9	3
4	1	Lap-Yb (~0,1 mmol/g)	60	6	-
5	1	YbCl ₃ /SiO ₂	100	55	45 ^c
6	2		95	44 ^b	33 ^c
7	1	Yb(O ₃ SPh) ₃ /SiO ₂	100	54 ^b	-
8	2		96	49 ^b	-

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de óxido de ciclohexeno (100 μL), 1,2 mmol de TMSCN (160 μL), 0,1 mmol del catalizador de Yb, 1,5 mL de CH₂Cl₂ y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL). Tiempo de reacción: 24 h. ^bJunto con los productos de apertura se obtuvieron otros productos que no pudieron ser identificados. ^cLa cantidad determinada excede la de Cl presente en el medio. Se supone la presencia de otro subproducto con el mismo tiempo de retención.

Respecto a los catalizadores depositados en sílice, todos los sólidos se mostraron activos en la reacción de apertura con cianuro de trimetilsililo. Es significativo que en el caso de YbCl₃/SiO₂ la proporción de producto de apertura con cloruro sea mayor que con YbCl₃ en fase homogénea (tabla 1.6, entrada 5). En el caso del bencenosulfonato de iterbio (III) en sílice se obtienen otros productos secundarios que no se han podido identificar, pero la selectividad hacia el producto de apertura con cianuro es similar al del YbCl₃/SiO₂ (tabla 1.6, entrada 7). Tras su filtración y reactivación a vacío, los catalizadores soportados sobre sílice permiten ser reutilizados en un segundo ciclo (tabla 1.6, entradas 6 y 8).

Posteriormente, se estudió la reacción de apertura de óxido de ciclohexeno con TMSN_3 , usando YbCl_3 y Lap-Yb como catalizadores, y manteniendo las mismas condiciones de reacción.

Con tricloruro de iterbio se observó la formación del producto de apertura del epóxido con azida (mayoritario) y el producto de apertura con cloruro (minoritario) en proporción 65/35 (esquema 1.30), análogamente a lo que ocurría para el caso de la apertura con cianuro.



Esquema 1.30. Reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con TMSN_3 con YbCl_3 como catalizador.

Tras la reacción, el crudo fue separado por centrifugación y el sólido se reutilizó en cuatro ciclos, manteniéndose activo y permitiendo obtener el producto deseado con rendimientos superiores al 65%. Además, en este caso también se obtiene una selectividad total al producto de apertura con azida en las sucesivas reutilizaciones, ya que después del primer ciclo, los cloruros activos han sido sustituidos probablemente por azidas en el catalizador recuperado, lo cual evita la formación de producto de apertura con cloruro (tabla 1.7, entradas 1-5).

Tabla 1.7. Reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con TMSN_3 .^a

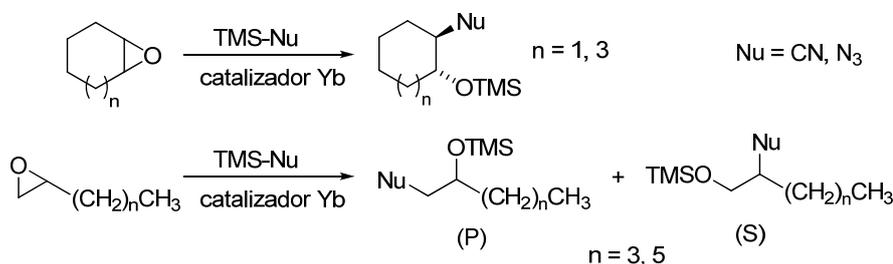
Entrada	Ciclo	Catalizador	Conversión (%)	Producto de apertura N_3^- (%)	Producto de apertura Cl^- (%)
1	1	YbCl_3	100	65	35
2	2		77	77	-
3	3		76	76	-
4	4		72	72	-
5	5		54	54	-
6	1	Lap-Yb	100	30 ^b	-

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de óxido de ciclohexeno (100 μL), 1,2 mmol de TMSN_3 (158 μL), 0,1 mmol del catalizador de Yb, 1,5 mL de CH_2Cl_2 y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL). Tiempo de reacción: 24 h. ^bSe obtuvieron otros productos que no pudieron ser identificados.

En el caso del catalizador de iterbio en laponita, de nuevo se evitó la formación del producto de apertura con el cloruro, pero el rendimiento de la reacción no superó el 30% (tabla 1.7, entrada 6). Aunque la conversión del epóxido fue total, se detectaron muchos productos que no fue posible identificar, posiblemente por la menor reactividad del nucleófilo utilizado en este caso.

Pese a que no puede ser recuperado, la total selectividad del catalizador Lap-Yb al producto deseado, sobre todo con TMSCN como nucleófilo, hizo que fuese escogido junto al YbCl_3 para el estudio de otras reacciones de apertura, así como la combinación de epoxidación y apertura.

2.4.4.- Reacción de apertura de epóxidos con TMSCN/TMSN₃: aplicación a epóxidos procedentes de alquenos sin funcionalizar.



Esquema 1.31. Esquema general de la apertura de epóxidos con un catalizador de Yb y TMSNu. (P): el nucleófilo reacciona con el carbono primario. (S): el nucleófilo reacciona con el carbono secundario.

Además de utilizar ciclohexeno como reactivo de partida también se ensayó la apertura de otro epóxido cíclico (óxido de cicloocteno) y dos epóxidos alifáticos (1,2-epoxioctano y 1,2-epoxihexano) con TMSCN y TMSN₃ en las condiciones de reacción optimizadas en los apartados anteriores. La menor reactividad de estos epóxidos hizo necesario un aumento de la temperatura de reacción. En la tabla 1.8 se muestran los resultados obtenidos en las aperturas de todos los epóxidos con TMSNu (Nu: CN o N₃).

Tabla 1.8. Resultados de la apertura de epóxidos con TMSNu (Nu: CN o N₃) con catalizadores de Yb.^a

Entrada	Epóxido	Cat.	Nu	T (°C)	Disolv.	Conv. (%)	Rdto.(%)	
							Nu	Cl
1		YbCl ₃	CN	25	DCM	100	80	20
2		Lap-Yb	CN	25	DCM	100	98	0
3		YbCl ₃	N ₃	25	DCM	100	65	35
4		Lap-Yb	N ₃	25	DCM	100	30	0
5		YbCl ₃	CN	85	DCE	87	74	13
6		Lap-Yb	CN	85	DCE	100	77	0
7		YbCl ₃	N ₃	85	DCE	76	25	31
8		Lap-Yb	N ₃	85	DCE	77	19	0
9		YbCl ₃	CN	65	DCE	100	86/7 ^b	5/2 ^b
10		YbCl ₃	N ₃	65	DCE	100	58/15 ^b	24/3 ^b
11		YbCl ₃	CN	65	DCE	100	88/7 ^b	4/1 ^b
12		YbCl ₃	N ₃	65	DCE	98	89/4 ^b	4/1 ^b

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de epóxido, 1,2 mmol de TMSNu, 0,1 mmol del catalizador de Yb, 1,5 mL de disolvente y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL). Tiempo de reacción: 24 h. DCM: diclorometano. DCE: 1,2-dicloroetano. ^bRendimientos de la reacción en el átomo de carbono primario y secundario (P/S).

Como puede observarse, los epóxidos procedentes de alquenos cíclicos dan lugar al producto de apertura con TMSCN, en general, con muy buenos rendimientos, usando YbCl_3 (tabla 1.8, entradas 1 y 5). Por lo que respecta al catalizador intercambiado en laponita, en la reacción de apertura del óxido de cicloocteno tampoco se observa la formación de producto clorado, aunque el rendimiento del producto de apertura con cianuro es menor y se obtienen otros subproductos que no han podido ser identificados (tabla 1.8, entradas 6). Por otra parte, la reacción de apertura con TMSN_3 tiene lugar con una alta conversión del óxido de cicloocteno (76%), independientemente del catalizador, pero los rendimientos en azidohidrina son muy bajos (tabla 1.8, entradas 7 y 8).

En vista de que los resultados con el catalizador de iterbio en laponita eran más bajos, y teniendo en cuenta la menor reactividad de 1,2-epoxioctano y 1,2-epoxihexano, su apertura fue llevada a cabo únicamente con YbCl_3 . En todos los casos, la reacción de apertura con TMSNu tuvo lugar con rendimientos altos (tabla 1.8, entradas 9-12) preferentemente con ataque del nucleófilo en el carbono primario.

La recuperabilidad del YbCl_3 fue estudiada también en la apertura del óxido de cicloocteno con TMSCN. En este caso, de nuevo el catalizador permanece activo durante tres ciclos más permitiendo obtener rendimientos altos (en torno al 80%) (figura 1.17), y tampoco se observó la formación del producto clorado después del primer ciclo de reacción.

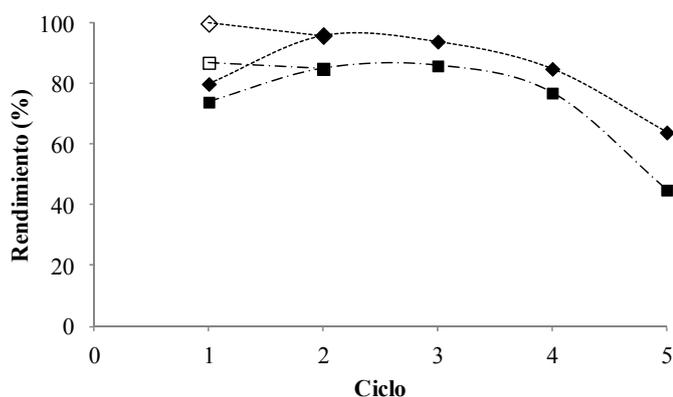
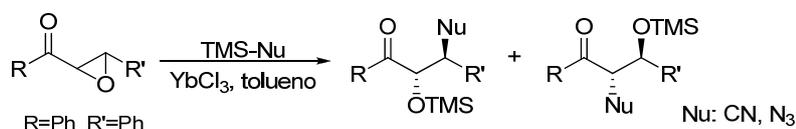


Figura 1.17. Recuperación de YbCl_3 en la reacción de apertura de epóxido con TMSCN con diferentes alquenos: óxido de ciclohexeno (◆), óxido de cicloocteno (■). Los símbolos negros simbolizan el rendimiento a cianohidrina y los símbolos blancos, la conversión del epóxido de partida.

2.4.5.- Reacción de apertura de epóxidos con TMSCN/TMSN₃: aplicación a epóxidos procedentes de cetonas α,β-insaturadas



Esquema 1.32. Reacción general de la apertura de epóxidos procedentes de cetonas α,β-insaturadas con TMSNu.

La apertura de epóxidos procedentes de cetonas α,β-insaturadas con TMSCN o TMSN₃ se estudió únicamente utilizando como catalizador el YbCl₃, puesto que es el catalizador que había conducido a los mejores resultados en la reacción de apertura de alquenos sin funcionalizar. Se utilizó el epóxido de la *trans*-chalcona (R=R'=Ph) como modelo de la reacción. Así, por ejemplo, la apertura del epóxido con TMSCN transcurrió con un rendimiento del 98%. En este caso, se obtuvieron dos regioisómeros en una relación 71/29 (figura 1.18), donde el producto mayoritario procedía del ataque *anti* del cianuro sobre la posición β a la cetona. De la misma forma, se llevó a cabo la apertura con TMSN₃, obteniéndose un rendimiento menor (81%), presumiblemente debido a la menor reactividad del nucleófilo menos reactivo. Sin embargo, la relación de regioisómeros obtenida fue similar (73/27) donde de nuevo, el producto mayoritario procedía del ataque *anti* de la azida sobre la posición β a la cetona (figura 1.18).

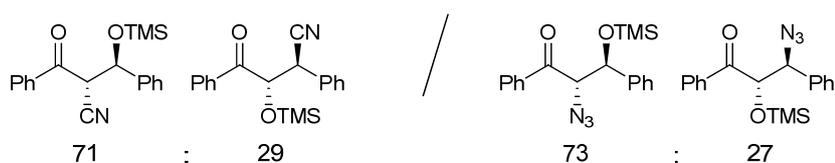


Figura 1.18. Productos de apertura de 2,3-epoxichalcona con TMSCN y TMSN₃ utilizando YbCl₃ como catalizador.

De nuevo, la determinación de resultados se hizo mediante espectroscopia de ¹H-RMN utilizando mesitileno como patrón externo. En la siguiente figura se muestran las señales de ambos regioisómeros utilizadas para el cálculo del rendimiento y la relación de regioisómeros. Para el cálculo del rendimiento se compararon dichas señales correspondientes a un hidrógenos de los productos y la señales del patrón a 6,8 ppm correspondiente a tres hidrógenos.

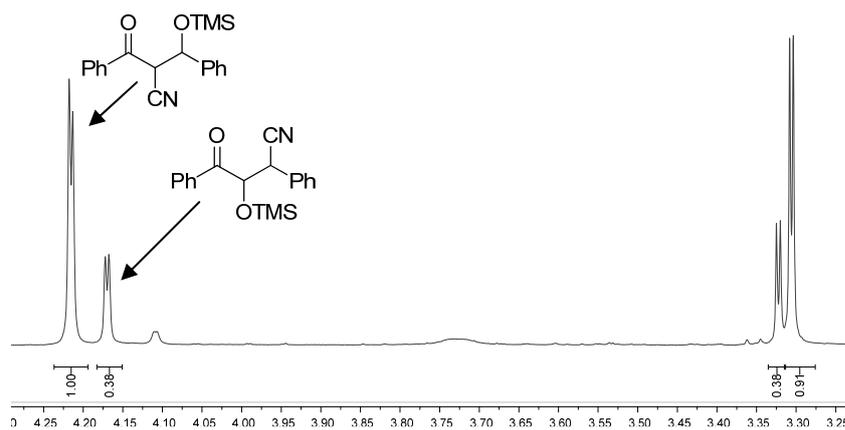
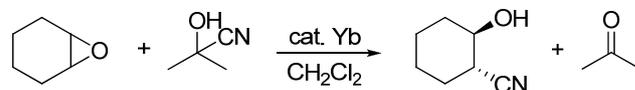


Figura 1.19. Espectro de ^1H -RMN correspondiente a la mezcla de los productos de apertura de trans-chalcona con TMSCN.

2.5.- Reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo



Esquema 1.33. Apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo y YbCl₃.

Se consideró también la apertura de epóxidos utilizando 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo como fuente de cianuros. En esta reacción se obtiene directamente *trans*-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo. La ventaja de este método es que el subproducto generado es acetona, producto volátil que puede eliminarse fácilmente al final de la reacción (esquema 1.33). Se ha descrito el uso de isopropóxidos de lantánidos como catalizadores de esta reacción dando lugar a buenos resultados.¹³⁶ En nuestro caso, se utilizaron YbCl₃ y Lap-Yb como catalizadores para llevar a cabo la reacción.

2.5.1.- Determinación de resultados

El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía de gases. La asignación de los picos del cromatograma se hizo mediante la inyección de disoluciones de los productos puros comerciales, salvo para el caso del *trans*-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo, que se asignó utilizando el producto obtenido de la reacción entre el óxido de ciclohexeno y cianuro de sodio (esquema 1.26).^{133,134}

2.5.2.- Resultados y discusión

Según las condiciones descritas en la bibliografía,¹³⁵ la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, en diclorometano como disolvente, utilizando una relación 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo/epóxido de 1,2/1, mientras que la cantidad de catalizador de iterbio fue del 10% en moles.

¹³⁶ H. Ohno, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.*, **1993**, 975–978.

¹³³ A. Kamal, G. B. R. Khanna, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 405–410. repetida

¹³⁴ A. Khazaei, A. Rostami, A. Raiatzadeh, M. Mahboubifar, *Can. J. Chem.*, **2007**, 85, 336–340. repetida

¹³⁵ M. Tilliet, S. Lundgren, C. Moberg, V. Levacher, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2079–2080. repetida

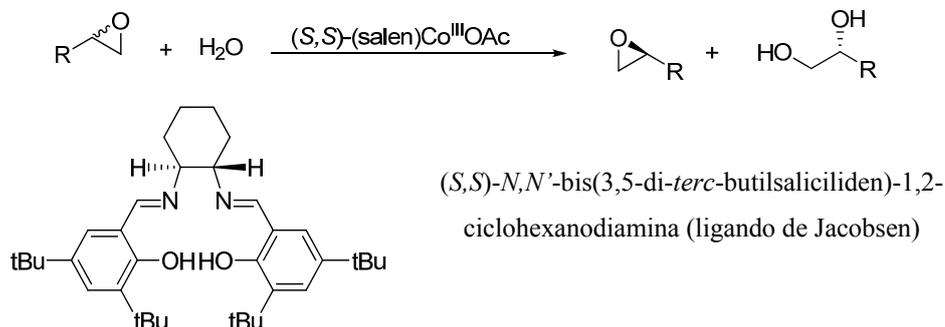
Tabla 1.9. Apertura de óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo con catalizadores de Yb.^a

Entrada	Catalizador	Conversión (%)	Rendimiento (%) ^b
1	YbCl ₃	100	70
2	Lap-Yb	94	60

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de óxido de ciclohexeno (100 μL), 1,2 mmol de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (109 μL), 0,1 mmol del catalizador de Yb, 1,5 mL de diclorometano y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL). Tiempo de reacción: 24 h. ^bSe obtuvieron otros productos que no pudieron ser identificados.

Según los datos que se muestran en la tabla 1.9, aunque se obtuvieron conversiones elevadas, el rendimiento hacia el producto de apertura del óxido de ciclohexeno fue peor que el obtenido con TMSNu (Nu: CN, N₃), 70% con YbCl₃ y 60% con Lap-Yb.

2.6.- Resolución cinética hidrolítica de epóxidos terminales



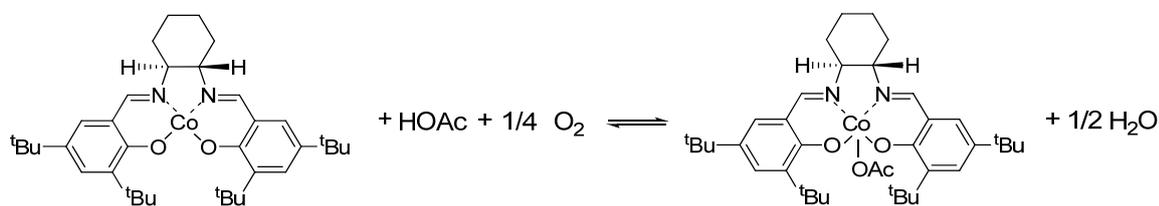
Esquema 1.34. Esquema general de la resolución hidrolítica de epóxidos terminales usando como catalizador un complejo de acetato de (salen)Co^{III}.

El catalizador utilizado en este caso fue el catalizador (salen)Co^{III} descrito por el grupo de Jacobsen utilizando el ligando que lleva su nombre (esquema 1.34), ya que permite obtener altos excesos enantioméricos para una amplia variedad de epóxidos terminales con solo 0,2-2 mol% de catalizador.¹³⁷

2.6.1.- Preparación del catalizador

El complejo de cobalto se preparó a partir del ligando (S,S)-N,N'-bis(3,5-di-*tert*-butylsaliciliden)-1,2-ciclohexanodiamina (ligando de Jacobsen) y acetato de cobalto (II).

La oxidación del complejo (salen)Co^{II} a (salen)Co^{III}OAc (esquema 1.35) puede llevarse a cabo utilizando dos metodologías, antes de ser añadido al medio de reacción, o la generación *in situ* en el medio.



Esquema 1.35. Formación del complejo (S,S)-(salen)Co^{III}OAc.

¹³⁷ a) P. S. Savle, M. J. Lamoreaux, J. F. Berry, R. D. Gandour, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1843–1846; b) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 6086–6087.

Como se pretende combinar la reacción de epoxidación de alquenos y la resolución cinética hidrolítica, y para evitar la presencia de componentes adicionales en el medio de reacción, se escogió el primer método, de manera que el complejo (salen)Co^{III}OAc fuese sintetizado antes de ser añadido al medio de reacción.

Posteriormente, una vez preparado el complejo (salen)Co^{III}OAc y aprovechando su carácter catiónico, se inmovilizó mediante intercambio iónico en laponita utilizando metanol como disolvente. De la misma manera que el catalizador de (salen)Mn, utilizado en la reacción de epoxidación de alquenos con yodosilbenceno (apartado 2.2), el catalizador fue lavado mediante una extracción en continuo en un Soxhlet para eliminar todo el complejo de cobalto no intercambiado.

2.6.2.- Determinación de resultados

En el caso del 1,2-epoxioctano la reacción se siguió por cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones que la reacción de epoxidación de alquenos con Ti (apartado 2.1.2). La asignación de los picos se hizo mediante inyección de disoluciones de los productos puros. Para el epóxido de la 1-penten-3-ona, el rendimiento de la resolución cinética fue determinado mediante resonancia magnética nuclear

Para poder determinar el exceso enantiomérico del epóxido se separó mediante destilación fraccionada y se llevó a cabo la apertura con TMSN₃. Los enantiómeros de la azida se separaron mediante cromatografía de gases con columna quiral.^{115b}

2.6.3.- Resultados y discusión

La reacción de resolución cinética se llevó a cabo con los epóxidos procedentes de alquenos terminales, los únicos para los que está descrita esta reacción.^{115,138} Se estudió, por tanto, la resolución cinética del epóxido de la 1-penten-3-ona, obtenido en la epoxidación con TBHP y KF/Al₂O₃, y del 1,2-epoxioctano, obtenido en la epoxidación con CHP y SiO₂-Ti(OⁱPr)₂. Como el objetivo de este trabajo es el

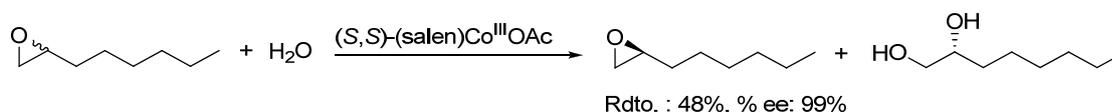
^{115b} S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307–1315. repetida

¹¹⁵ a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science*, **1997**, *277*, 936–938; b) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307–1315. repetida

¹³⁸ M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6776–6777.

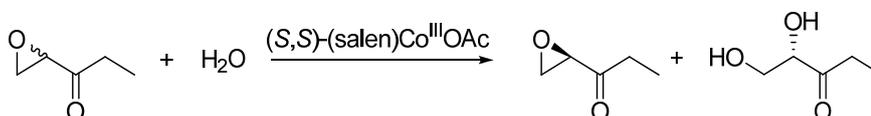
acoplamiento de dos reacciones, se descartó el estudio de la resolución cinética del 1,2-epoxihexano debido a que el rendimiento obtenido en su formación no era muy elevado (40%).

La puesta a punto de la reacción se llevó a cabo con 1,2-epoxioctano, siguiendo el método descrito por Jacobsen (relación alqueno/nucleófilo de 2/1,1 y 0,2% de catalizador).^{115b} Las pruebas en fase homogénea permitieron reproducir en 18 horas los valores de rendimiento (48%) y exceso enantiomérico (99% ee) descritos en la bibliografía (esquema 1.36).



Esquema 1.36. Resolución cinética del 1,2-epoxioctano.

A la vista de estos resultados, se llevó a cabo la resolución cinética hidrolítica del epóxido formado a partir de la 1-penten-3-ona, el (1-oxiran-2-il)propan-1-ona, con el catalizador homogéneo quiral (esquema 1.37).



Esquema 1.37. Resolución cinética del epóxido, (1-oxiran-2-il)propan-1-ona, formado a partir de 1-penten-3-ona.

El rendimiento de la reacción fue del 41%, de nuevo un rendimiento cercano al máximo. En cuando al exceso enantiomérico, se intentó determinar del mismo modo que en el caso de 1,2-epoxioctano, pero no fue posible la separación de los enantiómeros de la azida mediante cromatografía de gases.

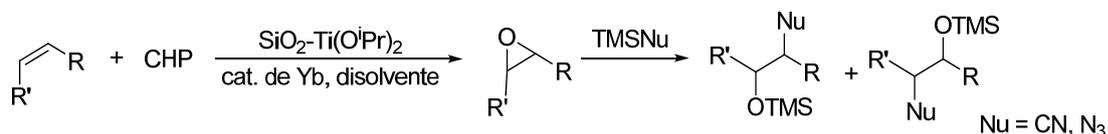
Dados los buenos resultados obtenidos con el catalizador en fase homogénea, se estudió la posibilidad de preparar un catalizador heterogéneo inmovilizando el complejo (salen)Co^{III}OAc quiral por intercambio en laponita, de igual forma que se inmovilizó el (salen)Mn (apartado 2.2).

^{115b} S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307–1315. Repetida

Sin embargo, con el catalizador inmovilizado en laponita la reacción no tuvo lugar. Se realizó también una prueba con el sólido antes de la extracción en continuo, pero el resultado fue el mismo. Una posible explicación podría ser que el acetato no sea un buen contraión para llevar a cabo el intercambio iónico en la arcilla.

B) Combinación de reacciones

2.7.- Epoxidación de alquenos con CHP y apertura con TMSNu



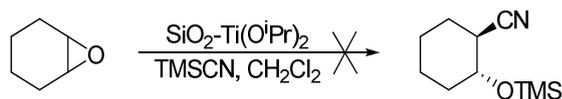
Esquema 1.38. Combinación en tándem de la reacción de epoxidación de alquenos con CHP y la apertura del epóxido con TMSNu.

Como se ha comentado previamente, el objetivo final de este trabajo es la combinación de la reacción de epoxidación de alquenos y la de apertura del epóxido en el mismo matraz de reacción con la presencia simultánea de ambos catalizadores en el medio de reacción. En primer lugar, se describirá la combinación en tándem de la epoxidación de alquenos con CHP usando SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ como catalizador y la apertura del epóxido con TMSNu (Nu: CN o N₃) utilizando varios catalizadores de iterbio (esquema 1.38). Antes de proceder al acoplamiento de dichas reacciones fue necesario llevar a cabo varios estudios de compatibilidad entre catalizadores, condiciones de reacción y reactivos, para los cuales se eligió el ciclohexeno como sustrato de partida y TMSCN como nucleófilo en la reacción de apertura de epóxidos.

2.7.1.- Pruebas de compatibilidad

Se había descrito que el Ti(OⁱPr)₄, precursor del catalizador de Ti utilizado en la epoxidación, era capaz de catalizar la reacción de apertura de epóxidos con TMSCN.^{106a} Por lo tanto, fue necesario comprobar si el catalizador SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ también era capaz de promover dicha reacción (esquema 1.39). Se encontró que este sólido no catalizaba la reacción de apertura de epóxidos en las condiciones de reacción utilizadas, siendo por tanto necesario un segundo catalizador para completar la secuencia de reacciones.

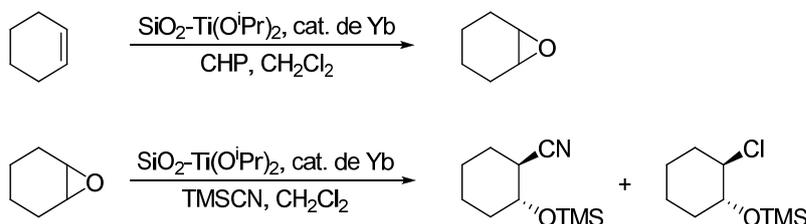
^{106a} B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Kueger, J. P. A. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35, 1668–1671. repetida anti



Esquema 1.39. Reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con TMSCN utilizando $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ como catalizador.

El siguiente paso fue determinar la compatibilidad entre los catalizadores (esquema 1.40). Para ello, la reacción de epoxidación fue llevada a cabo en presencia de los catalizadores de iterbio y pudo comprobarse que el catalizador de titanio era compatible tanto con el catalizador YbCl_3 como con Lap-Yb puesto que el rendimiento de la reacción fue exactamente el mismo que en su ausencia (Rdto.: 89%)

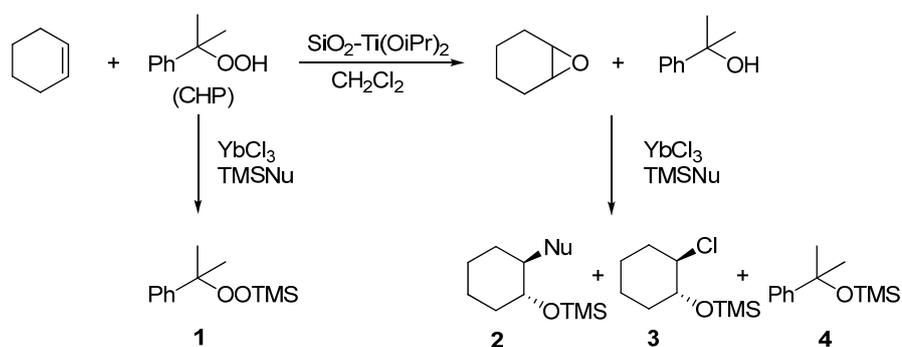
Por otra parte, se llevó a cabo la reacción de apertura del epóxido con TMSCN tanto con YbCl_3 como con Lap-Yb, en presencia del catalizador de titanio, y de nuevo, el rendimiento no se vio afectado (conversión total de epóxido, y 80 y 98% de rendimiento del producto de apertura con cianuro, respectivamente). Estos experimentos indican que ambos catalizadores no interaccionan entre sí por lo que pueden utilizarse conjuntamente sin desactivación mutua.



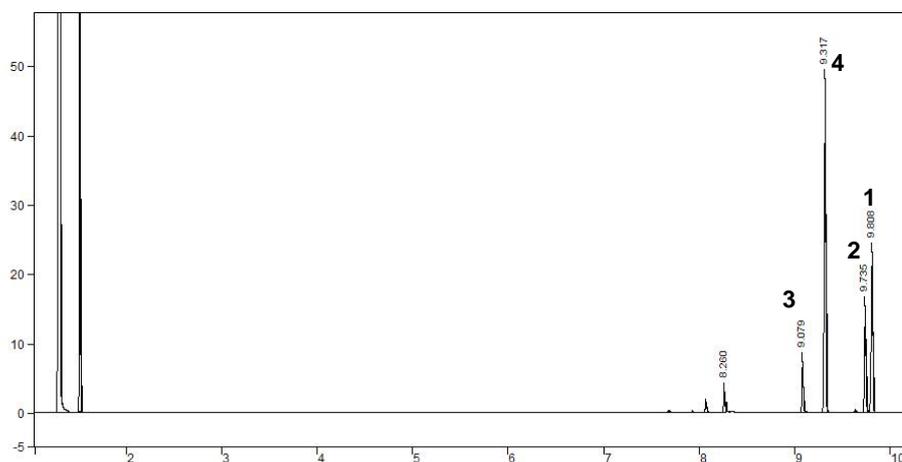
Esquema 1.40. Estudio de compatibilidad entre catalizadores.

Los reactivos utilizados en ambas reacciones (CHP y TMSCN) también pueden dificultar el progreso de las reacciones si no son compatibles. Para poder verificar esta posibilidad, cada reacción fue llevada a cabo en presencia del otro reactivo en el medio de reacción. En este sentido, se encontró que la presencia de TMSCN en la reacción de epoxidación hacía disminuir el rendimiento de la misma desde un 89% hasta un 50%. Por otra parte, la reacción de apertura del epóxido no tiene lugar en presencia de CHP ya que éste consume todo el TMSCN. Este estudio se repitió con TMSN_3 y el resultado fue similar al observado con TMSCN.

Esta incompatibilidad se debe a la sililación del CHP con TMSNu (esquema 1.41, producto **1**). Del mismo modo, el 2-fenil-2-propanol, producto concomitante de la reacción de epoxidación, reacciona con TMSNu (esquema 1.41, producto **4**). Todos estos subproductos fueron detectados por cromatografía de gases (cromatograma 1.2) y caracterizados por RMN y espectroscopia de masas.



Esquema 1.41. Productos y subproductos obtenidos en la combinación de la reacción de epoxidación con CHP y la reacción de apertura con TMSNu.



Cromatograma 1.2. Cromatograma correspondiente a la combinación de la reacción de epoxidación con CHP y la apertura con TMSNu. Los productos **1** y **4** corresponden a la sililación de CHP y 2-fenil-2-propanol con TMSNu, respectivamente. Los productos **2** y **3** son los productos de la reacción, cianohidrina y clorhidrina, respectivamente.

En vista de estas pruebas de compatibilidad, el TMSNu debía añadirse al final de la reacción de epoxidación para prevenir su reacción con el CHP. Además, era necesario usar un exceso del mismo para compensar la cantidad de TMSNu que se perderá por reacción con el alcohol concomitante y, en el caso de epóxidos menos reactivos, con el CHP sin reaccionar, procedentes ambos de la reacción de epoxidación.

2.7.2.- Reacciones combinadas

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio de compatibilidad se procedió a combinar las dos reacciones, llevando a cabo la epoxidación de ciclohexeno con $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ y la apertura del epóxido con TMSCN con YbCl_3 y Yb-Lap. Para llevar a cabo el acoplamiento en tándem de las dos reacciones se añadieron todos los reactivos de la reacción de epoxidación así como los catalizadores de ambas a tiempo cero, y al término de la misma se añadieron dos equivalentes del reactivo de TMSCN para llevar a cabo la reacción de apertura del epóxido. Los resultados se muestran en la tabla 1.10.

Tabla 1.10. Combinación de la reacción de epoxidación de ciclohexeno con CHP y la reacción de apertura con TMSCN utilizando diferentes catalizadores de iterbio.^a

Entrada	Cat. epoxidación	Cat. apertura	Ciclo	Rendimiento (%)		
				Epoxidación	Apertura	Global
1	$\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$	YbCl_3	1	89	80 ^b	71
2			2	87	79	69
3			3	87	75	65
4			4	85	45	38
5	$\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$	Yb-Lap	1	89	0	0
6 ^c	$\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$	YbCl_3	1	72	40 ^d	29

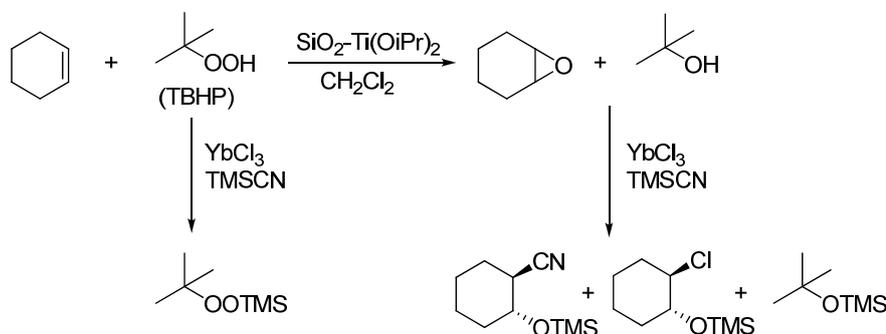
^aCondiciones de reacción: 1 mmol de CHP (165 μL), 2 mmol de ciclohexeno (200 μL), 28 mg del catalizador de Ti, 0,1 mmol del catalizador de Yb, 1,5 mL de CH_2Cl_2 y 0,40 mmol de benzonitrilo (39 μL). Después de 24 h se añadió 2,4 mmol de TMSCN (320 μL). ^bConversión total del epóxido. 20% de rendimiento en clorhidrina. ^cLos catalizadores fueron colocados en dos compartimentos diferentes de un matraz separados por una placa porosa. ^dLa conversión del epóxido fue del 45%. 5% de rendimiento en clorhidrina.

De los catalizadores de iterbio probados para la apertura del anillo, el YbCl_3 produjo mejores resultados permitiendo obtener la cianohidrina con muy buen rendimiento (80%) (tabla 1.10, entrada 1). Por el contrario, el catalizador de iterbio inmovilizado en laponita, pese a su buen comportamiento en la pruebas de compatibilidad, no era capaz de catalizar la reacción de apertura (tabla 1.10, entrada 5).

En vista de los buenos resultados obtenidos para esta reacción en tándem con la combinación de catalizadores $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ y YbCl_3 , se estudió la posibilidad de recuperar y reutilizar la mezcla de catalizadores. Esta mezcla pudo reutilizarse durante dos ciclos más de reacciones manteniendo los valores de rendimiento global similares

(69 y 65%, respectivamente) (tabla 1.10, entradas 2 y 3). Sin embargo, en el cuarto ciclo se observó una caída importante (38% de rendimiento global) (tabla 1.10, entrada 4). Como puede comprobarse, la desactivación corresponde al catalizador de iterbio, mientras que el de titanio mantiene su actividad al igual que ocurría en el proceso individual. Esto podría ser debido a que parte del catalizador de iterbio se estuviera perdiendo en los lavados después de cada ciclo de reacciones.

Se estudió también la combinación de reacciones usando TBHP como oxidante. En este caso, también se obtienen los productos de reacción de TMSCN con TBHP y *tert*-butanol, además de los productos de apertura con cianuro y con cloruro (esquema 1.42). El rendimiento global obtenido fue menor que el obtenido con CHP. De todos modos, se estudió la recuperación de la mezcla de catalizadores, pudiéndose reutilizar también durante tres ciclos de reacción (tabla 1.11, entradas 1-3) con una caída en el rendimiento en el cuarto ciclo de la reacción de apertura del epóxido con TMSCN (tabla 1.11, entrada 4), al igual que ocurría cuando el oxidante utilizado era CHP. Debido a que el uso del TBHP no presenta ninguna mejora con respecto al CHP, para las combinaciones posteriores se siguió utilizando este último.



Esquema 1.42. Productos y subproductos obtenidos en la combinación de la epoxidación con TBHP y la apertura del epóxido con TMSCN.

Tabla 1.11. Combinación de la reacción de epoxidación de ciclohexeno con TBHP y apertura del epóxido con TMSCN.^a

Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)		
		Epoxidación	Apertura	Global
1	1	71	80 ^b	57
2	2	71	77	55
3	3	69	76	52
4	4	70	35	25

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de TBHP (178 μ L), 2 mmol de ciclohexeno (200 μ L), 7% del catalizador de Ti (28 mg), 0,1 mmol del catalizador de Yb (27 mg), 1,5 mL de CH_2Cl_2 y 0,40 mmol de benzonitrilo (39 μ L). Después de 24 h se añadió 2,4 mmol de TMSCN (320 μ L). ^bConversión total del epóxido. 20% de rendimiento en clorhidrina.

A la vista de los resultados obtenidos con el ciclohexeno, se procedió al estudio de la combinación de la reacción de epoxidación con CHP, catalizada por $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$, y la reacción de apertura de los epóxidos con TMSCN, catalizada por YbCl_3 , utilizando otros alquenos como sustratos de partida (tabla 1.12).

Tabla 1.12. Tándem de epoxidación y apertura con TMSCN.^a

Entrada	Alqueno	Disolvente	T ($^\circ\text{C}$) ^b	Ciclo	Rendimiento		
					Epoxidación	Apertura	Global
1	Ciclohexeno	DCM	25	1	89	80 ^c	71
2				2	87	79	69
3				3	87	75	65
4				4	85	45	38
5	Cicloocteno	DCE	65 ^d	1	97	70 ^e	68
6				2	95	66	63
7				3	94	65	61
8				4	94	26	24
9	1-octeno	DCE	65	1	71	56 ^f	40
10	1-hexeno	DCE	65	1	40	<5	<2

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de CHP (165 μ L), 2 mmol de alqueno, 7% mol del catalizador de Ti (28 mg), 0,1 mmol de YbCl_3 (27 mg), 1,5 mL de disolvente (DCM: diclorometano, DCE: 1,2-dicloroetano) y 0,40 mmol de benzonitrilo (39 μ L). Después de 24 h se añadió 2,4 mmol de TMSCN (320 μ L). ^bLa epoxidación y la apertura fueron llevadas a cabo a la misma temperatura. ^cCorresponde con una conversión total del epóxido, con 20% de rendimiento de clorhidrina. ^dLa reacción de apertura fue llevada a cabo a 85 $^\circ\text{C}$. ^e84% de conversión del epóxido, con 14% de rendimiento de clorhidrina. ^fRendimiento a cianohidrina (primario: 47%, secundario: 9%), además se obtiene un 29% de rendimiento de clorhidrina.

Como se puede observar en la tabla 1.12, el resultado con cicloocteno fue análogo al obtenido con ciclohexeno (tabla 1.12, entradas 1 y 5), con un rendimiento algo superior en epoxidación e inferior en la apertura. Además fue posible la recuperación y reutilización de la mezcla de catalizadores durante 3 ciclos de reacción con un ligero descenso en el rendimiento global, de nuevo debido a una pérdida de actividad del catalizador de iterbio. Desafortunadamente, esta metodología no es tan eficaz para alquenos lineales, como era de prever viendo el resultado de las reacciones individuales, por lo que la recuperación de la mezcla de catalizadores no fue estudiada.

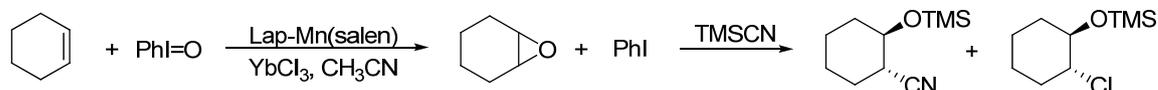
Se estudió también la combinación en tándem de la reacción de epoxidación y la de apertura con TMSN₃ (tabla 1.13), obteniéndose igual que en el caso de la apertura con TMSCN, mejores rendimiento para las azidohidrinas obtenidas a partir de los alquenos cíclicos, sobre todo para el ciclohexeno (71%). Sin embargo, la apertura de los epóxidos procedentes de alquenos lineales, se obtuvo con un rendimiento menor al 5% probablemente debido a la menor reactividad del nucleófilo empleado (tabla 1.13, entradas 3 y 4). Esto demuestra que el éxito de este tipo de sistemas combinados depende de muchos factores como los sustratos, los reactivos, los catalizadores y las condiciones de reacción.

Tabla 1.13. Tándem de epoxidación con CHP y apertura con TMSN₃.^a

Entrada	Alqueno	Disolvente	T (°C) ^b	Ciclo	Rendimiento		
					Epoxidación	Apertura	Global
1	Ciclohexeno	DCM	25	1	89	80	71
2	Cicloocteno	DCE	65 ^c	1	97	46	45
3	1-octeno	DCE	65	1	71	<5	<3
4	1-hexeno	DCE	65	1	40	<5	<2

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de CHP (165 μ L), 2 mmol de alqueno, 7% mol de SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ (28 mg), 0,1 mmol de YbCl₃ (27 mg), 1,5 mL de disolvente (DCM: diclorometano, DCE: 1,2-dicloroetano.) y 0,40 mmol de benzonitrilo (39 μ L). Después de 24 h se añadió 2,4 mmol de TMSN₃ (320 μ L). ^bLa epoxidación y la apertura fueron llevadas a cabo a la misma temperatura. ^cLa reacción de apertura fue llevada a cabo a 85°C.

2.8.- Epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y apertura con TMSCN.



Esquema 1.43. Combinación en tándem de la epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y la apertura con TMSNu.

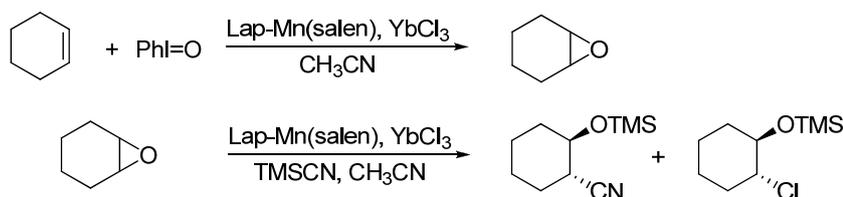
Dada la reactividad de los alcoholes e hidroperóxidos con TMSNu, se planteó la epoxidación con yodosilbenceno como alternativa que evitase su presencia en el medio de reacción. Se estudió, por tanto, la combinación de epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno, catalizada por un complejo (salen)Mn inmovilizado en laponita, y apertura del epóxido obtenido con TMSCN catalizada por YbCl₃ (esquema 1.43). Antes de estudiar el acoplamiento de dichas reacciones, igual que en el caso anterior, se llevaron a cabo estudios de compatibilidad entre catalizadores, condiciones de reacción y reactivos.

2.8.1.- Pruebas de compatibilidad

La reacción de epoxidación con yodosilbenceno se lleva a cabo en acetonitrilo debido a la baja solubilidad de éste en otros disolventes. Aunque la reacción de apertura de epóxidos había sido estudiada en disolventes clorados, se ensayó en CH₃CN con el fin de compatibilizarla con la reacción de epoxidación previa. Se encontró que la utilización de acetonitrilo anhidro en la reacción de apertura con TMSCN/YbCl₃ permitía seguir obteniendo una conversión del epóxido del 100% y una relación de cianohidrina/clorhidrina de 80/20 igual que con diclorometano.

El siguiente paso fue determinar la compatibilidad entre los catalizadores (esquema 1.44). En primer lugar, la reacción de epoxidación fue llevada a cabo en presencia de YbCl₃, comprobándose que éste era compatible con el catalizador de manganeso y con los reactivos de epoxidación puesto que el rendimiento de la reacción no se vio alterado (conversión de alqueno: 77%, rdto. de epóxido: 39%).

Por otra parte, se llevó a cabo la reacción de apertura del epóxido con TMSCN en presencia del catalizador de manganeso, y de nuevo, el rendimiento no se vio afectado (rdto. en producto de apertura con cianuro: 80%). Estos experimentos indicaron que ambos catalizadores no interaccionan por lo que pueden utilizarse conjuntamente sin desactivarse entre sí.



Esquema 1.44. Pruebas de compatibilidad entre catalizadores.

A continuación, se llevó a cabo un estudio sobre la compatibilidad entre los reactivos. En el caso de la reacción de epoxidación, la presencia de TMSCN, no afectaba al rendimiento de la reacción ni daba lugar a productos secundarios.

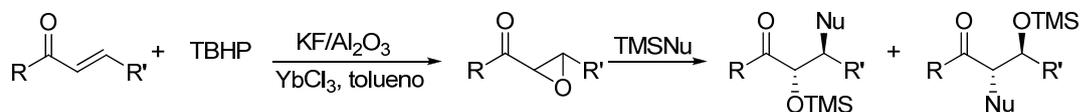
Por otro lado, se estudió la reacción de apertura de epóxidos con TMSCN añadiendo yodobenceno, subproducto de la reacción de epoxidación, al medio de reacción. El rendimiento de esta reacción fue el mismo que en ausencia de yodobenceno y tampoco se observó la formación de nuevos subproductos.

Aunque el yodosilbenceno se añade en defecto en la reacción de epoxidación, éste no se consume en su totalidad ya que el rendimiento de la reacción no supera el 80% y, por tanto, queda algo de oxidante sin reaccionar. Así pues, se llevó a cabo la reacción de apertura de epóxidos con un 20% de yodosilbenceno en el medio de reacción, encontrándose que en estas condiciones la reacción no tenía lugar. Por cromatografía de gases pudo observarse la formación de un subproducto y que la señal correspondiente al óxido de ciclohexeno había desaparecido. A continuación, se realizaron varias pruebas en las que se combinaba los diferentes componentes de la reacción de apertura de los epóxidos y el yodosilbenceno con el fin de identificar cuáles de ellos reaccionaban. Se pudo concluir que el nuevo subproducto solo se obtenía en presencia de yodosilbenceno, óxido de ciclohexeno y el catalizador de iterbio. Puede pensarse que este subproducto podría ser debido a una sobreoxidación del óxido de ciclohexeno.

2.8.2.- Reacciones combinadas

Aunque los estudios previos demostraron la incompatibilidad entre el agente oxidante (yodosilbenceno) de la reacción de epoxidación y los componentes de la reacción de apertura de los epóxidos, se decidió estudiar la posibilidad de llevar a cabo ambas reacciones en tándem. Para ello se aumentó el tiempo de reacción de la epoxidación de 24 a 72 h con el fin de disminuir la cantidad de yodosilbenceno presente en la reacción de apertura del epóxido. Sin embargo, el rendimiento de la reacción de epoxidación no fue total (conversión del alqueno: 94%, rendimiento en epóxido: 49%) y, por tanto, el yodosilbenceno presente en el medio de reacción impidió que, al añadir el catalizador y el reactivo de la segunda reacción (TMSCN), tuviera lugar la reacción de apertura del epóxido.

2.9.- Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con TBHP y apertura con TMSNu



Esquema 1.45. Tándem de la reacción de epoxidación de cetonas α,β -insaturadas catalizadas por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ y la reacción de apertura de epóxidos con TMSNu (Nu: CN, N_3).

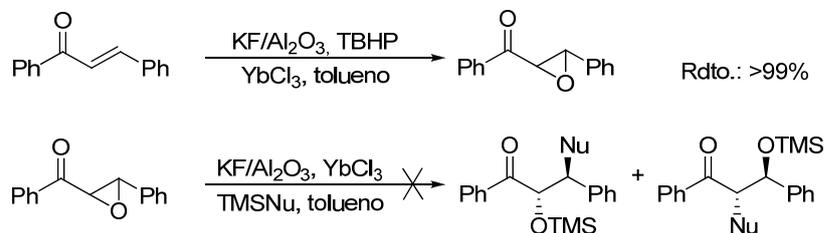
La siguiente combinación de reacciones a estudiar fue la reacción de epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con TBHP usando $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ como catalizador y la reacción de apertura del epóxido formado con TMSNu (Nu: CN y N_3) utilizando YbCl_3 . De nuevo, se llevaron a cabo primero estudios de compatibilidad entre catalizadores, condiciones de reacción y reactivos. Para este fin se eligió la *trans*-chalcona ($\text{R}=\text{R}'=\text{Ph}$) como sustrato de referencia y TMSCN como nucleófilo en la reacción de apertura.

2.9.1.- Pruebas de compatibilidad

Como ya se vio en el estudio individualizado, ambas reacciones se llevan a cabo en disolventes diferentes, la reacción de epoxidación, en tolueno, y la reacción de apertura con TMSNu, en diclorometano. La reacción de apertura de la *trans*-chalcona fue estudiada con tolueno, permitiendo obtener valores de rendimiento similares a los obtenidos con diclorometano. Hecho que está en concordancia con los resultados obtenidos en el estudio de disolventes llevado a cabo en la apertura del óxido de ciclohexeno con TMSCN (tabla 1.5).

El siguiente paso fue determinar la compatibilidad entre los catalizadores (esquema 1.46). Para ello, la reacción de epoxidación fue llevada a cabo en presencia del catalizador de iterbio y pudo comprobarse que el YbCl_3 era compatible con el catalizador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ y con los reactivos puesto que el rendimiento de la reacción fue exactamente el mismo que cuando se llevaba a cabo la epoxidación individualmente (>99%). Sin embargo, la presencia de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ en la segunda reacción impide la formación de los productos de apertura de los epóxidos. Este hecho, puede ser debido a

que existe una interacción entre los catalizadores puesto que uno es un ácido de Lewis (YbCl_3) y otro una base de Lewis (KF), la base parece capaz de desactivar al catalizador de iterbio impidiendo así que catalice la reacción de apertura de los epóxidos.



Esquema 1.46. Pruebas de compatibilidad entre catalizadores.

Como ya se ha visto en los casos anteriores, la presencia del hidropéroxido (en este caso, TBHP) y del alcohol concomitante (*tert*-butanol), junto con el reactivo de apertura (TMSNu), impedían la obtención de los productos de apertura del epóxido, obteniéndose los diferentes subproductos de sililación (esquema 1.42). Por lo tanto, el TMSNu tuvo que ser añadido una vez terminada la epoxidación para prevenir su reacción con TBHP y además, en exceso para compensar su conversión en reacciones laterales.

2.9.2.- Reacciones combinadas

Aunque los estudios previos realizados demostraron la incompatibilidad entre catalizadores, se estudió la posibilidad de llevar a cabo ambas reacciones en tándem, utilizando de nuevo *trans*-chalcona como alqueno y TMSNu como nucleófilo para la apertura del epóxido. Para ello se añadieron todos los componentes de la reacción de apertura del epóxido, incluido el catalizador, al término de la reacción de epoxidación de la *trans*-chalcona. Como cabía esperar, los productos de apertura del epóxido no fueron obtenidos. Sin embargo, se decidió realizar una serie de pruebas para intentar evitar este problema:

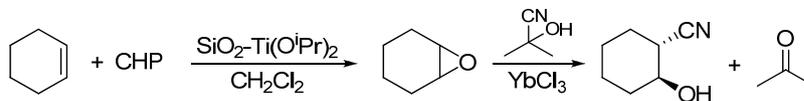
- Ya que se produce la desactivación del YbCl_3 , se aumentó la cantidad de este catalizador al doble (0,2 mmol) en la segunda reacción. A pesar de esto, la reacción de apertura del epóxido no tenía lugar.

- La siguiente prueba consistió en filtrar el catalizador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ al término de la reacción de epoxidación y de esta manera, poder evitar la desactivación del segundo catalizador. Al añadir YbCl_3 y TMSCN se obtuvo un rendimiento del 20% en la reacción de apertura del epóxido. Este valor tan alejado del 98% que se obtiene en la reacción individual, demuestra que el $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ no es el único factor responsable de la desactivación del YbCl_3 .
- Finalmente, se llevó a cabo una prueba en la que el $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ era filtrado al final de la reacción de epoxidación y el crudo de reacción, concentrado a vacío. Al redisolverlo y añadir YbCl_3 y TMSCN se encontró que el rendimiento de la reacción de apertura aumentaba hasta un 66%. Este hecho demuestra que en el crudo de la reacción de epoxidación existe alguna sustancia volátil capaz de envenenar el catalizador de iterbio. No obstante, la reacción transcurre con un rendimiento menor al obtenido cuando se llevaba a cabo la reacción de apertura de epóxidos de manera individual que puede ser debido a un cierto lixiviado del catalizador de KF .

Igual que en el caso anterior, a la vista de los resultados obtenidos con TMSCN , y a la menor reactividad de TMSN_3 como nucleófilo, no se llevó a cabo la combinación de reacciones utilizando este último reactivo.

Por lo tanto, la combinación en tándem de la reacción de epoxidación de alquenos deficientes en electrones y la reacción de apertura de los epóxidos con $\text{TMSCN}/\text{TMSN}_3$ no fue posible debido al envenenamiento del catalizador de iterbio por el catalizador $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, probablemente por lixiviado parcial, y también por algún componente volátil de la reacción sin identificar.

2.10.- Epoxidación de ciclohexeno con CHP y apertura con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo

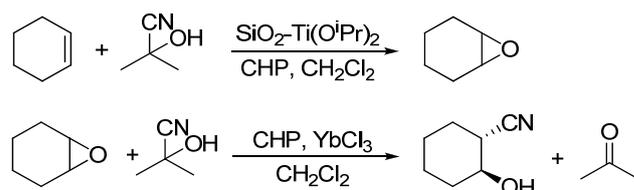


Esquema 61 Tándem de la epoxidación de ciclohexeno con CHP y apertura con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

Para intentar evitar la reacción del nucleófilo usado en la reacción de apertura con hidroperóxidos y alcoholes, se pasó a estudiar la combinación de la epoxidación con la apertura usando 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo como fuente de cianuro. Para los estudios de compatibilidad se eligió el YbCl_3 como catalizador de la reacción de apertura por sus mejores resultados en la combinación de epoxidación y apertura con TMSNu. Además, en el estudio individual de la reacción de apertura con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, el YbCl_3 permitía obtener el producto deseado con un rendimiento mayor (70%) que el catalizador de iterbio inmovilizado en laponita (60%).

2.10.1.- Pruebas de compatibilidad

La compatibilidad entre ambos catalizadores ya fue demostrada en el apartado 2.4.3, por lo que pasó a estudiarse la compatibilidad entre los reactivos utilizados en ambas reacciones (CHP y 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo) (esquema 1.47). Para ello, cada reacción fue llevada a cabo en presencia del otro reactivo en el medio de reacción, encontrándose que tanto la presencia de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo en la reacción de epoxidación, como la presencia del hidroperóxido en la reacción de apertura de los epóxidos, no afectaba al rendimiento de las mismas obteniéndose los mismos valores que en las reacciones individuales (rdto. epoxidación: 88%, rdto. apertura: 70%).



Esquema 1.47. Pruebas de compatibilidad entre los reactivos de la epoxidación con CHP y la apertura con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

2.10.2.- Reacciones combinadas

Para llevar a cabo la combinación de las dos reacciones se añadieron los reactivos y catalizador de la reacción de epoxidación y el YbCl₃ a tiempo cero, y transcurridas 24 horas, se añadió 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo. Aunque las pruebas de compatibilidad hacían pensar que la combinación de estas reacciones era posible, el resultado mostró un rendimiento muy bajo al producto buscado, *trans*-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo (12%).

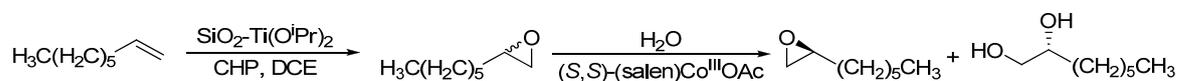
A la vista de estos resultados y teniendo en cuenta el bajo rendimiento obtenido en la reacción individual de la apertura del epóxido con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, se decidió abandonar el estudio de esta combinación de reacciones.

2.11.- Epoxidación de alquenos con hidroperóxidos y resolución cinética hidrolítica

Debido a que la resolución cinética está descrita únicamente para epóxidos terminales, se estudió la posibilidad de combinar en tándem la epoxidación de 1-octeno, con CHP catalizada por $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$, y la epoxidación de 1-penten-3-ona con TBHP catalizada por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ con la resolución cinética hidrolítica, catalizada por $(S,S)\text{-(salen)Co}^{\text{III}}\text{OAc}$.

Igual que en las combinaciones de reacciones anteriores, se llevó a cabo un estudio de compatibilidad entre catalizadores, disolventes y condiciones de reacción. Por tratarse de dos métodos de epoxidación diferentes, las pruebas de compatibilidad se comentarán por separado.

a) Epoxidación de 1-octeno y resolución cinética hidrolítica



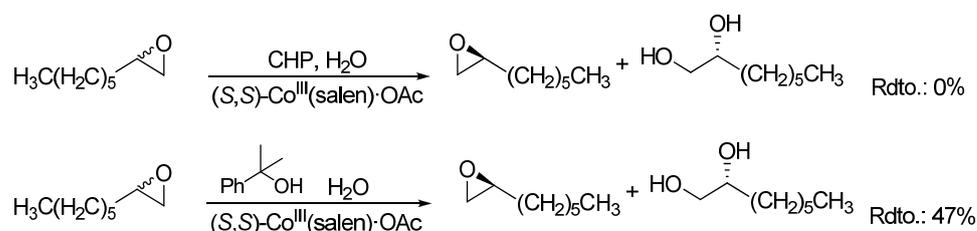
Esquema 1.48. Tándem de epoxidación de 1-octeno y resolución cinética hidrolítica.

2.11.1.- Pruebas de compatibilidad

En primer lugar se realizó un estudio de compatibilidad entre los catalizadores. Como el catalizador de cobalto es soluble en el medio de reacción se decidió añadir el complejo al final de la reacción de epoxidación y evitar así su posible envenenamiento durante la misma. Por lo tanto, se estudió únicamente si el catalizador de titanio afectaba al rendimiento de la reacción de resolución cinética hidrolítica. Para ello, se llevó a cabo la segunda reacción en presencia de $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ obteniéndose un rendimiento del 48% en el epóxido sobre un máximo del 50%. Con este resultado, se puede decir que el catalizador de titanio es compatible con el catalizador homogéneo de cobalto.

Por otra parte, se realizó un estudio para comprobar si los reactivos de la reacción de epoxidación influían de alguna manera en el progreso de la resolución

cinética. Para ello, se estudió la presencia tanto del CHP como del alcohol concomitante de la reacción de epoxidación, el 2-fenil-2-propanol, en el medio de reacción de la resolución hidrolítica (esquema 1.49). Se encontró que el alcohol permitía seguir obteniendo rendimientos altos (47%), mientras que la presencia de CHP impedía la reacción.



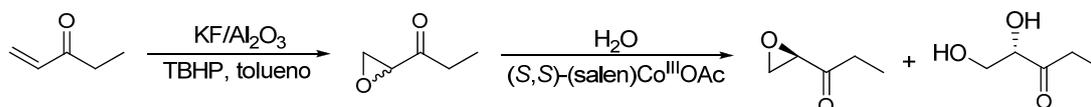
Esquema 1.49. Estudio de la compatibilidad entre el reactivo (CHP) y el producto concomitante (2-fenil-2-propanol) de la reacción de epoxidación y la resolución cinética hidrolítica.

2.11.2.- Reacciones combinadas

Según los resultados obtenidos en las pruebas de compatibilidad, se aumentó el tiempo de reacción de la epoxidación a 72 horas con el fin de que se consumiese todo el hidroperóxido. Además, como ya se comentó, tanto el agua como el catalizador de cobalto fueron añadidos al final de la reacción de epoxidación. Sin embargo, el rendimiento de la reacción de epoxidación no superó el 85% y después de añadir los reactivos de la segunda reacción ésta no tuvo lugar.

Uno de los motivos por los que la resolución cinética no tiene lugar podría ser la presencia de 1,2-dicloroetano, usado como disolvente en la reacción de epoxidación, el cual es inmiscible con el agua. Para evitar tener varias fases en el medio de reacción, se llevó a cabo la reacción de epoxidación sin disolvente, y aunque en estas condiciones se obtuvo un rendimiento similar al obtenido usando 1,2-dicloroetano (rendimiento: 72%), la resolución hidrolítica posterior tampoco tuvo lugar.

b) Epoxidación de 1-penten-3-ona y resolución cinética hidrolítica



Esquema 1.50. Tándem de la epoxidación de 1-penten-3-ona y resolución cinética hidrolítica

2.11.3.- Pruebas de compatibilidad

En las pruebas de compatibilidad entre los catalizadores, se estudió la presencia del catalizador de la reacción de epoxidación, $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, en la reacción de resolución cinética. En este caso, se encontró que la presencia de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, aunque no desactivaba totalmente el catalizador de cobalto, hacía disminuir el rendimiento de epóxido desde un 48% hasta un 29%.

Por otra parte, también se comprobó si los reactivos y subproductos de la reacción de epoxidación influían de alguna manera en el progreso de la resolución cinética. Se encontró, de nuevo, que el *tert*-butanol permitía obtener los mismos rendimientos (49%), mientras que la presencia de TBHP impedía la reacción. Esto parece indicar que la desactivación proviene de algún tipo de proceso de oxidación del complejo. Sin embargo, este hecho no debería ser un problema en este caso ya que la epoxidación transcurre con rendimientos muy elevados (>99%) y, además, el hidroperóxido es el reactivo limitante.

2.11.4.- Reacciones combinadas

Al llevar a cabo la combinación de estas dos reacciones también se añadieron el agua y el catalizador de cobalto al final de la reacción de epoxidación. En la combinación se comprobó que la resolución cinética no tenía lugar, pese a una conversión total de la epoxidación, mostrando que el efecto de la presencia de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ es mayor que en el estudio de compatibilidad.

Para descartar otros factores, al igual que se hizo en el caso anterior, se llevó a cabo la epoxidación sin disolvente, en este caso, sin tolueno, para evitar tener varias fases en el medio de reacción y utilizando una disolución de TBHP en agua (70% en peso). Aunque en estas condiciones se obtuvieron valores de rendimiento similares a los

obtenidos con tolueno en la reacción de epoxidación (rendimiento: 95%), la resolución cinética hidrolítica posterior tampoco tuvo lugar, confirmando el efecto perjudicial del $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$.

3. Conclusiones

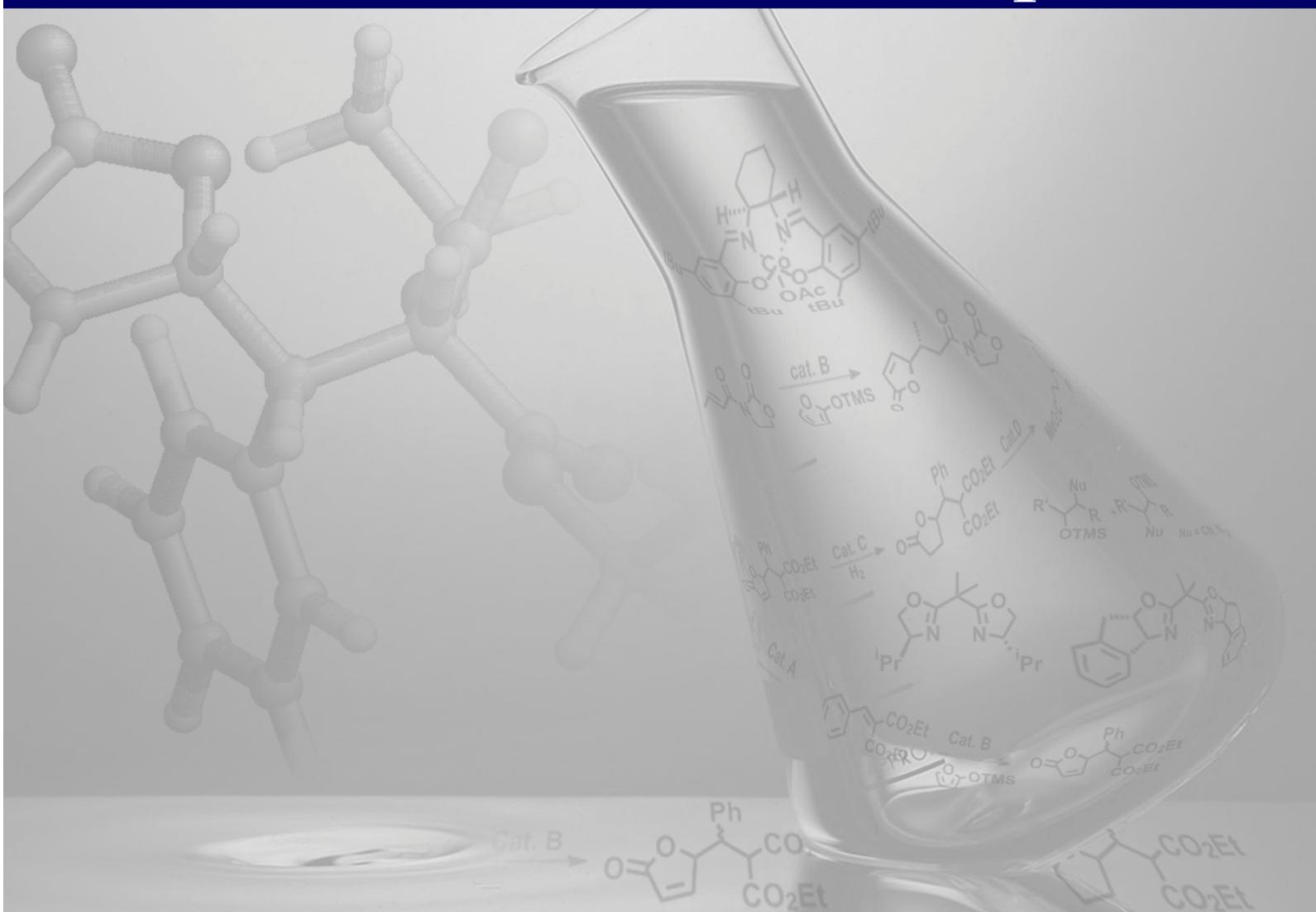
- La combinación de las reacciones de epoxidación de alquenos con CHP y la apertura con TMSNu (CN, N₃) fue posible utilizando los catalizadores SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ y YbCl₃, respectivamente, aunque requiere la adición de un equivalente adicional de TMSNu debido a que los reactivos y productos concomitantes de la primera reacción reaccionan con el reactivo de apertura.
- La recuperación de la mezcla de catalizadores resultó eficaz durante 3 ciclos para alquenos cíclicos, aunque con un ligero descenso en el rendimiento global. Desafortunadamente, no fue tan eficaz para alquenos lineales.
- La combinación de las reacciones epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y apertura con TMSCN no fue posible debido a la incompatibilidad encontrada entre el agente oxidante (PhIO) y los componentes de la reacción de apertura de epóxidos.
- La combinación de la reacción de epoxidación de cetonas α,β -insaturados con TBHP y la reacción de apertura con TMSNu no fue posible debido al envenenamiento de YbCl₃, posiblemente por un lixiviado parcial del catalizador de epoxidación (KF/Al₂O₃) y la presencia de algún subproducto volátil de la primera reacción.
- En la combinación de la reacción de epoxidación de ciclohexeno con CHP y la reacción de apertura del epóxido con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo, aunque las pruebas de compatibilidad apuntaban que la combinación era posible, ésta transcurrió con un rendimiento muy bajo.
- La combinación de la reacción de epoxidación de alquenos con hidroperóxidos y la resolución cinética hidrolítica de los epóxidos terminales no tuvo lugar debido a incompatibilidades encontradas los componentes de ambas reacciones, fundamentalmente entre el oxidante, no consumido totalmente en la primera reacción, y el catalizador de Co.
- Como puede comprobarse, la combinación de reacciones en tándem depende de multitud de factores que controlar las incompatibilidades entre los diferentes componentes de ambas reacciones, difíciles de prever en muchos casos.

Capítulo 2A: Reacción de Mukaiyama-Michael
viníloga e hidrogenación

Capítulo 2B: Condensación de Knoevenagel
y transesterificación

Combinación de más de dos reacciones

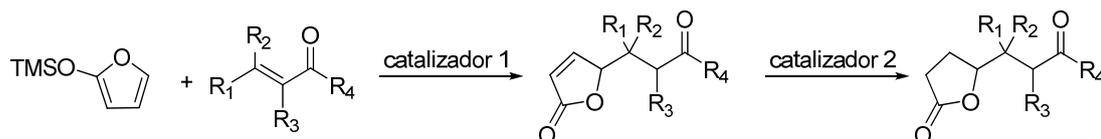
Capítulo 2



Índice Capítulo 2A

1. Antecedentes	117
1.1. Reacción de Mukaiyama-Michael	119
1.2. Reacción de hidrogenación	131
2. Resultados y discusión	141
A) Estudio de las reacciones de forma individualizada	143
2.1. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga	143
2.1.1. Preparación del catalizador	143
2.1.2. Determinación de resultados	145
2.1.3. Resultados y discusión	146
2.1.3.1. Estudio de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo	146
2.1.3.2. Estudio de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con otros sustratos	157
2.1.3.3. Estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo	160
2.1.3.4. Estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con otros sustratos	168
2.2. Reacción de hidrogenación	177
2.2.1. Determinación de resultados	177
2.2.2. Resultados y discusión	178
B) Combinación de dos reacciones	181
2.3. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación	181
2.3.1. Pruebas de compatibilidad	181
2.3.2. Reacciones combinadas	183
3. Conclusiones	193

A lo largo de este capítulo se estudiará la combinación de dos reacciones: la adición de un siliéter de enol derivado de furano a diferentes compuestos carbonílicos α,β -insaturados en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga, y una posterior reacción de hidrogenación del doble enlace formado para obtener dihidrofuran-2(3*H*)-onas (esquema 2.1).



Esquema 2.1. Esquema general de la combinación de reacciones: Mukaiyama-Michael viníloga – hidrogenación.

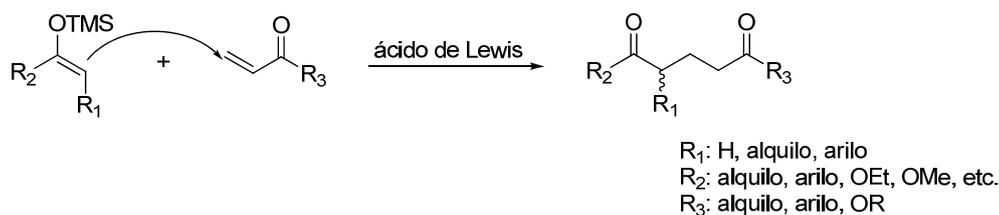
Antes de estudiar dicha combinación, se hará una revisión de los catalizadores y condiciones de reacción utilizados en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga y en la hidrogenación de alquenos y más concretamente en aquellos que están conjugados con un carbonilo como es nuestro caso.

1. Antecedentes

1.1.- Reacción de Mukaiyama-Michael

La reacción de Michael se define como la adición 1,4 o adición conjugada de un enolato u otro tipo de nucleófilo a un alqueno o alquino deficiente en electrones catalizada tanto por bases de Brønsted¹³⁹ como por diferentes compuestos metálicos.¹⁴⁰ La reacción de Michael es una de las reacciones más usadas en la creación de enlaces C-C, cuya versión catalítica enantioselectiva ha sido ampliamente estudiada para la construcción de estereocentros tanto terciarios como cuaternarios.¹⁴¹ La reacción de adición de Michael, entre sus muchas variantes, permite también la formación de enlaces C-X cuando la adición se lleva a cabo utilizando un heteroátomo como nucleófilo.

En la reacción de Michael con compuestos carbonílicos α,β -insaturados y enolatos de cetonas se obtienen compuestos 1,5-dicarbonílicos, los cuales tienden a sufrir frecuentemente alguna transformación debido a las condiciones básicas empleadas, como reacciones de auto-condensación o la reacción de Michael seguida de una reacción aldólica.¹⁴² Cuando la adición conjugada se realiza con un sililéter de enol, como nucleófilo, a un compuesto α,β -insaturado la reacción pasa a denominarse reacción de Mukaiyama-Michael (esquema 2.2). La reacción de Mukaiyama-Michael transcurre en condiciones ácidas muy suaves de manera que se disminuyen las reacciones secundarias dando lugar a la formación de compuestos 1,5-dicarbonílicos con muy buenos rendimientos y una mayor regioselectividad.



Esquema 2.2. Esquema general de la reacción de Mukaiyama-Michael.

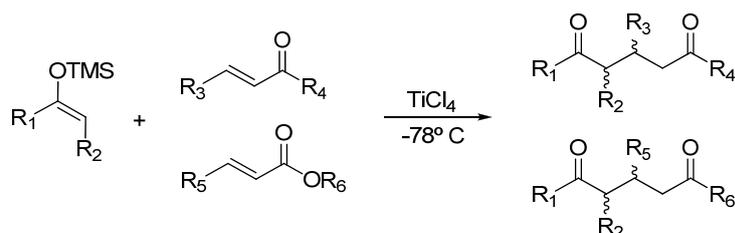
¹³⁹ E. D. Bergmann, K. Ginsburg, R. Pappo, *Org. Reactions*, **1959**, *10*, 179–563.

¹⁴⁰ J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259–1266.

¹⁴¹ J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1688–1690.

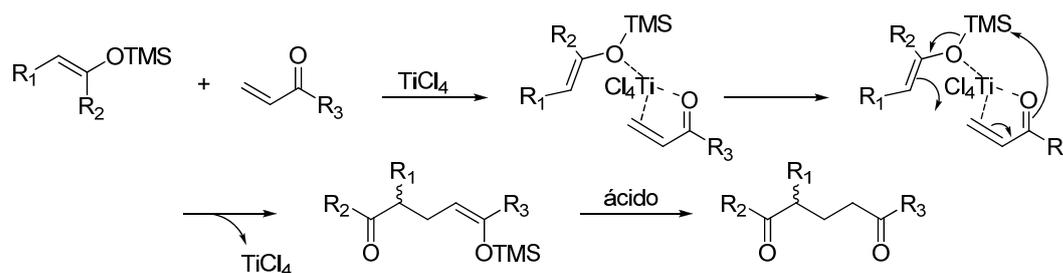
¹⁴² a) G. Büchi, J. H. Hansen, K. Knutson, E. Koller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5517–5524; b) N. J. Leonard, W. J. Musliner, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 639–642; c) G. Kabas, H. C. Rutz, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 1219–1226; d) D. W. Thoebald, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2767–2771; e) J. Grimshaw, D. W. Jennings, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 817–821.

La reacción de Mukaiyama-Michael es probablemente la variante más importante de la reacción de Michael. Esta reacción fue descrita por primera vez en 1974 por Mukaiyama y colaboradores, donde varios sililéteres de enol reaccionaban con cetonas o ésteres α,β -insaturados en presencia de TiCl_4 bajo condiciones suaves (-78°C) para dar los correspondientes compuestos 1,5-dicarbonílicos con rendimientos de moderados a altos, según el sustrato utilizado (esquema 2.3).¹⁴³



Esquema 2.3. Reacción de Mukaiyama-Michael entre sililéteres de enol y compuestos α,β -insaturados utilizando TiCl_4 como catalizador.

Aunque el mecanismo de esta reacción no está claro, puede hacerse una aproximación en la cual, en primer lugar, se lleva a cabo la coordinación del compuesto carbonílico α,β -insaturado al ácido de Lewis el cual facilita la reacción de adición y, posteriormente, tiene lugar la eliminación del grupo trimetilsililo mediante la adición de un ácido en el tratamiento de la reacción una vez acabada (esquema 2.4).

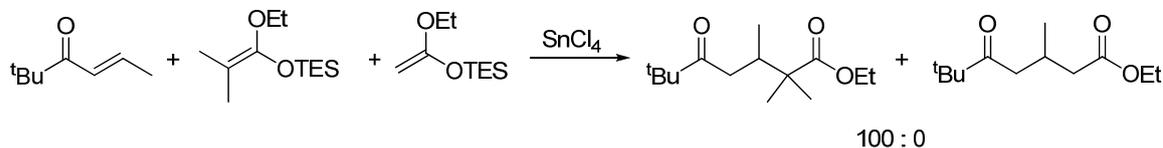


Esquema 2.4. Mecanismo propuesto para la reacción de Mukaiyama-Michael en presencia de TiCl_4 como ácido de Lewis.

Además de sililéteres de enol, los acetales de sililcetonas también son nucleófilos apropiados para esta reacción. El mecanismo de la reacción de Mukaiyama-Michael empleando acetales de sililcetonas estudiado mediante reacciones competitivas empleando

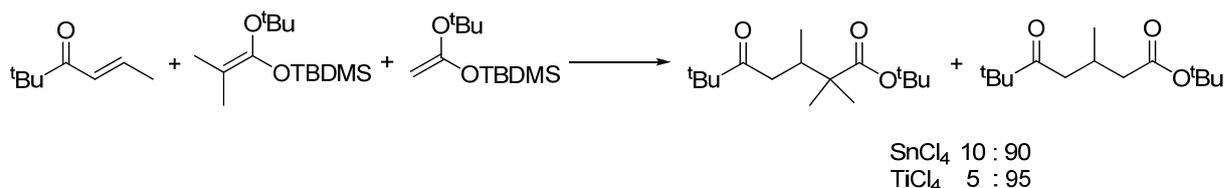
¹⁴³ K. Narasaka, K Soai, T Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1974**, 1223–1224.

varios tipos de acetales de sililcetenas.¹⁴⁴ De este modo, se observó que los acetales que llevan mayor número de sustituyentes en posición β son más reactivos que los acetales menos sustituidos (esquema 2.5).



Esquema 2.5. Reacción competitiva entre un compuesto α,β -insaturado y dos acetales de sililcetenas con diferente sustitución (TES: trietilsililo).

Sin embargo, cuando los acetales de sililcetenas contienen grupos sililoxi y/o grupos alcoxi impedidos, son los compuestos menos sustituidos los que reaccionan preferentemente (esquema 2.6).



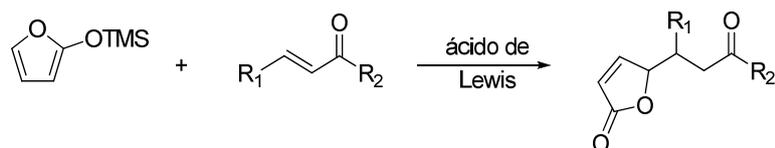
Esquema 2.6. Reacción competitiva entre un compuesto α,β -insaturado y acetales de sililcetenas impedidos (TBDMS: *tert*-butildimetilsililo).

Los ácidos de Lewis juegan un papel muy importante en estas reacciones. Ácidos de Lewis como $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OTf})_2$, SnCl_4 o $\text{Et}_3\text{SiClO}_4$ se utilizan para obtener aductos de Michael más impedidos, mientras que el TiCl_4 resulta altamente selectivo cuando los productos presentan un menor impedimento estérico.

También atractiva y mucho menos explotada es la versión vinílica de la reacción de Mukaiyama-Michael,¹⁴⁵ donde un sililéteres de enol conjugado reacciona con un aceptor de Michael dando lugar a compuestos 1,7-dicarbonílicos α,β -insaturados. En este sentido, el 2-(trimetilsililoxi)furano es un nucleófilo cíclico d_4 ampliamente estudiado como reactivo de la reacción de Mukaiyama-Michael vinílica y que conduce a la obtención de 2-furanonas (esquema 2.7).

¹⁴⁴ a) T. Sato, Y. Wakahara, J. Otera, H. Nozaki, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4028–4030; b) J. Otera, Y. Fujita, N. Sakuta, M. Fujita, S. Fukusumi, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2952–2962; c) Y. Fujita, S. Fukuzumi, J. Otera, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2117–2120.

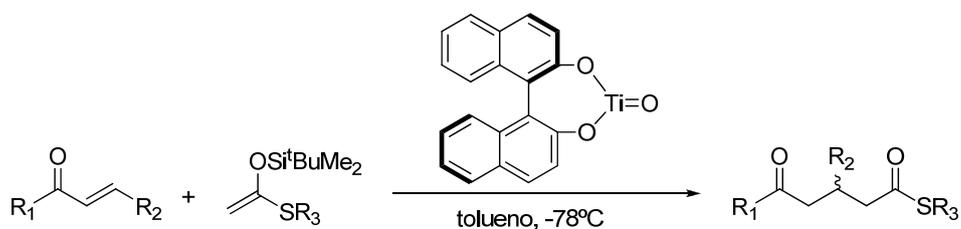
¹⁴⁵ G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3076–3154.



Esquema 2.7. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con 2-(trimetilsililoxi)furano como nucleófilo.

Durante el período 2006-2010,¹⁴⁶ muchos autores se han centrado en el estudio de reacciones vinilogas con derivados de 2-(trimetilsililoxi)furano con una amplia variedad de aceptores de Michael como cetonas α,β -insaturadas, nitroalquenos o nitrilos α,β -insaturados. Estas reacciones tienen lugar tanto con ácidos de Lewis^{146a,c} como con ácidos de Brønsted,^{146d,e} y cuando están involucrados aceptores de Michael proquirales, pueden alcanzarse valores de diastereo- y enantioselectividad de moderados a altos.

En este sentido, el primer catalizador enantioselectivo utilizado en la reacción de Mukaiyama-Michael fue descrito, en 1994, por Mukaiyama y colaboradores.¹⁴⁷ El (BINOL)-Ti-oxo utilizado en cantidades catalíticas permitió obtener altos rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a altos en los correspondientes aductos de Michael (compuestos 1,5-dicarbonílicos) obtenidos en la reacción de silil enol éteres de tioésteres con cetonas α,β -insaturadas, superando en algunos casos el 90% de exceso enantiomérico (esquema 2.8).



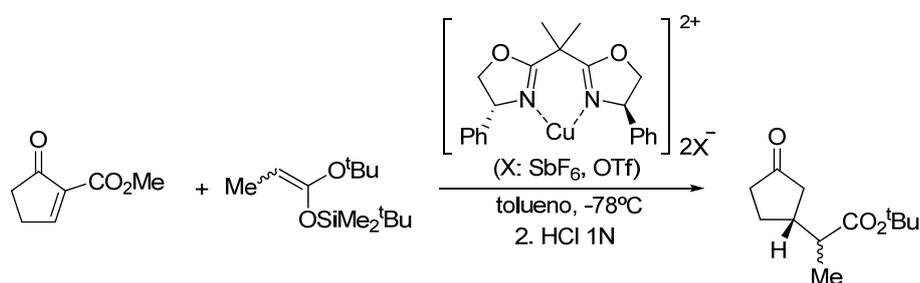
Esquema 2.8. Reacción de Mukaiyama-Michael utilizando (BINOL)-Ti-oxo como catalizador quiral.

Por otro lado, las bis(oxazolinas) (Box) con simetría C_2 han recibido mucha atención en los últimos años como ligandos en la química de coordinación y catálisis

¹⁴⁶ a) G. B. Rosso, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 185–188; b) A. Takahashi, H. Yanai, T. Taguchi, *Chem. Commun.*, **2008**, 2385–2387; c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Narasimhulu, N. S. Reddy, P. J. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3760–3762; d) A. Scettri, V. De Sio, R. Villano, M. R. Acocella, *Synlett*, **2009**, 2629–2632; e) A. Takahashi, H. Yanai, M. Zhang, T. Sonoda, M. Mishima, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1259–1265.

¹⁴⁷ S. Kobayashi, S. Suda, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1994**, 97–100.

asimétrica,¹⁴⁸ demostrando su eficacia en reacciones catalizadas por ácidos de Lewis como Diels-Alder,¹⁴⁹ hetero Diels-Alder,¹⁵⁰ cicloadiciones 1,3-dipolares de nitronas¹⁵¹ o reacciones de Michael con alquiliden malonatos.¹⁵² El primer ejemplo descrito de la reacción de Mukaiyama-Michael utilizando este tipo de ligandos fue descrita por Bernardi y colaboradores.¹⁵³ En este caso, se estudió la reacción entre 2-metoxicarbonilciclopent-2-enona y 1-*terc*-butoxi-1-butildimetilsililoxipropeno usando la combinación del ligando Box(Ph) y Cu(OTf)₂ o Cu(SbF₆)₂ como catalizadores (esquema 2.9), para dar una mezcla de aductos *sin* y *anti* en una relación de 9:1 y 60:1 y excesos enantioméricos de 66 y 60%, respectivamente.



Esquema 2.9. Primera reacción de Mukaiyama-Michael enantioselectiva catalizada por un complejo Box-Cu.

Debido a que estos experimentos iniciales no permitían obtener valores muy elevados de rendimiento y enantioselectividad, y que los intentos por mejorar el proceso catalítico y obtener valores más elevados de rendimiento no tuvieron éxito, probablemente debido a la gran estabilidad del complejo Cu(II)-malonil enolato, se probó la adición de diferentes compuestos como aditivos para intentar mejorar los valores obtenidos. Se probó el triflato de trimetilsililo (TMSOTf) como aditivo, el cual había resultado efectivo en la

¹⁴⁸ a) M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 193-195, 769–835; b) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, 32, 605–613; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 325–335; d) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 4151–4201; e) F. Riobe, N. Avarvari, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, 254, 1523–1533; e) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, PR284–437.

¹⁴⁹ a) G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3027–3040; b) G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba Invernizzi, P. Righetti, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7671–7688; c) P. Carbone, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, P. Righetti, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6099–6110; d) S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15721–15730.

¹⁵⁰ D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1635–1649.

¹⁵¹ a) G. Desimoni, G. Faita, A. Mortoni, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2001–2004; b) S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, A. Mortoni, P. Righetti, M. Zema, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 7007–7010.

¹⁵² D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1994–1995.

¹⁵³ A. Bernardi, G. Colombo, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 8921–8924.

reacción aldólica de Mukaiyama aumentando la velocidad de reacción,¹⁵⁴ pero se encontró que disminuía la enantioselectividad de la reacción de Mukaiyama-Michael. Por otro lado, la reacción en presencia de un equivalente de alcohol, como 2-propanol o *tert*-butanol, aunque mejoró los valores obtenidos de rendimiento, ya que aceleraba la hidrólisis del enolato, supuso una disminución en la enantioselectividad del proceso. Este resultado sugiere que la coordinación de agua o alcohol no afecta a la actividad catalítica del complejo metal-ligando pero sí produce algún cambio en la esfera de coordinación del ión metálico. A la vista de estos resultados, se usó 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) como aditivo, el cual es más ácido pero menos coordinante. Cuando se añadió HFIP a la reacción de Mukaiyama-Michael,¹⁵⁵ aunque la actividad del catalizador aumentó, se observó una disminución en la quimioselectividad de la reacción debida a la hidrólisis del acetal de silil cetona. Sin embargo, esta reacción competitiva pudo minimizarse mediante la adición lenta del nucleófilo y el uso de disolventes de baja polaridad.

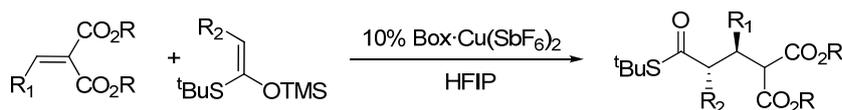
Posteriormente, Evans y colaboradores llevaron a cabo un estudio más detallado de la reacción de Mukaiyama-Michael utilizando como sustratos de la reacción alquiliden malonatos y tioderivados de sililcetenas (esquema 2.10).^{152,156} Utilizaron catalizadores de Cu(SbF₆)₂ con ligandos Box(^tBu) y Box(Ph). Curiosamente, a pesar de que los ligandos tenían la misma configuración (*S*), se obtenían los productos finales con configuración opuesta (tabla 2.1, entradas 1 y 2). Aunque el rendimiento obtenido en ambos casos fue bastante alto, los valores más altos de enantioselectividad se obtenían cuando el catalizador utilizado era el derivado del ligando con restos *tert*-butilo (tabla 2.1, entrada 2). Ariliden o heteroarilidenmalonatos permitieron obtener excelentes valores de exceso enantiomérico (tabla 2.1, entradas 2, 4 y 5), así como los alquilidenmalonatos impedidos (tabla 2.1, entradas 6 y 7). En el caso de compuestos con R₂ diferente de H, la diastereoselectividad dependía de la geometría del sililéter de enol (tabla 2.1, entradas 9 y 10).

¹⁵⁴ D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7893–7894.

¹⁵⁵ H. Kitajima, T. Katsuki, *Synlett*, **1997**, 568–570.

¹⁵² D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1994–1995. repe

¹⁵⁶ D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. Downey, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9134–9142.



Esquema 2.10. Reacción de Mukaiyama-Michael entre alquiliden malonatos y un tioderivado de sililcetena catalizada por un complejo Box-Cu(II).

Tabla 2.1. Resultados de la reacción de Mukaiyama-Michael entre alquiliden malonatos y tioderivados de sililcetena.

Entrada	R ₁	R	R ₂ (Conf.)	Box	Rdto (%)	anti/sin	anti ee (%) (conf.)	sin ee (%)
1	Ph	Me	H	(S)-Ph	99		52 (S)	
2	Ph	Me	H	(S)- ^t Bu	>98		93(R)	
3	Ph	ⁱ Pr	H	(S)- ^t Bu	80		58(R)	
4	2-furil	Me	H	(S)- ^t Bu	88		94	
5	<i>o</i> -MeOPh	Me	H	(S)- ^t Bu	92		99(R)	
6	Ciclohexil	Me	H	(S)- ^t Bu	95		95(S)	
7	ⁱ Pr	Me	H	(S)- ^t Bu	93		93(S)	
8	<i>n</i> Pr	Me	H	(S)- ^t Bu	87		27	
9	Ph	Me	Me (<i>E</i>)	(S)- ^t Bu		55:45	<5	<5
10	Ph	Me	Me (<i>Z</i>)	(S)- ^t Bu		92:8	80	70

En base a las estructuras cristalográficas obtenidas de (S)-Box(Ph)·Cu(SbF₆)₂·PhCH=C(CO₂Me)₂ y (S)-Box(^tBu)·Cu(SbF₆)₂·PhCH=C(CO₂Me)₂, representadas en la figura 2.1, los autores pudieron explicar la configuración opuesta obtenida en esta reacción con diferentes complejos con la misma estereoquímica. El ataque del nucleófilo al bencilidenmalonato de dimetilo coordinado tiene lugar por la cara Re en el caso de la (S)-Box(Ph), mientras que para el catalizador derivado del ligando (S)-Box(^tBu), el ataque ocurre por la cara Si, ya que la coordinación del catalizador con el sustrato es diferente en ambos casos.¹⁵⁶

¹⁵⁶ D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. Downey, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9134–9142. repetida

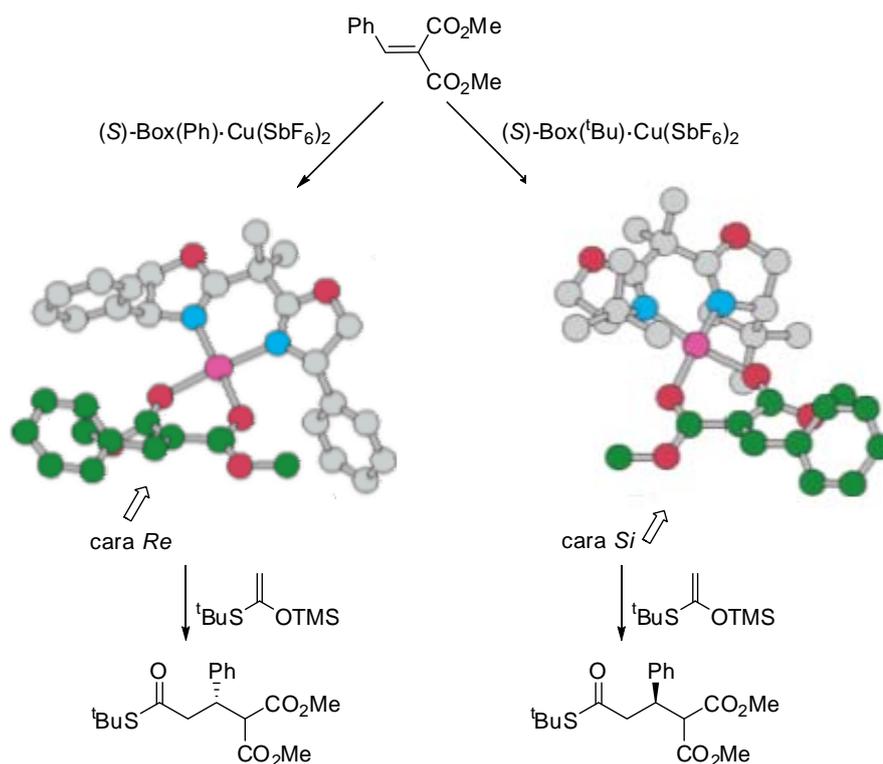
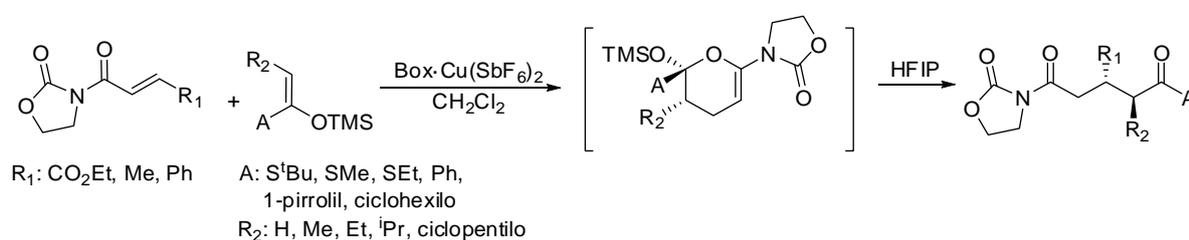


Figura 2.1. Influencia del ligando utilizado en la configuración del producto obtenido en la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidnmalonato de dimetilo.

Las 3-alquenoil-1,3-oxazolidin-2-onas también son sustratos excelentes para la reacción de Mukaiyama-Michael ya que dan muy fácilmente la adición conjugada de siliéteres de enol (esquema 2.11). Monitorizando la reacción mediante espectroscopia de IR pudo observarse que la reacción transcurre a través de un intermedio dihidropirano, que pudo ser aislado en algún caso, y que posteriormente utilizando pequeñas cantidades de aditivos próticos, como HFIP, daba lugar al producto *anti* mayoritariamente.¹⁵⁷

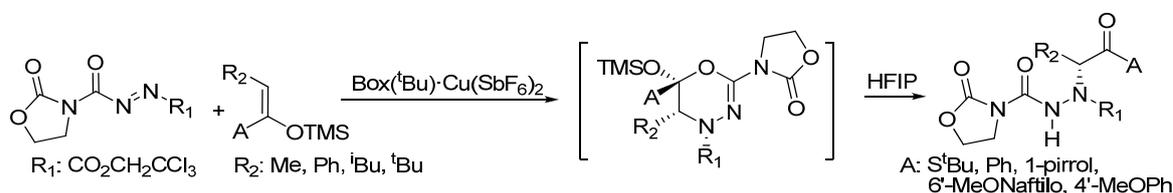


Esquema 2.11. Reacción de 3-alquenoil-1,3-oxazolidin-2-onas con siliéter de enol a través de un intermedio dihidropirano.

¹⁵⁷ a) D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 865–868; b) D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnson, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4480–4491.

La formación del intermedio dihidropirano puede ser considerado como un ejemplo de hetero Diels-Alder donde la 3-alquenoil-1,3-oxazolidin-2-ona actúa como heterodieno y el sililéter de enol como dienófilo rico en electrones. El mejor catalizador para esta reacción resultó ser el catalizador [(*S*)-Box(^tBu)-Cu(OTf)₂]. Con sililéteres de enol sustituidos en 2 de estereoquímica *Z* el producto mayoritario obtenido tiene estereoquímica *sin* y la diastereoselectividad aumenta con el incremento del tamaño de A; por el contrario, si la configuración es *E*, entonces, el producto obtenido es mayoritariamente *anti*, pero en este caso la diastereoselectividad disminuye con el aumento del tamaño de A. La variación de los sustituyentes en posición β del sililéter de enol no varía la enantioselectividad, que siempre es mayor al 90%. El intermedio dihidropirano puede aislarse (aunque solo con un 6% de rendimiento) utilizando como sustratos de partida 3-butenoil-2-oxazolidinona y el sililéter de enol de configuración *Z* con sustituyentes A=pirrol y R₂=metilo. Dicho intermedio se obtiene con configuración (4*S*,5*S*,6*S*), lo cual es consistente con la configuración obtenida en el producto final utilizando las mismas condiciones.

En la reacción de Mukaiyama-Michael con sililéteres de enol y un análogo diazo como aceptor de Michael (esquema 2.12),¹⁵⁸ un estudio de diferentes complejos Box-Cu(II) reveló que el complejo [(*S*)-Box(^tBu)-Cu(OTf)₂] es el catalizador que permite obtener aductos (*R*)-hidrazino con mejores rendimientos y enantioselectividades (hasta un 96% de rdt. y un 99% de ee). Además, el uso de 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) o HFIP como aditivo era crítico para poder obtener un elevado rendimiento. Se demostró que los sililéteres de enol permiten obtener productos (*R*)-hidrazino independientemente de los sustituyentes, pero tioderivados de sililcetena (A=S^tBu) *E* o *Z* dan lugar a enantiómeros opuestos debido al impedimento estérico.



Esquema 2.12. Reacción de Mukaiyama-Michael entre sililéteres de enol y un diazoaceptor.

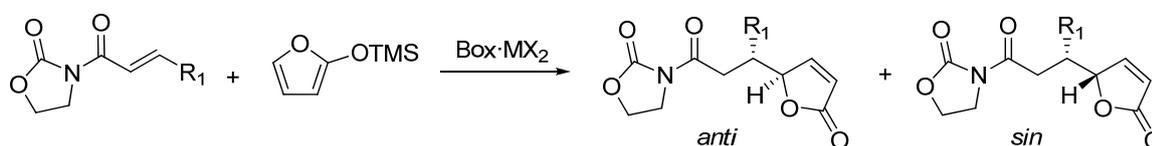
Como ya se ha comentado, las reacciones de Mukaiyama-Michael vinílogas utilizando 2-(trialquilsililoxi)furanos como nucleófilos dan lugar a 2-furanonas. Esta

¹⁵⁸ D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 595–598.

reacción tiene una gran importancia sintética, ya que estas unidades están presentes en muchos productos naturales¹⁵⁹ y también en precursores de la síntesis de γ -lactonas sustituidas quirales.¹⁶⁰

En esta última reacción también se obtienen muy buenos resultados con complejos de bis(oxazolinas) con otros metales.^{170,176,161} En ese caso, los resultados obtenidos son muy interesantes puesto que el catalizador formado por el ligando (*R*)-Box(Ph) con Mg(II), Ni(II) o Zn(II) y el catalizador (*S*)-Box(^tBu)·Cu(II), presentan la misma inducción quiral en esta reacción, pese a llevar ligandos con configuración opuesta.

La reacción enantioselectiva entre 2-(trialquilsililoxi)furanos y derivados de 3-alquenoil-1,3-oxazolidin-2-onas ha sido ampliamente estudiada (esquema 2.13), encontrándose que las mejores enantioselectividades se obtienen con catalizadores de 3,3'-bis(dietilaminometil)-1,1'-bi-2-naftol y triflato de escandio,^{155,162} o Box(^tBu) y triflato de cobre.¹⁶³ El primer catalizador permite obtener una selectividad *anti/sin* de 50:1, pero solo valores modestos de enantioselectividad (68% ee en los casos de buen rendimiento), mientras que el segundo proporciona un excelente control de la enantioselectividad (en torno al 95% en todos los casos), pero solo una diastereoselectividad *anti/sin* moderada (8,5:1).



Esquema 2.13. Reacción de Mukaiyama-Michael entre 2-(trimetilsililoxi)furano y derivados de 3-alquenoil-2-oxazolidinonas.

¹⁵⁹ a) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 353–388; b) C. W. Jefford, D. Jaggi, A. W. Sledeski, J. Boukouvalas, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Atta-er-Rahman, Ed.; Elsevier; Amsterdam, **1989**; p. 157.

¹⁶⁰ a) S. Hanessian, J. P. Murray, P. S. Sahoo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5627–5630; b) S. Hanessian, J. P. Murray, *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 2231–2234; c) S. Hanessian, P. S. Sahoo, M. Botta, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1147–1150; d) H. Mattes, K. Hamada, C. Benezra, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1948–1951; e) A. Pelter, H. I. R. Al-Bayati, T. M. Ayoub, W. Lewis, P. Pardasani, R. Hansel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 717–742; f) B. de Lange, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6799–6818; g) S. Hanessian, G. N. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5276–5290; h) J. C. de Jong, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 1247–1262; i) A. Pelter, S. R. Ward, M. D. Jones, P. Maddocks, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2621–2629.

¹⁶¹ G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 10203–10212.

¹⁵⁵ H. Kitajima, T. Katsuki, *Synlett*, **1997**, 568–570. repetida

¹⁶² H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17015–17028.

¹⁶³ H. Nishikori, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1165–1170.

Por otro lado, la reacción de Mukaiyama-Michael entre el sustrato (*E*)-3-butenoil-1,3-oxazolidin-2-ona (R=Me) y 2-(trimetilsililoxi)furano puede ser catalizada eficazmente por diferentes complejos quirales preparados a partir de percloratos o triflatos de lantánidos (La(III), Ce(IV) y Eu(III)) y (*R,R*)-pyBox-di(Ph) como ligando tridentado (figura 2.2). La reacción resulta completamente estereoselectiva y se obtiene únicamente el producto *anti* con configuración (*R,R*) (esquema 2.14).¹⁶¹ Los idénticos resultados obtenidos con lantano y cerio, pese a su diferente tamaño y carácter ácido de Lewis, parecen sugerir que el factor más importante para inducir la estereoselectividad es la capacidad para organizar al menos cinco grupos coordinantes, tres nitrógenos del ligando y dos átomos de oxígeno del sustrato, la cual está controlada por la configuración electrónica, idéntica en ambos. La presencia de un fenilo en posición 5 de la oxazolona en pyBox-di(Ph) es determinante para la estereoselectividad (>98% ee) como se comprueba al compararla con el resultado que se obtiene con un catalizador con el ligando pyBox(Ph) (<65% ee) (figura 2.2).

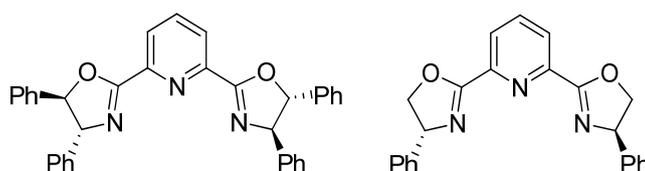
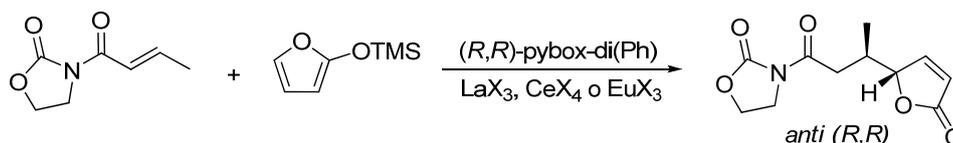


Figura 2.2. Estructuras de pyBox-di(Ph) y pyBox(Ph).



Esquema 2.14. Reacción de Mukaiyama-Michael entre 2-(trimetilsililoxi)furano y (*E*)-3-butenoil-1,3-oxazolidin-2-ona.

En esta reacción se ha utilizado un ligando binaftildiimina quiral (figura 2.3) que complejoado con una sal de Ni(II) ha resultado ser extremadamente eficaz (Rdto.: cuantitativo, *anti/sin* > 99:1, ee > 93%).¹⁶⁴

¹⁶¹ G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 10203–10212. repe

¹⁶⁴ H. Suga, T. Kitamura, A. Kakehi, T. Baba, *Chem. Commun.*, **2004**, 1414–1415.

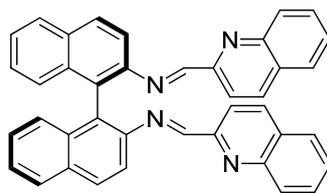


Figura 2.3. Ligando binaftildiimina utilizado en la reacción de Mukaiyama-Michael entre derivados de 2-(trimetilsililoxi)furano y 3-alkenoil-1,3-oxazolidin-2-onas.

En la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga entre cetonas α,β -insaturadas y 2-(trimetilsililoxi)furano se ha utilizado como catalizador el complejo formado por (*R*)-Box(Ph) y triflato de cinc,¹⁶⁵ obteniendo muy buenos rendimientos y muy buen estereocontrol de la reacción (Rdto.: 99% y 88% ee).

Se han descrito también varios ejemplos de organocatalizadores aplicables a la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga.¹⁶⁶ En este sentido, se han utilizado imidazolidinonas quirales (figura 2.4) en la adición de derivados de 2-(trimetilsililoxi)furano a aldehídos α,β -insaturados, con el fin de obtener 2-furanonas altamente funcionalizadas y enantioméricamente enriquecidas.

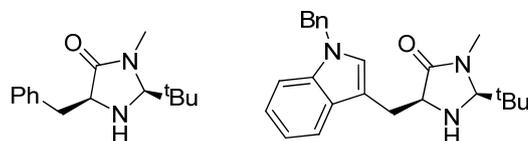


Figura 2.4. Imidazolidinonas quirales utilizadas en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga entre 2-(trimetilsililoxi)furano y aldehídos α,β -insaturados.

Como ya se acaba de mostrar en este apartado, la reacción de Mukaiyama-Michael ha sido ampliamente estudiada utilizando catalizadores homogéneos, tanto aquirales o como quirales, pero no existía hasta la fecha ningún ejemplo descrito en la bibliografía de aplicación de catalizadores heterogéneos en esta reacción.

¹⁶⁵ H. Yang, S. Kim, *Synlett*, **2008**, 555–560.

¹⁶⁶ a) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 1192–1194; b) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15051–15053.

1.2.- Reacción de hidrogenación

El término *hidrogenación* se refiere a la reacción química en la que uno o más átomos de hidrógeno son incorporados en los productos de la reacción mediante la acción de un catalizador, el cual puede estar en la misma fase (catalizador homogéneo) o en distinta fase (catalizador heterogéneo) que los componentes de la reacción. La hidrogenación catalítica es, sin duda, el método más usado para la reducción de sustancias químicas, lo que la convierte en la reacción más aplicada en síntesis orgánica tanto a escala industrial como de laboratorio.¹⁶⁷

Debido a que el H₂ es una molécula muy poco reactiva en condiciones normales, en las hidrogenaciones catalíticas, tanto homogéneas como heterogéneas, tiene lugar un paso de activación de hidrógeno. En esta activación se produce una transformación del hidrógeno molecular a H⁻ (hidruro), a H[·] (radical hidrógeno) o H⁺ (protón). En este sentido, existe una amplia variedad de complejos solubles de metales de transición que actúan como catalizadores de la reacción de hidrogenación, y por lo tanto, en la activación del hidrógeno, en condiciones muy suaves. Muestra de ello son los numerosos libros¹⁶⁸ y artículos¹⁶⁹ publicados en este sentido, donde la mayoría de los ejemplos descritos desde 1965 en hidrogenación homogénea involucran complejos de metales del grupo del platino con ligandos fosfina. Sin embargo, otros catalizadores homogéneos han sido ampliamente utilizados en la hidrogenación de sustancias orgánicas. En la tabla 2.2 se muestran los ejemplos más representativos de catalizadores utilizados en la hidrogenación de sustancias orgánicas bajo condiciones muy suaves.

¹⁶⁷ a) P. Rayder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1979**; b) P. J. Brothers, *Prog. Inorg. Chem.*, **1981**, *28*, 1–61; c) J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta*, **1981**, *50*, 11–19; d) P. A. Chaloner, *Handbook of Coordination Catalysis in Organic Chemistry*, Butterworths, **1986**; e) L.A. Oro, D. Carmona, J. M. Fraile en *Metal-catalysis in Industrial Organic Processes*; G. P. Chiusoli, P. M. Maitlis, Eds.; The Royal Society of Chemistry, **2008**, Cap. 3.

¹⁶⁸ Ver por ejemplo: a) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5th Edition, Wiley, New Jersey, **2009**; b) M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary*, John Wiley and Sons, New York, **1978**; c) P. A. Chaloner, M. A. Esteruelas, F. Joó, L. A. Oro, *Homogeneous Hydrogenation*, Luwer Academic, Dordrecht, **1994**; d) R. L. Augustine, *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemistry*, Marcel Dekker Inc, New York, **1996**, Cap. 15; e) S. Nishimura, *Handbook of heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **2001**; f) B. R. James, en *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. A. Abel, Eds.; Pergamon Oxford, **1982**, cap. 51; g) A. Spencer, en *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 6, G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty, Eds.; Pergamon Oxford, **1987**, cap. 61.2.

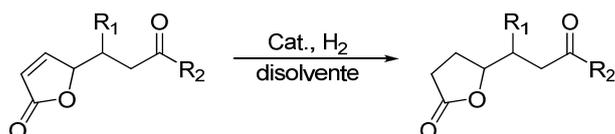
¹⁶⁹ a) B. R. James, *Inorg. Chim. Acta. Rev.*, **1970**, 73–95; b) R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 331–338; c) L. Marko, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *432*, 1–3; d) R. E. Harmon, S. K. Gupta, D. J. Brown, *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 21–52.

Tabla 2.2. Ejemplos más representativos de catalizadores homogéneos en la reacción de hidrogenación de compuestos orgánicos.

Ru	Co	Rh	Os	Ni
RuHCl(PPh ₃) ₃	[CoH(CN) ₅] ³⁻	RhCl(PPh ₃) ₃	OsHCl(CO)(P ^t Pr ₃) ₂	[Ni ₂ (CN) ₆] ⁴⁻
RuHCl(CO)(PPh ₃) ₃	Co ₂ (CO) ₈	RhH(CO)(PPh ₃) ₃	OsH ₂ Cl ₂ (CO)(P ^t Pr ₃) ₂	NiI ₂ (PPh ₃) ₂
RuH ₂ (PPh ₃) ₄	Co(η ³ -C ₃ H ₅)(P(OMe) ₃) ₃	[Rh(NBD)(PPh ₃) ₂] ⁺	Os ₃ H ₂ (CO) ₁₀	Ni(CO) ₄
RuH ₂ (η ² -H ₂)(PPh ₃) ₃	CoH(CO) ₂ (P ⁿ Bu ₃) ₂	[RhH(P(O ⁱ Pr) ₃) ₂] ₂	Os ₄ H ₄ (CO) ₁₂	
(μ-H) ₂ Ru ₃ (μ ₃ -O)(DPPM) ₂		[(η ⁵ -C ₅ Me ₅)RhCl ₂] ₂		
Ru ₄ H ₄ (CO) ₁₂				
Pd	Ir	Fe	Otros	
PdCl ₂ /diamina/NaBH ₄	IrH ₃ (PR ₃) ₃	Fe(CO) ₅	[H(CO)(PPh ₃) ₂ Ru(μ-bim)Ir(COD)]	
PdCl ₂ /DMF	IrH ₅ (PR ₃) ₂	FeH(η ² -H ₂)(PPh ₃)	[(η ⁵ -C ₅ Me ₅) ₂ MH] ₂ (M:La, Nd)	
PdCl ₂ (py) ₂	[Ir(COD)(PR ₃) ₂] ⁺	Fe(CO) ₃ (dieno)	[Cr(η ⁵ -C ₅ H ₅)(CO) ₃] ₂	
	[Ir(COD)(py)(PCy ₃)] ⁺		Cr(CO) ₆	
	[(η ⁵ -C ₅ Me ₅)IrCl ₂] ₂		PtH(SnCl ₃)(PPh ₃) ₂	

DPPM: bis(difenilfosfino)metano, NBD: norbornadieno (biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno), COD: 1,5-ciclooctadieno DMF: N,N-dimetilformamida, BIM: 2,2'-biimidazolato.

Existe una gran variedad de grupos funcionales susceptibles de ser hidrogenados, pero nos centraremos en la descripción de la reacción de hidrogenación de alquenos por tratarse de la reacción que se va a estudiar en la combinación de reacciones, y dentro de ésta, en la hidrogenación de dobles enlaces conjugados con un grupo carbonilo, como es nuestro caso (esquema 2.15).

**Esquema 2.15.** Hidrogenación de furanonas obtenidas en la reacción de Mukaiyama-Michael.

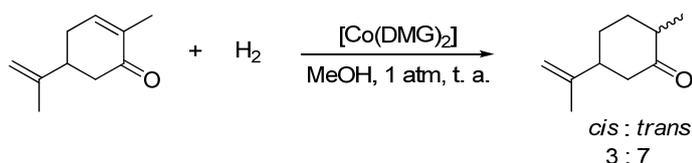
El doble enlace carbono-carbono es, en general, el grupo funcional que más rápido se hidrogena, salvo que esté altamente sustituido y/o impedido estéricamente. Aunque la reacción de hidrogenación de etileno fue desarrollada por Sabatier y Senderens en 1897 utilizando óxido de níquel a altas temperaturas en fase gas,¹⁷⁰ gran variedad de alquenos han sido hidrogenados posteriormente en fase líquida, utilizando condiciones de reacción suaves y catalizadores de paladio, platino y níquel.

¹⁷⁰ P. Sabatier, J.-B. Senderens, *Compt. Rend.*, **1897**, *124*, 1358–1361.

El número de catalizadores capaces de llevar a cabo la reducción de un alqueno simple y sin funcionalizar es muy amplia. Los más interesantes desde el punto de vista sintético serán aquellos catalizadores que permitan obtener el producto en un tiempo corto mediante condiciones suaves, con buena quimioselectividad y con los que no se produzcan reacciones secundarias. En este sentido, el catalizador de Wilkinson ($[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$), es el catalizador más utilizado para la hidrogenación de alquenos, probablemente porque su síntesis es sencilla, estando ahora disponible comercialmente.¹⁷¹

La principal desventaja del catalizador de Wilkinson es que, generalmente, no es capaz de reducir alquenos tri- o tetrasustituídos. Este problema se puede resolver mediante el uso de complejos de iridio como $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{py})(\text{PCy}_3)]^+$, preparado por Crabtree.¹⁷²

En general, los alquenos conjugados se reducen más rápidamente que los dobles enlaces aislados. En el caso de dobles enlaces conjugados con un grupo carbonilo, las cetonas α,β -insaturadas se hidrogenan con mayor selectividad para dar lugar a la correspondiente cetona saturada, que los aldehídos α,β -insaturados debido a la mayor tendencia de los aldehídos saturados a la sobrehidrogenación para dar el correspondiente alcohol. Como ejemplos de catalizadores homogéneos en la hidrogenación de cetonas α,β -insaturadas, se pueden mencionar: $[\text{Rh}(\text{dieno})\text{L}_2]^+$, $[\text{CoH}(\text{CN})_5]^{3-}$, $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$, $[\text{PtCl}_2(\text{PPh}_3)_2]/\text{SnCl}_2$ o $[(\text{CuH}(\text{PPh}_3))_6]$ (esquema 2.16).¹⁷³



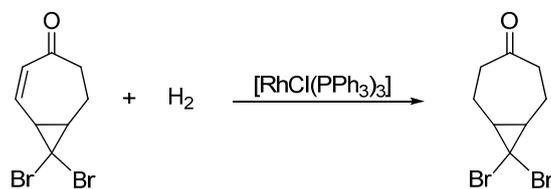
Esquema 2.16. Hidrogenación selectiva del doble enlace conjugado con un catalizador homogéneo de cobalto. DMG: dimetilgloxima.

¹⁷¹ B. Heaton, *Mechanisms in Homogeneous catalysis: A spectroscopic approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

¹⁷² R. H. Crabtree, K. Fujita, Y. Takahashi, R. Yamaguchi, (1,5-cyclooctadiene)(tricyclohexylphosphine)(pyridine)iridium(I) hexafluorophosphate en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, NJ, **2007**.

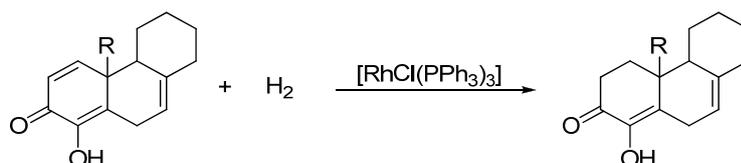
¹⁷³ M. N. Ricroch, A. Gaudemer. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 67, 119–129.

La hidrogenación de cetonas α,β -insaturadas en presencia de estos catalizadores es, además, tolerante con grupos funcionales que, en principio, serían susceptibles de sufrir una hidrogenólisis (esquema 2.17).¹⁷⁴

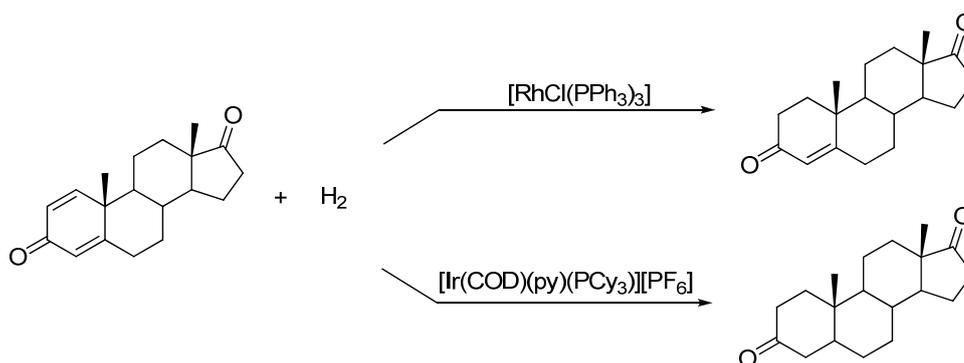


Esquema 2.17. Hidrogenación selectiva del doble enlace con el catalizador de Wilkinson.

Existen numerosas aplicaciones de reacciones de hidrogenación selectiva de dobles enlaces C=C en el caso de cetonas α,β -insaturadas como, por ejemplo, en la síntesis de diterpenos tricíclicos (esquema 2.18)¹⁷⁵ o en la química de los esteroides (esquema 2.19).¹⁷⁶



Esquema 2.18. Hidrogenación selectiva del doble enlace menos impedido con un catalizador de rodio.



Esquema 2.19. Hidrogenación selectiva de uno o dos dobles enlaces dependiendo del catalizador utilizado.

¹⁷⁴ R. L. Danheiser, J. M. Morin, E. J. Salaski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 8066–8077.

¹⁷⁵ F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, *Gazz. Chim. Ital.*, **1986**, *116*, 115–118.

¹⁷⁶ J. W. Suggs, S. D. Cox, R. H. Crabtree, J. M. Quirk, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 303–306.

Aunque los catalizadores homogéneos han sido más desarrollados y utilizados en transformaciones altamente selectivas, la mayoría de las reacciones de hidrogenación a escala industrial utilizan catalizadores heterogéneos.

Los catalizadores heterogéneos empleados en la reacción de hidrogenación pueden ser distintos tipos de sólidos, como metales, óxidos o sulfuros, los cuales pueden o no, estar soportados en otra superficie. Para procesos industriales, los catalizadores sin soportar no son tan aplicados como los catalizadores soportados puesto que presentan ventajas adicionales como por ejemplo el aumento de superficie específica. Una excepción es el caso de los catalizadores tipo Ni-Raney, son utilizados en multitud de hidrogenaciones industriales por su especial estructura porosa. En general, el uso de un soporte permite a los centros activos estar dispersos en una mayor superficie, lo cual es muy importante sobre todo en los casos donde se requieren altas temperaturas puesto que a esas temperaturas son frecuentes los procesos de sinterización que reducen la actividad del catalizador. También es útil la inmovilización en el soporte cuando el catalizador es muy caro como es el caso de los metales del grupo del platino, pues de esta manera las partículas del metal están más dispersas y es necesario una menor cantidad del metal. Además, los catalizadores no soportados suelen ser más sensibles a la inhibición por impurezas u otros aditivos.¹⁷⁷

Los metales nobles, como el paladio o el platino, pueden utilizarse también en forma coloidal y, generalmente, suelen ser más activos y/o selectivos que los metales convencionales gracias a su elevado grado de dispersión, aunque presentan una serie de desventajas como la inestabilidad o la dificultad de separación entre el producto y el catalizador.

En la tabla 2.3 se muestran los soportes más convencionales empleados para la inmovilización de catalizadores de hidrogenación, los cuales pueden clasificarse según su área superficial específica, ya que pueden utilizarse soportes tanto con baja (<50 m²/g) como con alta área específica.

¹⁷⁷ E. B. Maxted, K. L. Moon, E. Overgate, *Disc. Faraday Soc.*, **1950**, 8, 135–140.

Tabla 2.3. Características de los soportes más comunes utilizados en hidrogenación.

Soporte	Área superficial específica ($\text{m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)	Volumen de poro ($\text{mL} \cdot \text{g}^{-1}$)	Diámetro de poro (nm)
$\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ ^a	0,1-5	-	500-2000
Diatomita ^a	2-35	1-5	>100
Al_2O_3 -activado ^b	100-350	0,4	4-9
SiO_2 - Al_2O_3 ^b	200-600	0,5-0,7	3-15
SiO_2 ^b	400-800	0,4-0,8	2-8
zeolita ^b	400-900	0,08-0,2	0,3-0,8
carbón activo ^b	800-1200	0,2-2,0	1-4

^aSoportes con baja área superficial específica. ^bSon clasificados normalmente como soportes con alta área superficial, pues tienen valores que superan el $50 \text{ m}^2/\text{g}$, volumen de poro mayor a $0,2 \text{ mL/g}$ y tamaño de poro menor que 20 nm .¹⁷⁸

Además de estos soportes, los carbonatos y sulfatos de metales alcalinotérreos, como carbonato de calcio o sulfato de bario, pueden ser utilizados como soportes para la preparación de catalizadores de paladio que, aunque son moderadamente activos, son más selectivos que los soportados en carbón activo en determinadas reacciones. Una técnica más reciente para preparar catalizadores heterogéneos emplea un procedimiento llamado mezcla química. El alcóxido del metal junto con el alcóxido precursor del correspondiente soporte, por ejemplo un alcóxido de aluminio, se hidrolizan de manera que se obtiene un catalizador heterogéneo con partículas metálicas dispersadas uniformemente.¹⁷⁹

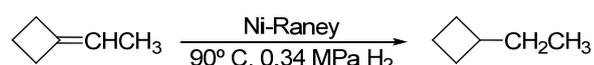
En nuestro caso, como se comentó en el caso de los catalizadores homogéneos, nos centraremos en el estudio del uso de catalizadores heterogéneos en la hidrogenación de alquenos y, más concretamente en el estudio de la hidrogenación de dobles enlaces conjugados con carbonilos por ser la reacción que se va a tratar en la combinación de reacciones.

Igual que ocurría en fase homogénea, en general, la facilidad de hidrogenación de un doble enlace aislado depende, principalmente, del grado de sustitución de los carbonos del doble enlace. Aspectos como la naturaleza, tamaño y grado de ramificación de los sustituyentes afectan a la velocidad de reacción, que también puede verse afectada por otros factores como pueden ser el catalizador, el disolvente o la presencia de aditivos.

¹⁷⁸ W. B. Innes, *Catalysis*, Vol.1; P. H. Emmet, Ed.; Reinhold, New York, **1954**, p. 245.

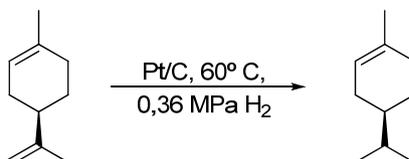
¹⁷⁹ a) A. Ueno, H. Suzuki, Y. Kotera, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1983**, 79, 127–136; b) I. M. Pearson, H. Ryu, W. C. Wong, K. Nobe, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1983**, 22, 381–382.

Las olefinas no impedidas son hidrogenadas rápidamente en condiciones muy suaves utilizando catalizadores de metales como platino, paladio y rodio, así como catalizadores de níquel. Aunque la hidrogenación de dobles enlaces muy sustituidos puede llevarse a cabo con rendimientos cuantitativos utilizando Ni-Raney mediante el uso de temperaturas y presiones elevadas (esquema 2.20),¹⁸⁰ los catalizadores de platino son los preferidos para llevar a cabo la hidrogenación de olefinas impedidas en condiciones suaves de presión y temperatura, por ejemplo, en la química de los esteroides.



Esquema 2.20. Hidrogenación de un doble enlace impedido con Ni-Raney como catalizador.

En general, la hidrogenación selectiva de dobles enlaces en compuestos con dos o más insaturaciones tiene lugar en aquel doble enlace con menor grado de sustitución. Un ejemplo de ello, es la reducción cuantitativa de (*R*)-(+)-limoneno utilizando Pt/C¹⁸¹ o Ni-Raney¹⁸² como catalizador (esquema 2.21). En este caso, los catalizadores de paladio no son tan efectivos debido a la facilidad de isomerización por parte del grupo isopropenilo en presencia de este metal.



Esquema 2.21. Hidrogenación selectiva del doble enlace disustituido en el (*R*)-(+)-limoneno utilizando Pt/C como catalizador.

En el caso de la hidrogenación selectiva de cetonas α,β -insaturadas a las correspondientes cetonas saturadas, se han usado catalizadores de níquel (Ni-B o Ni-diatomita),¹⁸³ platino (PtO₂)^{168b} o cobre (Cu-Al₂O₃),¹⁸⁴ sin embargo, han sido los

¹⁸⁰ R. Kostikov, M. Baird, *Science of Synthesis*, **2009**, 48, 615–646.

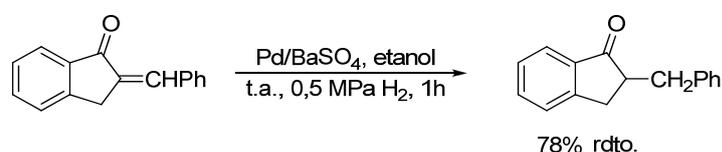
¹⁸¹ D. T. Hog, R. Webster, D. Trauner, *Natural Product Reports*, **2012**, 29, 752–779

¹⁸² L. M. Jackman, R. L. Webb, H. C. Yick, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1824–1831.

¹⁸³ a) S. Nishimura, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1956**, 77, 340–343; b) K. Hoshiai, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1957**, 60, 1150–1151.

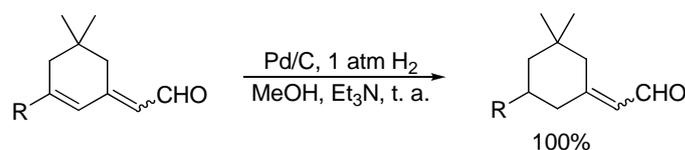
^{168b} M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis. Procedures and Commentary*; Wiley-Interscience: New York, **1978**; p. 21. repetida

catalizadores de paladio los sólidos más utilizados debido a su alta actividad para hidrogenar dobles enlaces carbono-carbono, así como la menor actividad frente a los grupos carbonilos. Por tanto, tienen menor tendencia a la sobrehidrogenación que otros catalizadores, excepto en algunos casos especiales como las arilcetonas, las cuales pueden ser hidrogenadas bastante rápido a alcoholes bencílicos en presencia de paladio, pero incluso en estos casos, la hidrogenación selectiva del doble enlace C=C puede lograrse si se elige el catalizador de paladio adecuado. Por ejemplo, la 2-bencilidenindan-1-ona puede ser hidrogenada a la correspondiente cetona saturada utilizando Pd/BaSO₄ como catalizador con rendimientos elevados (esquema 2.22).¹⁸⁵



Esquema 2.22. Hidrogenación selectiva del doble enlace de la 2-bencilidenindan-1-ona con Pd-BaSO₄.

La hidrogenación selectiva del doble enlace C=C de aldehídos o cetonas poliinsaturadas puede tener lugar solo con determinados sustratos, catalizadores y condiciones. Así pues, la hidrogenación de compuestos donde el producto obtenido sean cetonas alifáticas o alicíclicas es posible mediante la utilización Pd/C como catalizador.¹⁸⁶ Por ejemplo, Traas y colaboradores, describieron con éxito la hidrogenación selectiva del doble enlace γ,δ de un dienal conjugado, para dar el correspondiente aldehído α,β -insaturado de manera cuantitativa (esquema 2.23).¹⁸⁷



Esquema 2.23. Hidrogenación parcial selectiva de un doble enlace C=C en un aldehído poliinsaturado.

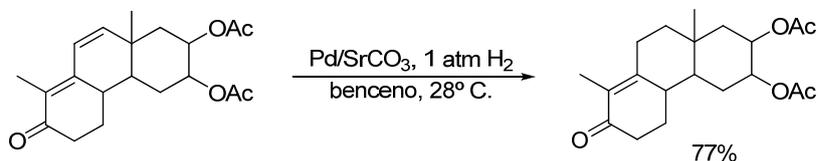
¹⁸⁴ a) N. Ravasio, M. Gargano, M. Rossi, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1259–1261; b) N. Ravasio, M. Antenori, M. Gargano, *Heterogenous Catalysis and Fine Chemicals III*; M. Guisnet y col., Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, **1993**, p. 75.

¹⁸⁵ N. Campbell, P. S. Davison, H. G. Heller, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 993–998.

¹⁸⁶ W. Taub, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2117–2118.

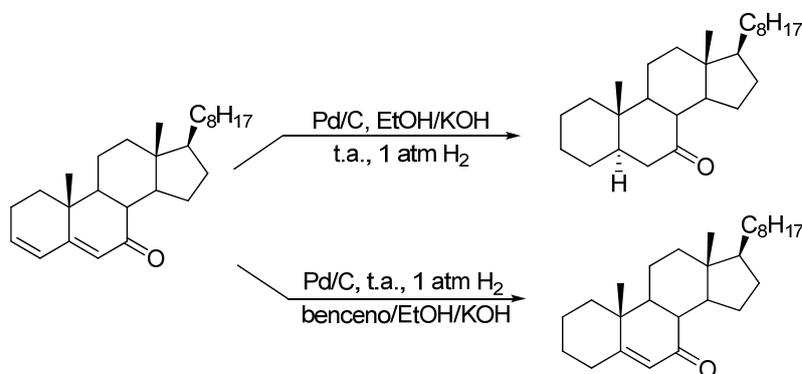
¹⁸⁷ P. C. Traas, H. Boelens, H. J. Takken, *Synth. Commun.*, **1976**, *6*, 489–493.

En un ejemplo similar al anterior pero utilizando una dienona conjugada cíclica como reactivo de partida, puede observarse una hidrogenación parcial selectiva del doble enlace menos sustituido utilizando Pd/SrCO₃ como catalizador (esquema 2.24).¹⁸⁸



Esquema 2.24. Hidrogenación parcial selectiva de un doble enlace C=C en una cetona poliinsaturada con Pd/SrCO₃.

El uso de hidróxido de potasio combinado con catalizadores de paladio, como Pd/C, ha permitido la hidrogenación selectiva de los dobles enlaces C=C de la colest-3,5-dien-7-ona, donde la selectividad depende del disolvente utilizado. La hidrogenación en etanol permite la obtención de 5 α -colestan-7-ona con aproximadamente un 80% de rendimiento, mientras que si el disolvente de la reacción es una mezcla de benceno/etanol, la 5-colesten-7-ona se obtiene con un rendimiento del 75-80% (esquema 2.25).¹⁸⁹



Esquema 2.25. Influencia del disolvente en la hidrogenación selectiva de dobles enlaces C=C con Pd/C y KOH.

A la vista de los ejemplos presentados y debido a la similitud de estos con las compuestos que se van a hidrogenar en este trabajo, se ensayará el primer lugar el uso de catalizadores heterogéneos basados en paladio, por ser el metal más utilizado en la hidrogenación de dobles enlaces conjugados con un grupo carbonilo.

¹⁸⁸ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 4223–4251.

¹⁸⁹ A. Nickon, J. F. Bagli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1498–1508.

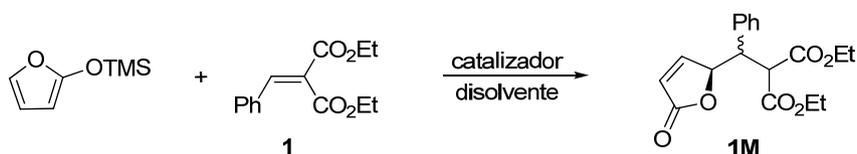
2. Resultados y Discusión

A) Estudio de las reacciones de forma individualizada

2.1.- Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga

La primera reacción a estudiar de forma individual fue la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga. En esta reacción, un sililéter de enol, el 2-(trimetilsililo)furano en nuestro caso, se adiciona a un compuesto carbonílico α,β -insaturado utilizando un ácido de Lewis como catalizador. Las condiciones de reacción son muy suaves, lo que lo convierte en un método muy versátil para la formación de enlaces carbono-carbono.

El estudio individual de la adición de Mukaiyama-Michael para optimizar las condiciones de reacción, tanto en fase homogénea como heterogénea, fue llevado a cabo utilizando bencilidenmalonato de dietilo (**1**) como aceptor de Michael (esquema 2.26), para posteriormente estudiar la reacción utilizando otros sustratos de partida. Finalmente, se estudió esta reacción incorporando un catalizador quiral utilizando ligandos del tipo bis(oxazolona) y aza-bis(oxazolona), para evaluar de esta manera la posible introducción de una etapa quiral en la combinación de reacciones.



Esquema 2.26. Esquema de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) y 2-(trimetilsililo)furano.

2.1.1.- Preparación del catalizador

Se prepararon dos tipos de catalizadores heterogéneos: uno aquiral, Lap-Cu, mediante intercambio iónico de laponita con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en metanol, y una serie de catalizadores quirales, mediante intercambio, también en laponita, de complejos bis(oxazolona) o azabis(oxazolona)¹⁹⁰-cobre (figura 2.5), utilizando la metodología

¹⁹⁰ Sintetizados según se describe en la bibliografía: A) Aza-bis(oxazolinas): a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2045–2048; b) H. Werner, R. Vicha, A. Gissibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 10166–10168. B) Bis(oxazolinas): A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett*, **2005**, *15*, 2321–2324.

desarrollada en nuestro grupo.¹⁹¹ Estos sólidos ya habían sido caracterizados en nuestro grupo de investigación por diferentes métodos como por ejemplo: análisis elemental de Cu y N para determinar la cantidad de complejo inmovilizado, difracción de rayos X (DRX) para determinar el espacio basal de la arcilla y, en consecuencia, la separación entre sus láminas, y BET para determinación la superficie específica del sólido. En este caso, se repitieron los análisis elementales para determinar la cantidad de cobre y de ligando introducidos (tabla 2.4).

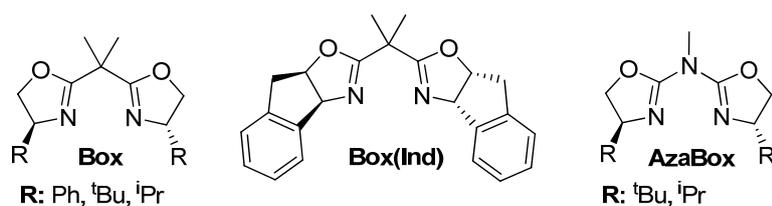


Figura 2.5. Ligandos utilizados en la reacción de Mukaiyama-Michael.

Tabla 2.4. Análisis elemental de las laponitas.

Entrada	Bis(oxazolona)	N (mmol/g)	Cu (mmol/g)	N/Cu
1	-	-	0,48	-
2	Box(Ph)	0,67	0,28	2,39
3	Box(^t Bu)	0,26	0,12	2,17
4	Box(ⁱ Pr)	0,49	0,21	2,33
5	Box(Ind)	0,40	0,18	2,22
6	AzaBox(^t Bu)	0,38	0,12	3,16
7	AzaBox(ⁱ Pr)	0,53	0,16	3,31

Los análisis elementales indican que la cantidad de complejo intercambiado depende de la estructura de la bis(oxazolona). En el caso de las bis(oxazolonas) el orden observado es Ph > ⁱPr > Ind > ^tBu, probablemente por motivos estéricos. Los complejos análogos de azabis(oxazolona) se intercambian en cantidades similares o ligeramente inferiores. En el caso ideal de intercambio del complejo debe obtenerse una relación N/Cu=2 en el caso de bis(oxazolonas) y N/Cu=3 para el caso de las azabis(oxazolonas). La relación N/Cu muestra que los valores están cerca de los valores teóricos esperados para el complejo y en ningún caso inferiores, demostrando que todo el Cu presente está coordinado al correspondiente ligando quiral.

¹⁹¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, T. Tamai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3997–4008.

2.1.2.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento, así como la selectividad *sin/anti* se llevó a cabo mediante ^1H -RMN utilizando mesitileno como patrón, excepto para la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1**), donde la determinación de resultados se llevó a cabo mediante cromatografía de gases utilizando las condiciones cromatográficas descritas para la reacción de epoxidación de alquenos con $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ (apartado 2.1.2, capítulo 1). Para la determinación por ^1H -RMN se utilizan las señales Ha de los diastereómeros (figura 2.6) correspondientes a un hidrógeno y la señal del patrón a 6,8 ppm que corresponde a tres hidrógenos del mesitileno.

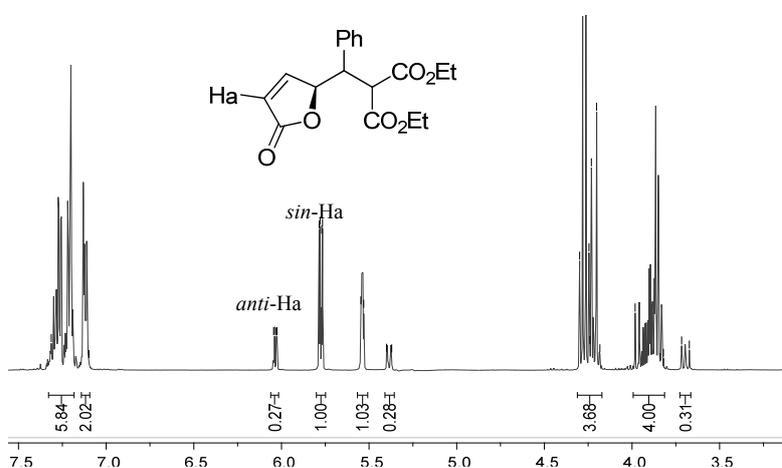


Figura 2.6. Espectro de ^1H -RMN correspondiente a la mezcla de diastereómeros de **1M**.

Dado que la respuesta FID del cromatógrafo de gases para el bencilidenmalonato de dietilo (**1**) y productos **1M** es la misma, comprobado mediante la inyección de muestras de composición conocida (^1H -RMN) y que en esta reacción no se obtienen productos secundarios, el rendimiento se pudo calcular directamente con la relación de áreas productos/sustrato. La determinación de la selectividad *anti/sin* de los productos **1M** se calculó a partir de las áreas correspondientes de cada uno de los productos en el cromatógrafo de gases.

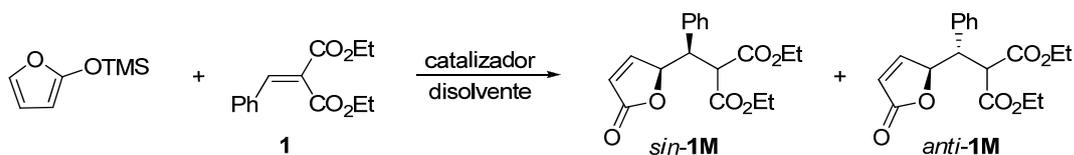
Los excesos enantioméricos, en el caso de reacciones con catalizadores quirales, fueron determinados mediante HPLC utilizando diferentes columnas y condiciones según el sustrato utilizado como se describe en la parte experimental.

2.1.3.- Resultados y discusión

2.1.3.1.- Estudio de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo (**1**)

a) Estudio homogéneo

Como ya se ha comentado, el estudio de las condiciones de reacción (disolvente, catalizador, temperatura, etc.) fue llevado a cabo usando el bencilidenmalonato de dietilo (**1**) como aceptor de Michael (esquema 2.27). La reacción de Mukaiyama-Michael es catalizada por ácidos de Lewis como catalizadores¹⁹² y se eligió el Cu(OTf)₂ como catalizador de esta reacción en fase homogénea siguiendo las condiciones descritas por Evans y colaboradores: relación (2-(trimetilsililo)furano/aceptor de Michael)=2:1, 10% de catalizador y tolueno o diclorometano como disolvente.¹⁵⁶ En estas condiciones se obtuvieron dos productos:¹⁹³ uno con estereoquímica *sin* (*sin-1M*) y otro con estereoquímica *anti* (*anti-1M*).¹⁹⁴



Esquema 2.27. Productos obtenidos en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con **1**.

Los diastereómeros (**1M**) fueron identificados inicialmente por RMN, por comparación con un compuesto similar descrito en la bibliografía, el 5-(1,3-difenil-3-oxopropil)furan-2(5*H*)-ona, de manera que pudimos hacer una aproximación y determinar que señales en ¹H-RMN corresponden a cada uno de los diastereómeros (figura 2.7).^{146e} De esta manera, se determinó que el compuesto mayoritario obtenido se corresponde con el compuesto *sin-1M* (figura 2.8).

¹⁹² D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 20, E. L. Eliel, S. H. Wilen, Eds., **1991**, p 87–170.

¹⁵⁶ D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. W. Downey, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9134–9142. repetida

¹⁹³ S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 557–558.

¹⁹⁴ Se ha preferido utilizar esta notación en lugar de la más correcta (IUPAC) *like/unlike*, ya que permite comparar directamente los productos de los sustratos diferentes aunque cambien las prioridades (Cahn-Ingold-Prelog) de los sustituyentes de los mismos.

^{146e} A. Takahashi, H. Yanai, M. Zhang, T. Sonoda, M. Mishima, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1259–1265. repetida

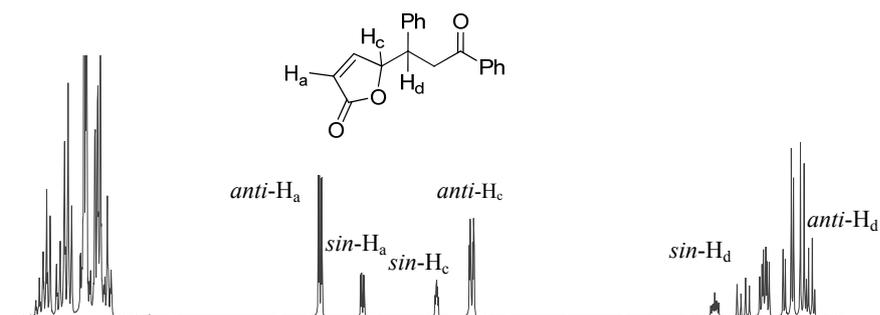


Figura 2.7. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ correspondiente a la mezcla de diastereómeros del compuesto 5-(1,3-difenil-3-oxopropil)furan-2(5H)-ona.

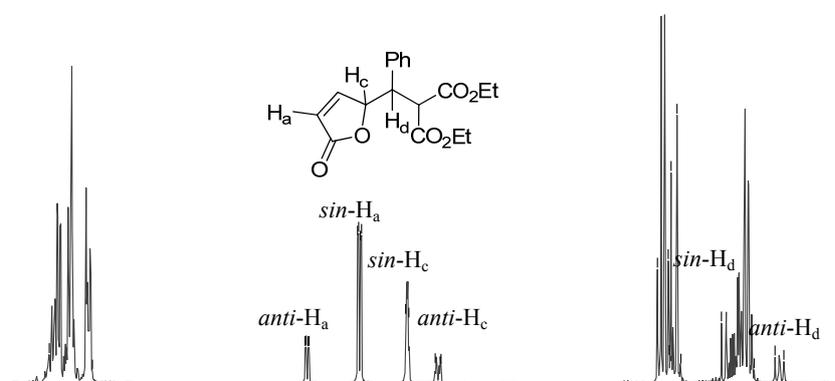


Figura 2.8. Espectro de RMN^1H correspondiente a la mezcla de diastereómeros del compuesto **1M**.

Finalmente, se pudo cristalizar selectivamente el diastereómero mayoritario utilizando una mezcla hexano/acetato de etilo, y mediante difracción de rayos X (figura 2.9) se pudo comprobar que la configuración relativa de dicho compuesto presentaba estereoquímica *sin*, confirmando la asignación por comparación de espectros de $^1\text{H-RMN}$.

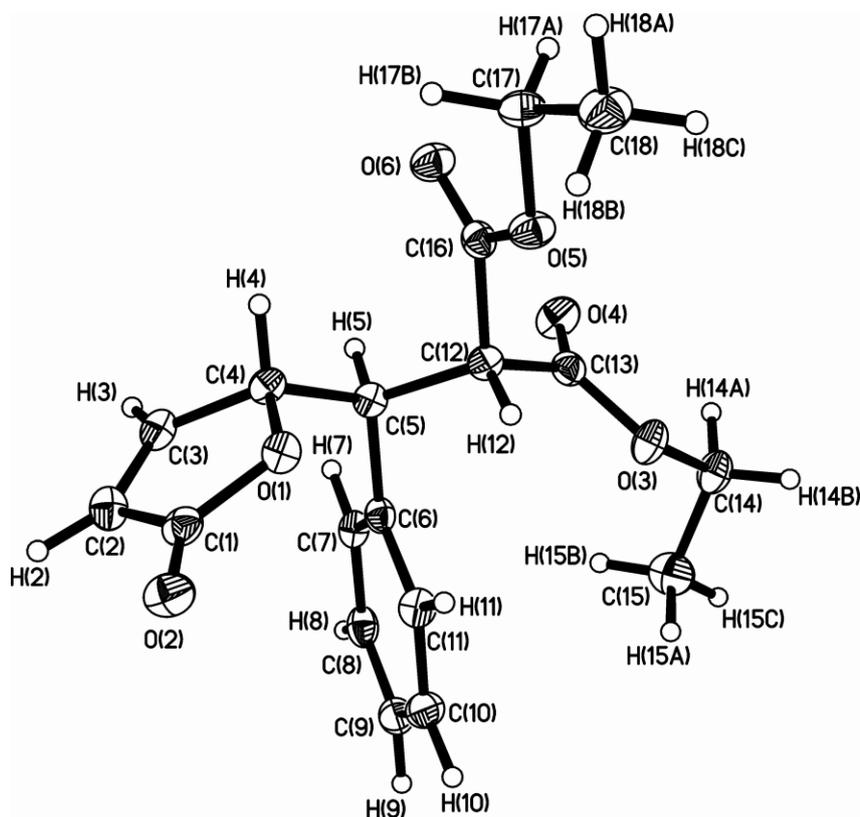


Figura 2.9. Estructura de rayos X del compuesto *sin*-1M.

Una vez identificados los diastereómeros, se procedió a la puesta a punto de la reacción de Mukaiyama-Michael con el compuesto **1**.

Utilizando las condiciones de reacción descritas al principio de este apartado, el rendimiento obtenido fue solo moderado (tabla 2.5, entrada 1), aunque con una buena relación *sin/anti*. En base a trabajos previos,^{152,155} se decidió añadir como aditivo hexafluoroisopropanol (HFIP) debido a su capacidad poco coordinante y carácter ligeramente ácido, en una relación molar HFIP/**1** de 1,5:1. La presencia de HFIP permitió obtener una conversión cuantitativa (tabla 2.5, entrada 2) en 4 horas de reacción y sin ningún efecto en la estereoselectividad.

¹⁵² D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1994–1995. repetida

¹⁵⁵ El impacto del HFIP en la reacción aldólica de Mukaiyama ha sido descrito, por ejemplo, en: H. Kitajima, T. Katsuki, *Synlett*, **1997**, 568–570. repetida

Tabla 2.5. Resultados de la reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) catalizada por Cu(OTf)₂.^a

Entrada	Disolvente	HFIP/1	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>
1	tolueno	No	58	98/2
2	tolueno	1,5	100	98/2
3	CH ₂ Cl ₂	1,5	91	84/16
4	CH ₃ CN	1,5	8	89/11
5	MeOH	1,5	0	0
6	EtNO ₂	1,5	1	87/13
7	Et ₂ O	1,5	2	89/11
8	acetona	1,5	6	85/15

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L) (si corresponde), 0,1 mmol de Cu(OTf)₂ (36 mg), 5 mL de disolvente, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL del mismo disolvente durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 4 horas.

Aunque el uso de tolueno permitía obtener valores de rendimiento y diastereoselectividad muy altos, se estudiaron otros disolventes. Con acetonitrilo, metanol, nitroetano, éter etílico o acetona, la reacción no tenía lugar o transcurría con rendimientos muy bajos, inferiores al 10% (tabla 2.5, entradas 4-8). Esto posiblemente se debe al carácter coordinante de todos ellos, que impide la coordinación del sustrato y por tanto envenena el catalizador. El diclorometano resultó ser también buen disolvente para esta reacción, sin embargo, tanto el rendimiento como la relación *sin/anti* resultaron peores que los valores obtenidos con tolueno (tabla 2.5, entrada 3).

Para saber cómo afecta la relación de HFIP/1 en la velocidad de la reacción se estudió la cinética de la misma utilizando diferentes proporciones. De esta manera, como se observa en la figura 2.10, se encontró que la variación de la cantidad de HFIP afecta a la cinética del proceso y que incluso cantidades tan bajas como HFIP/1 = 0,1 son capaces de promover la reacción, aunque esto suponga un aumento en el tiempo de reacción. También se observa que a partir de relaciones HFIP/1 superiores a 0,75, la relación se completa en tan solo 4 horas.

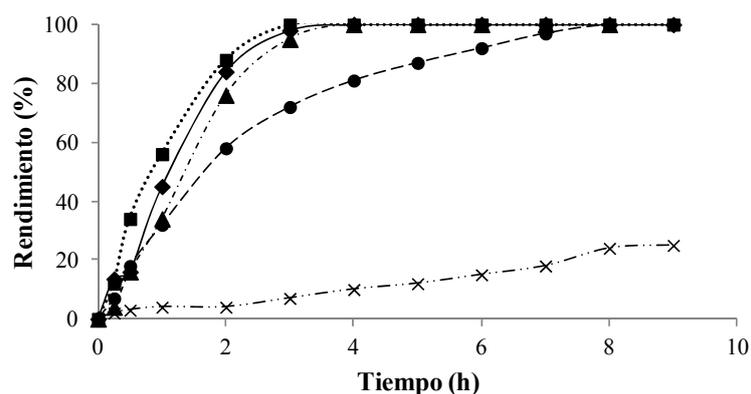


Figura 2.10. Estudio de la influencia de la cantidad de HFIP en la reacción de Mukaiyama-Michael con adición lenta de furano durante 5 horas: HFIP/1=1,5 (◆), HFIP/1=3 (■), HFIP/1=0,75 (▲), HFIP/1=0,1(●), sin HFIP (x).

A la vista de los resultados obtenidos en el estudio cinético se puede concluir que la adición de HFIP es una cuestión cinética, puesto que es necesario para que la reacción transcurra con valores de rendimiento altos en tiempos cortos de reacción. En ausencia de HFIP la conversión de la reacción resultó ser 58% en 24 horas, alcanzando el 100% en 10 días. Además, se observaron algunos subproductos por ^1H -RMN que son los que se muestran en la figura 2.11. Para el resto de ejemplos, se alcanzó una conversión cuantitativa en 4 horas, dato que pudo mejorarse al aumentar la cantidad de HFIP/1 por encima de 0,75.

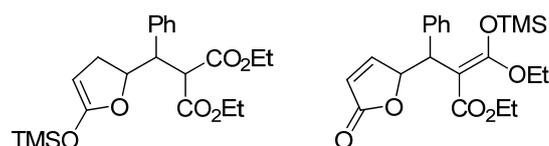
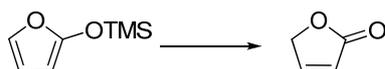


Figura 2.11. Compuestos obtenidos en la reacción de Mukaiyama-Michael con **1** en ausencia de HFIP.

En vista de estos subproductos que todavía poseen el grupo $-\text{OTMS}$, se puede sugerir que la presencia del HFIP debe favorecer la completa hidrólisis de dicho grupo, acelerando la formación del producto de reacción.

Además de la reacción de Mukaiyama-Michael también tiene lugar la obtención de furan-2(5H)-ona a partir de 2-(trimetilsililoxi)furano (esquema 2.28). Para evitar esta reacción lateral, inicialmente, el 2-(trimetilsililoxi)furano se añadía lentamente al medio de reacción.



Esquema 2.28. Hidrólisis del compuesto 2-(trimetilsililoxi)furano.

Cuando se estudió la variación de la velocidad de la reacción adicionando el 2-(trimetilsililoxi)furano desde el principio con diferentes proporciones de HFIP/**1**, se pudo comprobar que cuando la relación de HFIP/**1** era de 1,5, se obtenía una conversión total de **1** en 45 minutos (figura 2.12). Sin embargo, cuando la relación de HFIP/**1** fue de 0,5 ó 0,1, la reacción de Mukaiyama-Michael tuvo lugar incluso más lentamente que cuando se llevaba a cabo con adición lenta del silano (figura 2.10). A la vista de los resultados, ambas reacciones son competitivas, hecho que puede minimizarse controlando las cantidades relativas de silano/**1**/HFIP, sobre todo por adición lenta del silano en ausencia de HFIP o en cantidades $\leq 0,5$.

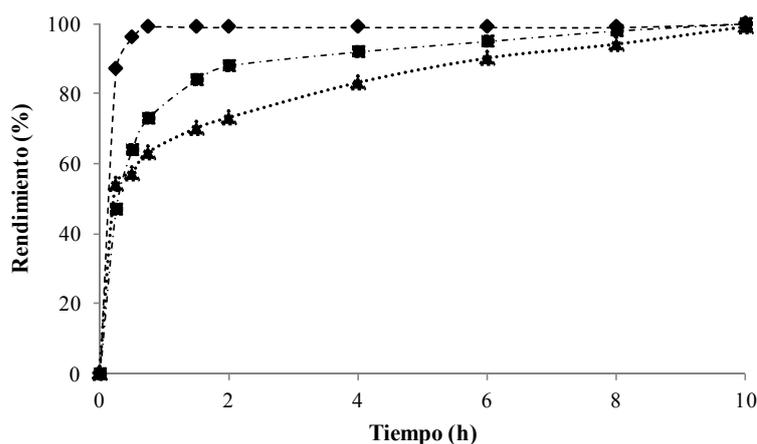


Figura 2.12. Estudio de la influencia de la cantidad de HFIP en la reacción de Mukaiyama-Michael sin adición lenta de 2-(trimetilsililoxi)furano: HFIP/**1**=1,5 (◆), HFIP/**1**=0,5 (■), HFIP/**1**=0,1 (▲).

También se estudió la posibilidad de disminuir la cantidad de furano de 2 a 1,2 equivalentes. Para ello, se siguió la evolución de la reacción en el tiempo, añadiendo todo el furano al principio de la reacción, y aunque la reacción con 1,2 equivalentes resultó más lenta se consigue una conversión total en 4 horas (figura 2.13).

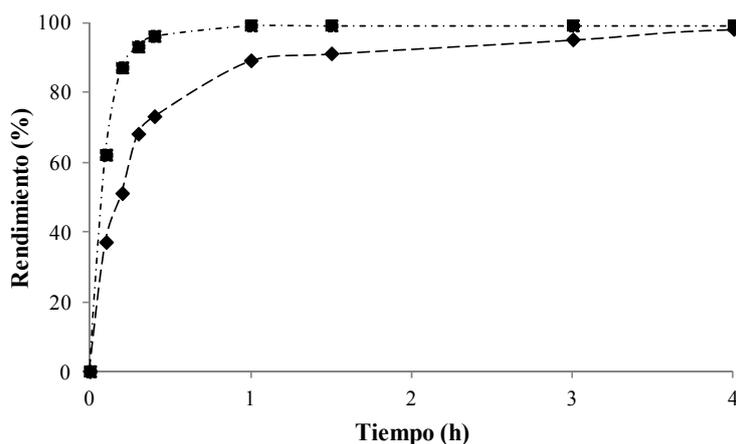


Figura 2.13. Estudio de la influencia de la cantidad de 2-(trimetilsililo)furano en la reacción de Mukaiyama-Michael sin adición lenta y usando HFIP/1=1,5: 2 equivalentes (■), 1,2 equivalentes (◆).

Por lo tanto, las condiciones estudiadas inicialmente para esta reacción pueden modificarse, al menos en fase homogénea, puesto que el 2-(trimetilsililo)furano puede añadirse desde el principio de la reacción y su cantidad disminuirse hasta 1,2 equivalentes, manteniendo la cantidad de HFIP/1 en 1,5.

b) Estudio heterogéneo

Una vez estudiada la reacción en fase homogénea fue necesario añadir un catalizador heterogéneo con el fin de poder recuperarlo al final de la reacción, reutilizarlo en posteriores ciclos, y sobre todo, prevenir cualquier interacción con el catalizador de la reacción de hidrogenación. Dadas los buenos resultados obtenidos con Cu, se planteó utilizar una laponita funcionalizada con cobre (II) mediante intercambio iónico. El sólido así preparado contenía una cantidad de 0,48 mmol de Cu/g de sólido y lo denominamos Lap-Cu.

Así pues, la reacción de Mukaiyama-Michael fue llevada a cabo con el catalizador heterogéneo de cobre, manteniendo las mismas condiciones de reacción descritas inicialmente para la reacción en fase homogénea, 2-(trimetilsililo)furano/bencilidenmalonato de dietilo=2:1, 10% de catalizador, adición lenta de furano, 1,5 equivalentes de HFIP y tolueno como disolvente. En este caso, se encontró que el catalizador heterogéneo muestra una menor actividad que el catalizador homogéneo, lo que obligó a aumentar el tiempo de reacción hasta las 24 horas para obtener conversiones altas (tabla 2.6, entradas 1-3).

Hay que destacar que la diastereoselectividad se vio también alterada al utilizar el catalizador heterogéneo, obteniéndose una relación *sin/anti* de 75/25 (tabla 2.6, entradas 2 y 3). Además, este efecto también se observa con otros disolventes como el CH₂Cl₂ (68/32, tabla 2.6, entrada 7) al comparar con el dato en fase homogénea (86/16, entrada 3, tabla 2.5). Estos resultados indican que hay un efecto de la inmovilización sobre la estereoquímica del proceso. Este tipo de efectos de superficie ya habían sido descritos previamente en otras reacciones donde se utilizaban arcillas como soportes, detectándose modificaciones en la diastereoselectividad¹⁹⁵ o en la enantioselectividad,¹⁹⁶ y que se han atribuido a la orientación del intermedio, en este caso Cu-bencilidenmalonato, con respecto a la superficie del sólido.

Tabla 2.6. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) con catalizadores heterogéneos.^a

Entrada	Disolvente	Catalizador	% cat.	HFIP/1	tiempo (h)	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>
1	tolueno	Cu(OTf) ₂	10	1,5	5	100	98/2
2	tolueno	Lap-Cu	10	1,5	5	24	75/25
3	tolueno	Lap-Cu	10	1,5	24	87	74/26
4	tolueno	Lap-Cu	10	0	24	52	78/22
5	tolueno	Lap-Cu	10	0,1	24	73	75/25
6	tolueno	laponita	-	1,5	24	1	n. d.
7	CH ₂ Cl ₂	Lap-Cu	10	1,5	24	89	68/32
8	1,2-dicloroetano	Lap-Cu	10	1,5	24	71	70/30
9	tolueno	Lap-Cu	15	1,5	24	100	77/23
10	tolueno	SAC-13-Cu	15	1,5	24	46	78/22
11	tolueno	NR-50-Cu	15	1,5	24	2	n.d.
12	tolueno	Al ₂ O ₃ -Cu	15	1,5	24	19	75/25
13	tolueno	K10-Cu	15	1,5	24	55	81/19

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μL), la relación HFIP/1 y el % de catalizador que se muestra en la tabla, 5 mL de disolvente y adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililo)furano (347 μL) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente.

De nuevo, se demostró la necesidad de utilizar HFIP como aditivo para obtener rendimientos altos (tabla 2.6, entradas 3-5). Sin embargo, es de destacar que en ausencia de HFIP, Cu(OTf)₂ y Lap-Cu presentan similar actividad.

¹⁹⁵ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Chem. Commun.*, **1996**, 1319–1320.

¹⁹⁶ J. M. Fraile, J. I. García, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, E. Pires, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 695–706.

Por otro lado, dada la acidez de algunas arcillas, podría pensarse que la laponita tuviera actividad catalítica. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael en presencia de la laponita sin intercambiar con cobre, la reacción no tuvo lugar (tabla 2.6, entrada 6).

Finalmente, para conseguir rendimiento cuantitativo fue necesario incrementar la cantidad de catalizador de cobre del 10 a 15% (tabla 2.6, entrada 9). También se probaron otros soportes de diferente naturaleza como nafión (NR-50), nafión-sílice (SAC-13), alúmina o la arcilla montmorillonita K10, sin embargo, ninguno de ellos permitió obtener rendimientos tan altos como los obtenidos con el catalizador de Lap-Cu (tabla 2.6, entradas 10-13).

Teniendo en cuenta los estudios realizados en fase homogénea, se disminuyó la cantidad de 2-(trimetilsililo)furano a 1,2 equivalentes usando un 15% de catalizador, pero el rendimiento no superaba el 85% en 24 horas. Además, cuando todo el furano se añadió al principio de la reacción, el rendimiento de la reacción fue del 55% en 24 horas. El carácter hidrófilo de la laponita hace difícil la eliminación total del agua, lo que probablemente favorece la hidrólisis del 2-(trimetilsililo)furano para dar furan-2(5H)-ona frente a la reacción de Mukaiyama-Michael en fase heterogénea. Por ello, a diferencia de la fase homogénea, es necesario seguir utilizando un gran exceso de silano (2 equivalentes) mediante adición lenta para obtener rendimientos altos.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción en fase heterogénea se estudió la reciclabilidad del catalizador. Se encontró que el catalizador heterogéneo puede ser recuperado y reutilizado una vez más la misma actividad. Sin embargo, la actividad decreció drásticamente en el tercer ciclo de la reacción (figura 2.14).

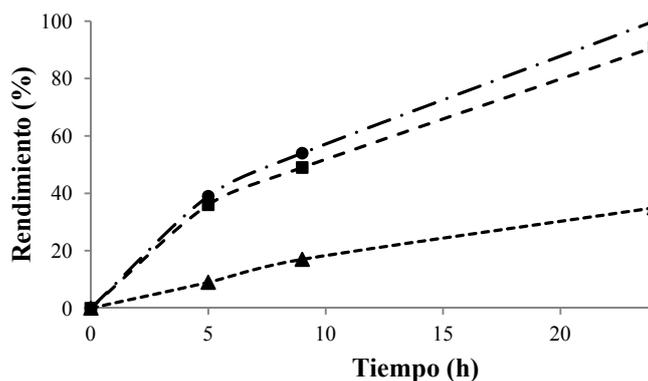


Figura 2.14. Recuperaciones de Lap-Cu en la reacción de Mukaiyama-Michael con **1**: primer ciclo (●), segundo ciclo (■) y tercer ciclo (▲). La relación *sin/anti* permaneció constante durante todas las recuperaciones: *sin/anti*=77/23.

Para comprobar la ausencia de lixiviado, se agitó el catalizador recién preparado en tolueno durante 24 horas y después de filtrar, se llevó a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael utilizando ese tolueno filtrado como disolvente de la misma. Después de la completa adición de 2-(trimetilsililoxi)furano (5 horas), el filtrado muestra una total ausencia de actividad, por lo cual podemos descartar la pérdida de cobre.

Por otro lado, es sabido que los ácidos de Lewis como catalizadores pueden sufrir una desactivación por adsorción de productos o subproductos. Si este era nuestro problema, un lavado del catalizador permitiría regenerar, al menos en parte, su actividad. Efectivamente, después del lavado del catalizador de Cu mediante una extracción en continuo en un Soxhlet con THF fue posible la recuperación parcial de su actividad. Para optimizar el método de recuperación se comenzó de nuevo la recuperación del catalizador lavando el sólido después del segundo ciclo en el Soxhlet con THF, antes de la desactivación parcial en el tercer ciclo. De esta manera, se pudo obtener un catalizador tan activo como el original.

Con este sistema de recuperación, es decir, lavando el catalizador en un Soxhlet cada dos ciclos de reacción, la reacción de Mukaiyama-Michael puede ser llevada a cabo con el mismo catalizador durante al menos 10 ciclos de reacción sin pérdida de cobre¹⁹⁷ y manteniendo los valores de rendimiento en torno al 100% (figura 2.15). Por lo tanto, aunque es necesario añadir un 15% de catalizador, la productividad total del catalizador

¹⁹⁷ Mediante análisis por espectrometría de emisión atómica en plasma ICP se pudo comprobar que la cantidad de cobre permanecía constante en torno a 0,48 mmol de cobre por gramo de sólido durante las 10 recuperaciones.

heterogéneo (TON = 65 después de 10 ciclos) es mayor que la del catalizador en fase homogénea (TON = 10).

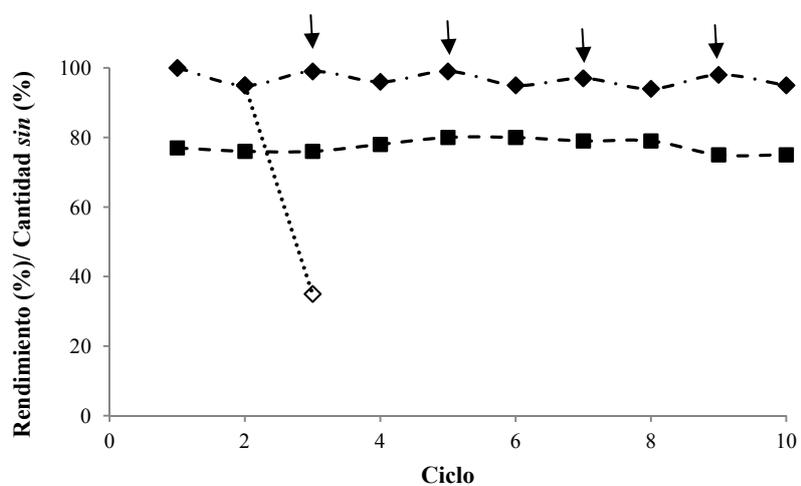
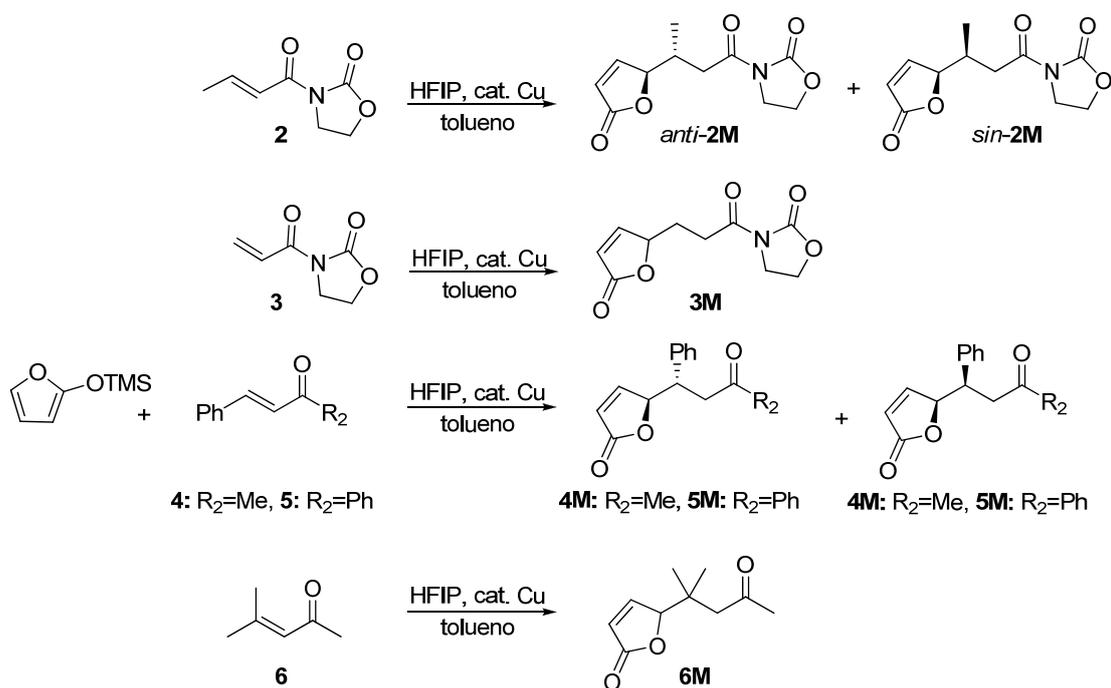


Figura 2.15. Recuperación de Lap-Cu en la reacción de Mukaiyama-Michael: rendimiento (◆), cantidad de producto *sin-1M* (■), los símbolos vacíos indican el rendimiento de la reacción con lavado del catalizador en un Soxhlet después del tercer ciclo de reacción. Las flechas indican el catalizador lavado con THF en Soxhlet. Símbolo vacío: rendimiento con catalizador sin lavar.

2.1.3.2.- Estudio de la reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con otros sustratos.

Después de optimizar las condiciones de reacción tanto en fase homogénea como en fase heterogénea con bencilidenmalonato de dietilo (**1**), se probaron otros aceptores de Michael: *N*-acil-oxazolidinonas (**2** y **3**) y cetonas α,β -insaturadas (**4**, **5** y **6**) tanto con $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ como con Lap-Cu (esquema 2.29). Las conversiones fueron similares a las obtenidas con el compuesto **1** en los mismos tiempos de reacción (tabla 2.7), demostrando que la reactividad era similar en todos los sustratos probados.



Esquema 2.29. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con otros sustratos.

En todos los casos, el diastereómero formado en mayor proporción fue el diastereómero *anti* (esquema 2.29), de acuerdo con los resultados obtenidos para reacciones análogas^{162,161,146c,146e} e incluso en adiciones de Michael a cetonas α,β -insaturadas.¹⁹⁸ La selectividad no cambió significativamente por la naturaleza del

¹⁶² H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17015–17028. repetida

¹⁶¹ G. Desmonti, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 10203–10212. repetida

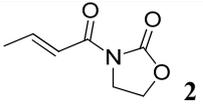
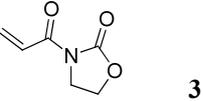
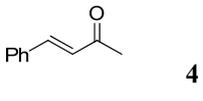
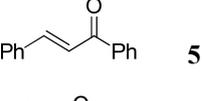
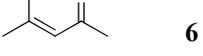
^{146c} El isómero *sin* fue obtenido en la reacción de 2-(trimetilsililoxi)furano con chalconas usando yodo como catalizador, ver: J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Narasimhulu, N. S. Reddy, P. J. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3760–3762. repetida

^{146e} A. Takahashi, H. Yanai, M. Zhang, T. Sonoda, M. Mishima, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1259–1265 repetida

¹⁹⁸ H. Huang, F. Yu, Z. Jin, W. Li, W. Wu, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 5957–5959.

catalizador, excepto cuando el aceptor de Michael fue **4**, donde la relación *sin/anti* pasó de ser 21/79 a obtenerse cantidades casi iguales de los dos diastereómeros (47/53) (tabla 2.7 entrada 3).

Tabla 2.7. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con diferentes sustratos.^a

Entrada	Sustrato	Homogénea: Cu(OTf) ₂		Heterogénea (Lap-Cu)	
		Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>
1	 2	100	7/93	100	6/94
2	 3	100	-	99	-
3	 4	98	21/79	100	47/53
4	 5	100	29/71	100	27/73
5	 6	100	-	99	-

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de aceptor de Michael, 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 0,10 mmol de Cu(OTf)₂ (36 mg) ó 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 5 horas en fase homogénea y 24 horas en fase heterogénea.

Se estudió la recuperabilidad del catalizador utilizando un sustrato de cada familia, en concreto **2** y **5**. En ambos casos, se observó una caída en el rendimiento después del segundo ciclo de reacción al igual que ocurría con **1**. Por ello, el catalizador fue lavado cada dos ciclos de reacción mediante extracción en continuo con THF en un Soxhlet, observándose que el valor del rendimiento se mantenía constante durante al menos 10 ciclos de reacción para los dos sustratos estudiados (figura 2.16).

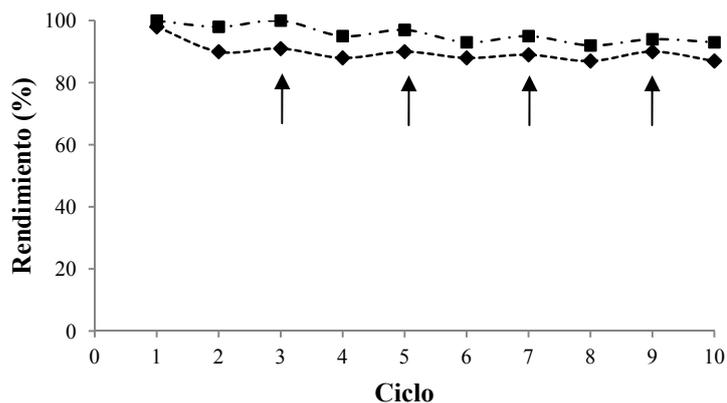
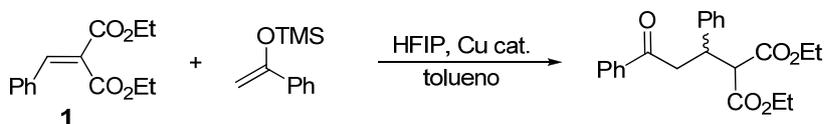


Figura 2.16. Rendimiento obtenido en la recuperación del catalizador heterogéneo de cobre en la reacción de Mukaiyama-Michael utilizando **2** (◆) y **5** (■) como reactivos de partida. Las flechas indican el catalizador lavado con THF en un Soxhlet.

Además de estudiar diferentes aceptores de Michael, se estudió la posibilidad de cambiar de compuesto sililéter de enol. Se utilizó, por ejemplo, 1-fenil-1-trimetilsililoxietileno con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) (esquema 2.30), en las condiciones optimizadas para 2-(trimetilsililo)furano se repetía con otros compuestos.



Esquema 2.30. Reacción de Mukaiyama-Michael entre bencilidenmalonato de dietilo y 1-fenil-1-trimetilsililoxietileno.

Tanto con el catalizador homogéneo como con el heterogéneo se obtuvo un rendimiento tan elevado como el observado con 2-(trimetilsililo)furano (tabla 2.8). Este resultado abre la puerta a emplear este tipo de catalizadores en reacciones de Mukaiyama-Michael no-vinílogas.

Tabla 2.8. Reacción de Mukaiyama-Michael con **1** y 1-fenil-1-trimetilsililoxietileno.

Entrada	Catalizador	Rendimiento (%)
1	Cu(OTf) ₂	100
2	Lap-Cu	92

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 0,10 mmol de Cu(OTf)₂ (36 mg) ó 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 1-fenil-1-trimetilsililoxietileno (410 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 5 horas en fase homogénea y 24 horas en fase heterogénea.

2.1.3.3.- Estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo (**1**)

En vista de los buenos resultados obtenidos para esta reacción tanto en fase homogénea como en heterogénea, se estudió la posibilidad de introducir un catalizador quiral con el fin de llevar a cabo la reacción de manera enantioselectiva y así, aportar un valor añadido en la secuencia de reacciones. Se prepararon diferentes catalizadores homogéneos con ligandos quirales de tipo bis(oxazolina) (2,2'-isopropilideno-bis(4,5-dihidrooxazol) y 2,2'-dimetiliminobis(4,5-dihidrooxazol)) dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en este tipo de ligandos, y que fueron preparados según se describe en la bibliografía (figura 2.17).¹⁹⁰ Los ligandos utilizados tienen todos configuración *S*.

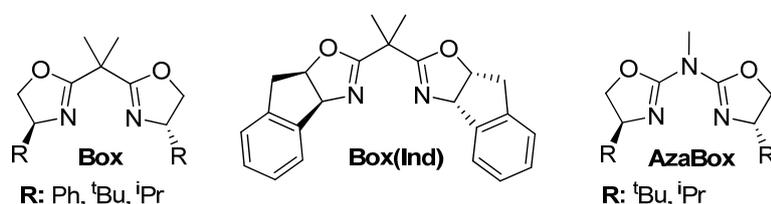


Figura 2.17. Ligandos utilizados en la reacción de Mukaiyama-Michael.

En primer lugar, se estudió la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) (esquema 2.31) en fase homogénea y utilizando las condiciones de reacción descritas anteriormente para la reacción en fase homogénea (apartado 2.1.3, capítulo 2A). Los resultados se muestran en la tabla 2.9. Los valores positivos y negativos en los excesos enantioméricos de los productos *sin* y *anti* son arbitrarios e indican que el producto mayoritario es respectivamente el primer o segundo pico observado en el cromatograma de HPLC para cada uno de los diastereómeros (figura 2.18).

¹⁹⁰ Sintetizados según se describe en la bibliografía: A) Aza-bis(oxazolinas): a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2045–2048; b) H. Werner, R. Vicha, A. Gissibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 10166–10168. B) Bis(oxazolinas): A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett*, **2005**, *15*, 2321–2324.

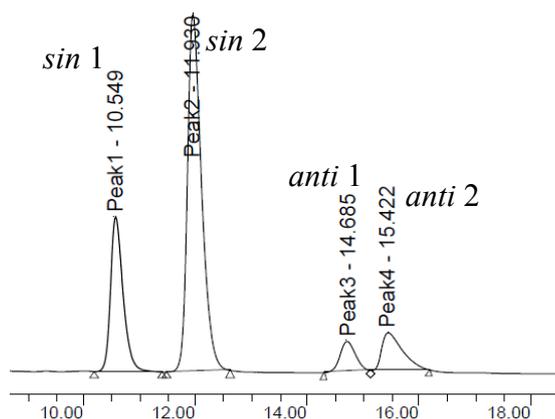
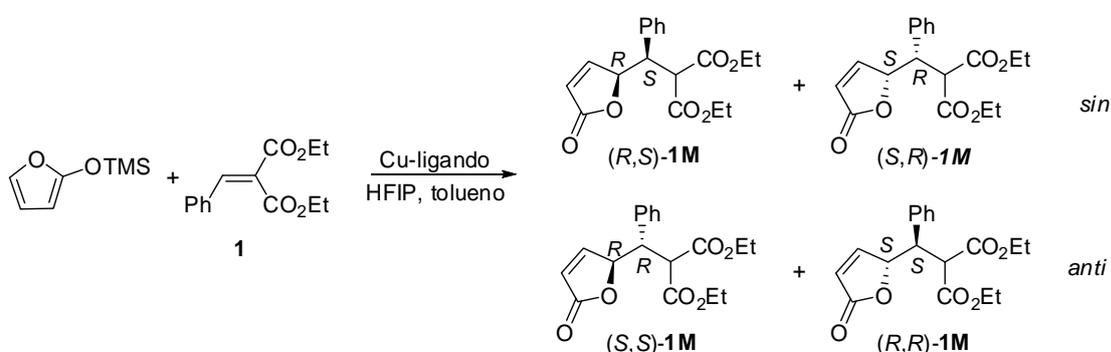


Figura 2.18. Enantiómeros de la reacción de Mukaiyama-Michael viniloga de bencilidenmalonato de dietilo (**1**) con 2-(trimetilsililoxi)furano.



Esquema 2.31. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga enantioselectiva de bencilidenmalonato de dietilo (**1**) con 2-(trimetilsililoxi)furano.

Tabla 2.9. Resultados de la reacción de Mukaiyama-Michael de **1** con 2-(trimetilsililoxi)furano en fase homogénea.^a

Entrada	Catalizador	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	% ee <i>sin</i> ^b	% ee <i>anti</i> ^b
1	Cu(OTf) ₂	100	98/2	n. d.	n. d.
2	Cu-Box(Ph)	100	94/6	-52	27
3	Cu-Box(^t Bu)	100	79/21	-23	-26
4	Cu-Box(^t Bu) + 4MS ^c	100	76/24	-16	-34
5	Cu-Box(ⁱ Pr)	100	90/10	-83	63
6	Cu-Box(Ind)	100	94/6	-80	2
7	Cu-AzaBox(^t Bu)	100	77/23	15	-50
8	Cu-AzaBox(ⁱ Pr)	100	86/14	-62	50

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 0,10 mmol de Cu-ligando, 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bSigno arbitrario: positivo para mayoritario de menor t_R en HPLC. ^cAdición de tamiz molecular (4 \AA).

Numerosos ejemplos en la bibliografía describen el uso del ligando bis(oxazolina) con restos *terc*-butilo, como el mejor ligando para esta reacción independientemente del sustrato utilizado.¹⁵⁶ Sin embargo, en nuestro caso el resultado fue muy modesto, con baja enantioselectividad y moderada diastereoselectividad. En algunos casos, se describe la adición de tamiz molecular que permite aumentar el exceso enantiomérico obtenido, sin embargo, cuando este fue añadido a nuestra reacción, no se observó una variación muy destacada en los resultados con Box(^tBu) (tabla 2.9, entrada 4).¹⁶² Por el contrario, los sustituyentes Ph, ⁱPr e indano conducen a resultados significativamente mejores. La diastereoselectividad es elevada en todo los casos (>90/10), y en cuanto a la enantioselectividad sin aumenta desde 52% ee con Ph a valores $\geq 80\%$ ee con indano e ⁱPr. Otros ligandos utilizados fueron las AzaBox con restos isopropilo o *terc*-butilo (tabla 2.9, entradas 7 y 8), cuyos valores de selectividad fueron inferiores a los obtenidos con las Box de la misma sustitución.

Como ya se vio en el estudio homogéneo, la adición de alcoholes fluorados influía en el rendimiento de la reacción. Aunque existen ejemplos en la bibliografía donde la adición de HFIP en la reacción de Mukaiyama-Michael no afecta al valor del exceso enantiomérico,^{157b} se realizó un estudio de la reacción de Mukaiyama-Michael de **1** utilizando Box(ⁱPr) como ligando y diferentes aditivos fluorados (tabla 2.10) y así comprobar si existe una variación del exceso enantiomérico en nuestro caso. Cuando se llevó a cabo la reacción con varios aditivos no se observó ningún cambio significativo (tabla 2.10, entradas 1-5), por lo que la reacción se siguió llevando a cabo utilizando HFIP. El papel de este aditivo no está claro, aunque parece evidente que no es la eliminación del silano mediante reacción, ya que la aceleración de la Mukaiyama-Michael tiene lugar incluso con cantidades subestequiométricas del aditivo. Además, el 3F,0,3F no posee ningún hidroxilo libre que pueda reaccionar con el silano, y sin embargo, presenta un efecto similar. Por tanto, debe deberse a un efecto sobre la transferencia del silano lo que acelera el recambio en el centro catalítico pero no actúa como receptor final del silano, que será probablemente el agua presente en el medio, probablemente en el Cu(OTf)₂. Además, la enantioselectividad no varía con el tamaño del aditivo o en ausencia del mismo,

¹⁵⁶ D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. W. Downey, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9134–9142. repetida

¹⁶² H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17015–17028. repetida

^{157b} D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnson, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4480–4491. repe

demostrando que su papel cinético no interviene en el paso determinante de la estereoselectividad del proceso.

Tabla 2.10. Estudio de diferentes aditivos en la reacción asimétrica homogénea de Mukaiyama-Michael de **1** utilizando Box(ⁱPr) como ligando.^a

Entrada	Aditivo	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	% ee <i>sin</i> ^b	% ee <i>anti</i> ^b
1	HFIP	100	90/10	-83	63
2	TFE ^c	100	90/10	-82	65
3	HFMP ^d	100	85/15	-79	34
4	3F,0,3F ^c	100	88/12	-80	12
5	3F,1,3F ^c	100	83/17	-78	46
6	No	11	86/14	-77	50

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidienmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), Cu-Box(ⁱPr) preparado previamente (0,10 mmol de Cu(OTf)₂ y 0,12 mmol de ligando en 1 mL de CH₂Cl₂), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como el signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9. ^cTrifluoroetanol. ^d1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-metil-2-propanol ^eDisolventes fluorados derivados del glicerol: 3F,0,3F (1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-propanol), 3F,1,3F (2-metoxi-1,3-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)propano).¹⁹⁹

Por otro lado, existen también ejemplos en la bibliografía donde el cambio de disolvente produce un efecto en el exceso enantiomérico de determinadas reacciones como por ejemplo, la reacción de Diels- Alder²⁰⁰ o la reacción aldólica de Mukaiyama.²⁰¹ Por este motivo, se llevó a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael en presencia de diferentes disolventes. Se estudiaron aquellos disolventes que dieron lugar a una mayor variación del exceso enantiomérico en la reacción aldólica de Mukaiyama y como ligando, la Box(Ph), ya que fue el ligando con el que se observaron dichas variaciones.²¹⁴ Se observa en la tabla 2.11 que, en general, el uso de otros disolventes conduce a la obtención de peores resultados, solo se obtienen resultados comparables cuando el disolvente es diclorometano (tabla 2.11, entradas 1 y 4).

¹⁹⁹ J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 426–434.

²⁰⁰ M. F. Ruiz-Lopez, X. Assfeld, J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8780–8787.

²⁰¹ J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1680–1688.

Tabla 2.11. Influencia del disolvente en la reacción de Mukaiyama-Michael de **1** con Box(Ph) como ligando.^a

Entrada	Disolvente	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	% ee <i>sin</i> ^b	% ee <i>anti</i> ^b
1	tolueno	100	94/6	-52	27
2	éter etílico	2	89/11	-27	9
3	nitroetano	1	87/13	-37	2
4	CH ₂ Cl ₂	95	86/14	-42	19

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 µL), 1,5 mmol de HFIP (159,5 µL), Cu-Box(ⁱPr) preparado previamente (0,10 mmol de Cu(OTf)₂ y 0,12 mmol de ligando en 1 mL de CH₂Cl₂), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 µL) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9

Una vez llevado a cabo el estudio en fase homogénea, se estudió la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) en presencia de los catalizadores quirales heterogéneos preparados por intercambio iónico en metanol, como se describe en la parte experimental. Los resultados obtenidos utilizando las condiciones de reacción descritas para la reacción en fase heterogénea con los diferentes ligandos se muestran en la tabla 2.12.

Tabla 2.12. Resultados obtenidos con los diferentes catalizadores heterogéneos quirales en la reacción de Mukaiyama-Michael con **1**.^a

Entrada	Catalizador	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	% ee <i>sin</i> ^b	% ee <i>anti</i> ^b
1	Lap-Cu	100	77/23	n. d.	n. d.
2	Lap-Cu-Box(Ph)	100	79/21	26	-6
3	Lap-Cu-Box(^t Bu)	86	67/33	4	1
4	Lap-Cu-Box(ⁱ Pr)	100	78/22	15	21
5	Lap-Cu-Box(Ind)	98	83/17	38	17
6	Lap-AzaBox(^t Bu)	71	75/25	-3	-2
7	Lap-AzaBox(ⁱ Pr)	65	74/26	2	7

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 µL), 1,5 mmol de HFIP (159,5 µL), 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 µL) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9. ^cLa reacción se llevó a cabo a 60 °C.

Para poder realizar una mejor comparación entre los resultados obtenidos en fases homogénea y heterogénea, en la siguiente tabla se muestran los resultados con los catalizadores homogéneos y heterogéneos más representativos para esta reacción.

Tabla 2.13. Comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores homogéneos y heterogéneos más representativos para la reacción de Mukaiyama-Michael de **1**.^a

Entrada	Ligando	Rdto. (%)		<i>sin/anti</i>		% ee <i>sin</i> ^b		% ee <i>anti</i> ^a	
		Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.
1	Box(Ph)	100	100	93/7	79/21	-52	26	27	-6
2	Box(^t Bu)	100	86	79/21	67/33	-23	4	-26	1
3	Box(ⁱ Pr)	100	100	90/10	78/22	-83	15	63	21
4	Box(Ind)	100	30	94/6	83/17	-80	38	2	17

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililo)furano. Cantidad de catalizador: 0,10 mmol de catalizador homogéneo ó 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg). ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9. ^cLa reacción se llevó a cabo a 60 °C.

Puede observarse que existe un efecto de la inmovilización sobre la relación *sin/anti*, que disminuye ligera pero significativamente en todos los casos. Este efecto ya se había observado en la reacción no estereoselectiva. El efecto más relevante se produce en la enantioselectividad del diastereómero mayoritario *sin*. Aparte del caso de la Box(^tBu), con enantioselectividad prácticamente nula (tabla 2.13, entrada 2), en todos los sólidos estudiados el enantiómero mayoritario es el de configuración opuesta al obtenido en fase homogénea. Un efecto similar se había observado en el caso de la ciclopropanación²⁰² y se había atribuido a la disposición del complejo Cu-Box respecto a la superficie plana de la laponita, que bloquearía de ese modo alguna o algunas rutas de acercamiento del reactivo. En aquel caso se trataba de complejos Cu(I) y en este de complejos Cu(II), indicando una generalidad del efecto. Aunque la enantioselectividad en fase heterogénea no es muy elevada, si calculamos la diferencia de energía entre los estados de transición conducentes a cada enantiómero se ve como en fase homogénea, el segundo está favorecido en aproximadamente 1,30 kcal/mol (con Box(Ind)), mientras que en fase heterogénea es el primero el favorecido en unas 0,47 kcal/mol (figura 2.19), por lo que la acción del soporte produce un cambio total de 1,77 kcal/mol. Una explicación para la menor reactividad y

²⁰² J. M. Fraile, J. I. García, G. Jimenez-Oses, J. A. Mayoral, M. Roldán, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2246–2251.

selectividad del complejo soportado sería la aproximación del intermedio Box-Cu-malonato por su cara menos impedida, desfavoreciendo por tanto la aproximación del silano por ella y cambiando el sentido de la inducción. Desgraciadamente, eso implica que cada una de las caras del bencilidenmalonato esté apantallada por un elemento del catalizador, o bien el ligando quiral o bien el soporte (figura 2.20). Por tanto, la reacción debe buscar el “mal menor” y eso explicaría tanto la menor reactividad como el bajo exceso enantiomérico. Evidentemente, esto es una representación muy simplificada, ya que no tiene en cuenta la flexibilidad de los quelatos formados por Cu-ligando y Cu-malonato, ni la libertad conformacional en general del complejo intermedio que le podría permitir acomodarse a la superficie mejor de lo esperado.

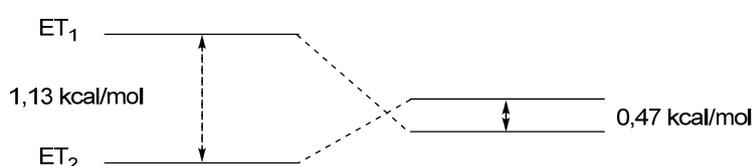


Figura 2.19. Energía de los estados de transición conducentes a cada enantiómero en fases homogénea y heterogénea, respectivamente.

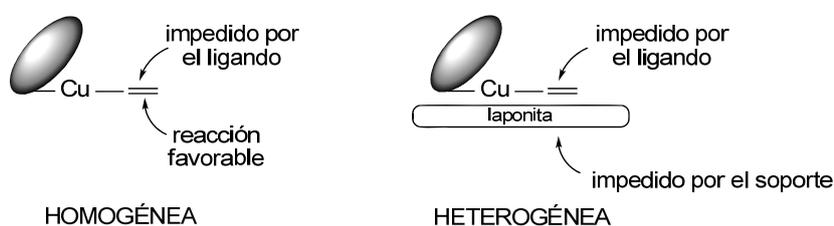


Figura 2.20. Representación de la aproximación del silano a intermedio Box-Cu-malonato en fases homogénea y heterogénea.

En este caso de los catalizadores heterogéneos, también se hizo un estudio del efecto del disolvente, encontrándose que el resultado obtenido era similar al observado en fase homogénea, es decir, en diclorometano los resultados obtenidos son comparables a los obtenidos en tolueno, pero en nitroetano o éter etílico la reacción no tenía lugar.

Después del estudio de los catalizadores con diferentes ligandos se llevó a cabo la recuperación del catalizador heterogéneo Lap-Cu-Box(ⁱPr) (tabla 2.14). En este caso, se mantienen constantes los valores de rendimiento, relación *sin/anti* y exceso enantiomérico

durante los dos primeros ciclos de reacción (tabla 2.14, entradas 1-2). Sin embargo, igual que pasaba con el catalizador aquiral, se observa una caída en el rendimiento en el tercer ciclo (tabla 2.14, entrada 3). No obstante, si el catalizador se lava después del segundo ciclo mediante extracción en continuo con THF en un Soxhlet como se hacía con el catalizador aquiral para regenerarlo, se obtiene un rendimiento del 100% del producto racémico debido a la pérdida del ligando durante el lavado (tabla 2.14, entrada 6). Este hecho se demostró mediante análisis elemental de N del sólido lavado (0,11 mmol de N/g frente a los 0,49 mmol de N/g del sólido inicial y del sólido antes del lavado). La recuperación de este último catalizador conduce a un descenso del rendimiento, manteniéndose nulas las enantioselectividades, como era de esperar (tabla 2.14, entrada 7).

Tabla 2.14. Resultados obtenidos en la recuperación del catalizador heterogénea preparado mediante inmovilización del complejo Cu-Box(ⁱPr) en la reacción de Mukaiyama-Michael con **1**.^a

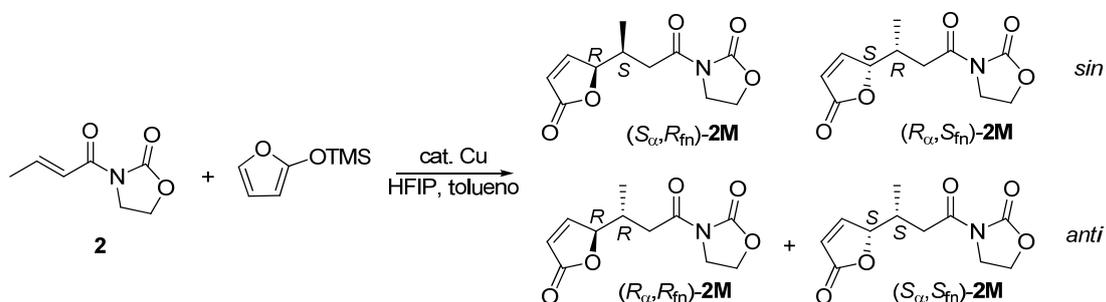
Entrada	Ciclo	Rdto. (%)	sin/anti	% ee sin ^b	% ee anti ^b
1	1	100	78/22	15	21
2	2	100	76/24	24	25
3	3	31	77/23	22	22
4	1	100	78/22	15	21
5	2	100	76/24	24	25
6	3 ^c	100	77/23	0	0
7	4 ^d	85	78/21	0	0

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 0,15 mmol de catalizador (460 mg), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno anhidro durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9. ^cSólido lavado mediante extracción en continuo con THF en un Soxhlet. ^dRecuperación del catalizador lavado.

Después de llevar a cabo la reacción enantioselectiva, tanto en fase homogénea como heterogénea, de la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1**), se llevó a cabo el estudio con los otros sustratos utilizando aquellos ligandos que dieron mejores resultados en la reacción con **1**.

2.1.3.4.- Estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con otros sustratos

- (*E*)-3-(but-2-enoil)-2-oxazolidinona (**2**).



Esquema 2.32. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga de la (*E*)-3-(but-2-enoil)-2-oxazolidinona (**2**).

Para llevar a cabo el estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael con **2**, se utilizaron las mismas condiciones de reacción que con bencilidenmalonato de dietilo (**1**), utilizando las condiciones descritas anteriormente (tabla 2.15). En este caso estaba descrita en la bibliografía la configuración absoluta de los productos.¹⁶² Debido a que los autores utilizaban otro método de determinación, se llevó a cabo la reacción con el complejo con Box(^tBu), utilizado por los autores, y mediante la comparación de espectros pudo asignarse la configuración absoluta de cada enantiómero en nuestro caso.

Tabla 2.15. Comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores homogéneos y heterogéneos en la reacción de Mukaiyama-Michael de **2**.^a

Entrada	Ligando	Rdto. (%)		<i>sin/anti</i>		% ee <i>sin</i> ^b		% ee <i>anti</i> ^b	
		Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.
1	Box(Ph)	100	81	2/98	64/36	69(<i>S,R</i>)	32(<i>S,R</i>)	36(<i>S,S</i>)	32(<i>S,S</i>)
2	Box(^t Bu)	100	70	7/93	35/65	19(<i>S,R</i>)	2(<i>S,R</i>)	62(<i>S,S</i>)	20(<i>S,S</i>)
3	Box(ⁱ Pr)	100	100	7/93	81/19	23(<i>S,R</i>)	0	16(<i>S,S</i>)	52(<i>S,S</i>)
4	Box(Ind)	100	76	8/92	67/33	34(<i>S,R</i>)	52(<i>S,R</i>)	59(<i>S,S</i>)	46(<i>S,S</i>)
5	AzaBox(ⁱ Pr)	100	81	4/96	57/43	21(<i>S,R</i>)	9(<i>S,R</i>)	26(<i>S,S</i>)	28(<i>S,S</i>)
6	AzaBox(^t Bu)	100	85	7/93	35/65	13(<i>S,R</i>)	15(<i>S,R</i>)	92(<i>S,S</i>)	29(<i>S,S</i>)

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de (*E*)-3-(but-2-enoil)-2-oxazolidinona (155,2 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililo)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas, 0,10 mmol Cu-ligando o 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg). Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bSe muestra la configuración absoluta del enantiómero mayoritario.

¹⁶² Determinación de la configuración absoluta: H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17015–17028. repetida

A diferencia de **1**, en la reacción de Mukaiyama-Michael vinílica con **2** como reactivo de partida en fase homogénea se obtuvo mayoritariamente el producto *anti*. Sin embargo, se encontró que al utilizar el catalizador inmovilizado se producía una inversión de la diastereoselectividad, obteniéndose mayoritariamente el producto con estereoquímica *sin* (tabla 2.15, entradas 1, 3, 4 y 5) salvo en el caso de los catalizadores con ligandos con resto *terc*-butilo (tabla 2.15, entradas 2 y 7). Este efecto es debido a la presencia simultánea del soporte y el ligando, ya que no ocurre en el caso de la reacción enantioselectiva con Lap-Cu. En este aspecto, los catalizadores heterogéneos son complementarios con los homogéneos, permitiendo obtener otro compuesto.

Respecto a la enantioselectividad, el mejor ligando de los estudiados resultó ser la AzaBox(^tBu) en fase homogénea ya que permitió obtener un exceso enantiomérico del 92% en el diastereómero mayoritario (tabla 2.15, entrada 6). La Box con el mismo sustituyente fue menos eficaz (62% ee, tabla 2.15, entrada 2), pero en cualquier caso, mejor que el resto de los ligandos.

En este caso los catalizadores heterogéneos no producen la inversión de la enantioselectividad observada con **1**. Su comportamiento no presenta una pauta general, sino que depende de la naturaleza del ligando quiral y del diastereómero considerado. Así, para el *anti* (mayoritario en disolución), la inmovilización es negativa para los buenos ligandos (con ^tBu se obtienen un máximo de 29% ee), tiene poca influencia para los de comportamiento intermedio y es positiva para el peor ligando, Box(ⁱPr), con el que la enantioselectividad aumenta del 16 al 52% ee. Respecto al diastereómero minoritario en disolución, el *sin*, los valores en general son modestos, con un máximo de 52% ee con Box(Ind). Desgraciadamente, es imposible conseguir simultáneamente una buena diastereoselectividad *sin* y un exceso enantiomérico aceptable en ese isómero.

Las diferencias en el efecto del soporte tienen que provenir de la diferente geometría del complejo intermedio (figura 2.21). De hecho, el doble enlace reactivo se aleja del complejo en el caso del bencilidenmalonato de dietilo (**1**), pero se aproxima al mismo en el derivado de la oxazolidinona. La coordinación del ácido de Lewis favorece la conformación *S-cis* (figura 2.21) pero no se conoce el efecto que podría tener sobre la inmovilización sobre el equilibrio conformacional que controla en última instancia la enantioselectividad del proceso.

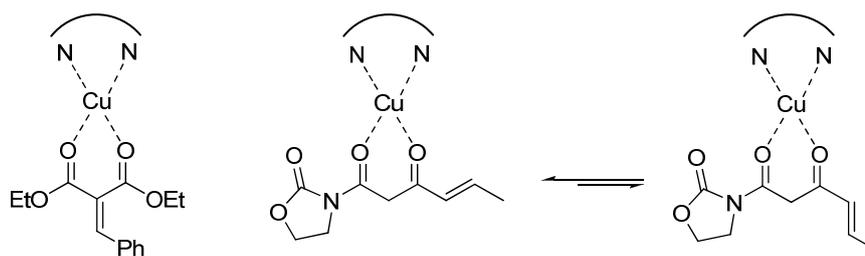


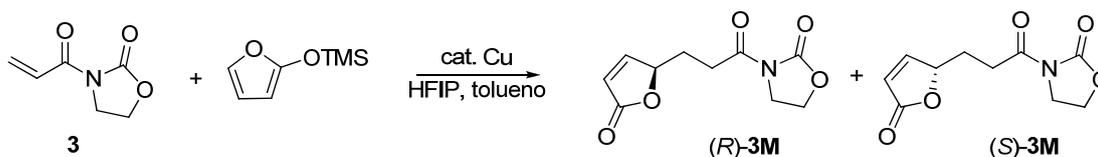
Figura 2.21. Geometría de los complejos intermedios en la reacción de Mukaiyama-Michael viniloga con **1** y **2**.

En cuanto a la recuperabilidad de los catalizadores heterogéneos, se llevó a cabo la recuperación y reutilización de Lap-Cu-Box(Ind) observándose de nuevo su desactivación después del segundo ciclo (tabla 2.16). Esto probablemente es debido a la adsorción de los productos de reacción sobre el catalizador, lo cual hace necesario su lavado después del segundo ciclo. Esta adsorción fue demostrada en este caso mediante el análisis elemental de N del catalizador inicial y del catalizador usado. El aumento de N observado confirmó nuestra hipótesis (catalizador inicial: 0,4 mmol de N/g, catalizador usado: 0,69 mmol de N/g).

Tabla 2.16. Resultados obtenidos en la recuperación del catalizador heterogénea preparado mediante inmovilización del complejo Cu-Box(ⁱPr) en la reacción de Mukaiyama-Michael con **1**.^a

Entrada	Ciclo	Rdto. (%)	<i>sin/anti</i>	% ee <i>sin</i> ^b	% ee <i>anti</i> ^b
1	1	76	67/33	52(<i>S,R</i>)	46(<i>S,S</i>)
2	2	73	66/34	50(<i>S,R</i>)	49(<i>S,S</i>)
3	3	12	67/33	50(<i>S,R</i>)	49(<i>S,S</i>)

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de (*E*)-3-(but-2-enoil)-2-oxazolidinona (155,2 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililo)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas y 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg).. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bSe muestra la configuración absoluta del enantiómero mayoritario.

- 3-Aciloil-2-oxazolidinona (**3**).**Esquema 2.33.** Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga de la 3-acriloil-2-oxazolidinona (**3**).

Utilizando las condiciones anteriormente descritas, se llevó a cabo el estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael con **3** (tabla 2.17).

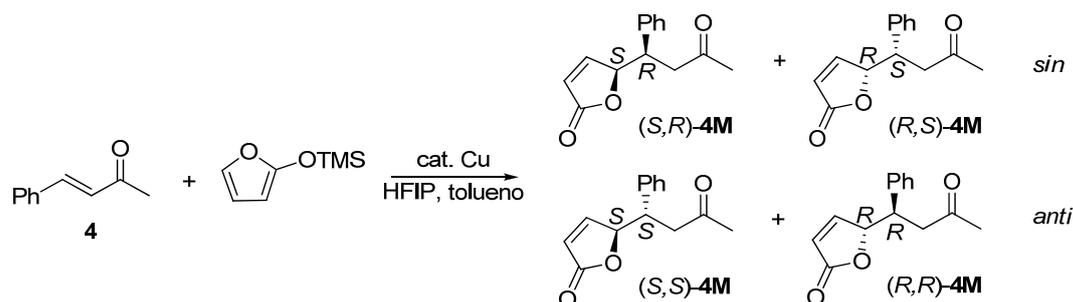
Tabla 2.17. Comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores homogéneos y heterogéneos en la reacción de Mukaiyama-Michael de **3**.^a

Entrada	Ligando	Rdto. (%)		% ee ^b	
		Homogénea	Heterogénea	Homogénea	Heterogénea
1	Box(Ph)	100	100	57	11
2	Box(^t Bu)	100	89	49	29
3	Box(ⁱ Pr)	100	100	48	20
4	Box(Ind)	100	81	22	12
5	AzaBox(ⁱ Pr)	100	75	25	10
6	AzaBox(^t Bu)	100	77	76	2

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de 3-acriloil-2-oxazolidinona (141 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililo)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. 0,10 mmol Cu-ligando ó 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg). Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9.

En este caso, por tratarse de un compuesto con un solo centro estereogénico, solo se obtiene un par de enantiómeros. Como se observa en la tabla 2.17, la enantioselectividad en fase homogénea es moderada (hasta un 76% ee) y el comportamiento de los ligandos no sigue la misma pauta que con el sustrato **2**. AzaBox(^tBu) sigue siendo el mejor ligando, pero en las bis(oxazolininas) la eficacia sigue el orden Ph > ^tBu = ⁱPr > Indano. La introducción de soporte supone la obtención de valores más bajos de rendimiento y de enantioselectividad que los observados en fase homogénea. Por ello, no se realizó un estudio de recuperabilidad de los mismos.

- (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**4**).



Esquema 2.34. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**4**).

El estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael con **4**, se llevó a cabo utilizando las condiciones descritas anteriormente para la reacción con bencilidenmalonato de dietilo (**1**) (tabla 2.18).

Tabla 2.18. Comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores homogéneos y heterogéneos en la reacción de Mukaiyama-Michael de **4**.^a

Entrada	Ligando	Rdto. (%)		<i>sin/anti</i>		% ee <i>sin</i> ^b		% ee <i>anti</i> ^b	
		Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.
1	Box(Ph)	100	98	21/79	48/52	1	5	0	-1
2	Box(^t Bu)	100	79	25/75	51/49	0	15	0	21
3	Box(ⁱ Pr)	100	99	23/77	64/36	0	11	0	24
4	Box(Ind)	100	88	25/75	48/52	2	4	-1	-6
5	AzaBox(ⁱ Pr)	100	78	20/80	56/44	1	43	0	37
6	AzaBox(^t Bu)	100	71	23/77	52/48	0	47	0	0

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (146,2 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas, 0,10 mmol Cu-ligando ó 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg). Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9.

De estos resultados hay que destacar que en fase homogénea la relación *sin/anti* es similar a la obtenida solo con Cu(OTf)₂ (~25/75). La introducción del soporte, además de reducir ligeramente los rendimientos, produce una moderada inversión en la relación *sin/anti* cuando el ligando utilizado es Box(ⁱPr) (tabla 2.18, entrada 3), mientras que para el resto de ligandos la relación *sin/anti* está próxima al 50/50 como ocurría en ausencia de ligando. En cuanto a la enantioselectividad, ninguno de los complejos homogéneos es

capaz de inducir. El motivo es, probablemente, la ausencia de control conformacional que ejerce el complejo al coordinarse inicialmente por el carbonilo, sin formar un quelato como en los sustratos anteriores (**1-3**), capaces de formar intermedios de tipo quelato. Esto da lugar a multitud de posibles conformeros del intermedio (figura 2.22) con lo que ambas caras del doble enlace estarán igualmente apantalladas en promedio.

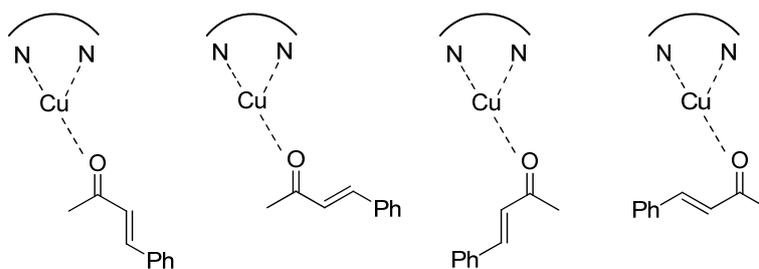


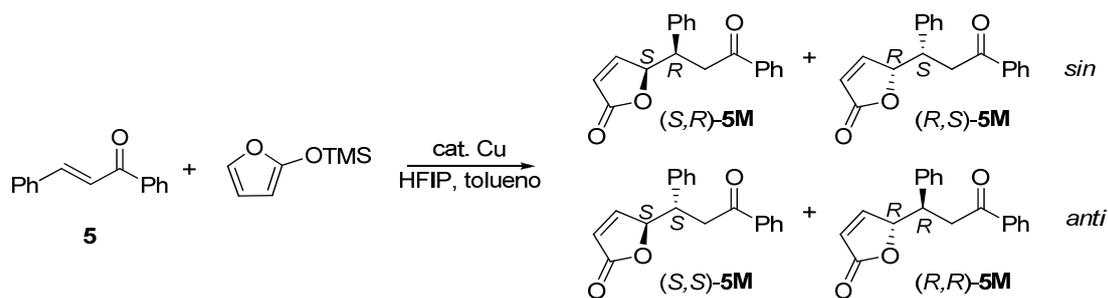
Figura 2.22. Diferentes conformeros del intermedio ligando-Cu-sustrato.

La inmovilización produce una ligera mejora en el caso de las bis(oxazolinas) y un efecto significativo en el de las azabis(oxazolinas), llegando a un 47% ee *sin* con AzaBox(^tBu), y al mayor resultado global con AzaBox(ⁱPr), 43% ee *sin* y 37% ee *anti*. Se puede especular que en este caso la superficie del soporte dificulta en parte el equilibrio conformacional o desestabiliza alguno de los conformeros por interacción de los grupos del sustrato con la superficie. Sin embargo, la demostración de este efecto resultaría muy difícil.

En cualquier caso, de ser cierto, el cambio de alguno de los sustituyentes del sustrato debería modificar estos equilibrios o interacciones con la superficie. Por ello, se pasó a ensayar la *trans*-chalcona como sustrato de la reacción.

Como en el caso anterior, debido a los resultados obtenidos no se llevó a cabo un estudio de su recuperabilidad.

-(E)-1,3-Difenilprop-2-en-1-ona (trans-chalcona) (5).



Esquema 2.35. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga de *trans*-chalcona (5).

Tabla 2.19. Comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores homogéneos y heterogéneos en la reacción de Mukaiyama-Michael con 5.^a

Entrada	Ligando	Rdto. (%)		<i>sin/anti</i>		% ee <i>sin</i> ^b		% ee <i>anti</i> ^c	
		Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.	Homo.	Hetero.
1	Box(Ph)	100	100	15/85	22/78	1	16	3(<i>R,R</i>)	10(<i>R,R</i>)
2	Box(^t Bu)	100	82	19/81	21/79	4	15	2(<i>R,R</i>)	2(<i>R,R</i>)
3	Box(ⁱ Pr)	100	100	19/81	38/62	4	64	2(<i>R,R</i>)	5(<i>R,R</i>)
4	Box(Ind)	100	78	16/84	28/72	-1	9	1(<i>S,S</i>)	4(<i>R,R</i>)
5	AzaBox(ⁱ Pr)	100	83	23/77	35/65	2	71	2(<i>S,S</i>)	1(<i>R,R</i>)
6	AzaBox(^t Bu)	100	80	14/86	27/73	0	20	2(<i>S,S</i>)	7(<i>R,R</i>)

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de *trans*-chalcona (208,3 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililo)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas, 0,10 mmol Cu-ligando ó 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg). Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9. ^cSe muestra la configuración absoluta del enantiómero mayoritario, la cual fue obtenida mediante la comparación con el cromatograma descrito en la bibliografía para el mismo ligando.²⁰³

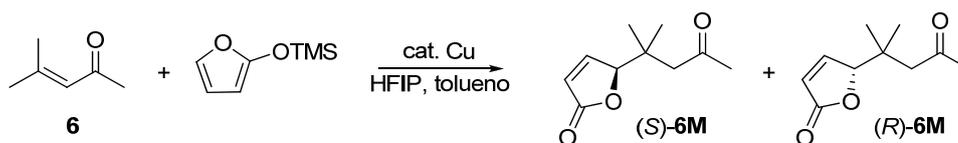
El cambio del metilo en α del carbonilo por un fenilo no produce variaciones significativas de las selectividades en fase homogénea, con una clara preferencia *anti* (en torno al 80%) y enantioselectividad nula. Esto demuestra que el grupo en esa posición no afecta de manera apreciable al equilibrio conformacional representado en figura 2.22.

La inmovilización produce una ligera disminución en esa preferencia *anti*, más acusada en los ligandos con sustituyentes ⁱPr. El efecto sobre la enantioselectividad, aunque existe, se observa fundamentalmente en el diastereómero *sin* minoritario, por lo

²⁰³ Q. Zhang, X. Xiao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5748–5754.

que su utilidad sintética es bastante considerable. Sin embargo, hay que destacar que el efecto es mucho mayor, con enantioselectividades del orden de 65-70% ee, precisamente con los ligandos que más favorecen la obtención de *sin*, por lo que parece existir una correlación entre ambas y, por lo tanto, es probable que el mismo efecto de la superficie sea el responsable de ambas.

- 4-Metilpent-3-en-2-ona (**6**).



Esquema 2.36. Reacción de Mukaiyama-Michael viniloga de 4-metilpent-3-en-2-ona (**6**).

Finalmente, se llevó a cabo el estudio asimétrico de la reacción de Mukaiyama-Michael de **6** utilizando las condiciones descritas anteriormente para (**1**) (tabla 2.20).

Tabla 2.20. Comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores homogéneos y heterogéneos en la reacción de Mukaiyama-Michael de **6**.^a

Entrada	Ligando	Rdto. (%)		% ee ^b	
		Homogénea	Heterogénea	Homogénea	Heterogénea
1	Box(Ph)	100	100	0	-1
2	Box(^t Bu)	100	83	0	-11
3	Box(ⁱ Pr)	100	100	0	-18
4	Box(Ind)	100	77	0	-17
5	AzaBox(ⁱ Pr)	100	79	0	-43
6	AzaBox(^t Bu)	100	85	0	-12

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de 4-metilpent-3-en-2-ona (126 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas, 0,10 mmol Cu-ligando ó 0,15 mmol de catalizador heterogéneo (460 mg). Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas. ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9

Si se observan los datos de la tabla 2.20, se ve que al igual que ocurría en los dos casos anteriores, la enantioselectividad es nula con los catalizadores homogéneos, sin embargo, los catalizadores heterogéneos conducen a enantioselectividades modestas con rendimientos relativamente altos. El mejor ligando en este caso fue de nuevo AzaBox(ⁱPr) ya que el producto **6M** se obtuvo con un 43% de exceso enantiomérico (tabla 2.20, entrada 5).

Se comprueba que la inmovilización de complejos Cu-Box tiene efectos impredecibles sobre las diferentes enantioselectividades. El más interesante es sin duda la enantioselectividad obtenida con cetonas α,β -insaturadas, posiblemente por un cierto control del equilibrio conformacional del intermedio.

2.2.- Reacción de hidrogenación

En este caso, se estudió la hidrogenación del doble enlace C-C del resto furan-2(5*H*)-ona de los productos obtenidos en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga. Para estudiar la reacción y optimizar los resultados, se eligió como sustrato de referencia el compuesto **1M** proveniente de la reacción de Mukaiyama-Michael entre bencilidenmalonato de dietilo (**1**) y 2-(trimetilsililoxi)furano. Nuestro objetivo final será la combinación de las dos reacciones sin purificación del crudo de reacción intermedio, pero para el estudio de la reacción de hidrogenación se partió de la mezcla de diastereómeros *anti-sin* purificada previamente para eliminar los posibles subproductos y el furano excedente y de esta forma no tener presente nada que puede interferir en la optimización de las condiciones de reacción (esquema 2.37).



Esquema 2.37. Reacción de hidrogenación de **1M**.

Debido a la amplia variedad de catalizadores de hidrogenación, nos limitamos a estudiar solo aquellos que permitieran utilizar condiciones suaves de reacción, temperatura ambiente y presión atmosférica, y evitar así incompatibilidades con la reacción anterior. El disolvente elegido para esta reacción fue el tolueno debido a los buenos resultados obtenidos en la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con este disolvente, y para evitar posibles problemas de compatibilidad por el uso de otro disolvente en las reacciones en tándem.

2.2.1.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento se llevó a cabo mediante ^1H -RMN utilizando las señales H_a de los diastereómeros correspondientes a un hidrógeno (figura 2.23) y la señal a 6,8 ppm del patrón correspondiente a tres hidrógenos del mesitileno, el cual se utiliza como patrón externo. La determinación de la relación *sin/anti* también se llevó a cabo mediante ^1H -RMN utilizando las mismas señales. En el caso de que el sustrato de partida procediera

de la reacción de Mukaiyama-Michael asimétrica, el exceso enantiomérico de los productos de hidrogenación se determinaron mediante HPLC utilizando diferentes columnas y condiciones según el sustrato utilizado como se describe en la parte experimental.

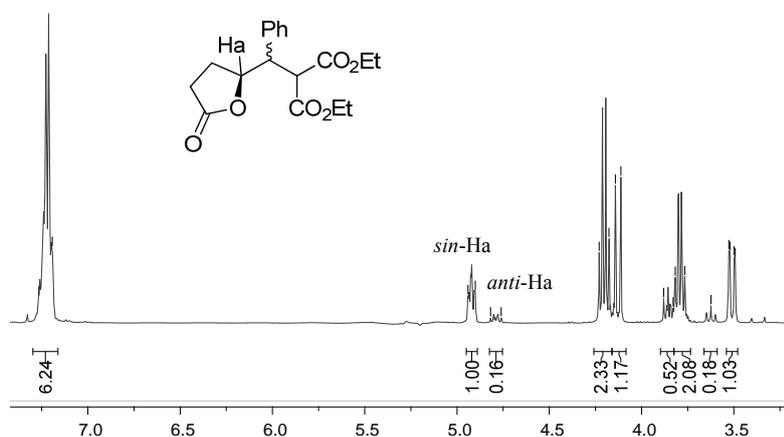


Figura 2.23. Espectro de ¹H-RMN de la mezcla de diastereoisómeros de 1MH

2.2.2.- Resultados y discusión

La hidrogenación de compuestos con estructuras furan-2(5H)-ona o similares está descrita utilizando paladio depositado sobre carbón activo (Pd/C) como catalizador de la reacción.²⁰⁴ Puesto que se utilizan condiciones suaves de reacción (temperatura ambiente y una atmósfera de presión) y tolueno como disolvente, Pd/C fue el primer catalizador que se probó en la hidrogenación de 1M (tabla 2.21, entrada 1).

Además de Pd/C, se probaron otros catalizadores de hidrogenación, tanto homogéneos como heterogéneos, los cuáles se muestran también en la tabla 2.21. Los catalizadores de paladio soportado, tanto en carbono como alúmina (tabla 2.21, entradas 1 y 2), fueron los catalizadores más activos en las condiciones de reacción estudiadas. Sin embargo, el catalizador análogo de rodio soportado sobre alúmina resultó ser muy poco activo (tabla 2.21, entrada 3).

²⁰⁴ M. Szlosek, X. Frank, B. Figadère, A. Cavé, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5169–5172.

Tabla 2.21. Hidrogenación de **1M** utilizando diferentes catalizadores.^a

Entrada	Catalizador	Rendimiento (%)
1	Pd/C	99
2	Pd/Al ₂ O ₃	100
3	Rh/Al ₂ O ₃	13

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de **1M**, 0,024 mmol de catalizador, 2 mL de tolueno. Temperatura ambiente. 1 atm de H₂. Tiempo de reacción: 12h. NBD: norbornadieno.

A la vista de los resultados obtenidos, los experimentos de recuperabilidad de los sólidos se hicieron únicamente con los catalizadores de paladio, los cuales mostraron que podían ser usados durante 4 ciclos de reacción sin pérdida de actividad (figura 2.24). Por tanto, para el estudio de compatibilidad entre la reacción de Mukaiyama-Michael y la reacción de hidrogenación se estudiarán, como veremos más adelante, los dos catalizadores (Pd/C, Pd/Al₂O₃).

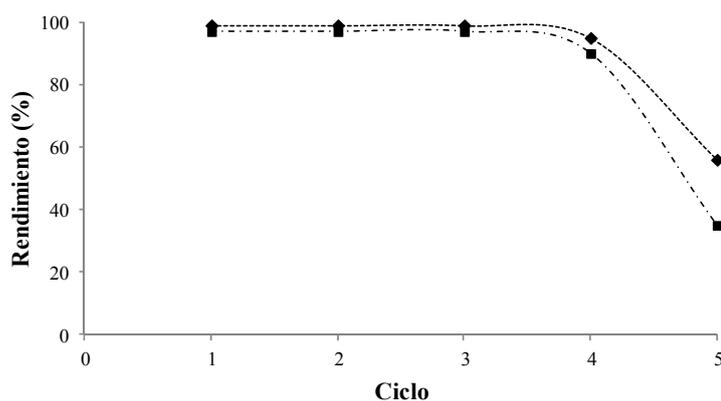
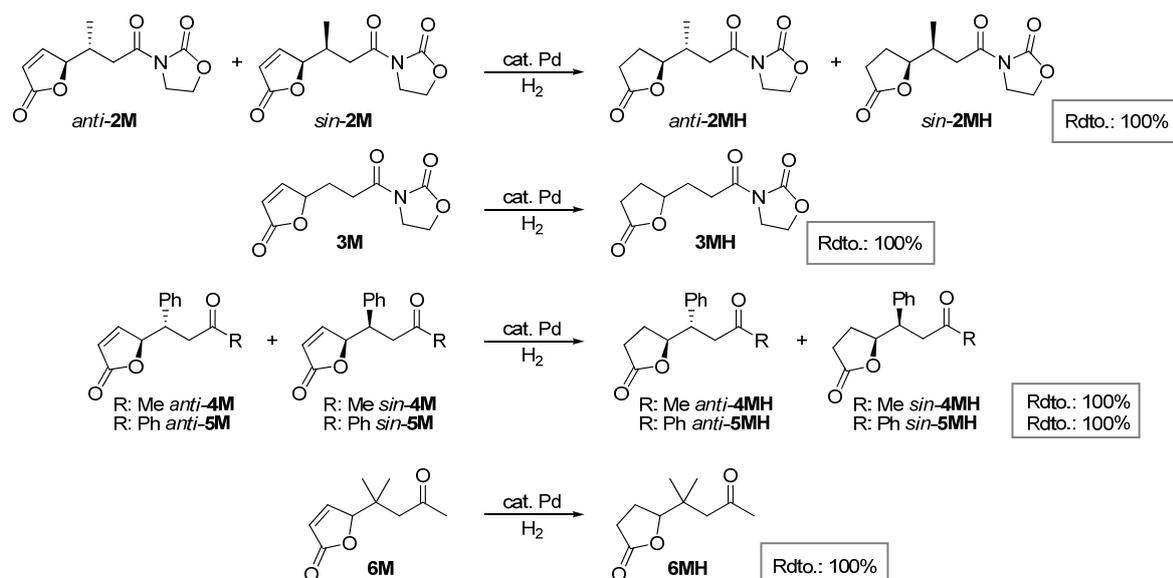


Figura 2.24. Recuperación de los catalizadores Pd/Al₂O₃ (◆) y Pd/C (■) en la reacción de hidrogenación de **1M**.

Con respecto al resto de productos obtenidos en la reacción de Mukaiyama-Michael con otros sustratos (**2M-6M**), la reacción de hidrogenación fue llevada a cabo con los catalizadores de Pd en las mismas condiciones que la hidrogenación de **1M** obteniéndose rendimientos cuantitativos en los correspondientes productos **2MH-6MH** (esquema 2.38).



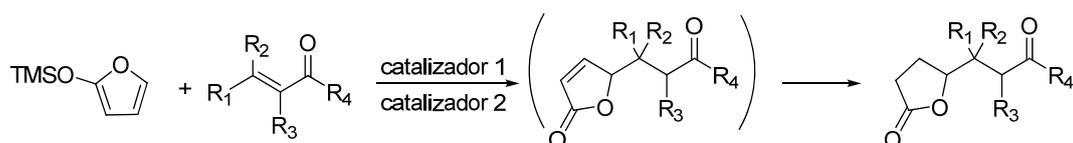
Esquema 2.38. Productos obtenidos en la hidrogenación de **2M-6M** con catalizadores de paladio.

La recuperabilidad de los catalizadores de paladio se estudió utilizando **2M** y **5M** como sustratos de partida, para tener un ejemplo de cada tipo de familia de compuestos. En este caso los catalizadores de paladio también fueron recuperados y reutilizados durante 4 ciclos de reacción durante los cuales permanecen activos y manteniendo el valor de rendimiento obtenido en el primer ciclo (rendimiento cuantitativo).

B) Combinación de reacciones

2.3.- Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación

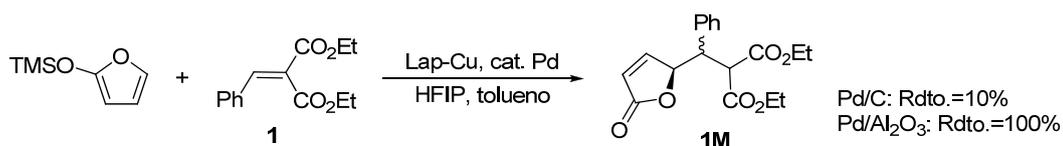
Como ya se ha comentado en numerosas ocasiones, el objetivo final de este trabajo es la combinación de dos reacciones en el mismo matraz de reacción, en este caso, la reacción de Mukaiyama-Michael y la hidrogenación, con la presencia simultánea de los dos catalizadores en el medio de reacción (esquema 2.39). Para ello, igual que ocurría con las reacciones de epoxidación y apertura, muchos parámetros de reacción deben ser compatibles, como por ejemplo, disolventes, temperatura de reacción, reactivos y subproductos. Por lo tanto, antes de llevar a cabo el acoplamiento de dichas reacciones, es necesario llevar a cabo estudios de compatibilidad entre catalizadores, condiciones de reacción y reactivos, para los cuales se eligió el bencilidenmalonato de dietilo (**1**) como sustrato de referencia.



Esquema 2.39. Combinación de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga y la reacción de hidrogenación.

2.3.1.- Pruebas de compatibilidad

En primer lugar, se estudió la compatibilidad entre los catalizadores de ambas reacciones, para lo cual se llevaron a cabo dos adiciones de Mukaiyama-Michael en presencia de cada uno de los catalizadores de paladio estudiados en la reacción de hidrogenación (Pd/C y Pd/Al₂O₃), utilizando las condiciones de reacción optimizadas en el estudio individualizado de la reacción de Mukaiyama-Michael (esquema 2.40).

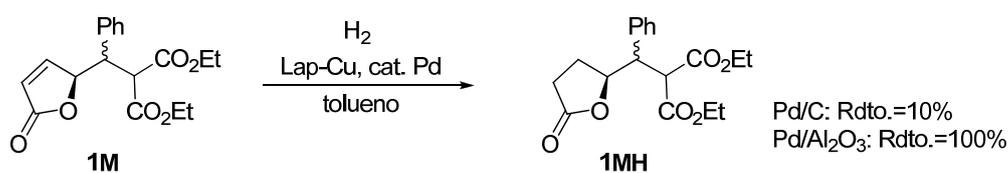


Esquema 2.40. Estudio de compatibilidad entre los catalizadores en la reacción de Mukaiyama-Michael de **1**.

Cuando se añadió Pd/C, el rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael fue del 10%, mientras que la presencia de Pd/Al₂O₃ no afectó al rendimiento de la reacción (Rdto: 100%).

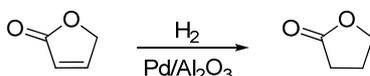
Para saber cuál era el motivo del descenso del rendimiento de la reacción en presencia de Pd/C, se hicieron estudios de adsorción, los cuales mostraron que tanto el 2-(trimetilsililoxi)furano como el bencilidenmalonato de dietilo (**1**) pueden adsorberse en gran cantidad sobre Pd/C debido a la capacidad adsortiva del carbón activo, puesta de manifiesto en pruebas análogas con él. En el caso de llevarse a cabo una adsorción competitiva, el derivado de furano es selectivamente adsorbido, probablemente debido a su naturaleza aromática. Así pues, la captura de los reactivos del medio de reacción por parte del catalizador de Pd/C, presumiblemente rápida, parece la responsable de impedir la reacción con el catalizador de cobre. Para confirmar esta hipótesis, se saturó el catalizador de Pd/C mediante la adición de 16 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano, y seguidamente, se añadieron los reactivos de la reacción de Mukaiyama-Michael (bencilidenmalonato de dietilo, HFIP y el catalizador de cobre heterogéneo). En estas condiciones, la reacción tuvo lugar con rendimientos altos (81%). La confirmación de que el catalizador de Pd/C impedía la reacción de Mukaiyama-Michael por adsorción de los reactivos de la misma lo excluía de su utilización en las reacciones en tándem.

Seguidamente, se estudió el efecto de la presencia del catalizador de cobre en la reacción de hidrogenación (esquema 2.41). Para ello se llevaron a cabo dos reacciones de hidrogenación, una con cada catalizador de paladio, en presencia del catalizador de cobre, encontrándose que la reacción transcurría de la misma manera que en ausencia del catalizador de cobre en los dos casos (Rdto.:100%, 12 horas), es decir, el catalizador Lap-Cu no afecta a la reacción de hidrogenación. A pesar de esto, debido a la incompatibilidad mostrada por el catalizador de Pd/C en la reacción de Mukaiyama-Michael, el catalizador de Pd/Al₂O₃ fue el catalizador elegido para llevar a cabo la reacción de hidrogenación en la combinación de reacciones en tándem.



Esquema 2.41. Estudio de compatibilidad entre los catalizadores en la reacción de hidrogenación de **1M**.

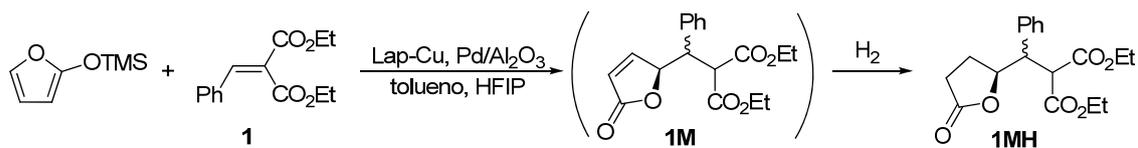
Además de la compatibilidad entre catalizadores, hay que prestar atención a la compatibilidad entre las condiciones de la reacción de hidrogenación y los reactivos y subproductos de la reacción de Mukaiyama-Michael. Así pues, se estudió el efecto en la reacción de hidrogenación del 2-(trimetilsililoxi)furano que se usa en un ligero exceso frente al aceptor de Michael, el alcohol fluorado (HFIP) y el principal subproducto, furan-2(5*H*)-ona, procedente de la hidrólisis del 2-(trimetilsililoxi)furano debido a trazas de humedad. Se llevaron a cabo diferentes reacciones de hidrogenación en presencia de los compuestos anteriores y se observó que ni el 2-(trimetilsililoxi)furano ni el HFIP afectaban negativamente a la reacción de hidrogenación, y aunque la furan-2(5*H*)-ona se hidrogenaba para dar γ -butirolactona (esquema 2.42), la cual se obtenía como subproducto junto al compuesto **1MH**, el rendimiento de la reacción tampoco se veía afectado.



Esquema 2.42. Subproducto obtenido en la combinación en tándem de la reacción de Mukaiyama-Michael y la hidrogenación.

2.3.2.- Reacciones combinadas

Realizadas todas las pruebas de compatibilidad anteriores, se procedió a la combinación de ambas reacciones. Debido a que ambos reactivos de la reacción de Mukaiyama-Michael son susceptibles de ser hidrogenados, para la combinación de las reacciones en tándem la atmósfera de hidrógeno fue añadida al matraz de reacción después del tiempo requerido para finalización de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga (24 horas). El resto de reactivos y los catalizadores de ambas reacciones se añadieron a la mezcla de reacción desde el principio (esquema 2.43). Los resultados obtenidos en el tándem Mukaiyama-Michael – hidrogenación y la recuperación y reutilización de la mezcla de catalizadores se muestran en la tabla 2.22.



Esquema 2.43. Combinación en tándem de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga entre (**1**) y 2-(trimetilsililoxi)furano y la reacción de hidrogenación.

Tabla 2.22. Resultados obtenidos en el tándem de reacciones Mukaiyama-Michael – hidrogenación.^a

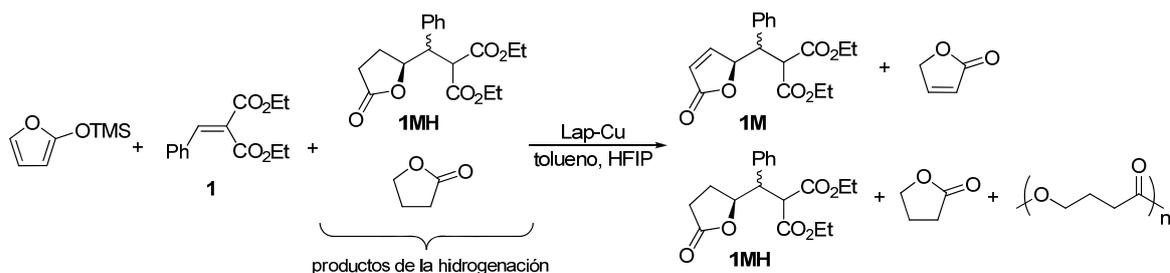
Ciclo	Rendimiento (%)		
	Mukaiyama-Michael	Hidrogenación	Global
1	100	100	98
2	96	100	96
3 ^b	45	100	45

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de **1** (226,5 μ L), 1.5 mmol of HFIP (159,5 μ L), 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg), 0,23 mmol de Pd (250 mg de Pd/Al₂O₃), 5 mL de tolueno y 2 mmol of 2-(trimetilsililo)furano en 10 mL de disolvente añadido durante 5 horas a temperatura ambiente. Después de 24 horas, se añadió 1 atm de H₂. Tiempo total de reacción: 36 horas. ^bMezcla de catalizadores lavada con THF en un Soxhlet.

Se puede observar que el rendimiento global de la combinación de reacciones es bastante alto durante los dos primeros ciclos de reacción (tabla 2.22, entradas 1 y 2). Después del segundo ciclo de reacción la mezcla de catalizadores se lavó con THF en un Soxhlet para evitar la desactivación del catalizador Lap-Cu, sin embargo, el rendimiento cayó significativamente en el tercer ciclo (tabla 2.22, entrada 3), a diferencia de la reacción individual.

Una posible explicación a este efecto podría ser que la desactivación del catalizador ácido de Lewis sea más efectiva en presencia de los productos hidrogenados (**1MH**) que con los productos no-hidrogenados. Para estudiar este efecto, se llevó a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael en presencia de los productos hidrogenados y se obtuvo la misma actividad catalítica observada al estudiar la combinación de las dos reacciones en tándem (45%). Al analizar por RMN los productos extraídos en el Soxhlet del catalizador de cobre desactivado se encontró la presencia de γ -butirolactona, junto con señales compatibles con los productos de polimerización, incluso en ausencia de H₂ y el catalizador de paladio (esquema 2.44). Esto puede ser debido a la presencia simultánea de un ácido de Lewis y un alcohol secundario (HFIP), dando lugar a un proceso de transferencia de hidrógeno similar a la reducción de Meerwein-Ponndorf-Verley.²⁰⁵ Este efecto de desactivación de la γ -butirolactona y sus derivados aumenta significativamente en el proceso en tándem, ya que la hidrogenación de la furan-2(5H)-ona generada por el exceso de 2-(trimetilsililo)furano producirá una cantidad de γ -butirolactona más elevada.

²⁰⁵ A. Corma, M. E. Domine, L. Nemeth, S. Valencia, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238–1256.



Esquema 2.44. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga de **1** en presencia de **1MH**.

En vista de estos resultados, y teniendo en cuenta la naturaleza heterogénea de los catalizadores, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la combinación de reacciones de manera secuencial en lugar de en tándem. Para ello, cada catalizador fue separado al final de cada reacción mediante filtración y el crudo de la reacción usado en la siguiente reacción sin llevar a cabo una purificación (tabla 2.23).

Tabla 2.23. Combinación secuencial de las reacciones Mukaiyama-Michael e hidrogenación.^a

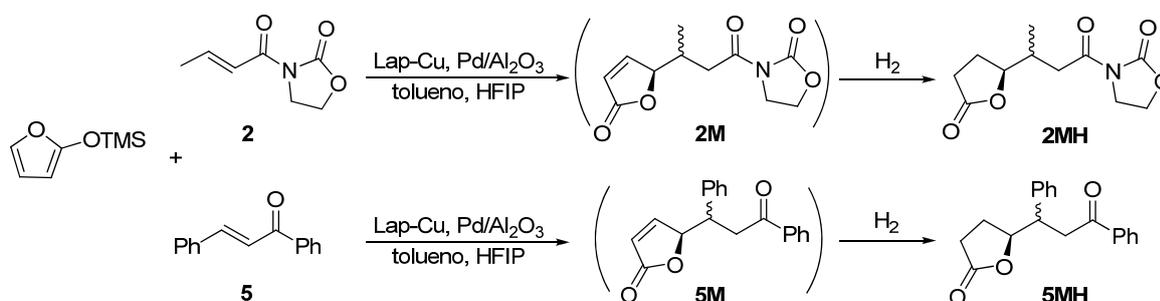
Ciclo	Mukaiyama-Michael		Hidrogenación		Rdto. Global (%)
	Lap-Cu	Rdto. (%)	Pd/Al ₂ O ₃	Rdto.(%)	
1	nuevo	100	nuevo	100	100
2	Recuperación 1	99	Recuperación 1	100	99
	<i>Extracción en Soxhlet^b</i>				
3	Recuperación 2	100	Recuperación 2	100	100
4	Recuperación 3	100	Recuperación 3	100	100
	<i>Extracción en Soxhlet^b</i>				
5	Recuperación 4	99	nuevo ^c	100	99
6	Recuperación 5	95	Recuperación 1	100	95
	<i>Extracción en Soxhlet^b</i>				
7	Recuperación 6	97	Recuperación 2	100	97
8	Recuperación 7	94	Recuperación 3	100	94
	<i>Extracción en Soxhlet^b</i>				
9	Recuperación 8	98	nuevo ^c	100	98
10	Recuperación 9	95	Recuperación 1	100	95

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de **1** (226,5 μ L), 1,5 mmol of HFIP (159,5 μ L), 0,15 m mol de Lap-Cu (313 mg), 5 mL de tolueno a temperatura ambiente, adición lenta (5 horas) de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano en 10 mL de tolueno. El catalizador de Cu se filtró después de 24 horas y se añadió un 0,23 mmol de Pd (250 mg de Pd/Al₂O₃) y H₂ (1 atm). ^bEl catalizador de Cu se lavo con THF en un Soxhlet. ^cSe añadió catalizador nuevo de Pd.

En estas condiciones, se minimiza el contacto del catalizador de cobre con la γ -butirolactona de modo que puede ser usado hasta 10 veces lavando el sólido cada dos ciclos en un Soxhlet con THF. Sin embargo, el catalizador de paladio deja de ser activo después del cuarto ciclo, como se vio en el estudio individual, y por tanto, hay que añadirlo nuevo en el quinto ciclo.

Este sistema mantiene algunas de las ventajas de un proceso en tándem, como por ejemplo la reducción de los pasos de purificación, y aunque es operacionalmente más complicado, la separación de cada catalizador permite la optimización del uso de cada sólido para alcanzar su máxima productividad, mientras que al llevar cabo la reacción en tándem la recuperabilidad de la mezcla es menor.

La combinación de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga y la reacción de hidrogenación también se estudió con los compuestos **2** y **5** (esquema 2.45), como sustratos representativos de las otras dos familias de sustratos estudiados en las reacciones individuales. Cuando se llevó a cabo la reacción en tándem, el rendimiento global de **2MH** y **5MH** fue bastante alto durante los dos primeros ciclos de reacción, pero igual que pasaba con **1**, el rendimiento caía en el tercer ciclo (98-87-52% para **2MH** y 100-98-20% para **5MH**), debido a la desactivación del catalizador de cobre.



Esquema 2.45. Combinación en tándem de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga y la reacción de hidrogenación con **2** y **5** como productos de partida.

Tabla 2.24. Combinación en tándem de las reacciones Mukaiyama-Michael e hidrogenación utilizando **2** y **5** como sustratos de partida.^a

Entrada	Ciclo	Mukaiyama-Michael		Hidrogenación		Rdto. global (%)
		Sustrato	Rdto. (%)	Sustrato	Rdto.(%)	
1	1	2	98	2M	100	98
2	2	2	88	2M	99	87
3	3	2	53	2M	98	52
4	1	5	100	5M	100	100
5	2	5	98	5M	100	98
6	3	5	21	5M	97	20

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de aceptor de Michael, 1,5 mmol of HFIP (159,5 μ L), 0,15 m mol de Lap-Cu (313 mg), 0,23 mmol de Pd (250 mg de Pd/Al₂O₃), 5 mL de tolueno a temperatura ambiente, adición lenta (5 h) de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano en 10 mL de tolueno. Al término de la reacción de Mukaiyama-Michael se adicionó H₂ (1 atm).

En este caso, el proceso secuencial de las reacciones de Mukaiyama-Michael e hidrogenación, con filtración de los catalizadores al final de cada reacción, permitió obtener también resultados similares a los obtenidos con **1**, con un rendimiento global en torno a 95% durante 10 ciclos de reacción con los dos compuestos (**2** y **5**).

Por otro lado, para demostrar la versatilidad del método, se llevó a cabo la combinación secuencial de la reacciones utilizando en cada ciclo un sustrato diferente tanto en la reacción de Mukaiyama-Michael como en la hidrogenación (tabla 2.25), lavando el catalizador de cobre cada dos ciclos en el Soxhlet y añadiendo el catalizador de paladio nuevo después del cuarto ciclo.

Tabla 2.25. Combinación secuencial de las reacciones Mukaiyama-Michael e hidrogenación utilizando diferentes sustratos en cada ciclo de reacción.^a

Ciclo	Mukaiyama-Michael			Hidrogenación		
	Lap-Cu	Sustrato	Rdto. (%)	Pd/Al ₂ O ₃	Crudo ^d	Rdto.(%)
1	nuevo	1	98	nuevo	2M	100
2	Recuperación 1	2	85	Recuperación 1	5M	100
	<i>Extracción en Soxhlet^b</i>					
3	Recuperación 2	5	97	Recuperación 2	1M	99
4	Recuperación 3	1	100	Recuperación 3	2M	100
	<i>Extracción en Soxhlet^b</i>					
5	Recuperación 4	2	81	nuevo ^c	5M	100
2	Recuperación 5	5	93	Recuperación 1	1M	100

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de aceptor de Michael, 1,5 mmol of HFIP (159,5 μ L), 0,15 m mol de Lap-Cu (313 mg), 5 mL de tolueno a temperatura ambiente, adición lenta (5 h) de 2 mmol de 0,23 mmol de Pd (250 mg de Pd/Al₂O₃) y H₂ (1 atm). ^bEl catalizador de Cu se lavo con THF en un Soxhlet. ^cSe añadió catalizador nuevo de Pd. ^dSe utilizó el crudo de la reacción de Mukaiyama-Michael conteniendo el compuesto indicado.

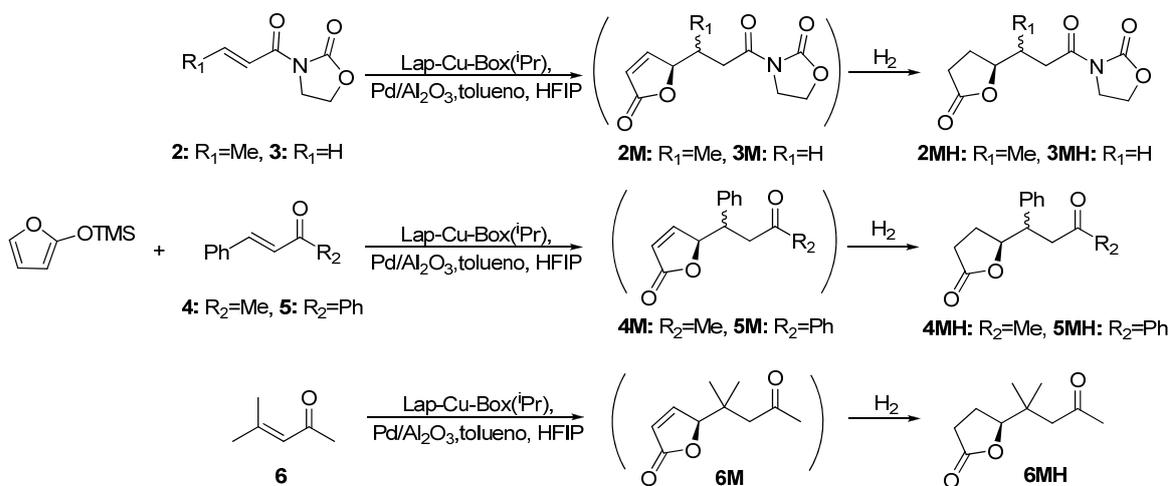
Como conclusión de estos resultados se puede decir que la combinación de las reacciones de Mukaiyama-Michael e hidrogenación ha sido posible utilizando cobre intercambiado en laponita y Pd/Al₂O₃ como catalizadores, respectivamente. Esta combinación permite obtener altos rendimientos durante dos ciclos de reacción cuando los dos catalizadores se añaden desde el principio en un proceso *tándem* en “*one-pot*”. Sin embargo, los mejores resultados se obtuvieron cuando se llevó a cabo la reacción de manera secuencial, es decir, cada catalizador es filtrado al final de la reacción, utilizándose el crudo sin más purificación. De este modo, es posible reutilizar el catalizador de cobre durante 10 ciclos de reacción, regenerándolo cada dos ciclos con THF en un Soxhlet, y el catalizador de Pd debe ser reemplazado por uno nuevo después del cuarto ciclo de reacción. Así, el uso de cada catalizador puede ser optimizado y la utilización del crudo de la reacción minimiza los pasos de purificación en la ruta sintética. Además, como se acaba de comentar, esta metodología puede extenderse a otro tipo de sustratos e incluso permite llevar a cabo combinaciones cruzadas, es decir, utilizar un sustrato diferente en cada ciclo de reacción.²⁰⁶

Una vez estudiadas y optimizadas las condiciones de reacción, se estudió la posibilidad de introducir una etapa quiral. Como se ha visto en el estudio individual de la

²⁰⁶ J. M. Fraile, N. García, C. I. Herrerías, M. Martín, J. A. Mayoral, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 56–64.

reacción de Mukaiyama-Michael, el catalizador quiral de cobre, puede usarse únicamente durante dos ciclos de reacción, puesto que al llevar a cabo el lavado en el Soxhlet para reactivar el catalizador, se pierde el ligando y, por tanto, la enantioselectividad.

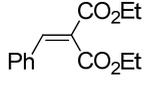
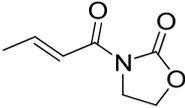
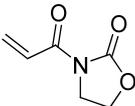
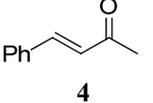
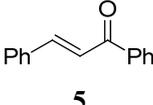
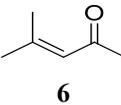
Se comenzó llevando a cabo la combinación de la reacción de Mukaiyama-Michael con el catalizador heterogéneo de cobre con Box(ⁱPr) y la hidrogenación con Pd/Al₂O₃, añadiendo los dos catalizadores desde el principio, es decir, reacciones en tándem (esquema 2.46, tabla 2.26).



Esquema 2.46. Combinación en tándem de las reacciones Mukaiyama-Michael asimétrica e hidrogenación con los dos catalizadores añadidos al principio del proceso.

Así pues, los dos catalizadores fueron añadidos al principio de la combinación en tándem utilizando como aceptor de Michael todos los sustratos estudiados (1-6). En todos los casos, se obtuvo el producto de hidrogenación con la misma relación *sin/anti* y exceso enantiomérico obtenido en la reacción de Mukaiyama-Michael (tabla 2.26). Además, para cada reacción con los diferentes sustratos, se reutilizó la mezcla de catalizadores durante dos ciclos de reacción manteniendo constantes los valores de rendimiento, relación *sin/anti* y exceso enantiomérico obtenidos en el primer ciclo. En este caso no se llevó a cabo la reutilización de la mezcla de catalizadores en tándem en un tercer ciclo debido a la necesidad de lavado del sólido de la reacción de Mukaiyama-Michael, lo que provoca la pérdida de ligando, como se demostró en la recuperación de Box(ⁱPr)-Lap en la reacción de Mukaiyama-Michael con **1** (tabla 2.14).

Tabla 2.26. Resultados obtenidos de la combinación en tándem de las reacciones Mukaiyama-Michael asimétrica con Lap-Cu-Box(ⁱPr) e hidrogenación con los dos catalizadores añadidos desde el principio.^a

Entrada	Aceptor de Michael	Mukaiyama-Michael			Hidrogenación			Rdto. global(%)
		Rdto.(%)	sin/anti	ee _{sin} / ee _{anti} (%) ^b	Rdto(%)	sin/anti	ee _{sin} / ee _{anti} (%) ^b	
1		100	78/22	15/21	100	78/22	14/21	100
2		98	81/19	0/-52	100	81/19	0/-50	98
3		100	-	20	100	-	18	100
3		99	65/35	11/24	100	65/35	12/24	99
5		100	38/62	64/5	100	38/62	64/3	100
6		96	-	-18	100	-	-20	96

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de aceptor de Michael, 1,5 mmol of HFIP (159,5 μ L), 0,15 mmol de Lap-Cu Box(ⁱPr) (460 mg), 0,23 mmol de Pd (250 mg de Pd/Al₂O₃), 5 mL de tolueno a temperatura ambiente y adición lenta (5 h) de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano en 10 mL de tolueno. Después de 24 horas se añadió H₂ (1 atm). ^bEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9.

De la misma manera que con los catalizadores aquirales, se llevó a cabo la combinación de la reacciones utilizando cada vez un sustrato diferente tanto en la reacción de Mukaiyama-Michael como en la reacción de hidrogenación, pero esta vez utilizando como catalizador de la reacción de Mukaiyama-Michael Cu-Box(Ind) inmovilizado en laponita (tabla 2.27), ya que se estudiaron como aceptores de Michael el compuesto **1** y **2**, y el catalizador Lap-Cu-Box(Ind) es el que había conducido a los mejores resultados en ambos casos.

Los rendimientos obtenidos fueron similares a los observados cuando se llevaba a cabo la combinación de reacciones con los compuestos **1** y **2**, y se demostró que los catalizadores podían reutilizarse sin pérdida de actividad, diastereoselectividad y enantioselectividad, independientemente del sustrato utilizado durante los dos primeros ciclos.

Tabla 2.27. Combinación secuencial de las reacciones Mukaiyama-Michael asimétrica e hidrogenación utilizando diferentes sustratos en cada reacción. ^a

Ciclo	Mukaiyama-Michael					Hidrogenación				
	Lap-Cu-Box(Ind)	Sustrato	Rdto. (%)	sin/anti	% ee ^e sin/anti	Pd/Al ₂ O ₃	Crudo ^d	Rdto. (%)	sin/anti	% ee ^e sin/anti
1	nuevo	1	98	80/20	38/17	nuevo	2M	77	65/35	56/49
2	Rec. 1	2	76	65/35	57/48	Rec.1	1M	98	83/17	38/17
<i>Extracción en Soxhlet^{b,c}</i>										
3	Rec. 2	1	97	73/27	0/0	Rec. 2	2M	72	6/94	0/0
4	Rec. 3	2	74	6/94	0/0	Rec. 3	1M	97	73/27	0/0

^a Condiciones de reacción: 1 mmol de aceptor de Michael, 1,5 mmol of HFIP (159,5 μ L), 0,15 m mol de Lap-Cu-Box(Ind) (460 mg), 5 mL de tolueno a temperatura ambiente, adición lenta (5 h) de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano en 10 mL de tolueno. El catalizador de Cu se filtró después de 24 horas y se añadió un 10% de Pd (250 mg de Pd/Al₂O₃) y H₂ (1 atm). ^bEl catalizador de Cu se lavo con THF en un Soxhlet. ^cSe añadió ligando nuevo. ^dSe utilizó el crudo de la reacción de Mukaiyama-Michael conteniendo el compuesto indicado. ^eEl cálculo del exceso enantiomérico, así como la asignación del signo arbitrario se hizo de la misma manera que en la tabla 2.9.

Después del segundo ciclo, el catalizador de cobre, como hemos visto en los casos anteriores, se desactiva y es necesario lavarlo mediante extracción en continuo. Como ya se ha visto, el lavado en Soxhlet del catalizador da lugar a la pérdida del ligando. En este caso, donde el ligando utilizado es diferente (Box(Ind)), también se demostró mediante análisis elemental de nitrógeno del sólido lavado que el contenido de N también había disminuido (sólido usado: 0,09 mmol de N por gramo de sólido frente a los 0,40 mmol del sólido inicial (tabla 2.4)).

Aunque se añadió más ligando al sólido después del segundo ciclo, no pudo inmovilizarse, lo cual se demuestra en el valor de ee obtenido.

3. Conclusiones

- La combinación de las reacciones *Mukaiyama-Michael viniloga e hidrogenación* fue posible añadiendo la mezcla de catalizadores (Lap-Cu y Pd/Al₂O₃) desde el principio de la primera reacción. Dicha mezcla pudo reutilizarse en un posterior ciclo de reacciones manteniendo los valores de rendimiento, pero no conservaba la actividad en una tercera reacción.
- El método secuencial, con filtración del catalizador al término de cada reacción, permitió la optimización de cada sólido, es decir, Lap-Cu pudo reutilizarse durante al menos 10 ciclos (lavando cada dos ciclos en un Soxhlet) y el catalizador de Pd (Pd/Al₂O₃), cuatro veces.
- Este procedimiento pudo extenderse a diferentes sustratos tales como *N*-acil-oxazolidinonas o cetonas α,β -insaturadas permitiendo además llevar a cabo combinaciones cruzadas.
- Cuando se incorporó una etapa quirral, la mezcla de catalizadores (Lap-Box-Cu y Pd/Al₂O₃) añadida desde el principio pudo reutilizarse una vez, manteniendo los valores de rendimiento y exceso enantiomérico.
- Sin embargo, en la combinación secuencial, la cual supone la separación de catalizadores y lavado del catalizador de cobre en un Soxhlet no resultó eficaz, puesto que dicho lavado supuso la pérdida del ligando. No obstante, pudo aplicarse a otros sustratos y también pudieron llevarse a cabo combinaciones cruzadas en las que en cada paso se utilizó un sustrato diferente.

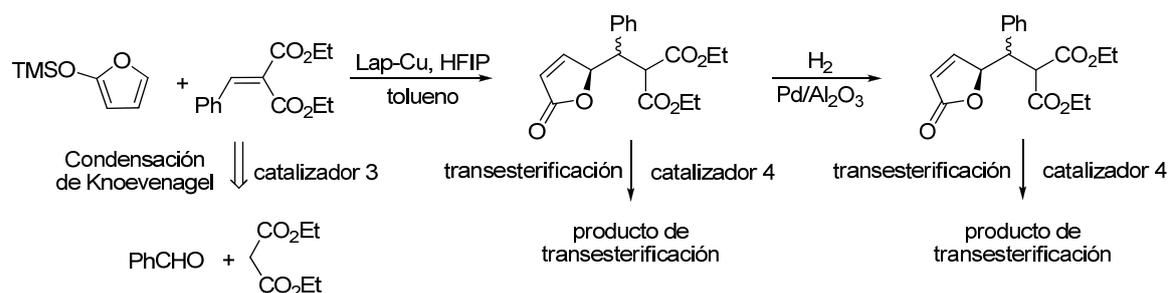
Índice Capítulo 2B

1. Antecedentes	201
1.1. Reacción de condensación de Knoevenagel	203
1.2. Reacción de transesterificación	211
2. Resultados y discusión	219
A) Estudio de las reacciones de forma individualizada	221
2.1. Reacción de condensación de Knoevenagel	221
2.1.1. Determinación de resultados	221
2.1.2. Resultados y discusión	222
2.2. Reacción de transesterificación	230
2.2.1. Determinación de resultados	230
2.2.2. Resultados y discusión	230
B) Combinación de dos reacciones	237
2.3. Reacción de condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael viníloga	237
2.3.1. Pruebas de compatibilidad	237
2.3.2. Reacciones combinadas	240
2.4. Reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga y transesterificación	245
2.4.1. Pruebas de compatibilidad	245
2.4.2. Reacciones combinadas	247
2.5. Reacciones de hidrogenación y transesterificación	251
2.5.1. Pruebas de compatibilidad	251
2.5.2. Reacciones combinadas	252
C) Combinación de cuatro reacciones	254
2.6. Combinación de las reacciones: Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga, hidrogenación y transesterificación	254
D) Combinación de tres reacciones	256
2.7. Combinación de las reacciones: Mukaiyama-Michael viníloga, hidrogenación y transesterificación	256

2.8. Combinación de las reacciones: condensación de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación	258
3. Conclusiones	261

Como ya se ha comentado en la introducción uno de los objetivos era intentar la integración de varias etapas catalíticas en secuencias sintéticas más complejas. Por ello, se planteó la combinación de las reacciones Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación en una ruta sintética que involucre tanto la formación del reactivo de partida de la reacción de Mukaiyama-Michael como la transformación de los productos de las reacciones de Mukaiyama-Michael e hidrogenación.

Por ser el reactivo de partida más versátil se eligió el bencilidenmalonato de dietilo (**1**), ya que puede obtenerse mediante la reacción de condensación de Knoevenagel a partir de benzaldehído y malonato de dietilo. Además puede llevarse a cabo la reacción de transesterificación con metanol tanto en el producto de la reacción de Mukaiyama-Michael (**1M**) como el producto hidrogenado (**1MH**) por contener ambos compuestos una lactona y grupos éster etílicos (esquema 2.47).



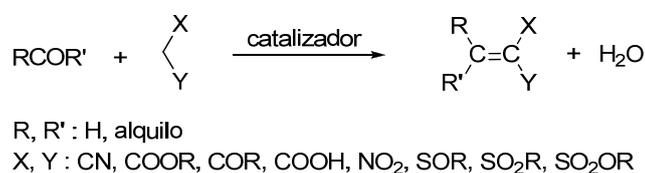
Esquema 2.47. Esquema general de la introducción de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga y la hidrogenación en una secuencia más larga de reacciones.

Por tanto, antes de estudiar las reacciones de manera individualizada y su posterior combinación, se hará una revisión de los métodos y catalizadores heterogéneos más utilizados para estas dos reacciones.

1. Antecedentes

1.1.- Reacción de condensación de Knoevenagel

La condensación de Knoevenagel²⁰⁷ consiste en la reacción entre un aldehído o cetona con un compuesto con un grupo metileno activado del tipo X-CH₂-Y o X-CHR-Y (esquema 2.48). Bases como amoníaco, aminas primarias y secundarias o sus sales,²⁰⁸ o ácidos de Lewis como CuCl₂,²⁰⁹ ZnCl₂²¹⁰ y SmI₃,²¹¹ son algunos ejemplos de catalizadores que han sido empleados en la condensación de Knoevenagel. Esta representa una ruta importante para la formación de compuestos dicarbonílicos α,β-insaturados²¹² en la síntesis de intermedios o productos finales de perfumes,²¹³ fármacos²¹⁴ o polímeros.²¹⁵



Esquema 2.48. Esquema general de la reacción de condensación de Knoevenagel entre un aldehído o cetona y un compuesto con un grupo metileno activado.

Los grupos atractores representados por X e Y en la ecuación general, responsables de la activación del grupo metileno, pueden ser nitrilos, aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, ácidos carboxílicos, nitros, sulfóxidos, sulfonas, ésteres sulfónicos, sulfuros y también grupos aromáticos o heteroaromáticos, particularmente con grupos atractores. No obstante, podrá reaccionar cualquier compuesto que contenga un enlace C-H, cuyo hidrogeno pueda ser abstraído por una base, como por ejemplo, CHCl₃, 2-metilpiridinas, acetilenos terminales, ciclopentadienos, etc.

²⁰⁷ E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, **1896**, 29, 172.

²⁰⁸ G. Jones, *Organic Reactions*; Vol.15, A. C. Cope, Eds.; John Wiley&Sons, New York, **1967**, p. 204.

²⁰⁹ O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 1203–1208

²¹⁰ P. Shanthan Rao, R.V. Venkatratnam, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5821–5822.

²¹¹ W. Bao, Y. Zhang, J. Wang, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 3025–3028.

²¹² a) L. Tieze, U. Beifuss, *Comprehensive Organic Synthesis*; Vol. 2, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press, Oxford, **1991**; p. 341; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, pp. 945–951; c) R. L. Reeves, *The Chemistry of the Carbonyl Group*; S. Patai, Ed.; Interscience Publishers, **1966**; pp. 593–598.

²¹³ a) G. Lauterbeach, R. Becker, K. Jansen, EP patent 039598 (**1990**); b) R. Hopp, T. Thielmann, W. Gottsch, US patent 5.212.153 (**1992**); c) B. Siebenhaar, WO patent 9721659 (**1997**); d) B. Siebenhaar, B. Casagrande, EP patent 0870750 (**1998**); e) K. Manfred, A. Slamulder, US patent 4.755.615 (**1988**).

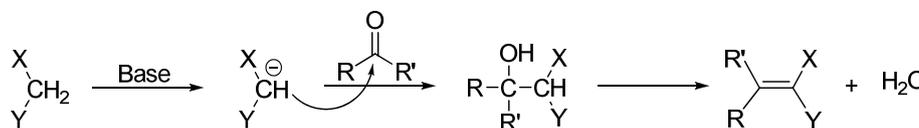
²¹⁴ a) M. P. Gordeev, D. V. Patel, WO patent 9633972 (**1996**); b) E. Castell, G. Cascio, E. Manghisi, WO patent 9807698 (**1998**); c) A. J. Kasel, W. Oberthur, WO patent 9820013 (**1998**).

²¹⁵ a) R. Schipfer, G. Schmolzer, US patent 4.523.007; 4.544.715 (**1985**); b) J. P. Fearis, T. L. Lambert, S. Rodriguez, WO patent 9305077 (**1993**).

Normalmente, son necesarios dos grupos para la activación del grupo metileno, salvo cuando uno de los grupos es un grupo nitro, una piridina cuaternaria o sistemas quinolínicos. No obstante, si el catalizador básico es lo bastante fuerte, la reacción podrá llevarse a cabo con grupos del tipo CH_3X o RCH_2X , siendo X los grupos antes descritos. En este sentido, un estudio llevado a cabo en la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y diferentes compuestos con grupos metileno activados permitió ordenar los sustituyentes de dicho metileno dependiendo de su efectividad: $\text{NO}_2 > \text{CN} > \text{COCH}_3 > \text{COC}_6\text{H}_5 > \text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 > \text{C}_6\text{H}_5$.

En principio, la condensación de Knoevenagel es aplicable a cualquier aldehído o cetona y cualquier compuesto con grupo metileno activo. Sin embargo, las condiciones necesarias para llevar a cabo la reacción pueden ser muy drásticas cuando el grupo metileno es menos reactivo. Así, por ejemplo, los aldehídos y ésteres malónicos reaccionan fácilmente para dar lugar a la reacción de Knoevenagel en presencia de aminas secundarias o sus sales,²¹⁶ mientras que si la reacción se lleva a cabo con cetonas, menos reactivas que los aldehídos, se requiere generalmente el uso de un ácido de Lewis, como puede ser TiCl_4 ,²¹⁷ ZnCl_2 ²¹⁸ o $\text{Zn}(\text{OAc})_2$.²¹⁹

Debido a que en esta reacción se pueden utilizar catalizadores ácidos o básicos, el mecanismo que puede operar en cada caso es diferente. Por ejemplo, en la catálisis básica, el primer paso es la formación del carbanión en el grupo metilénico mediante la abstracción de protón por medio del catalizador básico (esquema 2.49). Posteriormente, tiene lugar el ataque de dicho carbanión al grupo carbonilo del aldehído o cetona, y finalmente, la eliminación del grupo hidroxilo para dar lugar al compuesto con doble enlace C=C y agua.



Esquema 2.49. Mecanismo de la reacción de Knoevenagel entre una cetona o aldehído y un grupo metileno activado catalizada por una base.

²¹⁶ R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc.: New York, **1989**; pp. 170–171.

²¹⁷ a) W. Lehnert, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 54, 4723–4724; b) W. Lehnert, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 635–638; c) H. Iio, M. Isobe, T. Kawai, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6076–6081.

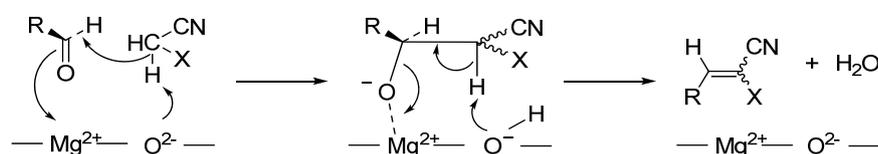
²¹⁸ a) R. Malachowski, W. Czornodola, *Chem. Ber.*, **1935**, 68, 363–371; b) E. L. Eliel, R. O. Hutchins, S. M. Knoeber, *Org. Synth.*, **1970**, 50, 38–42; c) B. K. Wilk, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 7097–7100.

²¹⁹ W. K. Homann, *DE patent*, 3,423,249 (**1986**) [*Chem. Abstr.* 1986, 105, 96694q].

El producto obtenido, es normalmente un compuesto insaturado con estereoquímica *E*, puesto que en la mayoría de los casos el alcohol no se aísla. Sin embargo, pueden obtenerse otros productos, ya que puede darse la adición de Michael de una segunda molécula del compuesto con grupo metileno activado, o bien, si el grupo X es COOH, puede tener lugar una descarboxilación del producto *in situ*.²²⁰

La condensación de Knoevenagel es una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C–C con aplicación en síntesis orgánica.²²¹ De ahí que en los últimos años, el desarrollo de catalizadores sólidos para llevar a cabo esta reacción haya aumentado con éxito. En la bibliografía se describen numerosos tipos de sistemas catalíticos, tanto ácidos como básicos, resumidos a continuación.

Por otro lado, los óxidos de metales como óxido de magnesio o de zinc,²²² han sido capaces de promover la reacción de condensación de Knoevenagel entre varios aldehídos y malononitrilo, cianoacetato de metilo o 2-cianoacetamida a temperatura ambiente (esquema 2.50), en la mayoría de los casos con rendimientos cercanos al 95%. En este caso, hay que tener en cuenta la naturaleza del disolvente, puesto que disolventes próticos pueden coordinarse al centro de Mg e impedir o ralentizar la reacción de condensación.



Esquema 2.50. Mecanismo propuesto para la reacción entre un aldehído y un cianoacetato con óxido de magnesio.

Corma y colaboradores,²²³ utilizaron zeolitas X e Y intercambiadas con metales alcalinos, como Li, Na, K y Cs, en la condensación de benzaldehído con diferentes ésteres conteniendo grupos metilenos activos obteniendo grandes velocidades de reacción y selectividades. Sin embargo, encontraron que la conversión global era menor a 50% y que ésta dependía del metal utilizado, puesto que la conversión era mayor cuando se cambiaba

²²⁰ Para una discusión del mecanismo cuando la reacción está acompañada de descarboxilación ver: M. Tanaka, O. Oota, H. Hiramatsu, K. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2473–2479.

²²¹ a) J. H. Clark, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 429–452; b) B. M. Trost (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 2, Springer, Berlin, **1991**, p. 133.

²²² H. Moison, F. Texier-Boulet, A. Foucaud, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 537–542.

²²³ A. Corma, R. M. Martín-Aranda, F. Sanchez, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1991**, *59*, 503–511; b) A. Corma, R. M. Martín-Aranda, *Appl. Catal. A: Gen.*, **1993**, *105*, 271.

de catión K^+ a Cs^+ . Esto podría atribuirse a un aumento en la basicidad del sólido debido a la formación de óxido de cesio durante la calcinación a altas temperaturas en presencia de oxígeno.²²⁴

En este sentido, Rode y colaboradores estudiaron la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y cianoacetato de etilo utilizando zeolitas de tipo NaX.²²⁵ El carácter básico de estas zeolitas fue alterado por incorporación de K^+ , Rb^+ y Cs^+ para establecer una correlación entre la actividad y la basicidad. Así, se encontró que el papel de la basicidad de Lewis era más importante en la actividad catalítica en la reacción de Knoevenagel que los cambios en la superficie específica o el volumen microporoso.¹⁷⁸ Demostraron, además, que la actividad decrece con el menor grado de cristalinidad en el caso de las zeolitas NaX.

Los óxidos mixtos derivados de hidrotalcitas de Mg–Al han sido ampliamente utilizados como catalizadores básicos para promover reacciones orgánicas como pueden ser condensaciones Claisen-Schmidt, aldólicas, adiciones de Michael o epoxidación de olefinas.²²⁶ En cuando a la reacción de Knoevenagel, las hidrotalcitas de Mg–Al han permitido obtener los productos de condensación entre benzaldehído y cianoacetato de etilo o malononitrilo con rendimientos superiores al 95%,²²⁷ siempre y cuando el catalizador fuese preparado mediante el uso de ultrasonidos, debido a que esta metodología de preparación permite aumentar la superficie específica, y por tanto, el número de sitios básicos expuestos a los reactivos.

La sílice sin funcionalizar también se ha empleado para promover la reacción de condensación de Knoevenagel. Sin embargo, la condensación entre malononitrilo y diferentes aldehídos o cetonas, en presencia de microondas utilizando gel de sílice como catalizador tiene lugar solo con rendimientos moderados. Por este motivo, se han estudiado

²²⁴ a) I. Rodríguez, H. Cambon, D. Brunel, M. Lasperas, P. Geneste, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1993**, 78, 623–630; b) I. Rodríguez, H. Cambon, D. Brunel, M. Lasperas, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1998**, 130, 195–202.

²²⁵ a) U. D. Joshi, P. N. Joshi, S. S. Tamhankar, V. V. Joshi, C. V. Rode, V. P. Shiralkar, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2003**, 239, 209–220.

¹⁷⁸ W. B. Innes, en *Catalysis*; Vol.1, P. H. Emmet, Ed.; Reinhold: New York, **1954**, p. 245. Repetida

²²⁶ B. F. Sels, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Catal. Rev.*, **2001**, 43, 443–488.

²²⁷ a) A. Corma, V. Fornes, R. M. Martín-Aranda, F. Rey, *J. Catal.*, **1992**, 134, 58–65; b) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.*, **1995**, 151, 60–66; c) D. Tichit, M. H. Lhouty, A. Guida, B. H. Chiche, F. Figueras, A. Auroux, D. Bartalini, E. Garronne, *J. Catal.*, **1995**, 151, 50–59; d) M. Lakshmi Kantam, B. Kavita, A. Rahman, M. Sateesh, *Indian J. Chem. Sec. B*, **1998**, 37, 1039–1040; e) B. M. Choudary, M. Lakshmi Kantam, B. Kavita, Ch. Venkat Reddy, F. Figueras, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 9357–9364; f) M. Lakshmi Kantam, B. M. Choudary, Ch. Venkat Reddy, K. Koteswar Rao, F. Figueras, *Chem. Commun.*, **1998**, 1033–1034; g) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, K. Epping, A. Velty, *J. Catal.*, **2004**, 225, 316–326.

diferentes métodos de funcionalización de este soporte, ya sea mediante la adición de metales,²²⁸ grupos amino²²⁹ o líquidos iónicos.²³⁰

En 1997, Macquarrie y colaboradores,^{229a} utilizaron una sílice funcionalizada con grupos propilamina para llevar a cabo la condensación de diferentes aldehídos y cetonas con cianoacetato de etilo como compuesto con un grupo metileno activo. En todos los casos se obtuvieron valores elevados de rendimiento, incluso para las cetonas menos reactivas, utilizando disolventes apolares. Sin embargo, esta metodología presenta un inconveniente debido al envenenamiento del catalizador, posiblemente debido a la formación de grupos amida, entre la amina del catalizador y el grupo éster del reactivo de partida utilizado (figura 2.25). Por lo tanto, aunque en el primer ciclo de reacciones se obtienen rendimientos muy elevados, este catalizador no permite aprovechar todas las ventajas que ofrece un catalizador heterogéneo, pues no puede recuperarse y reutilizarse en posteriores ciclos de reacción.

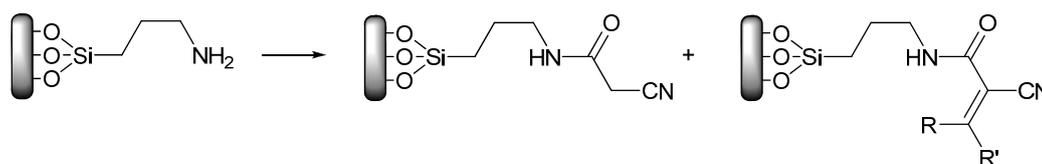


Figura 2.25. Posible mecanismo de envenenamiento del catalizador SiO₂-propilamina.

Otro ejemplo de inmovilización de compuestos básicos en sílice es la inmovilización de una base de tipo guanidina a una sílice mesoporosa (MCM-41) mediante un enlace covalente (figura 2.26).²³¹ En este caso, la base utilizada (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) tiene un pK_b en torno a 25, lo cual asegura una gran basicidad en el sólido preparado. Este sólido fue utilizado para llevar a cabo la adición conjugada de cianoacetato de etilo a diferentes compuestos α,β -insaturados como acroleína, metil vinil cetona, acrilonitrilo y acrilato de metilo con excelentes valores de rendimiento y selectividad, o a ciclopentenona manteniendo los buenos valores de

²²⁸ a) K. R. Kloetstra, H. V. Bekkum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1005–1006; b) V. S. R. R. Pullabhotla, A. Rahman, S. B. Jonnalagadda, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 365–369.

²²⁹ a) D. J. Macquarrie, J. H. Clark, A. Lambert, J. E. G. Mdoe, A. Priest, *React. Funct. Polym.*, **1997**, *35*, 153–158; b) E. Angeletti, C. Canepa, G. Martinetti, P. Venturello, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2261–2264; b) E. Angeletti, C. Canepa, G. Martinetti, P. Venturello, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 105–107.

²³⁰ M. N. Parvin, H. Jin, M. B. Ansari, S.-M. Oh, S.-E. Park, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2012**, *413–414*, 205–212.

^{229a} D. J. Macquarrie, J. H. Clark, A. Lambert, J. E. G. Mdoe, A. Priest, *React. Funct. Polym.*, **1997**, *35*, 153–158. repetida

²³¹ Y. V. S. Rao, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2661–2663.

selectividad pero con rendimientos moderados en tiempos muy cortos de reacción (6 minutos) mediante el uso de microondas. Esto demostraba que la basicidad del sólido preparado era lo bastante elevada para abstraer un protón de un compuesto con grupo metileno activo y así poder ser utilizado en la reacción de Knoevenagel. Además, el catalizador puede ser recuperado y reutilizado sin pérdida de actividad catalítica ni selectividad.

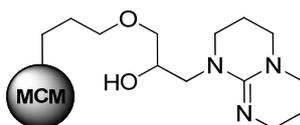


Figura 2.26. Catalizador preparado por inmovilización de una guanidina en una sílice mesoporosa (TBD-MCM).

Además, se han preparado sólidos mediante impregnación de nitrato de níquel en sílice (Ni/SiO_2)^{228b} o basados en Al-MCM-41 mediante intercambio iónico con Na^+ o Cs^+ (Na-AlMCM-41 o Cs-AlMCM-41)^{228a} que han permitido llevar a cabo la condensación de Knoevenagel entre diferentes aldehídos y cianoacetato de etilo con rendimientos elevados.

Otros sólidos, como la xonotlita, han sido utilizados también como soportes para inmovilizar bases como el *terc*-butóxido de potasio. El sólido dopado de esta manera puede utilizarse en la condensación de Knoevenagel entre varios benzaldehídos con diferentes sustituyentes en posición *para* del anillo y cianoacetato de etilo/metilo o malononitrilo, obteniéndose rendimientos superiores al 80% cuando el compuesto con el grupo metileno activo era cianoacetato.²³²

Los carbonatos y fluoruros de metales alcalinotérreos se encuentran en la naturaleza en forma de calcita y fluorita. Estos minerales son sustancias básicas insolubles en disolventes orgánicos o agua, y han resultado eficaces como catalizadores heterogéneos en diferentes reacciones orgánicas, como por ejemplo, en la condensación de Knoevenagel entre diferentes compuestos carbonílicos aromáticos y malononitrilo o cianoacetato de metilo, permitiendo obtener muy buenos resultados.²³³

^{228b} V. S. R. R. Pullabhotla, A. Rahman, S. B. Jonnalagadda, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 365–369 repetida

^{228a} K. R. Kloetstra, H. V. Bekkum, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1005–1006. repetida

²³² S. Chalais, P. Laszlo, A. Mathy, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4453–4454.

²³³ a) S. Wada, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 399–401; b) S. M. Roberts (Ed.), *Catalysts for fine chemicals synthesis, Microporous and Mesoporous Solid Catalysts*, Vol. 4, Wiley-VCH, New York, **2006**.

La alúmina sin funcionalizar también puede usarse como catalizador heterogéneo para llevar a cabo la reacción de condensación de Knoevenagel entre aldehídos y varios compuestos con grupos metileno activos (malonato de dietilo, cianoacetato de metilo y malononitrilo) habiéndose descrito excelentes rendimientos (figura 2.27).²³⁴

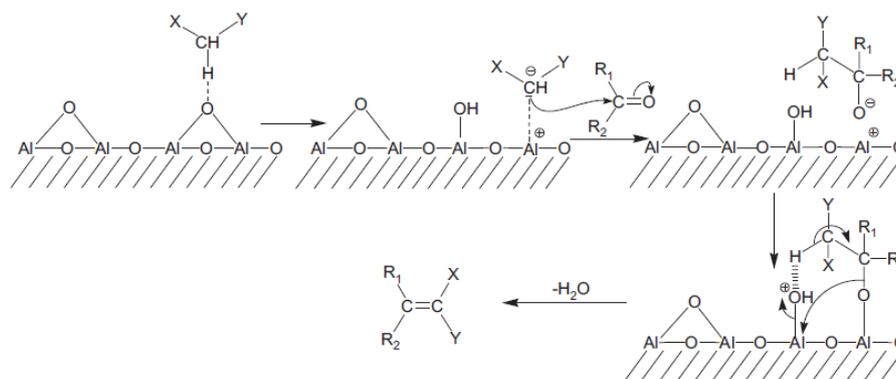


Figura 2.27. Mecanismo propuesto para la reacción de Knoevenagel entre un compuesto carbonílico y un compuesto con un grupo metileno activo utilizando alúmina como catalizador.

No obstante, también existen ejemplos donde la alúmina ha sido dopada con AlPO_4 ,²³⁵ y puede utilizarse en la reacción de Knoevenagel a temperatura ambiente y sin disolvente. La actividad de este catalizador es mayor debido a dos factores: a la naturaleza química de la superficie (número y fuerza de los sitios ácidos y básicos) y a las propiedades texturales del sólido. Así pues, este catalizador se ha utilizado en la condensación de diferentes aldehídos con malononitrilo o cianoacetato de etilo obteniéndose muy buenos rendimientos. Sin embargo, cuando se llevó a cabo el estudio con cetonas la actividad del catalizador fue mucho menor, sobre todo con cianoacetato de etilo, donde la reacción prácticamente no tenía lugar.

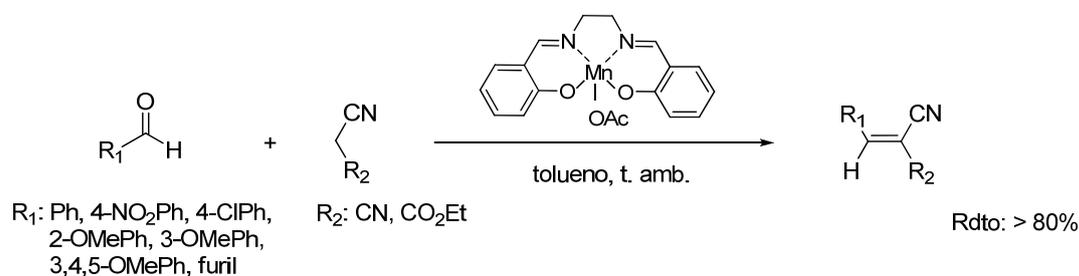
Otro de los catalizadores descritos para esta reacción es $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, donde la basicidad de sus centros es generada debido a la interacción entre KF y Al_2O_3 , lo que lo hace catalíticamente activo para esta reacción.²³⁶ Este catalizador resultó efectivo en la condensación de Knoevenagel entre diferentes aldehídos y malononitrilo o cianoacetato de etilo, permitiendo obtener rendimientos elevados en todos los casos.

²³⁴ Y. Moussaoui, R. Ben Salem, *C. R. Chimie*, **2007**, *10*, 1162–1169.

²³⁵ a) F. Texier-Boullet, A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4927–4928; b) J. A. Cabello, J. M. Campelo, A. Garcia, D. Luna, J. M. Marinas, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5195–5197.

²³⁶ a) J. -T. Li, G. -F. Chen, S. -X. Wang, L. He, T. -S. Li, *Austr. J. Chem.*, **2005**, *58*, 231–233; b) D. -Q. Shi, S. -J. Tu, *Chinese J. Chem.*, **2003**, *21*, 1114–1117.

A la vista de los ejemplos presentados, puede observarse una amplia variedad de catalizadores heterogéneos capaces de llevar a cabo la condensación de Knoevenagel, donde se utilizan preferentemente cianoacetato de etilo o el malononitrilo como compuestos con grupo metileno activo que como vimos al comienzo, son más reactivos que los malonatos. Los ejemplos con malonato de dietilo, como es nuestro caso, son muy escasos y, como se verá posteriormente, hubo que recurrir al complejo (salen)MnOAc, el cual aparece como un ejemplo aislado en la bibliografía. En este sentido, el complejo (salen)MnOAc había permitido obtener de moderados a excelentes rendimientos en la combinación de varios aldehídos aromáticos con malononitrilo o cianoacetato de etilo (esquema 2.51).²³⁷ Además, la baja solubilidad del catalizador en el disolvente de la reacción había permitido su recuperación en 8 ciclos de reacción.



Esquema 2.51. Condensación de Knoevenagel de aldehídos aromáticos y malononitrilo o cianoacetato de etilo catalizada por (salen)Mn^{III}OAc.

²³⁷ M. L. Kantam, B. Bharathi, *Catal. Lett.*, **1998**, 55, 235–237.

1.2.- Reacción de transesterificación

La reacción de transesterificación es una de las transformaciones orgánicas más importantes en la síntesis de ésteres²³⁸ en la cual un éster es transformado en otro a través del intercambio de una unidad alcoxi en presencia de un catalizador, el cual puede ser un ácido o, más habitualmente, una base.²³⁹ Esta reacción, es una reacción alternativa a la esterificación de ácidos carboxílicos, los cuales son poco solubles en medios alcohólicos, tienen una alta viscosidad y son lábiles o difíciles de aislar. Sin embargo, los ésteres, material de partida de la reacción de transesterificación, son comúnmente solubles en la mayoría de los disolventes, y algunos, especialmente los de metilo o etilo, se preparan muy fácilmente o están disponibles comercialmente.

La reacción de transesterificación es una reacción en equilibrio. Por lo tanto, para desplazar el equilibrio hacia el éster deseado, el alcohol producido suele ser eliminado por destilación o mediante la adsorción de éste sobre un agente desecante, como el tamiz molecular,²⁴⁰ por ejemplo, en la reacción de transesterificación de ésteres de metilo o etilo con alcoholes más impedidos como *terc*-butanol, isopropanol, ciclohexanol o fenol.

La reactividad relativa de los alcoholes ha sido determinada en la transesterificación de acetatos,²⁴¹ concluyéndose que el orden de reactividad es: CH₃OH > alcoholes primarios > alcoholes secundarios > alcoholes terciarios.

Típicamente, la reacción de transesterificación ha sido catalizada por ácidos²⁴² como el ácido clorhídrico, fosfórico, sulfúrico o *p*-toluensulfónico o por bases²⁴³ como alcóxidos de metales, principalmente de sodio o potasio, así como óxidos, acetatos o carbonatos de metales. Sin embargo, los catalizadores básicos han permitido obtener ésteres bastante impedidos, por ejemplo, con grupos *terc*-butilo o fenilo, los cuales son particularmente difíciles de sintetizar mediante esterificación directa o transesterificación ácida.

²³⁸ a) J. Otera, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1449–1470; b) J. Mulzer, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6, B. M. Trost, Ed.; Pergamon, Oxford, **1991**, p. 339.

²³⁹ M. G. Stanton, M. R. Gagné, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8240–8242.

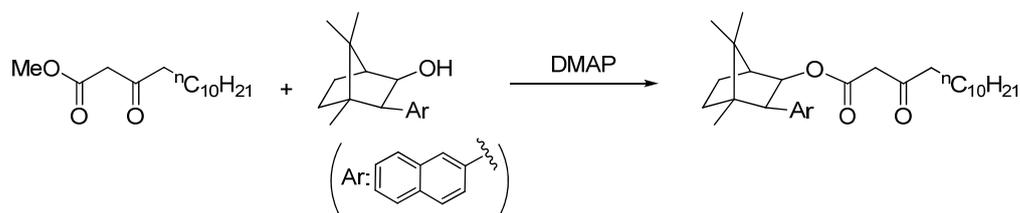
²⁴⁰ D. P. Roelofsen, J. A. Hagendoorn, H. van Bekkum, *Chem. Ind.*, **1996**, 1622–1623.

²⁴¹ a) P. Fehlandt, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, 57, 193–195; b) G. B. Hatch, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, 59, 1694–1696.

²⁴² C. E. Rehberg, C. H. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 66, 1203–1207.

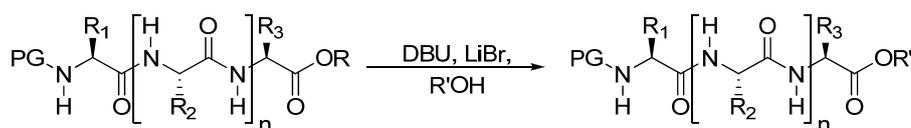
²⁴³ a) E. Fischer, *Chem. Ber.*, **1920**, 53, 1634–1644; b) M. Reimer, H. R. Downes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1921**, 43, 945–951.

Las aminas fuertemente básicas como la 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) han sido ampliamente utilizadas en reacciones de transesterificación sobre todo en la transesterificación de β -cetoésteres (esquema 2.52).²⁴⁴



Esquema 2.52. Transesterificación con una amina (DMAP) como catalizador

Además de DMAP, otras aminas como 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) han resultado efectivas como catalizadores de la reacción de transesterificación en presencia de LiBr, especialmente en la reacción de transesterificación de ésteres peptídicos (esquema 2.53).²⁴⁵



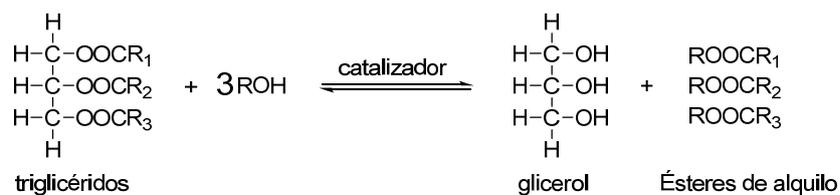
Esquema 2.53. Transesterificación de un éster peptídico catalizada por DBU/LiBr.

La reacción de transesterificación tiene numerosas aplicaciones como por ejemplo en la fabricación de poliésteres en la industria de los polímeros o en la industria de las pinturas, donde juega un papel muy importante en el proceso de endurecimiento de resinas. Sin embargo, la transesterificación más estudiada y más importante desde el punto de vista industrial es posiblemente la transesterificación de triglicéridos en la producción de biodiesel (esquema 2.54).²⁴⁶ Por este motivo, el desarrollo de nuevos catalizadores, y más en concreto de catalizadores heterogéneos, ha estado orientado en los últimos años a la obtención de este combustible renovable.

²⁴⁴ a) D. F. Taber, J. C. Amedio Jr., Y. K. Patel, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3618–3619; b) D. F. Taber, P. B. Dekker, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7488–7494.

²⁴⁵ D. Seebach, A. Thaler, D. Blasé, S. Y. Ko, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1102–1118.

²⁴⁶ F. Ma, M. A. Hanna, *Bioresour. Technol.*, **1999**, *70*, 1–15.



Esquema 2.54. Reacción de transesterificación en la producción de biodiesel.

En este sentido, los catalizadores heterogéneos ácidos presentan las siguientes ventajas: no se ven afectados por la presencia de ácidos grasos libres, son capaces de llevar a cabo simultáneamente las reacciones de transesterificación y esterificación, evitan pasos de lavado del biodiesel, la separación del catalizador del medio de reacción es más fácil, así como la regeneración y reciclabilidad del catalizador y, además, reducen los problemas de corrosión presentes en los catalizadores ácidos homogéneos. Sin embargo, requieren unas condiciones de reacción mucho más energéticas, incompatibles con muchos productos de Química Fina.

La catálisis básica, a su vez, presenta las ventajas de que precisa tiempos de reacción más cortos, temperaturas de reacción más bajas, una relación alcohol/éster menor, la separación de los productos es más fácil y los problemas medioambientales y corrosivos son menores que los producidos por los catalizadores ácidos.²⁴⁷ Además, algunos de los problemas encontrados en la industria con hidróxidos alcalinos o alcóxidos de metales²⁴⁸ como la necesidad de neutralización y lavados, se podrían solucionar con catalizadores básicos heterogéneos, puesto que pueden separarse fácilmente de la mezcla de reacción, pueden regenerarse y reutilizarse en posteriores ciclos de reacción y, además, tienen menor carácter corrosivo resultando, por tanto, potencialmente más baratos y, sobre todo operacionalmente más seguros.

Aunque muchos autores han investigado la cinética de la reacción utilizando catalizadores básicos homogéneos,²⁴⁹ existe muy poca información sobre la cinética de la reacción de transesterificación catalizada por catalizadores básicos heterogéneos, lo cual

²⁴⁷ K. Jacobson, R. Gopinath, L. C. Meher, A. K. Dalai, *Appl. Catal. B-Environ.*, **2008**, *85*, 86–91; b) Y. Wang, S. Ou, P. Liu, F. Xue, S. Tang, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *252*, 107–112.

²⁴⁸ D. Darnoko, M. Cheryan, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, *77*, 1269–1272.

²⁴⁹ a) B. Freedman, R. O. Butterfield, E. H. Pryde, *J. Am. Oil Chem.*, **1986**, *63*, 1375–1380; b) J. Schmidt, D. Reusch, K. Elgeti, R. Schomäcker, *Chem. Ing. Tech.*, **1999**, *71*, 704–708; c) H. Noureddini, D. Zhu, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1997**, *74*, 1457–1463; d) D. Darnoko, M. Cheryan, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, *77*, 1263–1267.

permitiría evaluar su aplicabilidad industrial. En este sentido, Hattori y colaboradores²⁵⁰ han propuesto un mecanismo para la transesterificación de acetato de etilo con diferentes alcoholes con una variedad de catalizadores básicos, particularmente óxidos de metales alcalino térreos. El mecanismo propuesto consiste en una reacción de cuatro pasos que se muestra en la siguiente figura (figura 2.28).

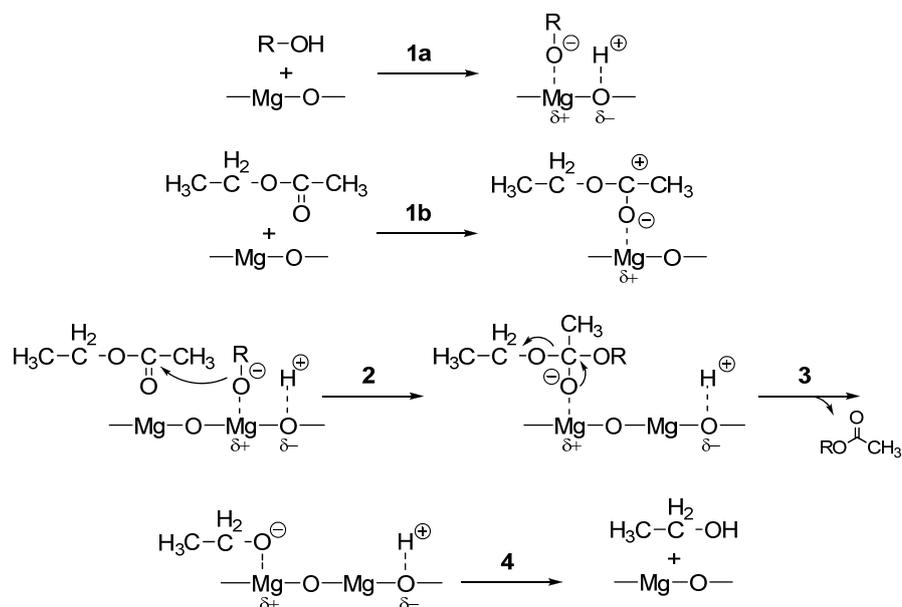


Figura 2.28. Mecanismo propuesto por Hattori para la reacción de transesterificación de acetato de etilo con un alcohol utilizando MgO como catalizador

Los dos primeros pasos (pasos 1a y 1b) describen la adsorción de un alcohol y el acetato de etilo en dos sitios catalíticos vecinos libres. Las dos especies adsorbidas reaccionan entonces para dar lugar a un intermedio, el cual sigue adsorbido en la superficie (paso 2), que evoluciona posteriormente para dar lugar a acetato de alquilo y etanol adsorbido (paso 3), que se desorbe en el último paso (paso 4). Hattori también propone diferentes pasos determinantes de la velocidad según la basicidad del catalizador. Así pues, en catalizadores como MgO, La₂O₃ o KF/Al₂O₃, la adsorción del alcohol podría ser el paso limitante de la velocidad de la reacción, mientras que el paso de reacción en la superficie determina la velocidad cuando el catalizador tiene una basicidad mayor, como pueden ser, BaO, CaO o SrO. Aunque existen estudios cinéticos con catalizadores básicos homogéneos que proponen una constante de velocidad de pseudo-segundo orden y energías de activación comprendidas entre 22 y 83 kJ/mol dependiendo del tipo de éster y de alcohol

²⁵⁰ H. Hattori, M. Shima, H. Kabashima, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2000**, 130, 3507–3512.

usado,^{238a} este estudio mecanístico no proporciona valores de energía de activación o constantes de velocidad.^{246,248,249,251}

Teniendo en cuenta estos estudios, posteriormente, Dossin y colaboradores, desarrollaron un modelo cinético basado en la mecanismo de la reacción de transesterificación con acetato de etilo y metanol catalizada por MgO, donde la energía de activación resultó ser de 20 kJ/mol, indicando que el uso del catalizador básico permite llevar a cabo la reacción de transesterificación más rápidamente que en fase homogénea.²⁵²

Además del MgO, se han estudiado óxidos de otros metales como ZnO, La₂O₃ y CeO₂ en la reacción de transesterificación de glicerol con estearato de metilo.²⁵³ Aunque todos ellos tienen un fuerte carácter básico, algunos de ellos pueden tener sitios ácidos dependiendo del método de preparación. Dicha acidez favorece reacciones secundarias como la deshidratación del glicerol a acroleína.

En este sentido, el La₂O₃ parece ser el mejor catalizador para esta reacción. Sin embargo, resulta muy difícil controlar el área superficial, así como las propiedades básicas de dicho óxido, debido a la facilidad de formación de carbonatos u oxicarbonatos, por reacción con CO₂ atmosférico. Por este motivo, MgO, un producto comercial, es el óxido recomendado para ser utilizado en esta reacción. Aunque la actividad de este sólido es menor que la de los catalizadores homogéneos convencionales, la selectividad y el rendimiento son similares. Además, no se observa lixiviado del catalizador y el sólido es fácilmente extraíble del medio de reacción y reutilizable sin formación de residuos.

La basicidad del MgO se ha comprobado en la reacción de producción de biodiesel a partir de aceite de soja, en la que se obtenían rendimientos elevados (99% en 2 horas) solo a elevadas temperaturas (180°C).²⁵⁴ Por el contrario, el CaO permite obtener ésteres

^{238a} J. Otera, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 1449–1470. repetida

²⁴⁶ F. Ma, M. A. Hanna, *Bioresour. Technol.*, **1999**, 70, 1–15. repetida

²⁴⁸ D. Darnoko, M. Cheryan, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, 77, 1269–1272. repetida

²⁴⁹ a) B. Freedman, R. O. Butterfield, E. H. Pryde, *J. Am. Oil Chem.*, **1986**, 63, 1375–1380; b) J. Schmidt, D. Reusch, K. Elgeti, R. Schomäcker, *Chem. Ing. Tech.*, **1999**, 71, 704–708; c) H. Nouredini, D. Zhu, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1997**, 74, 1457–1463; d) D. Darnoko, M. Cheryan, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, 77, 1263–1267. repetida

²⁵¹ B. Davies, G. V. Jeffreys, *Trans. Inst. Chem. Eng.*, **1973**, 51, 271–274.

²⁵² T. F. Dossin, M.-F. Reyniers, G. B. Marin, *Appl. Catal. B: Environ.*, **2006**, 62, 35–45.

²⁵³ S. Bancquart, C. Vanhove, Y. Pouilloux, J. Barrault, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, 218, 1–11.

²⁵⁴ M. Di Serio, M. Ledda, M. Cozzolino, G. Minutillo, R. Tesser, E. Santacesaria, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2006**, 45, 3009–3014.

metílicos con un rendimiento del 93% en 1 hora a temperatura de reflujo de metanol, aunque este valor puede disminuir en presencia de ácidos grasos libres.²⁵⁵

Los óxidos mixtos de magnesio y aluminio preparados a partir de hidrotalcitas ($\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) como precursores permiten obtener rendimientos superiores al 90% a temperaturas elevadas en esta misma reacción. Sin embargo, con estos sólidos se observa al final de la reacción una gran concentración de iones en el lixiviado. En este sentido, nuestro grupo de investigación demostró el papel de los cationes alcalinos residuales (Na^+ y K^+) en los sitios básicos fuertes correlacionado con la actividad del sólido.²⁵⁶ Además, en otros trabajos se ha encontrado una gran concentración de iones Mg y Al debido al lixiviado del catalizador obligando a pasos extra de purificación.²⁵⁷

La actividad catalítica de la hidrotalcita Mg-Al-O^tBu, preparada por intercambio iónico de una hidrotalcita de Mg-Al con *tert*-butóxido, ha mostrado su eficacia en la reacción de transesterificación.²⁵⁸ Se estudió la reacción de transesterificación de ésteres y β -cetoésteres con una variedad de alcoholes primarios, secundarios, insaturados, alílicos, cíclicos e impedidos, obteniendo excelentes rendimientos (74-98%) en tiempos cortos de reacción (2-3 horas) y utilizando temperaturas más bajas que las requeridas por las hidrotalcitas de Mg-Al. Además, la reciclabilidad del catalizador resultó efectiva durante varios ciclos de reacción.

Por otro lado, la reacción de transesterificación también es una parte esencial del proceso de fabricación del tereftalato de polietileno (PET), el cual tiene lugar por policondensación de tereftalato de bis(2-hidroxietilo), producto que se obtiene de la transesterificación de etilenglicol y tereftalato de dimetilo. Las zeolitas preparadas mediante impregnación de partículas de metales alcalinos u óxidos alcalinos en los poros del sólido han permitido la preparación de catalizadores con sitios fuertemente básicos y que han resultado activos en dicha transesterificación. Esta preparación puede llevarse a cabo mediante la descomposición térmica de la azida de sodio impregnada sobre zeolitas deshidratadas,²⁵⁹ por impregnación con sodio en estado sólido²⁶⁰ o por impregnación de

²⁵⁵ M. Kouzu, T. Kasuno, M. Tajika, Y. Sugimoto, S. Yamanaka, J. Hidaka, *Fuel*, **2008**, 87, 2798–2806.

²⁵⁶ a) J. M. Fraile, N. García, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2009**, 364, 87–94; b) J. M. Fraile, N. García, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2010**, 387, 67–74.

²⁵⁷ T. Oku, M. Nonoguchi, T. Moriguchi, PCT Application No WO2005/021697, (2005).

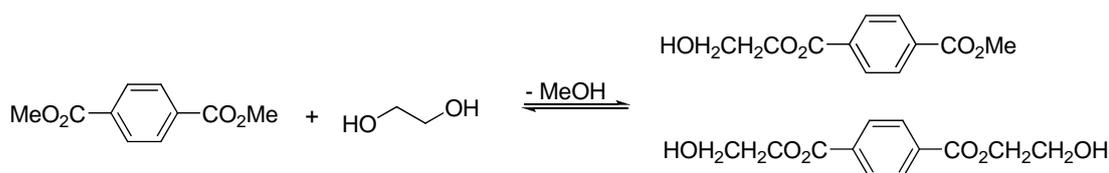
²⁵⁸ B. M. Choudary, M. Lakshmi Kantam, B. Bharathi, Ch. Venkat Reddy, *Synlett*, **1998**, 1203–1204.

²⁵⁹ L. R. M. Martens, P. J. Grobet, W. J. M. Vermeiren, P. A. Jacobs, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1986**, 28, 935–941.

²⁶⁰ Y. S. Park, Y. S. Lee, K. B. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 12220–12221.

sales de diferentes metales alcalinos o alcalino térreos.²⁶¹ Estos catalizadores heterogéneos evitarían la aparición de precipitados o metales observados con los catalizadores homogéneos.

En este sentido, Meyer y colaboradores,²⁶² llevaron a cabo la reacción de transesterificación entre el benzoato de metilo y etilenglicol utilizando zeolitas impregnadas con partículas básicas como Na u Cs₂O producido por la descomposición de Cs(OAc)₂, generando zeolitas altamente básicas, Na/NaX y Cs₂O/CsX, que permiten obtener altas conversiones (82 y 84%) y selectividades (91 y 92%), resultados comparables a los obtenidos con catalizadores como NaOH o Cs(OAc)₂. Además, la utilización de Cs₂O/CsX en la transesterificación de tereftalato de metilo con etilenglicol (esquema 2.55) permite obtener selectividades y conversiones elevadas en tereftalato de bis(2-hidroxiethyl) (94%).



Esquema 2.55. Obtención de tereftalato de bis(2-hidroxiethyl) (BHET) mediante la reacción de transesterificación de etilenglicol y tereftalato de dimetilo.

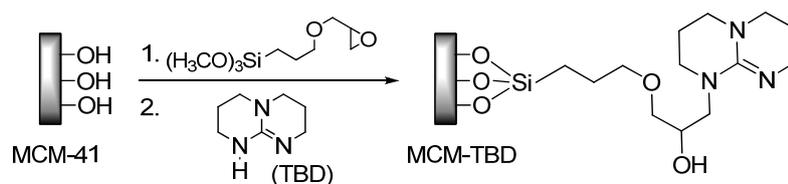
La TBD-MCM es un catalizador heterogéneo básico, el cual consiste en una molécula de tipo guanidina, en este caso 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD), unida covalentemente a un soporte mesoporoso de tipo MCM-41 (esquema 2.56).²⁶³ Este catalizador fue probado en la reacción de transesterificación de diferentes β-cetoésteres resultando ser un catalizador eficaz y reutilizable en varios ciclos de reacción.²⁶⁴ Para llevar a cabo la reacción se utilizaron como reactivos de partida ésteres aromáticos y alifáticos, alcoholes insaturados como el propargílico, alcoholes de arilo e incluso primarios de cadena larga, obteniéndose en cada caso los correspondientes ésteres con muy buen rendimiento (esquema 2.57).

²⁶¹ P. E. Hathaway, M. E. Davis, *J. Catal.*, **1989**, *116*, 263–278.

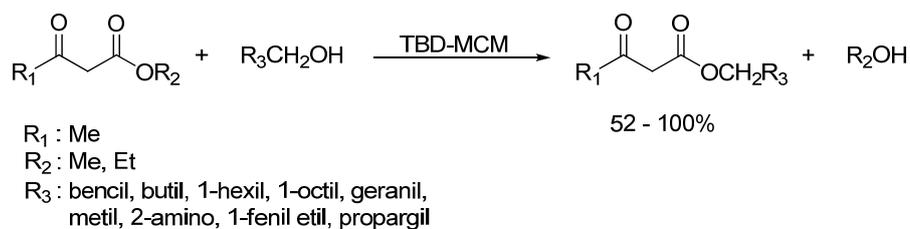
²⁶² U. Meyer, W. F. Hoelderich, *Appl. Catal. A: Gen.*, **1999**, *178*, 159–166.

²⁶³ R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schiempet, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 2435–2454.

²⁶⁴ M. Lakshmi Kantam, P. Sreekanth, *Catal. Lett.*, **2001**, *77*, 241–243.



Esquema 2.56. Inmovilización de 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-eno (TBD) en MCM-41.



Esquema 2.57. Transesterificación de β -cetoésteres con diferentes alcoholes utilizando TBD-MCM como catalizador.

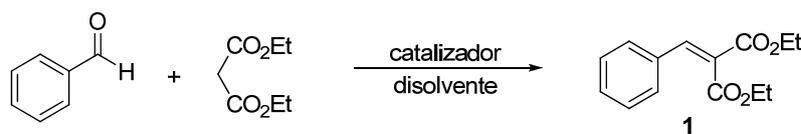
A la vista de los ejemplos presentados, puede observarse una amplia variedad de catalizadores heterogéneos básicos capaces de llevar a cabo la reacción de transesterificación con conversiones y selectividades altas.

2. Resultados y Discusión

A) Estudio de las reacciones de forma individualizada

2.1.- Reacción de condensación de Knoevenagel

El bencilidenmalonato de dietilo (**1**), reactivo de partida de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga, se puede obtener por condensación de Knoevenagel entre el benzaldehído y malonato de dietilo (esquema 2.58).



Esquema 2.58. Esquema general de la reacción de condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malonato de dietilo.

2.1.1.- Determinación de resultados

La reacción fue monitorizada por cromatografía de gases y el rendimiento de la reacción determinado mediante ^1H -RMN añadiendo mesitileno (10 μL , 0,07 mmol) como patrón externo al crudo de la reacción al final de la misma. Así pues, el rendimiento se determinó por comparación de la señal Ha del bencilidenmalonato de dietilo correspondiente a un hidrógeno (figura 2.29) y la señal a 6,8 ppm del patrón correspondiente a tres hidrógenos.

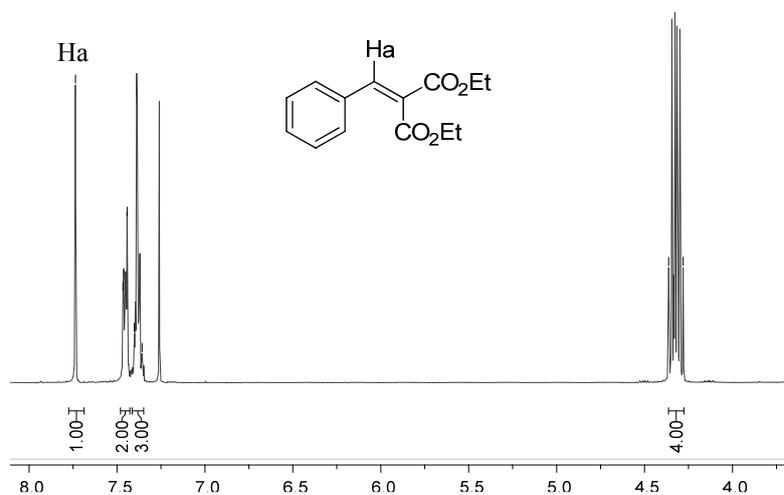
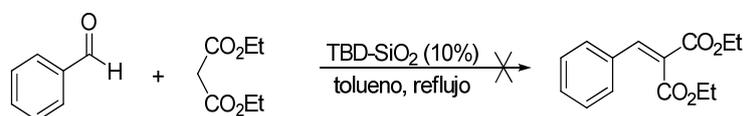


Figura 2.29. Señal del espectro de ^1H -RMN del compuesto **1** utilizada para el cálculo del rendimiento

2.1.2.- Resultados y discusión

Según el orden de reactividad, el malonato es mucho menos reactivo (menos ácido) que otros sustratos como cianoacetato o malononitrilo. En fase homogénea la condensación de Knoevenagel de malonatos está descrita mediante el uso de catalizadores básicos como la piridina, piperidina, anilina o amoniaco a elevadas temperaturas.²⁶⁵ Sin embargo, existen pocos ejemplos en la bibliografía donde catalizadores heterogéneos sean capaces de promoverla.

Uno de los catalizadores heterogéneos utilizados en esta reacción está basado en unidades de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD) inmovilizadas en un sólido mesoporoso como MCM-41.²⁴⁸ Este sólido ha sido capaz de llevar a cabo condensaciones de Knoevenagel con cianoacetato de etilo o malononitrilo con valores de rendimiento muy buenos. Aunque no se había descrito la reacción con malonato de dietilo, se estudió el catalizador análogo comercial inmovilizado en sílice (TBD-SiO₂). Sin embargo, la reacción entre benzaldehído y malonato de dietilo en las condiciones descritas en la bibliografía (tolueno a reflujo) (esquema 2.59), no permitió obtener el producto de condensación, ni siquiera cuando se duplicó la cantidad de catalizador.



Esquema 2.59. Condensación de Knoevenagel con TBD inmovilizado en sílice.

El siguiente catalizador probado en este estudio fue Ni-SiO₂, el cual, como ya se ha comentado en los antecedentes, había sido descrito para la reacción de condensación de Knoevenagel entre varios benzaldehídos y malononitrilo o cianoacetato de etilo (esquema 2.60).^{245b}



Esquema 2.60. Condensación de Knoevenagel catalizada por Ni-SiO₂.

²⁶⁵ G. Jones, *Organic Reactions*, vol 15, John Wiley&Sons, inc. New York, **1967**, pp. 326–348.

²⁴⁸ Y. V. S. Rao, D. De Vos, P. A. Jacobs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2661–2663. Repetido

^{245b} V. S. R. R. Pullabhotla, A. Rahman, S. B. Jonnalagadda, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 365–369. repetida

Para llevar a cabo la reacción se preparó el Ni-SiO₂ por impregnación de Ni(NO₃)₃·9H₂O en sílice utilizando agua como disolvente. En primer lugar, para comprobar la reproducibilidad del método y la preparación del catalizador, se llevó a cabo la reacción de condensación entre el benzaldehído y el cianoacetato de metilo, obteniéndose un rendimiento del 90%, valor comparable al descrito en la bibliografía para esta reacción (95%). Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo con malonato de dietilo, el rendimiento del producto deseado fue solo del 5%. Por ¹H-RMN se observó la presencia de un producto mayoritario que correspondía a la adición de Michael del malonato al producto de la reacción de Knoevenagel (figura 2.30). Dicho producto se obtenía a pesar de disminuir el exceso de malonato o la temperatura de la reacción.

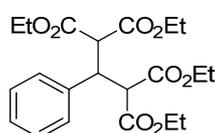


Figura 2.30. Subproducto obtenido en la condensación de Knoevenagel entre malonato de dietilo y benzaldehído con Ni-SiO₂ como catalizador.

Otros sólidos básicos descritos en la bibliografía son los óxidos mixtos derivados de hidrotalcitas.^{227c} Aunque el descrito para la reacción de Knoevenagel es el de Mg-Al, en nuestro caso la reacción fue llevada a cabo con el de Mg-La, preparado por coprecipitación de nitratos de La³⁺ y Mg²⁺ con Na₂CO₃, que ha demostrado tener una basicidad comparable o superior a la de Mg-Al.^{256b} Sin embargo, este sólido tampoco fue capaz de catalizar la condensación benzaldehído y malonato de dietilo.

Por otro lado, aunque la utilización de Al₂O₃ para la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído con malonato de dietilo estaba descrita con excelentes rendimientos,²³⁴ cuando la reacción fue llevada a cabo en las condiciones descritas, el rendimiento no superó el 16% en 24 horas de reacción. Debido a que el método descrito no daba detalles concretos, se probaron diferentes tipos de alúmina, secadas todas ellas previamente a vacío y 140°C. También se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción bajo la acción del microondas. Todos estos resultados se muestran en la tabla 2.28. En primer lugar se probó Al₂O₃ ácida en las condiciones descritas, pero debido a que no se conseguían reproducir los

^{227c} D. Tichit, M. H. Lhouty, A. Guida, B. H. Chiche, F. Figueras, A. Auroux, B. Bartalini, E. Garrone, E. J. Catal., **1995**, 151, 50–59. repetida

^{256b} J. M. Fraile, N. García, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán, Appl. Catal. A: Gen, **2010**, 387, 67–74. repe

²³⁴ Y. Moussaoui, R. Ben Salem, C. R. Chimie, **2007**, 10, 1162–1169. repetida

resultados descritos (tabla 2.28, entrada 1), se decidió aumentar el tiempo de reacción a 24 horas para el resto de experimentos. Como se puede observar, en ningún caso se superó el 16% de rendimiento antes mencionado.

Tabla 2.28. Condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malonato de dietilo con diferentes Al_2O_3 .^a

Entrada	Tipo de Al_2O_3	Tiempo	Temp.(°C)	Microondas (150W)	Rendimiento (%)
1	ácida	10 min	25	no	<1
2	neutra	24 h	25	no	5
3	básica	24 h	25	no	5
4		24 h	60	no	14
5		24 h	120	no	16
6		7 min	130	si	<1
7		17 min	134	si	2
8		32 min	120	si	1

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído (101 μL), 1 mmol de malonato de dietilo (152 μL) y 300 mg de Al_2O_3 .

Tampoco se obtuvieron buenos resultados con $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ en la condensación entre benzaldehído y diversos reactivos con grupos metilenos activados (malonatos de dimetilo y dietilo, acetilacetona y acetilacetato de etilo). En ninguno de los casos se obtuvo el producto de condensación, ni siquiera cuando se duplicó la cantidad de catalizador empleado (de 10 a 20%) o el tiempo de reacción.

Uno de los mejores catalizadores homogéneos descritos para esta reacción es el complejo $(\text{salen})\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}^{237}$ (figura 2.31), el cual ya había sido utilizado en este trabajo de tesis en la epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno (apartado 2.2, capítulo 1). Así pues, en primer lugar se trató de reproducir la condensación de benzaldehído y malonato de dietilo, según las condiciones descritas en la bibliografía (benzaldehído/malonato en una relación 1:1,2, un 6,6% de catalizador a reflujo de tolueno), obteniéndose una conversión total del benzaldehído a bencilidenmalonato de dietilo en 24 horas de reacción.

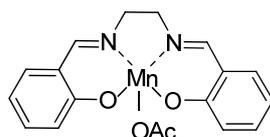
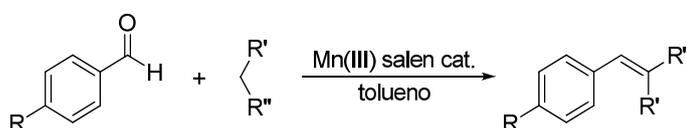


Figura 2.31. Complejo $(\text{salen})\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}$ utilizado como catalizador en la reacción de Knoevenagel.

²³⁷ M. L. Kantam, B. Bharathi, *Catal. Lett.*, **1998**, 55, 235–237. repetida

Visto este resultado, se planteó llevar a cabo la heterogeneización de este catalizador homogéneo para poder aplicarlo a la combinación de reacciones. De esta forma podría ser recuperado y reutilizado en posteriores ciclos de reacción. Según vimos en el apartado 2.2 del capítulo 1, el complejo (salen)Mn^{III}OAc puede heterogeneizarse fácilmente inmovilizándolo en laponita mediante intercambio iónico en metanol.⁷¹ De esta manera, se preparó el sólido Lap-Mn(salen) (0,49 mmol de Mn/g) y se probó en las mismas condiciones que el catalizador homogéneo (esquema 2.61). En estas condiciones, el catalizador resultó menos activo que el catalizador homogéneo, obteniéndose un 57% de rendimiento en 24 horas (tabla 2.29, entrada 2), por lo que fue necesario aumentar el tiempo de reacción a 72 horas para obtener resultados comparables a los obtenidos en fase homogénea (tabla 2.29, entrada 3).



Esquema 2.61. Esquema general de la condensación de Knoevenagel con catalizador de (salen)Mn^{III}.

Tabla 2.29. Condensación de Knoevenagel de diferentes sustratos utilizando un complejo (salen)Mn^{III} como catalizador.^a

Entrada	Ciclo	Catalizador	R	R'	R''	Tiempo (h)	Rdto. (%)
1	1	(salen)Mn ^{III} OAc	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	24	100
2	1	Lap-Mn(salen)	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	24	57
3	1	Lap-Mn(salen)	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	99
4	2					72	92
5	3					72	54
6	1	Lap-Mn(salen) ^b	H	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	99
7	1	Lap-Mn(salen)	Cl	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	100
8	1	Lap-Mn(salen)	NO ₂	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	98
9	1	Lap-Mn(salen)	^t Bu	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	95
10	1	Lap-Mn(salen)	Ph	CO ₂ Et	CO ₂ Et	72	90
11	1	Lap-Mn(salen)	H	CO ₂ Me	CO ₂ Me	72	100
12	1	Lap-Mn(salen)	H	CN	CN	72	100
13	1	Lap-Mn(salen)	H	COMe	COMe	72	0

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído, 1,2 mmol del compuesto con grupo metileno activado, 0,066 mmol de catalizador de Mn (homogéneo: 27 mg, heterogéneo: 135 mg) y 5 mL de tolueno a reflujo.

^bSe aumentó la cantidad de catalizador de Lap-Mn(salen) a 0,15 mmol (307 mg).

⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1998**, *136*, 47–57. Repetida

Se puede observar también que el aumento de la cantidad de catalizador añadido a la reacción (15%) no permitió reducir el tiempo de reacción (tabla 2.29, entrada 6) por lo que para las posteriores pruebas la cantidad de catalizador se mantuvo en el 6,6%.

Para comprobar la generalidad del método, se llevó a cabo la condensación de Knoevenagel utilizando otros aldehídos con diferentes sustituyentes en posición *para* (tabla 2.29, entradas 7-10). En todos los casos se obtuvieron rendimientos superiores al 90% tanto para grupos dadores (^tBu, Ph) como aceptores (NO₂). También se estudió la condensación del benzaldehído con otros compuestos con grupos metilenos activos. (esquema 2.61). De este modo, se obtuvieron también rendimientos muy elevados con malonato de dimetilo y malononitrilo (tabla 2.29, entradas 11 y 12). Sin embargo, cuando el reactivo utilizado fue la acetilacetona, la reacción de condensación no tuvo lugar, probablemente debido a la menor reactividad del grupo metileno (tabla 2.29, entrada 13).

Además, se estudió la reciclabilidad del catalizador de manganeso secándolo a vacío durante 12 horas antes del siguiente uso. De este modo, el catalizador Lap-Mn(salen) permitió obtener un rendimiento en el segundo ciclo similar al obtenido en el primero (92%) (tabla 2.29, entradas 3 y 4). Sin embargo, la actividad del sólido se vio significativamente reducida en el tercer ciclo (54%) (tabla 2.29, entrada 5). Un análisis del IR del catalizador usado mostró la presencia de bandas adicionales (figura 2.32) debidas bien a la adsorción de reactivos o productos, o a una modificación del ligando salen (la banda en torno a 1700 cm⁻¹ puede corresponder a cualquiera de los reactivos (benzaldehído 1696 cm⁻¹, malonato 1729 cm⁻¹) o productos (bencilidenmalonato 1721 cm⁻¹)).²⁶⁶ No obstante, este catalizador se presenta como una buena opción para llevar a cabo la combinación de reacciones ya que permite obtener el producto deseado con elevados rendimientos durante dos ciclos de reacción.

²⁶⁶ J. M. Fraile, N. García, C. I. Herreras, J. A. Mayoral, *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, en prensa (DOI: 10.1039/C2CY20442H).

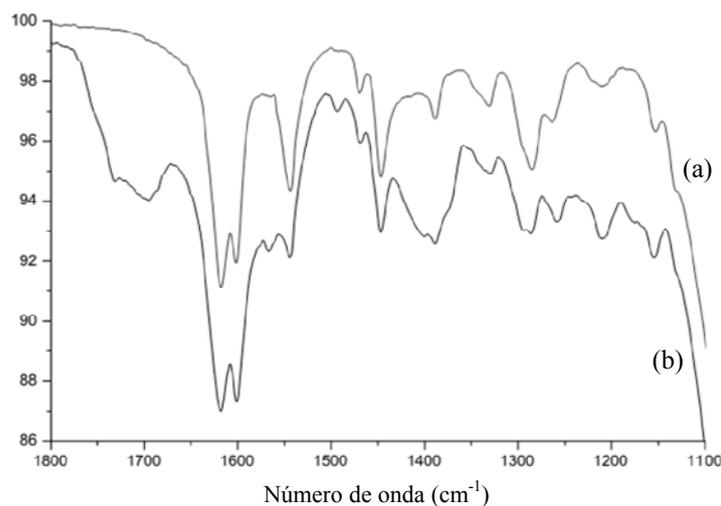


Figura 2.32. Comparación de los espectros de IR del catalizador Lap-Mn(salen) nuevo (a) y usado (b) en el rango 1800-1100 cm^{-1} .

Una posible explicación para la pérdida de actividad catalítica del catalizador inmovilizado por intercambio iónico después del segundo ciclo además de la adsorción de los productos o reactivos, podría ser el lixiviado del complejo debido a que parte del (salen) $\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}$ se encuentra adsorbido en la laponita. Por este motivo, se estudió la posibilidad de cambiar de coordinación a uno menos coordinante, y por tanto más fácilmente desplazable, para después inmovilizar el complejo en laponita. Para ello, se preparó un complejo análogo homogéneo con BF_4^- como contraión a partir de (salen) $\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}$ y KBF_4 , según se describe en la bibliografía (figura 2.33).²⁶⁷



Figura 2.33. Complejos (salen) $\text{Mn}^{\text{III}}\text{BF}_4$.

Este complejo homogéneo, así como el inmovilizado en laponita fueron probados en la reacción de condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malonato de dietilo, en las condiciones descritas anteriormente (tabla 2.30). El complejo homogéneo resultó muy poco activo en esta reacción, ya que el rendimiento fue prácticamente nulo (tabla 2.30, entrada 3). Por el contrario, cuando el catalizador inmovilizado mediante intercambio

²⁶⁷ A. Miyafuji, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 10339–10348.

iónico fue prácticamente tan activo como el preparado con acetato, demostrando que en estos dos casos la especie inmovilizada en la laponita es la misma independientemente del anión en el complejo de partida (tabla 2.30, entradas 2 y 4). Estos resultados demuestran que existe un efecto del anión en la actividad catalítica del (salen)Mn^{III}. De hecho, (salen)Mn^{III}Cl (preparado a partir de (salen)Mn^{II} y LiCl) tampoco es capaz de catalizar eficazmente esta reacción (tabla 2.30, entrada 5). Se podría pensar que fuese el acetato, y el centro aniónico de la laponita en el caso heterogéneo, el responsable último de la catálisis actuando como base. Se utilizaron especies con acetato como catalizadores (tabla 2.30, entradas 6-8), desde el sencillo NaOAc, a especies con el catión coordinado a un éter corona para intentar aumentar la basicidad del anión. En ningún caso la catálisis fue efectiva, por lo que además del acetato (o laponita) es necesario la presencia del ligando salen.

Tabla 2.30. Aplicación de diferentes catalizadores en la condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malonato de dietilo.

Entrada	Catalizador	Rdto. (%)
1	(salen)Mn ^{III} OAc	100
2	Lap-Mn ^{III} (salen) ^b	99
3	(salen)Mn ^{III} BF ₄	1
4	Lap-Mn ^{III} (salen) ^c	80
5	(salen)Mn ^{III} Cl	14
6	NaOAc	5
7	(18-corona-6)NaOAc	2
8	(18-corona-6)Mn(OAc) ₃	5
9	(salen)Mn ^{II}	16

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído (101 μ L), 1,2 mmol de malonato de dietilo (182 μ L), 0,066 mmol de catalizador de Mn y 5 mL de tolueno a reflujo. Tiempo de reacción: catalizador homogéneo, 24 h y catalizador heterogéneo, 72 h. ^bPreparado a partir de (salen)Mn^{III}OAc. ^cPreparado a partir de (salen)Mn^{III}BF₄

De hecho, el mecanismo propuesto para esta reacción²³⁷ es la abstracción del protón del malonato por parte de un grupo fenóxido del ligando salen. Si eso es así, cualquier complejo salen con un metal trivalente podría ser a la vez inmovilizado en laponita mediante intercambio iónico y ser capaz de promover la reacción de condensación de

²³⁷ M. L. Kantam, B. Bharathi, *Catal. Lett.*, **1998**, 55, 235–237.repetida

Knoevenagel. Para comprobar esta hipótesis, se prepararon varios complejos a partir del ligando *N,N'*-bis(saliciden)-etilendiamina con precursores de V^{3+} ($V(acac)_3$), Sc^{3+} ($Sc(OTf)_3$) y Cr^{3+} ($Cr(NO_3)_3$) (esquema 2.34).

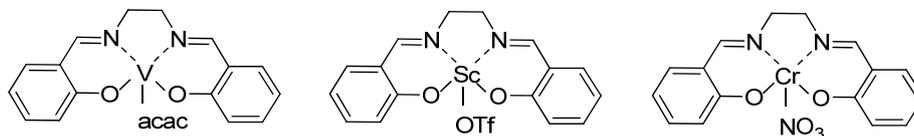


Figura 2.34 Complejos $(salen)V^{III}acac$, $(salen)Sc^{III}OTf$ y $(salen)Cr^{III}NO_3$.

Los complejos fueron estudiados en fase homogénea en la reacción de condensación de Knoevenagel entre benzaldehído y malonato de dietilo, encontrándose que en ninguno de los casos el rendimiento de la reacción superaba el 5%, incluso con tiempos de reacción más largos. Por este motivo, no se decidió llevar a cabo la inmovilización de los mismos. Estos resultados se repitieron también con $(salen)Mn^{II}$ (tabla 2.30, entrada 9), demostrando que la combinación Mn^{III} , salen y acetato (o laponita) son necesarios para obtener rendimientos altos. Por lo tanto, el complejo de $(salen)Mn^{III}$ inmovilizada en laponita fue elegido como el mejor catalizador para llevar a cabo esta reacción y poder combinarla con la secuencia Mukaiyama-Michael – hidrogenación.

2.2.- Reacción de transesterificación

La presencia de grupos éster, incluida una lactona, en todos los productos de la reacción de Mukaiyama-Michael, así como en los hidrogenados, hace que sean susceptibles de sufrir una transesterificación. Para la puesta a punto de la reacción de transesterificación se utilizó como reactivo de partida el producto obtenido en la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1M**).

2.2.1.- Determinación de resultados

El rendimiento de la reacción se determinó mediante ^1H -RMN utilizando mesitileno como patrón externo. Para ello se compararon la señal de Ha del compuesto **1MT** correspondiente a un hidrógeno (figura 2.35) y la señal a 6,8 ppm del patrón correspondiente a tres hidrógenos. El exceso enantiomérico, en los casos donde el producto inicial está enriquecido enantioméricamente, se determinó mediante HPLC con una columna quiral y las condiciones de medida que se detallan en la parte experimental.

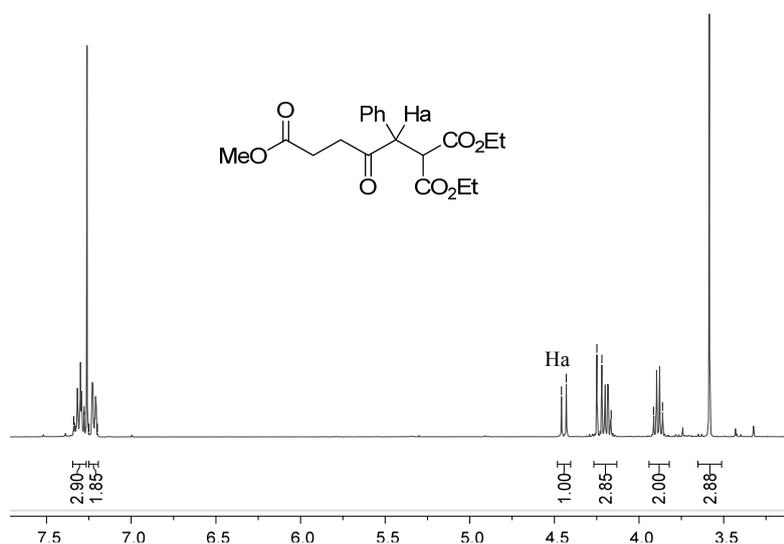


Figura 2.35. Señales del espectro de ^1H -RMN del compuesto **1MT** utilizadas para el cálculo de rendimiento.

2.2.2.- Resultados y discusión

En primer lugar, y para poder caracterizar el producto de transesterificación, se llevó a cabo la reacción utilizando un catalizador básico homogéneo (MeONa) (tabla 2.31, entrada 1). El producto obtenido con una conversión cuantitativa, **1MT**, contenía un grupo

cetona procedente de la isomerización del alcohol alílico con los dos ésteres sin transesterificar (esquema 2.62). Posteriormente, se seleccionaron varios catalizadores heterogéneos que ya habían conducido a buenos resultados en la misma.²⁶⁸



Esquema 2.62. Reacción de transesterificación del compuesto **1M** con metanol.

Los óxidos mixtos están entre los catalizadores básicos más utilizados, sobre todo en la transesterificación de ácidos grasos. Por este motivo, se probó un óxido mixto de Mg-La para llevar a cabo la reacción de transesterificación del producto **1M** con metanol, siguiendo las condiciones descritas por nuestro grupo de investigación (**1M**/metanol en una proporción 1:10 y un 25% en peso de catalizador con respecto a **1M** a temperatura de reflujo de metanol).^{256b} Sin embargo, después de 24 horas, no se observaba el producto de transesterificación (tabla 2.31, entrada 2).

Tabla 2.31. Estudio de diferentes catalizadores en la reacción de transesterificación de **1M** con metanol.

Entrada	Ciclo	Catalizador	Rdto. (%)
1	1	MeONa ^a	100
2	1	óxido La-Mg ^b	0
3	1	KF/Al ₂ O ₃ ^a	0
4	1	TBD-PS ^a	100
5	2		99
6	3		20
7	1	TBD-SiO ₂ ^a	100
8	2		0

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (332 mg), 10% de catalizador y 5 mL de metanol a reflujo durante 24 h. ^bCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (332 mg), 25% de catalizador (83 mg) y 0,5 mL de metanol a reflujo durante 24 h.

Asimismo, se estudió el KF/Al₂O₃ como otro ejemplo de catalizador básico, el cual tampoco resultó ser activo para esta reacción (tabla 2.31, entrada 3).

²⁶⁸ M. Di Serio, R. Tesser, L. Pengmei, E. Santacesaria, *Energy Fuels*, **2008**, *22*, 207–217.

^{256b} J. M. Fraile, N. García, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2010**, *387*, 67–74. repe

Finalmente, se probó otro catalizador básico, en este caso, una guanidina que ya había sido utilizada en el estudio de la condensación de Knoevenagel, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD), esta vez inmovilizada tanto en sílice como en poliestireno (figura 2.36). Además, este catalizador había sido utilizado con éxito en la reacción de transesterificación en un proceso de reacciones en tándem.²⁶

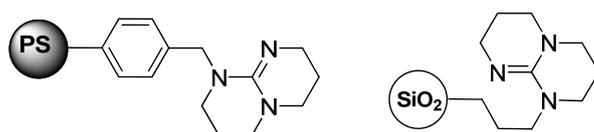
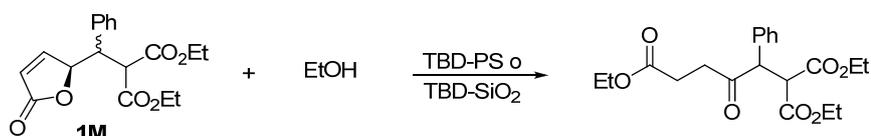


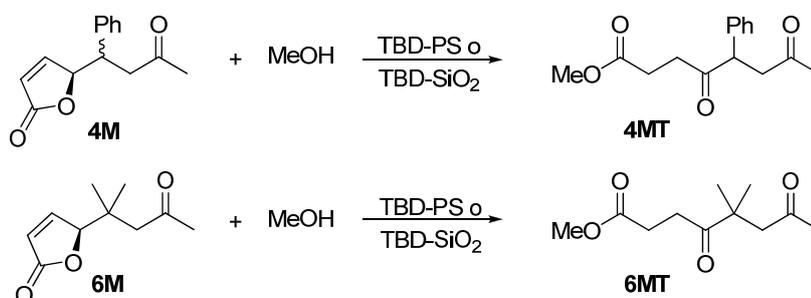
Figura 2.36 TBD inmovilizado en poliestireno y en sílice.

Cuando se llevó a cabo la reacción tanto con el catalizador inmovilizado en sílice (TBD-SiO₂) como en poliestireno (TBD-PS) se obtuvo una conversión cuantitativa al producto esperado (tabla 2.31, entradas 4 y 7). La reacción también tenía lugar utilizando etanol en lugar de metanol como nucleófilo (esquema 2.63).



Esquema 2.63. Reacción de transesterificación del compuesto **1M** con etanol.

Además, se observó la generalidad de la reacción de apertura de la lactona utilizando como reactivos de partida otros compuestos obtenidos en la reacción de Mukaiyama-Michael, como el **4M** o el **6M**. En estos casos, se obtenía el cetoéster correspondiente (esquema 2.64).



Esquema 2.64. Reacción de transesterificación de los productos **4M** y **6M** con metanol.

²⁶ J. M. Fraile, R. Mallada, J. A. Mayoral, M. Menéndez, L. Roldán, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3296–3299. rep

El catalizador de TBD inmovilizado en poliestireno podía reutilizarse en un segundo ciclo de reacción (rendimientos: 100-99-20%), mientras que el catalizador inmovilizado en sílice no podía ser reutilizado (tabla 2.31, entradas 4-8), por lo que las posteriores pruebas, así como la combinación de las reacciones en tándem, fueron llevadas a cabo utilizando el catalizador de TBD-PS.

Esta reacción puede llevarse a cabo también a temperatura ambiente, con el consiguiente descenso de velocidad de reacción. A reflujo la conversión es total en solo 30 minutos, mientras que hacen falta 16 horas a temperatura ambiente para obtener la misma conversión (figura 2.37).

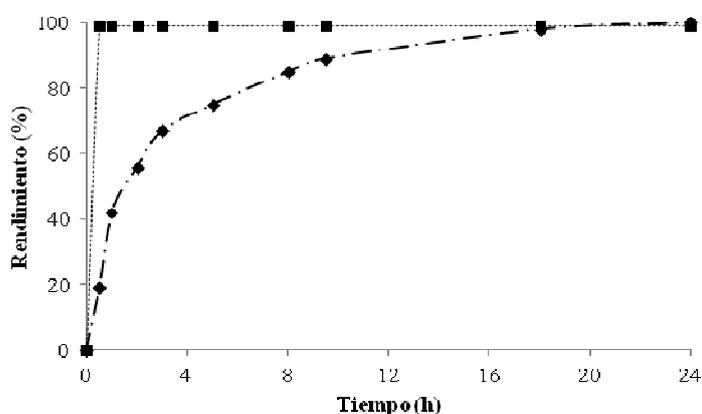
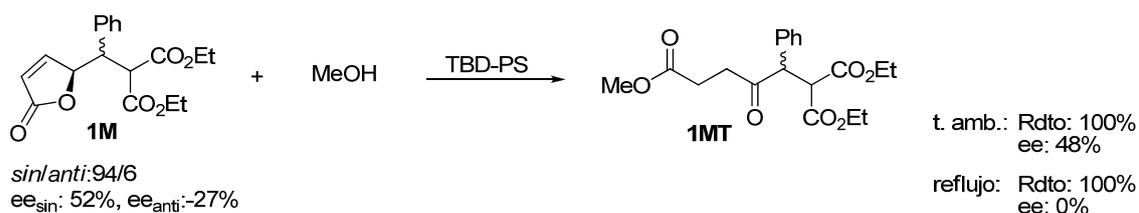


Figura 2.37 Cinética de la reacción transesterificación de **1M** a diferentes temperaturas: temperatura de reflujo de metanol (■) y temperatura ambiente (◆).

En el estudio de la reacción de Mukaiyama-Michael ya se vio la posibilidad de llevar a cabo la reacción de manera asimétrica. En una posible combinación con la transesterificación, la presencia de protones ácidos en la molécula y el uso de un catalizador básico puede producir racemizaciones indeseadas. Por ello, se estudió la transesterificación de una muestra del compuesto **1M** enriquecida en un enantiómero (52% ee *sin*) (esquema 2.65).



Esquema 2.65. Transesterificación del compuesto **1M** enriquecido en un enantiómero con metanol.

Como se puede ver en el esquema anterior, cuando se estudió la reacción a temperatura ambiente, el producto final se obtuvo con un 48% de exceso enantiomérico en 24 horas de reacción prácticamente idéntico al valor de partida. Sin embargo, si la reacción se lleva a cabo a reflujo de metanol, el producto se obtenía de manera racémica. El estudio de la evolución simultánea de rendimiento y enantioselectividad mostró que la reacción alcanza un 100% de rendimiento en media hora, y el producto tiene una enantioselectividad comparable a la obtenida a temperatura ambiente. Sin embargo, este valor va disminuyendo con el transcurso del tiempo demostrando que la transesterificación es más rápida que la racemización (figura 2.38).

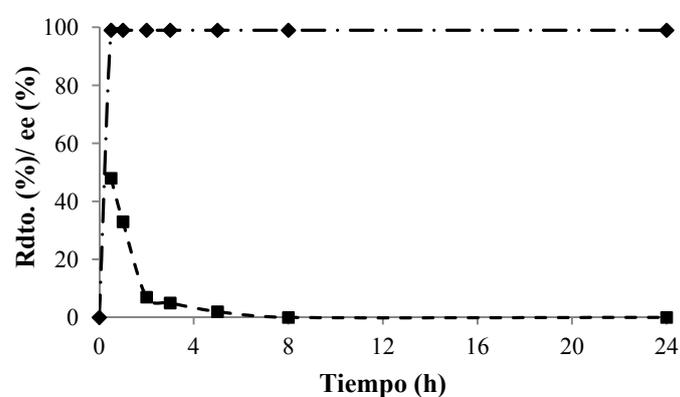
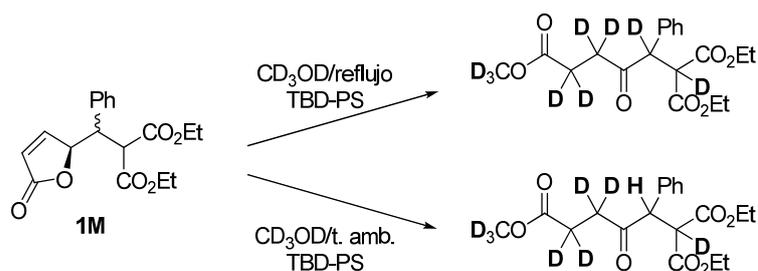


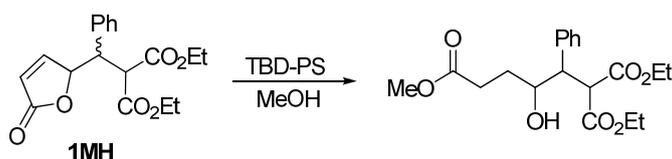
Figura 2.38 Variación de la enantioselectividad y cinética de la reacción de transesterificación del compuesto **1M** enriquecido en un enantiómero a temperatura de reflujo de metanol: rendimiento (◆) y exceso enantiomérico (■).

Para entender mejor el mecanismo de esta reacción, se llevó a cabo la reacción con metanol deuterado (CD_3OD), y se observó, mediante RMN y espectrometría de masas, que cuando la reacción se llevaba cabo a la temperatura de reflujo del metanol todos los hidrógenos de la cadena principal del producto final se habían intercambiado por deuterios, lo que explica la racemización del producto final (esquema 2.66). Por el contrario, cuando este experimento se llevó a cabo a temperatura ambiente, los mismos hidrógenos del producto se habían intercambiado por deuterios, salvo el hidrógeno del carbono estereogénico, lo cual explica que la enantioselectividad se mantenga constante durante el transcurso de la reacción en estas condiciones.



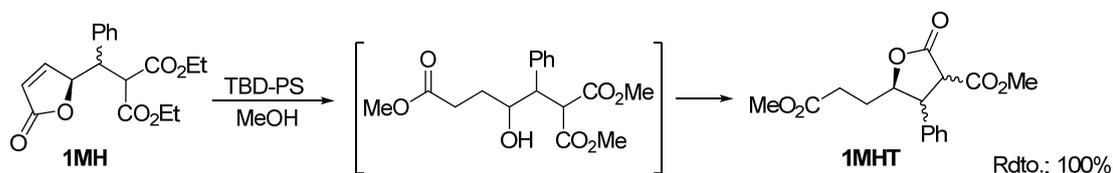
Esquema 2.66. Producto obtenido en la transesterificación de **1M** con metanol deuterado a diferentes temperaturas.

Una vez hecho el estudio de esta reacción de transesterificación con el producto procedente de la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1M**), se estudió la posibilidad de llevar a cabo la misma reacción con el producto **1MH** obtenido de la hidrogenación del mismo (esquema 2.67).



Esquema 2.67. Reacción esperada en la transesterificación de la lactona del producto **1MH** con metanol.

En principio, cabría esperar que la reacción transcurriera de la misma manera que **1M**, obteniéndose el producto de apertura del ciclo. Sin embargo, en este caso el hidroxilo producido en la apertura de la lactona cicla con uno de los ésteres del producto de partida, y se produce la transesterificación del éster restante, para dar lugar al producto **1MHT** con un rendimiento cuantitativo en 24 horas de reacción a temperatura ambiente (esquema 2.68).



Esquema 2.68. Reacción de transesterificación del compuesto **1MH** con MeOH.

Como resultado de esta reacción se obtienen dos productos diastereoméricos en una relación 81/19. El isómero mayoritario (figura 2.39a) fue identificado por

transesterificación del producto puro mayoritario *sin*-**1MH**, cuya estereoquímica fue comprobada mediante varios experimentos de resonancia magnética nuclear. La posición relativa *cis* de los grupos fenilo y metoxycarboniletil conserva la estereoquímica del producto de partida y la posición *trans* del carboxilato será consecuencia de su mayor estabilidad. Sin embargo, no fue posible la determinación de la configuración relativa del producto minoritario, aunque es de prever que de nuevo se conserve la estereoquímica del producto de partida (fenilo y metoxycarboniletil en *trans*) y después previsiblemente los grupos carboxilato y fenilo se colocarán también en posición relativa *trans* (figura 2.39b).

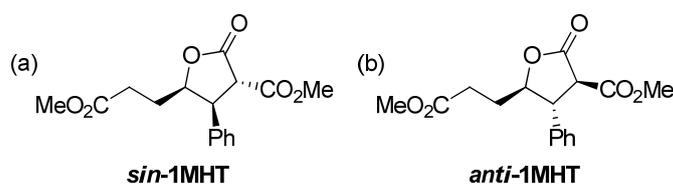


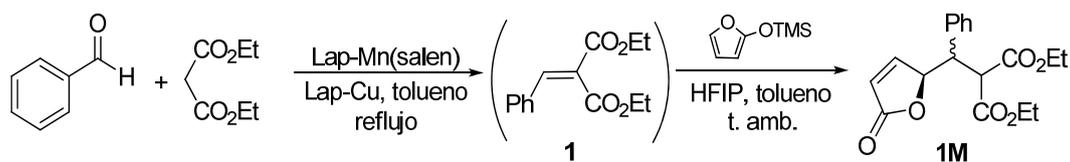
Figura 2.39 Producto mayoritario obtenido en la reacción de transesterificación de **1MH** (*sin*-**1MHT**) (a) y propuesta de producto minoritario (*anti*-**1MHT**) (b).

La recuperabilidad del catalizador fue estudiada también en esta reacción, demostrando que de nuevo, TBD-PS puede reutilizarse una vez más sin pérdida de rendimiento (98%).

Así pues, ambas reacciones de transesterificación conducen a productos relativamente inesperados, pero puede abordarse su combinación con las respectivas reacciones precedentes, Mukaiyama-Michael e hidrogenación.

B) Combinación de dos reacciones

2.3.- Condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael viníloga

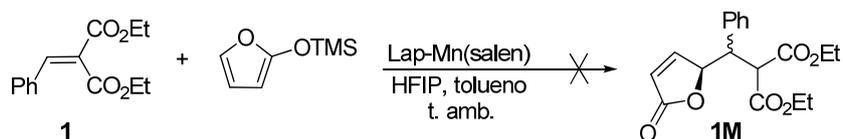


Esquema 2.69. Combinación en tándem de la reacción de condensación de Knoevenagel y la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga.

Antes de poder llevar a cabo la combinación de la reacción de condensación de Knoevenagel y la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga fue necesario llevar a cabo un estudio de compatibilidad entre catalizadores, condiciones de reacción y reactivos o subproductos de ambas reacciones.

2.3.1.- Pruebas de compatibilidad

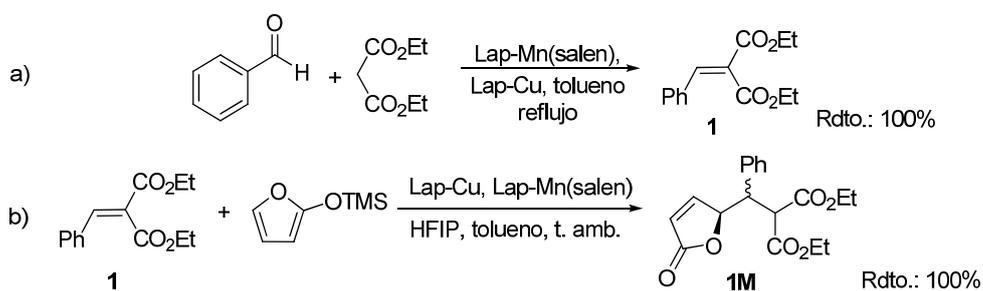
En primer lugar, debido a las propiedades de ácido de Lewis de los complejos con ligandos de tipo salen,²⁶⁹ se estudió la posibilidad de que el sólido Lap-Mn(salen) catalizara la reacción de Mukaiyama-Michael. Por este motivo, se llevó a cabo la reacción utilizando éste catalizador (esquema 2.70), encontrándose que en estas condiciones la reacción no tenía lugar y que, por tanto, el otro catalizador (Lap-Cu) era necesario para completar la secuencia de reacciones.



Esquema 2.70. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con Lap-Mn(salen) como catalizador.

²⁶⁹ P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 410–421.

Posteriormente, se estudio la compatibilidad entre ambos catalizadores heterogéneos, para lo cual, se llevó a cabo en primer lugar la reacción de condensación de Knoevenagel en presencia de Lap-Cu (esquema 2.71a), encontrándose que en las condiciones estudiadas, la presencia de este catalizador no influía en el rendimiento de la misma, pues permitía seguir obteniendo rendimientos cercanos al 100%. También se estudió la presencia de Lap-Mn(salen) en la reacción de Mukaiyama-Michael y a las 24 horas de reacción se encontró que la presencia del catalizador de manganeso no afectaba al rendimiento de la reacción (esquema 2.71b).



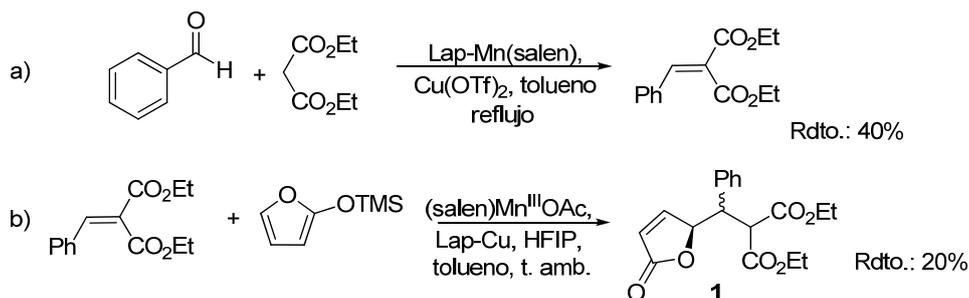
Esquema 2.71. Estudio de compatibilidad entre catalizadores heterogéneos.

El hecho de que ambos catalizadores heterogéneos sean compatibles es un aspecto muy importante a destacar, ya que no ocurría lo mismo con los catalizadores homogéneos. En este sentido, cuando se utilizó una mezcla de (salen)Mn^{III}OAc y Cu(OTf)₂ como catalizadores en la reacción de Knoevenagel, ésta transcurrió tan solo con un 26% de rendimiento (esquema 2.72a), mientras que en la reacción de Mukaiyama-Michael el producto se obtuvo con un rendimiento del 10%, en contraste con el rendimiento cuantitativo obtenido con los catalizadores inmovilizados (esquema 2.72b).



Esquema 2.72. Pruebas de compatibilidad entre catalizadores homogéneos.

Además, la presencia de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ en la reacción de Knoevenagel es capaz de desactivar el catalizador Lap-Mn(salen) (40% de rendimiento en bencilidenmalonato de dietilo en 4 días) (esquema 2.73a). A su vez, la presencia de $(\text{salen})\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}$ en la reacción de Mukaiyama-Michael desactiva el catalizador heterogéneo de cobre (20% de rendimiento en 24 horas) (esquema 2.73b), demostrando la necesidad de utilizar sendos catalizadores heterogéneos.



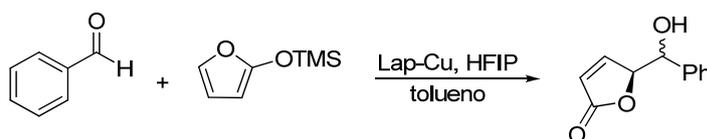
Esquema 2.73. Pruebas de compatibilidad entre catalizadores homogéneos y heterogéneos.

Además de la compatibilidad entre catalizadores, hay que prestar atención a la compatibilidad entre la reacción de Mukaiyama-Michael y los reactivos de la reacción de Knoevenagel. En primer lugar, se estudió el efecto del malonato de dietilo en la adición de Mukaiyama-Michael, puesto que es el reactivo que se pone en exceso en la reacción de Knoevenagel. Cuando se llevó a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael en presencia de 0,2 equivalentes (exceso añadido en la primera reacción) de malonato de dietilo, el rendimiento de la reacción se redujo hasta el 80%, debido probablemente a la coordinación de este reactivo al catalizador de cobre. Por lo tanto, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción de Knoevenagel utilizando cantidades estequiométricas de malonato de dietilo y se encontró que en estas condiciones la reacción también transcurría de manera cuantitativa en 72 horas. De este modo se evitaría este problema en la combinación de reacciones.

Por otra parte, es bien sabido que el benzaldehído en presencia de 2-(trimetilsililoxi)furano y un ácido de Lewis puede dar lugar a la reacción aldólica de Mukaiyama (esquema 2.74),²⁷⁰ consumiendo por tanto, parte del furano añadido y disminuyendo así el rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga. De hecho, el catalizador Lap-Cu-Box ya ha demostrado ser eficaz en la reacción aldólica de

²⁷⁰ M. Szlosek, B. Figadere, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 1799–1801.

Mukaiyama.²⁷¹ Sin embargo, se observó que la reacción de benzaldehído con 2-(trimetilsililo)furano transcurría más lentamente (10% de rendimiento en 24 horas) que la reacción de Mukaiyama-Michael utilizando las mismas condiciones, demostrando que pequeñas cantidades de benzaldehído no deberían afectar de manera significativa al rendimiento de la misma.

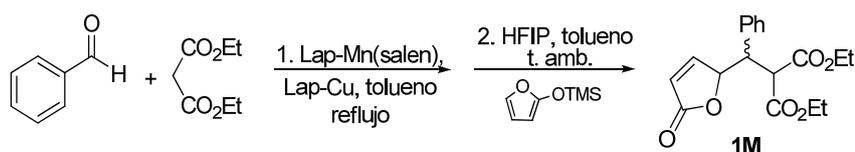


Esquema 2.74. Reacción aldólica de Mukaiyama de benzaldehído con 2-(trimetilsililo)furano.

A la vista de los resultados obtenidos en este estudio de compatibilidades entre catalizadores y reactivos, y debido a que el disolvente utilizado en las dos reacciones es el mismo, se procedió a estudiar su combinación.

2.3.2.- Reacciones combinadas

El proceso combinado fue llevado a cabo añadiendo el catalizador de cobre a la reacción de Knoevenagel, la cual transcurre a reflujo de tolueno. Al término de la misma, y tras enfriar a temperatura ambiente, se añadieron los reactivos de la reacción de Mukaiyama-Michael (HFIP y 2-(trimetilsililo)furano) (esquema 2.75). Aunque los resultados previos habían demostrado la compatibilidad entre los catalizadores y reactivos, cuando se estudió la combinación de reacciones en tándem, el rendimiento global de la misma fue solo del 53% debido a un descenso en el rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael (tabla 2.32, entrada 2). Este resultado no mejoró al aumentar la temperatura de la reacción de Mukaiyama-Michael a 65 °C, o duplicar la cantidad de catalizador de cobre.



Esquema 2.75. Combinación en tándem de las reacciones condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael.

²⁷¹ J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, *J. Catal.*, **2007**, 252, 303–311.

Tabla 2.32. Efecto del catalizador de Mn en la combinación en tándem de la reacción de condensación de Knoevenagel y la adición de Mukaiyama-Michael para la obtención del compuesto **1M**.

Entrada	Catalizador de Mn	Rendimiento (%)	
		Knoevenagel individual	Mukaiyama-Michael en presencia del catalizador de Mn
1	Lap-Mn(salen) fresco	100	100
2	Reacciones combinadas ^a	99	53
3	Reacciones combinadas (2º ciclo)	99	15
4	Lap-Mn(salen) envejecido ^b	-	20
5	Lap-Mn(salen) envejecido ^c	-	48
6	Lap-Mn(salen) envejecido ^d	-	40
7	Lap-Mn(salen) lavado con tolueno ^e	45	-
7	Extracto de tolueno 1 ^f	38	100
9	Extracto de tolueno 2 ^f	37	100
10	Reacciones combinadas ^g	100	51

^aReacción de Knoevenagel en presencia de Lap-Cu y posterior adición de HFIP y 2-(trimetilsililoxi)furano al término de la misma. ^bAgitado en tolueno a reflujo durante 72 horas. ^cA reflujo de tolueno sin agitación durante 72 horas. ^dAgitado en tolueno a temperatura ambiente durante 72 horas. ^eLap-Mn(salen) lavado dos veces en Soxhlet con tolueno. ^fExtractos de cada lavado con tolueno. ^gDurante 72 horas. ^gEl catalizador de cobre fue añadido al final de la reacción de Knoevenagel.

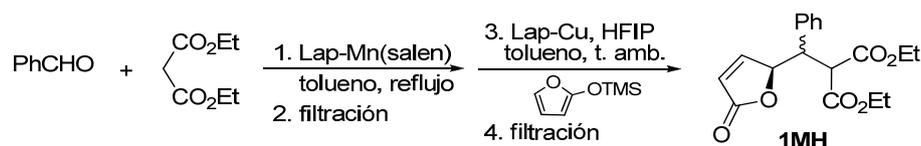
La desactivación del catalizador Lap-Cu fue aún mayor en el segundo ciclo, cuando la mezcla de catalizadores se recuperó en las mismas condiciones con solo un 15% de rendimiento (tabla 2.32, entrada 3). En un principio, la mayor diferencia entre la combinación de reacciones y las pruebas de compatibilidad es que el envejecimiento de los catalizadores en tolueno a reflujo durante 72 horas. Por ello, se simuló este envejecimiento de Lap-Mn(salen), en ausencia de cualquier reactivo, y esta mezcla se utilizó como medio de reacción para la Mukaiyama-Michael viníloga. Mientras que la presencia del sólido Lap-Mn(salen) no tiene efecto, el sólido envejecido produce una drástica reducción del rendimiento de la Mukaiyama-Michael, solo 20% tras 24 horas (tabla 2.32, entradas 1 y 4). Este resultado llevaba a pensar en un lixiviado del catalizador, que produjese un envenenamiento de Lap-Cu. Para comprobarlo se hicieron dos extracciones de Lap-Mn(salen) en un Soxhlet con tolueno durante 24 horas. El sólido recuperado tras las dos extracciones había perdido actividad para la condensación de Knoevenagel de manera considerable (tabla 2.32, entrada 7).²⁷² Cada uno de los extractos de tolueno mostró

²⁷² Medidas de fluorescencia realizadas del sólido lavado y sin lavar, demuestran una ligera pérdida (10%) de manganeso en el sólido lavado con tolueno.

actividad en la condensación de Knoevenagel demostrando la existencia de lixiviado de especie activa (tabla 2.32, entradas 8 y 9). Sorprendentemente, la reacción de Mukaiyama-Michael catalizada por Lap-Cu en presencia de los extractos de tolueno transcurrió con total conversión (tabla 2.32, entradas 8 y 9), demostrando que el origen de la desactivación de Lap-Cu no es debida a un lixiviado del catalizador Lap-Mn(salen) sino a la presencia del sólido envejecido.

Una posible explicación para este fenómeno podría ser la formación de partículas muy pequeñas de catalizador por abrasión mecánica. Para comprobarlo se procedió al envejecimiento de Lap-Mn(salen) a reflujo de tolueno durante tres días sin agitación y, pasado este tiempo, se añadieron los reactivos de la reacción de Mukaiyama-Michael a la mezcla. El rendimiento de la reacción fue del 48% (tabla 2.32, entrada 5), frente al 20% obtenido cuando se llevó a cabo la misma prueba agitando el catalizador de manganeso (tabla 2.32, entrada 4). En un segundo experimento, el catalizador se agitó a temperatura ambiente durante 3 días en tolueno, y tras la adición de los reactivos de la reacción de Mukaiyama-Michael a la mezcla se obtuvo un rendimiento similar al anterior, un 40% (tabla 2.32, entrada 6). Estos experimentos muestran que el envejecimiento del catalizador de manganeso tanto por calentamiento como por agitación, es el causante, en gran parte, de la disminución del rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael. Sin embargo, no ha sido posible discernir el origen de este efecto.

Finalmente, debido a las incompatibilidades observadas entre los catalizadores se procedió a llevar a cabo la combinación de las reacciones añadiendo el catalizador de cobre al término de la reacción de Knoevenagel, pero el resultado de la combinación fue similar al obtenido al añadir los dos catalizadores al principio (rendimiento global 51%, tabla 2.32, entrada 10). Por lo tanto, se procedió a llevar la combinación de reacciones de manera secuencial. Para ello, el primer catalizador fue filtrado al final de la reacción de Knoevenagel, y el crudo utilizado en la reacción de Mukaiyama-Michael sin llevar a cabo una purificación, evitando así el contacto prolongado entre los dos sólidos (esquema 2.76).



Esquema 2.76. Combinación secuencial de las reacciones: condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael.

De esta manera, cuando el catalizador de manganeso fue eliminado al término de la reacción de Knoevenagel y los componentes de la reacción de Mukaiyama-Michael añadidos al crudo, el rendimiento global del proceso fue casi cuantitativo (tabla 2.33, entrada 1). Sin embargo, en el segundo ciclo, el rendimiento de la reacción de condensación de Knoevenagel fue del 92%, y la presencia de malonato de dietilo y benzaldehído sin reaccionar produjo una caída en el rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael (60%, tabla 2.33, entrada 2) debido a la competición por la coordinación con el catalizador de cobre como ya se había observado en el estudio de compatibilidades. Este hecho fue aún más evidente en el tercer ciclo, cuando la reacción de Knoevenagel tuvo lugar con un rendimiento mucho menor (54%, tabla 2.33, entrada 3) y la reacción de Mukaiyama-Michael prácticamente no tuvo lugar, a pesar de que el catalizador Lap-Cu había sido lavado después del ciclo anterior.

Tabla 2.33. Combinación secuencial de las reacciones de condensación de Knoevenagel y adición de Mukaiyama-Michael filtrando los catalizadores después de cada reacción.^a

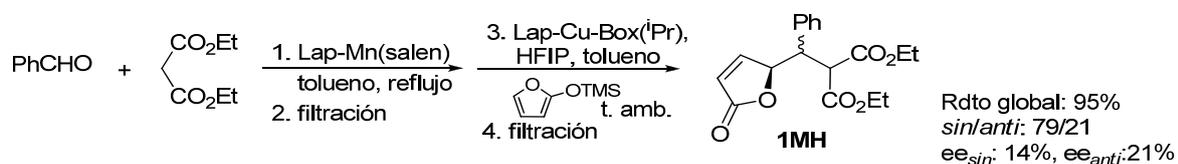
Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)		
		Knoevenagel	Mukaiyama-Michael	Global
1	1	100	99	99
2	2	92	60	54
3	3	54	10 ^b	5

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de benzaldehído (101 μ L), 1,1 mmol de malonato de dietilo (152 μ L), 0,066 mmol de catalizador de Mn (135 mg) y 5 mL de tolueno a reflujo. Después de 72 horas, se filtra el catalizador de Mn y se añaden los componentes de la reacción de Mukaiyama-Michael: 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), y se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililoxi)furano en tolueno 0,2 M (347 μ L de 2-(trimetilsililoxi)furano en 10 mL de tolueno anhidro) durante cinco horas a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. ^bLap-Cu lavado con THF mediante extracción en continuo en un Soxhlet después del segundo ciclo.

Con todos estos resultados se puede concluir que para llevar a cabo la combinación de ambas reacciones y obtener valores altos de rendimiento es necesario realizarla de

manera secuencial, es decir, filtrando los catalizadores después de cada reacción, en lugar de añadirlos al principio del proceso en tándem. Además, es necesario que la reacción de Knoevenagel transcurra al 100%, puesto que la presencia de cantidades pequeñas de reactivos sin reaccionar compiten en la coordinación del Cu con los reactivos de la reacción de Mukaiyama-Michael disminuyendo el rendimiento de esta segunda reacción. Por tanto, dadas las limitaciones en la recuperación del catalizador Lap-Mn(salen), para optimizar todo el proceso es preciso utilizar un catalizador nuevo en cada ciclo de reacción.

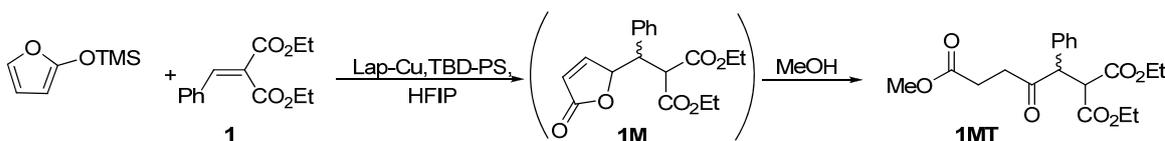
Para completar el estudio de combinación de reacciones de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael se llevó a cabo la introducción de una etapa asimétrica utilizando el catalizador quiral Lap-Cu-Box(ⁱPr) en la reacción de Mukaiyama-Michael (esquema 2.77). Este catalizador, en el primer ciclo de reacciones, permitió obtener valores de rendimiento, relación *sin/anti* y excesos enantioméricos similares a los obtenidos en la reacción individual (Rdto: 95%, relación *sin/anti*: 79/21, *ee*_{sin}: 14%, *ee*_{anti}: 21%), todo esto a partir de malonato de dietilo y benzaldehído sin purificación intermedia.



Esquema 2.77. Combinación secuencial de las reacciones: condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael asimétrica.

2.4.- Reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga y transesterificación

Las siguientes reacciones a combinar fueron la Mukaiyama-Michael viníloga y la transesterificación (esquema 2.78). Como en las combinaciones anteriores, fue necesario llevar a cabo un estudio de compatibilidad entre los diferentes parámetros de la reacción, como catalizadores, disolventes, condiciones de reacción, reactivos y subproductos.



Esquema 2.78. Combinación en tándem de las reacciones Mukaiyama-Michael y transesterificación.

2.4.1.- Pruebas de compatibilidad

Al contrario que en combinaciones anteriores, donde el disolvente utilizado era el mismo en las dos reacciones, en este caso la reacción de Mukaiyama-Michael se lleva a cabo en tolueno y la transesterificación en metanol por lo que fue necesario hacer un estudio de compatibilidad entre disolventes. En el estudio individual de la reacción de Mukaiyama-Michael se vio que el uso de metanol como disolvente o incluso como aditivo impedía el transcurso de la reacción (tabla 2.5), por este motivo, se estudió la posibilidad de llevar a cabo la reacción de transesterificación en presencia de tolueno. En este sentido, se encontró, que cuando la cantidad de metanol era estequiométrica la reacción de transesterificación no tenía lugar. Sin embargo, la reacción transcurría con un 100% de rendimiento cuando las cantidades de tolueno y metanol eran iguales (50/50 v/v), por lo que se puede plantear la adición del metanol tras la finalización de la reacción de Mukaiyama-Michael.

El siguiente parámetro a estudiar fue la compatibilidad entre catalizadores. En primer lugar, se llevó a cabo la reacción de transesterificación en presencia del catalizador de cobre en laponita, encontrándose que la presencia del ácido de Lewis no influía en el rendimiento de la reacción de transesterificación. Sin embargo, al añadir el catalizador de la reacción de transesterificación (TBD-PS) en la reacción de Mukaiyama-Michael, el rendimiento de la reacción disminuía considerablemente (Rdto.: 42% en 24 horas) (tabla

2.34, entrada 1). La presencia de base soluble, pese a estar inmovilizada covalentemente, podría ser el origen de este efecto. Por ello, se procedió al lavado del catalizador de TBD a reflujo de tolueno para eliminar posibles restos no inmovilizados. Después del lavado del catalizador TBD-PS a reflujo de tolueno, se observó que tanto la presencia del tolueno de los lavados (microfiltrado previamente para evitar partículas del catalizador debido a su pequeño tamaño) como la presencia del catalizador sólido, hacían disminuir el rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael (20 y 12%, respectivamente) (tabla 2.34, entradas 2 y 3). Sin embargo, este catalizador mantenía la actividad en la reacción de transesterificación tras el lavado. Así pues, el sólido fue lavado 6 veces más, y aunque el sólido seguía siendo activo para la reacción de transesterificación, el rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael no llegó a superar el 60% en su presencia (tabla 2.34, entrada 4).

Tabla 2.34. Efecto del catalizador TBD-PS en la combinación en tándem de Mukaiyama-Michael viníloga y transesterificación

Entrada	TBD-PS	Rdto. Mukaiyama-Michael en presencia de TBD-PS (%) ^a
1	nuevo	42
2	TBD-PS lavado ^b	20
3	Extracto de tolueno ^c	12
4	TBD-PS lavado ^d	60

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidienmalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas.

^bLavado a reflujo de tolueno durante 24 horas. ^cExtracto de tolueno del lavado del catalizador a reflujo de tolueno durante 24 horas. ^dTBD-PS después de lavar el sólido 6 veces a reflujo de tolueno durante 24 horas cada lavado.

Además, se llevó a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael en presencia de TBD sin soportar, y la reacción transcurrió con un 35% de rendimiento, lo que parecía confirmar que es la guanidina la responsable de la disminución del rendimiento de esta reacción.

En otras pruebas de compatibilidad, se estudió el efecto de los reactivos 2-(trimetilsililoxi)furano y HFIP y subproductos (furan-2(5*H*)-ona) de la reacción de Mukaiyama-Michael en la reacción de transesterificación, encontrándose que tanto el 2-(trimetilsililoxi)furano como la furan-2(5*H*)-ona hacían disminuir el rendimiento de la reacción de transesterificación hasta 89 y 77%, respectivamente. Además, aunque la

adición de HFIP no influía negativamente en el rendimiento de la reacción de transesterificación, cuando este reactivo se añadía junto con el 2-(trimetilsililo)furano el rendimiento de la reacción caía hasta el 33%.

2.4.2.- Reacciones combinadas

Una vez estudiados los parámetros que afectan a cada reacción se llevó a cabo la combinación de las reacciones. Dada la incompatibilidad entre el catalizador básico y la reacción y la Mukaiyama-Michael, la combinación de las dos reacciones se realizó añadiendo el catalizador de la reacción de transesterificación (TBD-PS) y el metanol, al final de la reacción de Mukaiyama-Michael (esquema 2.79). Se encontró que al llevar a cabo ambas reacciones a temperatura ambiente, la reacción de Mukaiyama-Michael sí tenía lugar (Rdto.: 100%) pero la reacción de transesterificación no, independientemente del catalizador utilizado. Sin embargo, cuando la reacción de transesterificación se llevó a cabo a 85°C, la combinación de reacciones en tándem transcurrió con un 98% de rendimiento global usando.



Esquema 2.79. Combinación en tándem de la reacción de Mukaiyama-Michael de **1** y la reacción de transesterificación.

A la vista de los resultados, las mejores condiciones para llevar a cabo la combinación de las reacciones en tándem, no son adecuadas para la adición de una etapa quiral, sin embargo, hacen posible la combinación de estas dos reacciones, que en principio parecían incompatibles.

Una ventaja de la combinación de reacciones en tándem es la posibilidad de recuperación de los catalizadores al final del proceso. Sin embargo, como se ha visto en las pruebas de compatibilidad, la presencia del catalizador de transesterificación en la primera reacción de Mukaiyama-Michael disminuye considerablemente el rendimiento de la misma, y por tanto, la recuperabilidad de la mezcla de los dos catalizadores tras el proceso tándem. Por ello, se estudió la posibilidad de llevar las reacciones de manera secuencial, es

decir, filtrando el catalizador al final de cada reacción y utilizando el crudo de la reacción, sin llevar a cabo una purificación, en la siguiente reacción (tabla 2.35).

Tabla 2.35. Resultados obtenidos en la combinación secuencial de la reacción de Mukaiyama-Michael y la reacción de transesterificación.^a

Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)		
		Mukaiyama-Michael	Transesterificación	Global
1	1	100	99	99
2	2	100	0	0

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de bencilidenedimalonato de dietilo (226,5 μ L), 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L), 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg), 5 mL de tolueno, adición lenta de 2 mmol de 2-(trimetilsililoxi)furano (347 μ L) en 10 mL de tolueno durante 5 horas. Temperatura ambiente. Después de 24 horas el catalizador de cobre fue filtrado y se añadió 0,1 mmol de TBD-PS (37,4 mg) y 15 mL de metanol. Temperatura de la reacción de transesterificación: 85°C.

Puede verse que el catalizador de cobre, como vimos en el estudio individual de la reacción de Mukaiyama-Michael, puede reutilizarse en el siguiente ciclo de reacciones. Sin embargo, el catalizador de la reacción de transesterificación (TBD-PS) no puede reutilizarse en más de un ciclo de reacciones (tabla 2.35, entrada 2), contrariamente a lo que ocurría en la reacción individual, debido probablemente a la desactivación producida por subproductos de la reacción de Mukaiyama-Michael. Aunque el catalizador de la reacción de transesterificación se lavó mediante una extracción en continuo con tolueno, el sólido no fue capaz de catalizar la reacción de transesterificación nuevamente. Así pues, para llevar a cabo la combinación de reacciones en sucesivos ciclos de reacción es necesario añadir nuevo TBD-PS cada vez.

Una caracterización de TBD-PS mediante ¹³C CP-MAS-RMN mostró que la unidad TBD se modifica en las condiciones de reacción y, en particular, en presencia de 2-(trimetilsililoxi)furano y HFIP (figuras 2.40 y 2.41). Como puede observarse, la estructura de la TBD cambia con un desplazamiento de las bandas C₃ y C₉ (~25 ppm), de C₄, C₈, C₁₀ y C _{α} (~50 ppm) y desaparición de la C_i (~138 ppm). Estudio catalíticos demostraron que la presencia de HFIP en la reacción de transesterificación no afectaba al rendimiento de la misma (tabla 2.36, entrada 1). Sin embargo, la adición de 2-(trimetilsililoxi)furano o furan-2(5*H*)-ona hacía disminuir este valor por debajo del 50% (tabla 2.36, entradas 2 y 3). Este efecto fue más acusado al añadir HFIP y 2-(trimetilsililoxi)furano juntos, ya que en estas condiciones la reacción de transesterificación no tenía lugar (tabla 2.36, entrada 3).

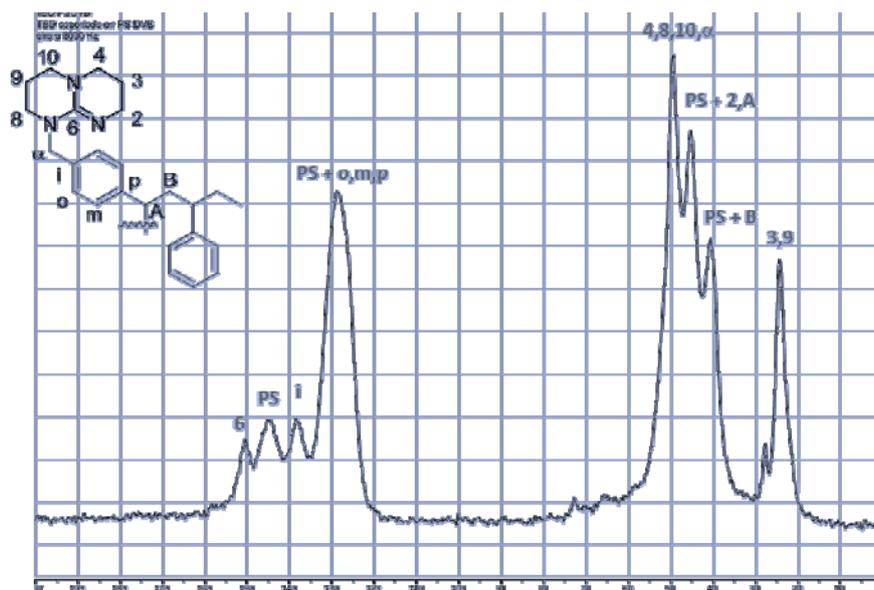


Figura 2.40 Espectro ^{13}C CP-MAS-RMN de TBD-PS. La asignación de señales está basada en el espectro de PS, TBD y TBD metilada y en simulaciones.

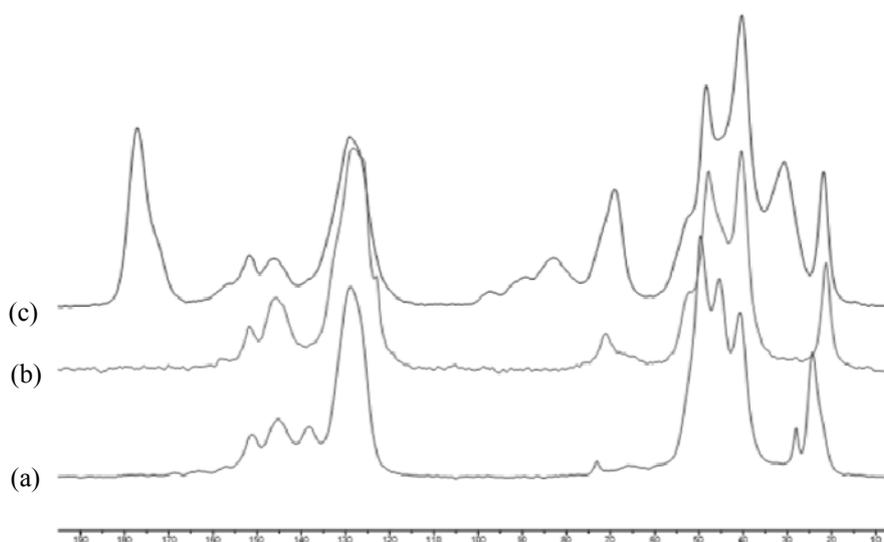


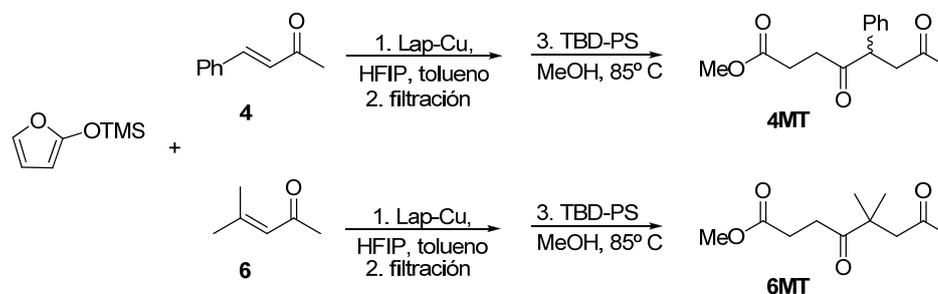
Figura 2.41. Espectro ^{13}C CP-MAS-RMN de TBD-PS: nuevo (a), tratado con HFIP (b) y tratado con HFIP y 2-(trimetilsililoxi)furano (c).

Tabla 2.36. Resultados obtenidos en la reacción de transesterificación en presencia de los reactivos y subproducto de la reacción de Mukaiyama-Michael vinílica.^a

Entrada	Reactivo	Rendimiento (%)
1	HFIP	100
2	2-(trimetilsililoxi)furano	48
3	furan-2(5 <i>H</i>)-ona	35
4	HFIP + 2-(trimetilsililoxi)furano	0

^aCondiciones de reacción: 1 mmol de **M1** (332,2 mg), 0,1 mmol de TBD-PS (37,4 mg) y 5 mL de metanol. Temperatura ambiente. Tiempo de reacción: 24 horas.

Después de la combinación en tándem de estas dos reacciones utilizando bencilidenmalonato de dietilo (**1**) como reactivo de partida, se estudió la posibilidad de llevar a cabo este sistema de reacciones en tándem con otros sustratos (**4** y **6**) (esquema 2.80).

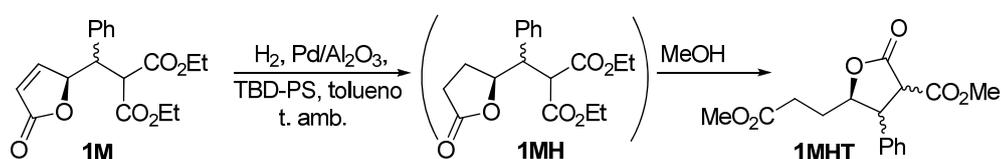


Esquema 2.80. Combinación en tándem de la reacción de Mukaiyama-Michael y la reacción de transesterificación utilizando como reactivos de partida **4** y **6**.

En los dos casos estudiados, el producto de transesterificación se obtiene con un rendimiento cercano al 100%, siempre y cuando el catalizador de la reacción de transesterificación y el metanol se añadan al término de la reacción de Mukaiyama-Michael y la temperatura de reacción sea la de reflujo de metanol. En este caso no se estudió la recuperabilidad de TBD-PS ya que la desactivación del catalizador debida al HFIP y el 2-(trimetilsililoxi)furano está presente también en esta reacción.

2.5.- Reacciones de hidrogenación y transesterificación

El siguiente par de reacciones a combinar fueron la reacción de hidrogenación y la reacción de transesterificación. Como en combinaciones anteriores, es necesario llevar a cabo un estudio de compatibilidad entre diferentes parámetros de la reacción, como catalizadores, disolventes y condiciones de reacción. En este caso, la combinación de las reacciones se llevó a cabo con un solo sustrato, el producto obtenido de la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1M**) (esquema 2.81).

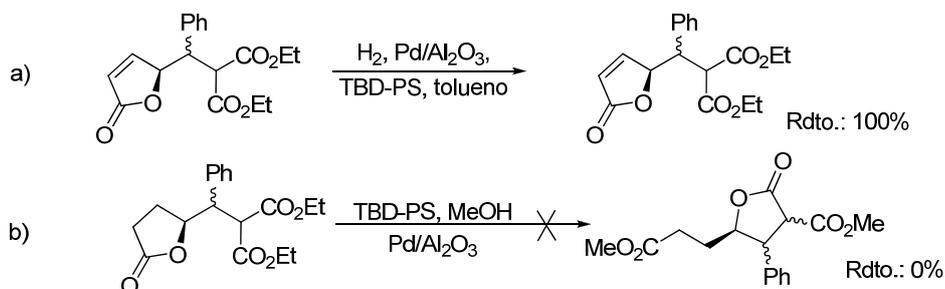


Esquema 2.81. Combinación en tándem de las reacciones de hidrogenación y transesterificación.

2.5.1.- Pruebas de compatibilidad

Dado que en la reacción de hidrogenación no se utiliza ningún reactivo, ni se genera ningún subproducto a parte del H_2 , el estudio de compatibilidad se centra únicamente en catalizadores.

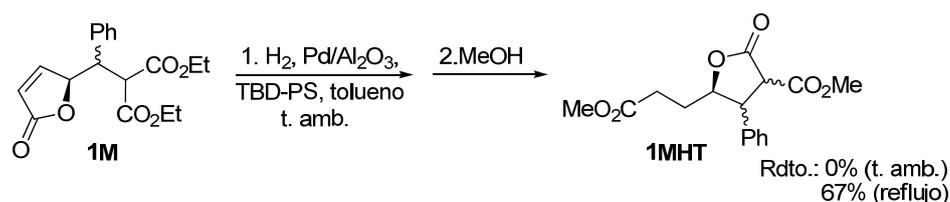
Se encontró que la presencia del catalizador TBD-PS en la reacción de hidrogenación no tiene ningún efecto negativo en el rendimiento de la misma (esquema 2.82a). Por el contrario, la presencia del catalizador $\text{Pd}/\text{Al}_2\text{O}_3$ en la reacción de transesterificación (esquema 2.82b) impide el transcurso de la misma probablemente debido al envenenamiento de TBD-PS con el catalizador de Pd.



Esquema 2.82. Estudio de compatibilidad entre los catalizadores de ambas reacciones.

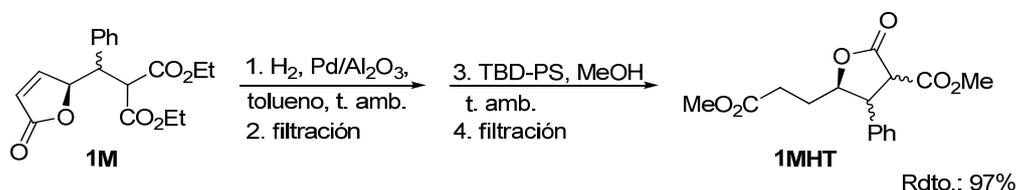
2.5.2.- Reacciones combinadas

Cuando la combinación de las dos reacciones fue llevada a cabo con los dos catalizadores desde el principio, se encontró que la reacción de hidrogenación transcurría con un 100% de rendimiento, mientras que la reacción de transesterificación no tenía lugar (esquema 2.83). Este hecho era de esperar si se tienen en cuenta los resultados de compatibilidad descritos en el apartado anterior.



Esquema 2.83. Combinación de las reacciones de hidrogenación y transesterificación en tándem con los catalizadores añadidos desde el principio.

También se llevó a cabo la combinación de reacciones aumentando la temperatura hasta reflujo de metanol, y de esta forma la transesterificación transcurría con un 67% (esquema 2.83), valor que no pudo mejorarse ni aumentando la cantidad de catalizador (TBD-PS) ni el tiempo de reacción. Por lo tanto, debido a la incompatibilidad entre los catalizadores de la reacción de hidrogenación y transesterificación, la combinación de reacciones fue llevada a cabo de manera secuencial, filtrando el primer catalizador y utilizando el crudo sin purificación en la segunda reacción. Con esta metodología, se obtuvo un rendimiento global del 97% en el producto **1MHT** a temperatura ambiente (esquema 2.84, tabla 2.37, entrada 1).



Esquema 2.84. Combinación secuencial de las reacciones de hidrogenación y transesterificación en tándem filtrando el catalizador al final de cada reacción.

Después se estudió la posibilidad de reutilizar los catalizadores en posteriores ciclos de reacción (tabla 2.37, entrada 2). El catalizador de paladio puede reutilizarse, de igual forma que en el estudio individual, sin embargo, el catalizador de transesterificación,

contrariamente a los resultados obtenidos en el estudio individual de la reacción, no puede reutilizarse en un segundo ciclo. Así pues, para llevar a cabo la combinación de estas reacciones y la reutilización de los catalizadores, es necesario añadir el catalizador de la reacción de transesterificación nuevo en cada ciclo de reacción ya que éste no pudo regenerarse mediante extracción en continuo con tolueno en un Soxhlet, lo que apunta a una modificación permanente del catalizador.

Tabla 2.37. Resultados obtenidos combinación secuencial de las reacciones hidrogenación y transesterificación de **1M**.^a

Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)		
		Hidrogenación	Transesterificación	Global
1	1	100	97	97
2	2	100	0	0

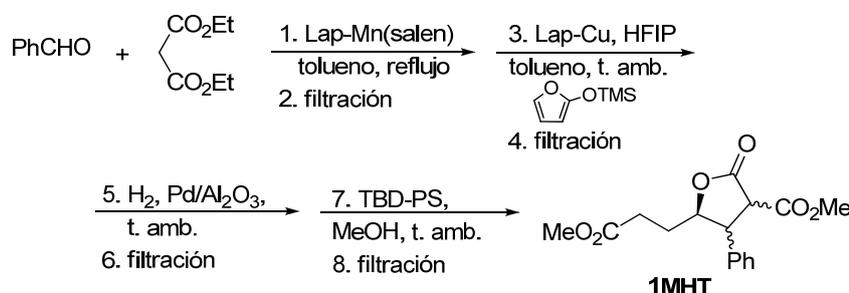
^aCondiciones de reacción: 1 mmol de **1M** (332,3 mg), 250 mg de Pd/Al₂O₃ (0,23 mmol de Pd), 5 mL de tolueno y 1 atm de H₂. Después de 12 horas se filtró el catalizador de Pd y se añadió 0,1 mmol de TBD-PS (37,4 mg) y 5 mL de metanol. Temperatura ambiente.

C) Combinación de cuatro reacciones

2.6.- Combinación de las reacciones: Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga, hidrogenación y transesterificación

El objetivo final de este trabajo, como ya se ha comentado en varias ocasiones, es la combinación en tándem de varias reacciones en el mismo matraz de reacción (esquema __). A la vista de los resultados obtenidos en las combinaciones de dos reacciones, resulta más favorable la filtración del catalizador después de cada reacción para evitar así incompatibilidades y para poder optimizar la utilización de cada catalizador hasta su desactivación utilizando el crudo de la reacción en la siguiente reacción de la secuencia sin necesidad de llevar a cabo una purificación del mismo.

En un intento de llevar a cabo un estudio más ambicioso se procedió a llevar a cabo la secuencia de las cuatro reacciones que se muestra en el esquema 2.85 y cuyos resultados se recogen en la tabla 2.38.



Esquema 2.85. Combinación en tándem de cuatro reacciones: condensación de Knoevenagel, adición de Mukaiyama-Michael, hidrogenación y transesterificación.

Se observa que, al llevar a cabo la transesterificación con el crudo procedente de las tres primeras reacciones, el rendimiento es mucho menor (48%, tabla 2.38, entrada 1) que en la reacción individual o en la combinación de hidrogenación – transesterificación. En la primera recuperación, puede observarse, por una parte el ya conocido efecto de la reducción del rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael, y por otra, la total desactivación del catalizador TBD-PS. Por ello, en un tercer ciclo de reacciones es preciso usar nuevos catalizadores Lap-Mn(salen) para la condensación de Knoevenagel y TBD-PS

para la transesterificación, mientras que Lap-Cu y Pd/Al₂O₃ pueden ser reutilizados, con regeneración en Soxhlet en el caso del catalizador de cobre.

Tabla 2.38. Resultados obtenidos de la combinación secuencial en tándem de la reacción de condensación de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael, hidrogenación y transesterificación filtrando cada catalizador antes de la siguiente reacción.^a

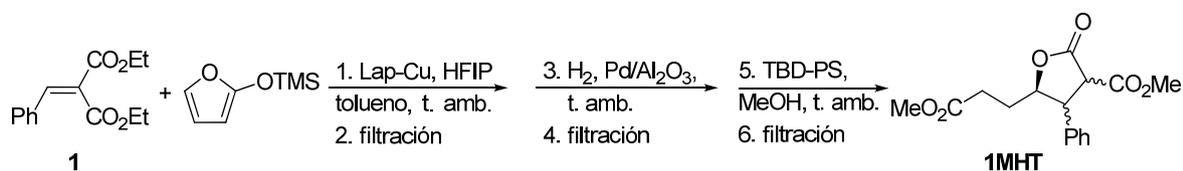
Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)				global
		Knoevenagel	Mukaiyama-Michael	Hidrogenación	Transesterificación	
1	1	99	99	100	48	47
2	2	92	60	100	0	0
3	3	99 ^c	98 ^b	100	48 ^c	46

^aLas condiciones de reacción son las que se describen en el estudio individual, filtrando cada catalizador al término de la reacción. ^bEl catalizador de cobre fue lavado mediante extracción en continuo en Soxhlet después del segundo ciclo de reacciones. ^cAdición de catalizador nuevo.

D) Combinación de tres reacciones

2.7.- Combinación de las reacciones: Mukaiyama-Michael vinílica, hidrogenación y transesterificación.

Dados los problemas encontrados al intentar combinar las cuatro reacciones, se decidió restringir la secuencia a tres de ellas. En primer lugar, se llevó a cabo la combinación de Mukaiyama-Michael, hidrogenación y transesterificación y de igual manera que en la combinación anterior, cada catalizador fue filtrado después de cada reacción para evitar incompatibilidades (esquema 2.86).



Esquema 2.86. Combinación en tándem de tres reacciones: adición de Mukaiyama-Michael, hidrogenación y transesterificación.

Los resultados obtenidos en esta combinación se muestran en la tabla 2.39, donde se puede ver que el rendimiento global de las tres reacciones de este proceso secuencial estaba próximo al 90% (tabla 2.39, entrada 1). Por lo tanto, se demuestra que los componentes de la reacción de Knoevenagel son los responsables de la disminución del rendimiento de la reacción de transesterificación en la secuencia de cuatro reacciones. Sin embargo, el catalizador TBD-PS se sigue envenenando después del primer ciclo (tabla 2.39, entrada 2), como vimos en la combinación hidrogenación – transesterificación y hay que añadirlo nuevo en cada ciclo de reacciones. Sabiendo esto, y que como se ha comentado previamente, el catalizador de cobre tiene que ser reactivado cada dos ciclos mediante extracción en continuo en un Soxhlet y que el catalizador de paladio es activo durante cuatro ciclos de reacción, se puede construir un sistema de tres reacciones secuenciales en tándem de al menos 10 ciclos obteniendo rendimientos globales cercanos al 90% (tabla 2.39, entradas 3-10).

Tabla 2.39. Resultados obtenidos de la combinación secuencial en tándem de la reacción de Mukaiyama-Michael, hidrogenación y transesterificación filtrando cada catalizador antes de la siguiente reacción.^a

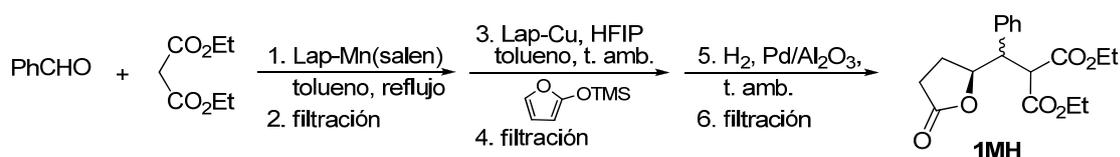
Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)			
		Mukaiyama-Michael	Hidrogenación	Transesterificación	global (%)
1	1	100	100	89	89
2	2	99	100	0	0
		<i>Extracción en Soxhlet</i>			
3	3	100	100	90 ^b	90
4	4	100	100	88 ^b	88
		<i>Extracción en Soxhlet</i>			
5	5	99	100 ^c	89 ^b	88
6	6	95	100	89 ^b	85
		<i>Extracción en Soxhlet</i>			
7	7	97	100	91 ^b	88
8	8	94	100	88 ^b	83
		<i>Extracción en Soxhlet</i>			
9	9	98	100 ^c	87 ^b	85
10	10	95	100	91 ^b	86

^aLas condiciones de reacción son las que se describen para el estudio individual, filtrando cada catalizador al término de la reacción. ^bEl catalizador de la reacción de transesterificación se añade nuevo en cada ciclo.

^cAdición de Pd/Al₂O₃ nuevo.

2.8.- Combinación de las reacciones: condensación de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación.

La otra posible combinación de tres reacciones es la combinación de condensación de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael e hidrogenación, la cual se llevó también a cabo de manera secuencial filtrando cada catalizador después de cada reacción para evitar incompatibilidades (esquema 2.87).



Esquema 2.87. Combinación en tándem de tres reacciones: adición de Mukaiyama-Michael, hidrogenación y transesterificación.

Debido a los problemas encontrados en la recuperación del catalizador Lap-Mn(salen) como se ha visto antes, éste se añadió nuevo en cada ciclo de reacción, mientras que el catalizador de Cu, así como el Pd/Al₂O₃ fueron recuperados de la misma manera que la combinación anterior. En estas condiciones, los rendimientos globales obtenidos durante 10 ciclos consecutivos estaban en un rango de 93-99%, sin necesidad de pasos de purificación intermedios (tabla 2.40, entradas 1-10).

Esta combinación de tres reacciones ha resultado ser la combinación secuencial más adecuada en comparación con el planteamiento "clásico", donde los rendimientos aislados son 88% para Knoevenagel, 96% para Mukaiyama-Michael y 100% para la hidrogenación, con un rendimiento global del 84% después de tres filtraciones y evaporaciones y dos columnas cromatográficas de gel de sílice. Por el contrario, el proceso secuencial permite un rendimiento global aislado del 97% con sólo tres filtraciones y una evaporación y purificación por columna de gel de sílice al final del proceso, lo cual supone no solo una ventaja operacional sino económica y medioambiental, con un menor gasto de disolventes y gel de sílice.

Tabla 2.40. Resultados obtenidos de la combinación secuencial en tándem de la reacción de condensación de Knoevenagel, la adición de Mukaiyama-Michael y la hidrogenación filtrando cada catalizador antes de la siguiente reacción.^a

Entrada	Ciclo	Rendimiento (%)			
		Knoevenagel ^b	Mukaiyama-Michael	Hidrogenación	global (%)
1	1	99	100	100	99
2	2	99	99	100	98
			<i>Extracción en Soxhlet</i>		
3	3	99	100	100	99
4	4	98	98	100	96
			<i>Extracción en Soxhlet</i>		
5	5	98	99	100 ^c	97
6	6	99	96	100	95
			<i>Extracción en Soxhlet</i>		
7	7	97	96	100	93
8	8	98	95	100	93
			<i>Extracción en Soxhlet</i>		
9	9	99	97	100 ^c	96
10	10	99	95	100	94

^aLas condiciones de reacción son las que se describen en el estudio individual. Cada catalizador fue filtrado al término de cada reacción. ^bEl catalizador de la reacción de Knoevenagel se añadió nuevo en cada ciclo.

^cAdición de Pd/Al₂O₃ nuevo.

Hay que destacar que una ventaja adicional de esta combinación de tres reacciones es el alto rendimiento obtenido que permitiría, después de una purificación, obtener el producto **1MH**. De este modo, podría llevarse a cabo la reacción de transesterificación para la obtención del compuesto **1MHT** y reutilizarse el catalizador de la reacción (TBD-PS) al menos una vez, en lugar de añadirlo nuevo en cada ciclo, aumentando por tanto la efectividad del método.

Se puede concluir que, al igual que en el caso anterior, aunque la filtración intermedia pudiera parecer un aspecto negativo, ya que es operacionalmente más complicado, de nuevo permite optimizar al máximo el uso de los catalizadores, al utilizar cada uno de ellos hasta el límite de sus prestaciones, es decir, el catalizador Lap-Cu hasta 10 veces y el catalizador Pd/Al₂O₃ cuatro.

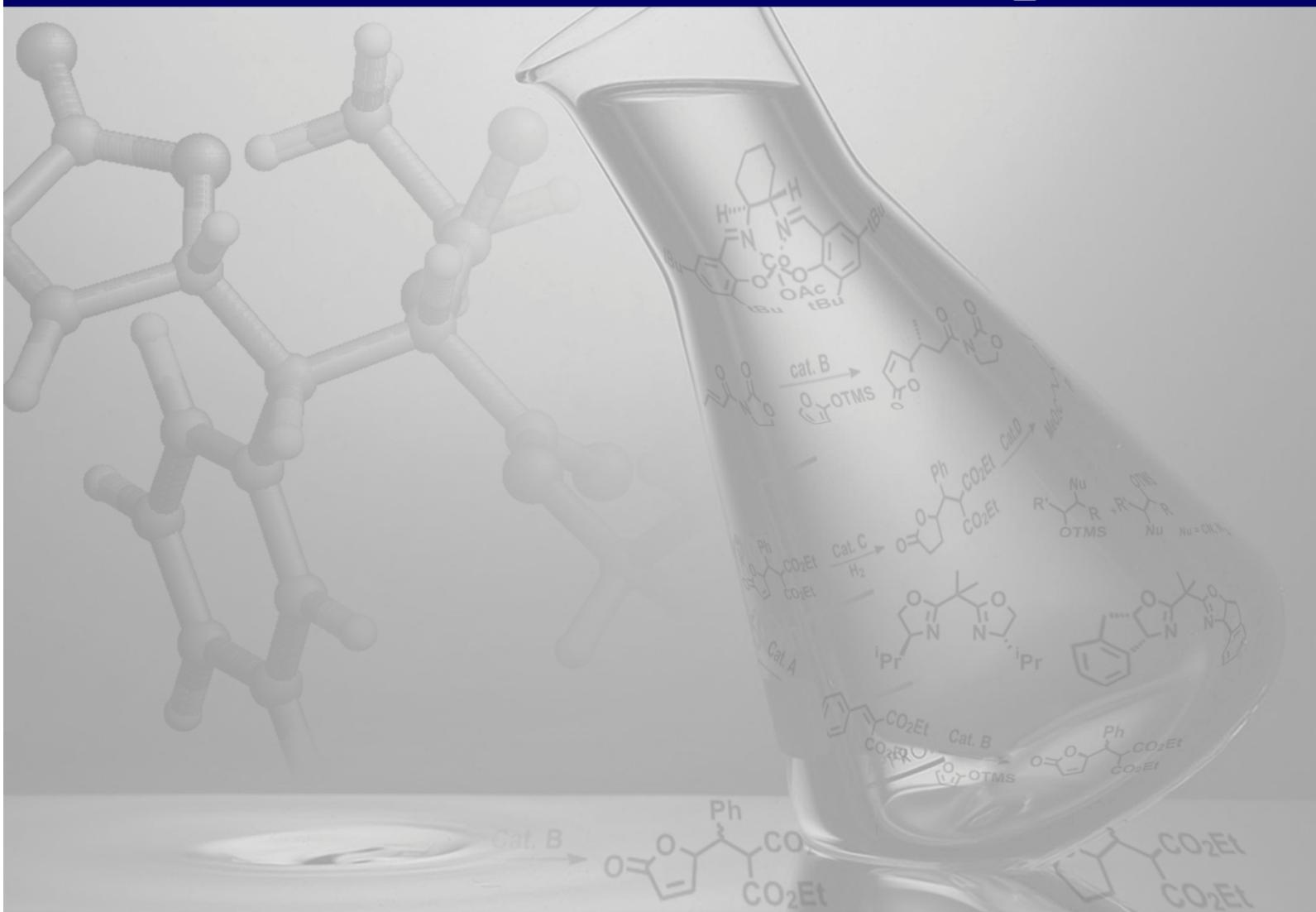
3. Conclusiones

- La combinación en tándem de dos o más reacciones que empleen catalizadores heterogéneos presenta problemas de compatibilidad entre los reactivos, productos y subproductos con los catalizadores, e incluso entre los propios catalizadores pese al supuesto aislamiento de sitios que debería proporcionar su carácter heterogéneo.
 - a) En la combinación condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael el envejecimiento del catalizador de la primera reacción (Lap-Mn(salen)) en las condiciones de reacción produce un envenenamiento significativo del catalizador de la segunda (Lap-Cu).
 - b) En la combinación hidrogenación y transesterificación la presencia del catalizador de paladio (Pd/Al₂O₃) impide la reacción de transesterificación. El catalizador de la reacción de transesterificación, TBD-PS, no pudo reutilizarse en posteriores ciclos.
 - c) En varias combinaciones, la presencia de reactivos en exceso o sin reaccionar, la de aditivos o la de subproductos, provocan el deterioro de la otra reacción. Algunos ejemplos son el malonato de dietilo o γ -butirolactona para Lap-Cu o HFIP y 2-(trimetilsililoxi)furano para TBD-PS.
- Todas las incompatibilidades pueden ser minimizadas usando el procedimiento secuencial, en el que el catalizador heterogéneo de cada reacción es separado del medio por filtración y el crudo es utilizado en el siguiente paso sin otra purificación. Esto también aumenta la versatilidad del método, ya que una mezcla de catalizadores solo podría recuperarse tantas veces como el menos recuperable de sus componentes (limitante), mientras que en el proceso secuencial cada catalizador es reutilizado al máximo de sus prestaciones.
 - a) Todas las combinaciones de dos reacciones funcionan de manera secuencial. Los catalizadores Lap-Mn(salen) de la condensación de Knoevenagel y TBD-PS de la transesterificación no pueden recuperarse por su desactivación total o parcial.
 - b) Otra muestra de la versatilidad del método es la posibilidad de recuperar cada catalizador con un sustrato o crudo diferente.
 - c) La combinación de cuatro reacciones en forma secuencial resulta negativa para la última de ellas (transesterificación), por lo que resulta más eficaz la combinación de tres de ellas.

- d) La combinación terciaria más favorable es la de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael e hidrogenación, ya que permite obtener rendimientos globales por encima del 93% en 10 ciclos de reacciones. Además, la purificación del producto final permite también optimizar el uso del catalizador de transesterificación, que en esas condiciones es recuperable una vez.
- Los catalizadores quirales de tipo Box-Cu inmovilizados en laponita por intercambio electrostático permiten llevar a cabo la reacción de Mukaiyama-Michael vinílica de manera enantioselectiva.
 - a) Con ellos es posible también realizar combinaciones secuenciales de reacciones, aunque la recuperabilidad del catalizador Lap-Cu-Box es menor que la de Lap-Cu, ya que la reactivación por extracción en Soxhlet provoca la pérdida del ligando quiral.
 - b) Se han observado en todos los casos un efecto del soporte sobre las estereoselectividades. El efecto más interesante es la inducción asimétrica moderada con cetonas α,β -insaturadas, para las que los catalizadores homogéneos son totalmente ineficaces desde el punto de vista de la enantioselectividad.

Parte experimental

Capítulo 3



Índice Parte Experimental

Parte Experimental. Capítulo 1	273
1. Reacción de epoxidación	275
1.1. Reacción de epoxidación de alquenos catalizada por $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$	275
1.1.1. Preparación del catalizador	275
1.1.2. Condiciones de la reacción	275
1.1.3. Determinación de resultados	276
1.2. Reacción de epoxidación de ciclohexeno catalizada por $(\text{salen})\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}$ inmovilizado en laponita	278
1.2.1. Preparación del yodosilbenceno	278
1.2.2. Preparación del catalizador	278
1.2.3. Condiciones de la reacción	280
1.2.4. Determinación de resultados	280
1.3. Reacción de epoxidación de cetonas α,β -insaturadas catalizada por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$	283
1.3.1. Activación del catalizador	283
1.3.2. Condiciones de la reacción	283
1.3.3. Determinación de resultados	283
2. Reacción de apertura de epóxidos	285
2.1. Reacción de apertura de epóxidos con $\text{TMSCN}/\text{TMSN}_3$	285
2.1.1. Preparación de catalizadores	285
2.1.2. Condiciones de la reacción para epóxidos derivados de alquenos sin funcionalizar	286
2.1.3. Determinación de resultados	286
2.1.4. Condiciones de la reacción para epóxidos derivados de cetonas α,β -insaturadas	289
2.1.5. Determinación de resultados	289
2.2. Reacción de apertura de óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo	291
2.2.1. Condiciones de la reacción	291
2.2.2. Determinación de resultados	291
2.3. Reacción cinética hidrolítica de epóxidos terminales	293
2.3.1. Preparación del catalizador	293

2.3.2. Condiciones de la reacción	294
2.3.3. Determinación de resultados	295
3. Combinación de las reacciones	296
3.1. Epoxidación de alquenos con CHP y apertura de epóxidos con TMSNu	296
3.2. Epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y apertura del epóxido con TMSCN	297
3.3. Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con TBHP y apertura de epóxidos con TMSNu	298
3.4. Epoxidación de ciclohexeno con CHP y apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo	299
3.5. Epoxidación de alquenos con hidroperóxidos y resolución cinética hidrolítica de los epóxidos	300
3.5.1. Epoxidación de 1-octeno y resolución cinética hidrolítica	300
3.5.2. Epoxidación de 1-penten-3-ona y resolución cinética hidrolítica	301
Parte Experimental. Capítulo 2	303
1. Reacción de Knoevenagel	305
1.1. Preparación de los catalizadores	305
1.2. Condiciones de la reacción	306
1.1. Determinación de resultados	306
2. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga	309
2.1. Preparación del catalizador heterogéneo	309
2.2. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo	310
2.2.1. Condiciones de la reacción	310
2.2.2. Determinación de resultados	311
2.3. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con derivados de 1,3-oxazolidin-2-ona	319
2.3.1. Preparación de los reactivos de partida	319
2.3.2. Condiciones de la reacción	320
2.3.3. Determinación de resultados	321
2.4. Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga con cetonas α,β -insaturadas	327
2.3.1. Condiciones de la reacción	327
2.3.2. Determinación de resultados	328
3. Reacción de hidrogenación	336
4. Reacción de transesterificación	351

4.1. Reacción de transesterificación de furan-2(5 <i>H</i>)-onas	351
4.2. Reacción de transesterificación de 2-[(5-oxotetrahidrofuran-2-il)-(fenil)metil]malonato de dietilo (1MH)	359
5. Combinación de las reacciones	361
5.1. Combinación de las reacciones de condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael viníloga	361
5.2. Combinación de las reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación	363
5.3. Combinación de las reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga y transesterificación	365
5.4. Combinación secuencial de las reacciones de hidrogenación y transesterificación	366
5.5. Combinación secuencial de las reacciones de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga y transesterificación	367
5.6. Combinación secuencial de las reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga, hidrogenación y transesterificación	368
5.7. Combinación secuencial de las reacciones de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga, hidrogenación y transesterificación	369

Análisis de catalizadores

La determinación de la cantidad de metal presente en los sólidos se llevó a cabo por espectrometría de emisión atómica en plasma ICP, en un espectrómetro Perkin-Elmer Plasma 40 del Servicio Central de Análisis de la Universidad de Zaragoza. Para ello los sólidos (30-40 mg) se disolvieron en una mezcla de HNO₃ (0,25 mL), HCl (0,5 mL) y HF (2 mL) y posteriormente se aplicó un tratamiento con microondas (700 W – 30 W/min – 1000 W (10 min)).

La determinación de la cantidad de carbono y nitrógeno de las muestras sólidas, secadas previamente a vacío durante 12 horas, se llevó a cabo mediante un analizador elemental Perkin-Elmer 2400.

Los espectros de RMN de sólidos se obtuvieron con espectrómetro Bruker AV-400 usando la técnica de giro en ángulo mágico con polarización cruzada (CP-MAS-RMN), utilizando rotores de 4 mm y los siguientes parámetros: una frecuencia de 100,6 MHz, tiempo de contacto de 1,5 ms, tiempo de repetición 5s, velocidad de giro entre 4 y 10 Hz y pulsos de 90° de 5,1µs). El desacoplamiento ¹H-¹³C se efectuó con el programa tppm 15 y la transferencia de polarización con ramp.100.

Los análisis no destructivos se llevaron a cabo por fluorescencia de rayos X en el servicio de difracción de rayos X y análisis por fluorescencia de la Universidad de Zaragoza, utilizando un espectrómetro secuencial de fluorescencia de rayos X de Thermo Electron serie ARL mod. ADVANT²XP.

Determinación de resultados

El cromatógrafo utilizado para el seguimiento de las reacciones y cálculo de rendimientos fue un Hewlett-Packard 5890-II, con un detector de ionización a la llama, usando helio como gas portador (presión en cabeza de columna: 20 psi), provisto con una columna capilar J&W Scientific tipo DB-5 (30m x 0,5mm x 0,25µm).

La determinación de compuestos mediante CG-MS fue llevada a cabo con un cromatógrafo de gases Agilent 6890 acoplado a un detector de masas Agilent 5973N y equipado con una columna capilar J&W Scientific tipo DB-5 (30m x 0,5mm x 0,25µm).

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los ligandos y productos de reacción se registraron en espectrómetros de RMN Bruker AV-300, Bruker ARX-300 y Bruker AV-400.

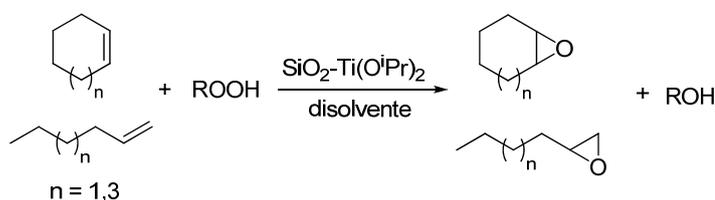
Los espectros de masas se registraron a partir de las muestras disueltas en CHCl_3 usando un espectrómetro de masas Bruker MicroTof-Q con la ionización a presión atmosférica Electrospray y un analizador híbrido Q-TOF de alta resolución.

Los cromatogramas de HPLC se obtuvieron en un cromatógrafo Waters Alliance 2690 con detector de fotodiodos Waters 2996.

Parte Experimental: Capítulo 1

1.- Reacción de epoxidación

1.1.- Reacción de epoxidación de alquenos catalizada por $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$



1.1.1.- Preparación del catalizador

16 g de gel de sílice (Merck 60, tamaño de partícula: 63-200 nm, superficie específica: 475m²/g) se secan a 140°C y vacío durante 12 horas. Seguidamente, se añaden a una disolución de 39 mmol de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (12 mL) en 80 mL de tolueno anhidro bajo atmósfera de argón. La mezcla se calienta a reflujo durante 48 horas. Transcurrido este tiempo se deja enfriar y decantar. El sobrenadante se extrae con una jeringa y el sólido se traspa a una placa filtrante donde se lava repetidas veces con tolueno anhidro (4x15 mL) bajo argón. Posteriormente, y sin necesidad de atmósfera inerte, el sólido se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se seca por succión.

El contenido de titanio en la sílice, determinada mediante espectrometría de emisión atómica en plasma ICP y utilizando una longitud de onda de 336,12 nm, fue de 1,23 mmol/g. Este sólido ya había sido caracterizado con anterioridad en nuestro grupo mediante diferentes técnicas, como por ejemplo, DRUV, IR, ²⁹Si-CP-MAS-RMN, ¹³C-CP-MAS-RMN, EXAFS y XANES.^{39c,41}

1.1.2.- Condiciones de la reacción

En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se añaden 1 mmol del hidropéroxido correspondiente, 2 mmol de alqueno y 0,028 mmol de catalizador de titanio (27,8 mg), el cual se ha activado previamente a vacío y 140°C durante 12 horas. Además, se añaden 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL) como patrón interno. La mezcla se agita bajo atmósfera de argón y se calienta a 65°C, excepto

^{39c} J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, M. G. Proietti, M. C. Sánchez, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 19484–19488. repetida

⁴¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2005**, *233*, 90–99. repetida

cuando el alqueno es ciclohexeno, cuya temperatura de reacción es de 25°C. La reacción se sigue mediante cromatografía de gases, para lo cual se toman alícuotas de la mezcla de reacción y se elimina el catalizador por microfiltración.

Una vez terminada la reacción (aprox. 24 horas), el catalizador se filtra y se lava con CH₂Cl₂ anhidro, se seca a vacío y a 140°C durante 12 horas para su posterior reutilización siguiendo el mismo procedimiento.

1.1.3.- Determinación de resultados

La reacción fue monitorizada por cromatografía de gases utilizando las siguientes condiciones: temperatura del inyector: 230°C, temperatura del detector: 250°C y programa de temperaturas: 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C – 40°C/min – 250°C (5 min).

La asignación de los diferentes picos del cromatograma se llevó a cabo mediante la inyección de disoluciones de los productos puros comerciales, obteniéndose así los siguientes tiempos de retención (tabla 3.1):

Tabla 3.1. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción de epoxidación de alquenos sin funcionalizar con hidroperóxidos de alquilo

Compuesto	t (min)
1-hexeno	1,7
Ciclohexeno	2,4
Hidroperóxido de <i>tert</i> - butilo (TBHP)	2,7
<i>tert</i> -Butanol	2,3
1-Octeno	4,3
1,2-Epoxihexano	4,6
Óxido de ciclohexeno	5,5
Benzonitrilo	7,2
Decano	7,4
1,2-Epoxioctano	7,6
Cicloocteno	7,7
Óxido de cicloocteno	8,5
2-Fenil-2-propanol	8,3
Hidroperóxido de cumilo (CHP)	9,6

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas: 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C (0 min) – 40°C/min – 250°C (5 min).

La determinación del rendimiento se lleva a cabo utilizando benzonitrilo como patrón interno. Para cada producto se hizo una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas epóxido/benzonitrilo.

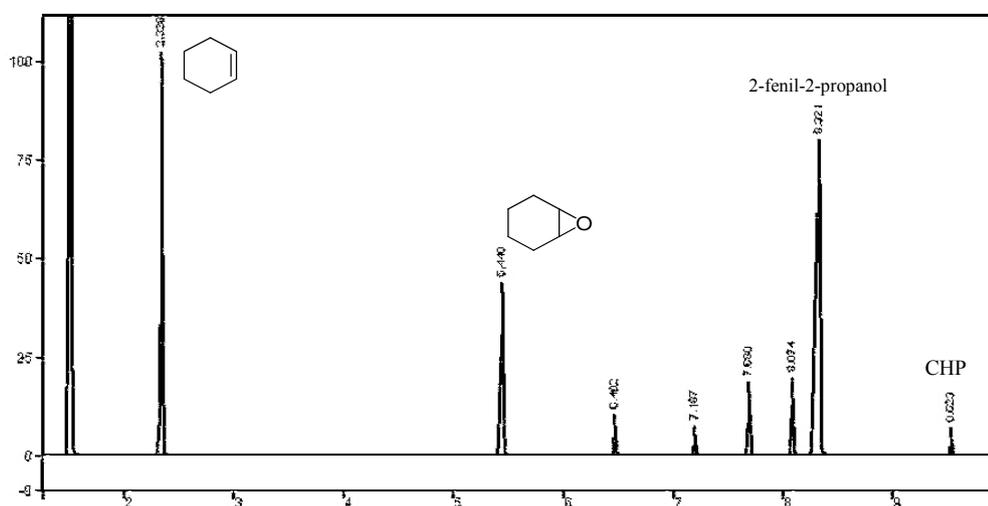
Por ejemplo, para la determinación del rendimiento de óxido de ciclohexeno se obtuvo la siguiente recta de calibrado:

$$masa_{\text{óxido de ciclohexeno}} = masa_{\text{benzonitrilo}} \times \left(1,2118 \times \frac{\text{Área}_{\text{óxido de ciclohexeno}}}{\text{Área}_{\text{benzonitrilo}}} - 0,0551 \right)$$

A partir de la recta de calibrado se obtienen los mmol de óxido de ciclohexeno, por lo que el rendimiento se determina a partir de la cantidad de hidroperóxido, reactivo que se añade en defecto, siguiendo la siguiente ecuación:

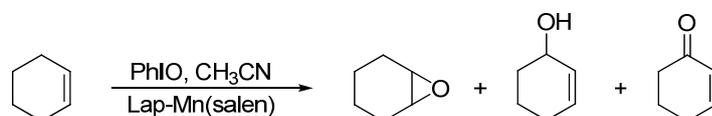
$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{mmol_{\text{óxido de ciclohexeno}}}{mmol_{\text{hidroperóxido}}} \times 100$$

En la siguiente figura se muestra el cromatograma típico de la reacción de epoxidación de ciclohexeno con CHP.

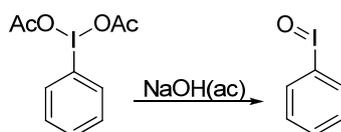


Cromatograma 3.1. Cromatograma típico de la epoxidación de ciclohexeno con hidroperóxido de cumilo (CHP) (el resto de picos en el cromatograma son: acetofenona y cumeno (productos con los que se comercializa el hidroperóxido) y productos de descomposición de CHP).

1.2.- Reacción de epoxidación de ciclohexeno catalizada por (salen)Mn^{III}OAc inmovilizado en laponita



1.2.1.- Preparación de yodosilbenceno¹²⁸



En un vaso de precipitados de 250 mL provisto con un núcleo magnético se añaden 0,014 mol de diacetato de yodosobenceno (4,5 g) y lentamente se adicionan 20 mL de una disolución de NaOH 3 M (2,4 g de NaOH en 20 mL de H₂O) mientras se agita vigorosamente. A continuación, la mezcla se agita unos 15 minutos a la vez que se trituran los grumos de sólido que se forman. Transcurrido este tiempo se para la agitación y se deja reposar durante 1 hora aproximadamente.

Posteriormente, se añaden 100 mL de H₂O mientras se agita vigorosamente, para después filtrar el sólido amarillo formado. El sólido húmedo se coloca en un vaso de precipitados y se añaden otros 30 mL de H₂O mientras se agita vigorosamente. El sólido se vuelve a filtrar, se lava con 30 mL de H₂O y se seca por succión. Finalmente, el sólido se traspasa a un vaso de precipitados y se añaden 10 mL de CHCl₃, se agita y filtra por succión. El sólido se seca a vacío durante 24 horas y se obtiene un rendimiento del 94% en yodosilbenceno (2,90 g) en forma de un sólido amarillo.

1.2.2.- Preparación del catalizador



¹²⁸ H. Saltzman, J. G. Sharefkin, *Org. Synth. Coll. V*, **1973**, 658–659. repetida

- Preparación del ligando *N,N'*-bis(saliciden)-etilendiamina (*salen*)

En un vaso de precipitados de 500 mL provisto de un núcleo magnético se añaden 0,2 mol de salicilaldehído (24,4 g), 250 mL de etanol y 0,1 mol de etilendiamina (6 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente, y en unos pocos minutos se observa la precipitación del ligando como un sólido amarillo que se filtra a vacío. Por otro lado, el filtrado se concentra a vacío y se recristaliza en etanol para la obtención del resto de ligando. En total, se obtiene un rendimiento del 100% (26,8 g) en forma de un sólido amarillo brillante.

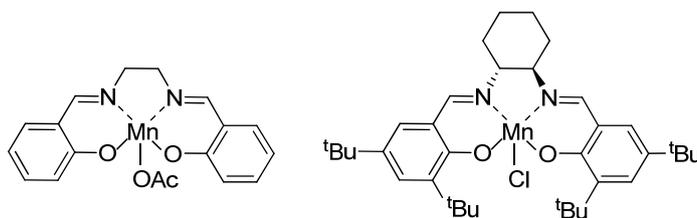
¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8,36 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 6,95-6,93 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 3,95 (s, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 166,5, 161,0, 132,4, 131,5, 118,7, 118,6, 116,9, 59,8

- Preparación del complejo (*salen*)Mn¹²⁹

En un matraz de 250 mL se mezclan dos disoluciones, una con 4 mmol de ligando (1,07 g) en 40 mL de etanol y otra con 8 mmol de KOH (448 mg) en 10 mL de etanol. A continuación, se añade una tercera disolución de 4 mmol de Mn(OAc)₃·2H₂O (1,07 g) en 30 mL de etanol y la mezcla resultante se agita durante 1 hora a temperatura ambiente, y después se calienta a reflujo durante 4 horas. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina de sílice con CH₂Cl₂ como eluyente. El sólido marrón formado es el complejo (*salen*)Mn^{III}OAc, el cual se lava con 20 mL de H₂O y 20 mL de acetona, obteniendo un rendimiento del 54% (886,3 mg).

- Inmovilización de los complejos de Mn en laponita.⁷¹



¹²⁹ A. van der Bergen, K. S. Murray, M. J. O'Connor, B. O. West, *Aust. J. Chem.*, **1969**, 22, 39–48. repe

⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1998**, 136, 47–57. Repetida

Se inmovilizaron mediante intercambio iónico dos complejos de (salen)Mn, el complejo que se acaba de describir y otro quirral (catalizador de Jacobsen) disponible comercialmente, como se muestra en la figura. En ambos casos, se prepara una disolución de 0,5 mmol del complejo (salen)Mn^{III} correspondiente en 6 mL de metanol y se añade a una suspensión de 1 g de laponita, secada previamente a vacío y a 140°C durante 12 horas, en 10 mL de metanol. La suspensión se deja agitar durante 24 horas a temperatura ambiente y transcurrido este tiempo, el sólido se filtra y se lava con 10 mL de metanol. Por último, se hace un lavado mediante extracción en continuo del sólido con acetonitrilo en un Soxhlet durante 72 horas. El sólido marrón obtenido se seca a vacío a 60°C durante 24 horas.

Mediante espectrometría de emisión atómica en plasma ICP y utilizando una longitud de onda empleada de 257,6 nm, se determinó que el sólido preparado con el complejo de manganeso aquiral posee una cantidad de 0,49 mmol de Mn/g, mientras que el catalizador preparado con el complejo de manganeso quirral contiene 0,32 mmol de Mn/g.

1.2.3.- Condiciones de la reacción⁷¹

En un matraz de 25 mL se prepara una disolución con 0,90 mmol de ciclohexeno (90 µL) en 15 mL de acetonitrilo anhidro y se añaden 0,12 mmol del catalizador de manganeso. Se añaden además 0,39 mmol de benzonitrilo (40 µL) como patrón interno. La suspensión se agita unos minutos bajo atmósfera de argón y, seguidamente, se añaden 0,45 mmol de yodosilbenceno (100 mg). La reacción se sigue por cromatografía de gases y al término de la reacción se filtra el catalizador y se lava, primero con 5 mL de CH₃CN y después con 2 mL de CH₂Cl₂. Para posteriores usos, el catalizador se seca a vacío y a 50°C durante 12 horas.

1.2.4.-Determinación de resultados

La determinación del rendimiento se efectúa por cromatografía de gases utilizando las condiciones descritas para la reacción de epoxidación de alquenos con SiO₂-Ti(OⁱPr)₂ (apartado 1.1.3).

⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem*, **1998**, 136, 47–57. AntI

La asignación de los diferentes picos del cromatograma se llevó a cabo mediante la inyección de disoluciones de los productos puros comerciales, obteniéndose así los siguientes tiempos de retención (tabla 3.2):

Tabla 3.2. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción de epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y $(\text{salen})\text{Mn}^{\text{III}}\text{OAc}$.

Compuesto	t (min)
Ciclohexeno	2,4
Óxido de ciclohexeno	5,5
2-ciclohexenol	6,0
2-ciclohexenona	6,6
Benzonitrilo	7,4
Yodosilbenceno (yodobenceno)	7,9

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas: 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C (0 min) – 40°C/min – 250°C (5 min).

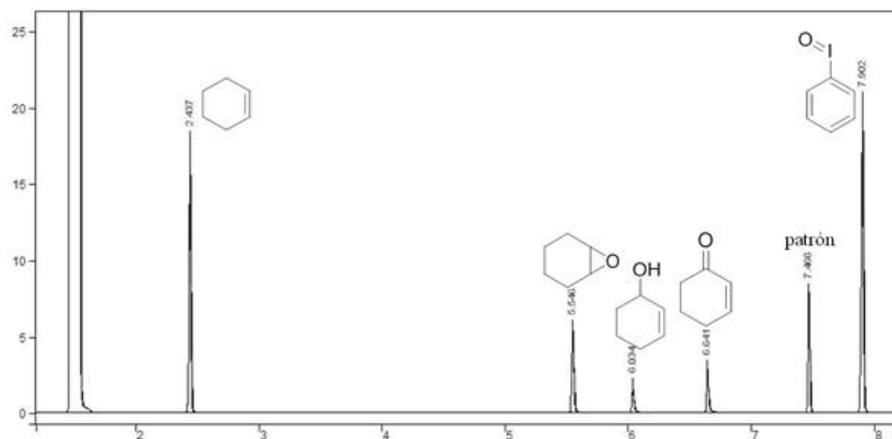
La determinación del rendimiento para el óxido de ciclohexeno se lleva a cabo mediante la utilización de un patrón interno (benzonitrilo). Por tanto, puede utilizarse la misma recta de calibrado que para el caso de la epoxidación con hidroperóxidos.

$$masa_{\text{óxido de ciclohexeno}} = masa_{\text{benzonitrilo}} \times \left(1,2118 \times \frac{\text{Área}_{\text{óxido de ciclohexeno}}}{\text{Área}_{\text{benzonitrilo}}} - 0,0551 \right)$$

En este caso, el rendimiento se calculará según la cantidad de yodosilbenceno añadido, pues es el reactivo que se pone en defecto en esta reacción:

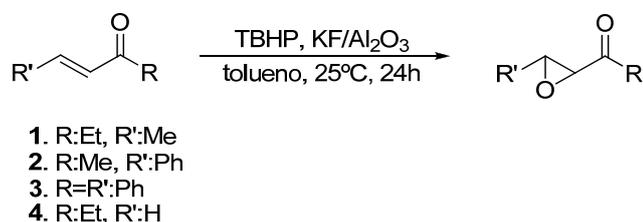
$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{mmol_{\text{óxido de ciclohexeno}}}{mmol_{\text{yodosilbenceno}}} \times 100$$

En la siguiente figura se muestra un cromatograma típico de la epoxidación del ciclohexeno con yodosilbenceno.



Cromatograma 3.2. Cromatograma típico de la epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno.

1.3.- Reacción de epoxidación de cetonas α,β -insaturadas catalizada por $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$



1.3.1.- Activación del catalizador

El catalizador utilizado en este caso es $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$, disponible comercialmente y que contiene 5,5 mmol de KF/g . Antes de su uso, el catalizador debe secarse a vacío y 140°C durante 12 horas.

1.3.2.- Condiciones de la reacción

En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de tolueno anhidro y se añade 1 mmol de hidropéroxido de *tert*-butilo (TBHP) en forma de una disolución 5,5 M en decano (178 μL), 2 mmol de la cetona α,β -insaturada correspondiente y 0,1 mmol de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (28 mg) activado previamente a vacío y 140°C durante 12 horas. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón y se sigue mediante ^1H -RMN (24 horas). Pasado este tiempo el catalizador se filtra, se lava con CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío y a 140°C para poder ser usado en posteriores ciclos de reacción.

1.3.3.- Determinación de resultados

El rendimiento de la reacción se determina mediante espectroscopia de ^1H -RMN utilizando mesitileno como patrón. La asignación de las señales en cada espectro se realiza según los datos de la bibliografía.¹³²

¹³² a) 4,5-Epoxihexan-3-ona en X. Lu, Y. Liu, B. Sun, B. Cindric, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8134–8135; b) *trans*-1,3-Difenil-2,3-epoxipropan-1-ona y *trans*-3,4-epoxi-4-fenilbutan-2-ona en Y. Demizu, N. Yamagata, S. Nagoya, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, K. Nagasawa, H. Okuda, M. Kurihara, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6155–6165; c) 1,2-Epoxipentan-3-ona en B. Lo, P. Chiu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 864–867. Repetida en la RyD I

***trans*-4,5-Epoxihexan-3-ona:**

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,19 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,15-3,12 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 1H), 1,23 (d, *J*=4,8 Hz, 3H), 1,05 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

***trans*-3,4-Epoxi-4-fenilbutan-2-ona:**

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,40-7,35 (m, 3H), 7,29-7,27 (m, 2H), 4,00 (d, *J*=1,6 Hz, 3H), 3,49 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 2,19 (s, 3H).

***trans*-1,3-Difenil-2,3-epoxipropan-1-ona:**

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 8,02-8,00 (m, 2H), 7,62-7,36 (m, 8H), 4,29 (d, *J*=1,6 Hz, 3H), 4,08 (d, *J*=1,6 Hz, 1H).

1,2-Epoxipentan-3-ona

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,40 (t, *J*=9,1 Hz, 1H), 3,12-3,08 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 2H), 1,07 (t, *J*=7,6 Hz, 3H).

2. Reacción de apertura de epóxidos

2.1.- Reacción de apertura de epóxidos con TMSiCN/TMSiN₃

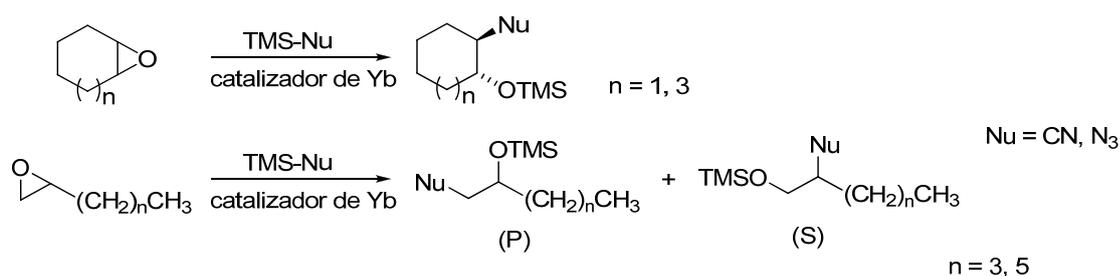
2.1.1.- Preparación de los catalizadores

Uno de los catalizadores usados en esta reacción es el YbCl₃, el cual se encuentra disponible comercialmente. Este catalizador puede utilizarse soportado en diferentes sólidos como los que se describen a continuación:

Laponita intercambiada con iterbio (Lap-Yb): a una disolución de 0,4 mmol de YbCl₃ (121,6 mg) en 6 mL de metanol anhidro se añade 1 g de laponita secada previamente a 120°C durante 12 horas. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas bajo atmósfera de argón. Pasado este tiempo, el sólido se filtra a vacío y se lava primero con metanol anhidro (10 mL) y después con CH₂Cl₂ anhidro (20 mL). Finalmente, se seca a vacío durante 12 horas.

Inmovilización de YbCl₃ en SiO₂ (YbCl₃/SiO₂): 1 g de sílice Merck se seca a 140°C y vacío durante 12 horas. Pasado este tiempo se añade a una disolución de 0,4 mmol de YbCl₃ (121,6 mg) en 6 mL de tetrahidrofurano (THF) anhidro. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 24 horas y transcurrido este tiempo, el sólido se filtra y se lava con THF (10 mL) y CH₂Cl₂ anhidros (20 mL). El catalizador se seca a vacío durante 12 horas.

La cantidad de iterbio en los sólidos fue determinada mediante espectrometría de emisión atómica en plasma ICP y utilizando una longitud de onda de 278,51 nm, encontrándose que la cantidad de iterbio de Lap-Yb y YbCl₃/SiO₂ era 0,37 y 0,12 mmol/g, respectivamente.



2.1.2.- Condiciones de la reacción para epóxidos derivados de alquenos sin funcionalizar

En un matraz de dos bocas de 25 mL provisto con un núcleo magnético se añaden 0,1 mmol del catalizador de iterbio, 1 mmol del epóxido correspondiente, 1,2 mmol de TMSNu (160 μL de TMSCN o 158 μL de TMSN₃) y 2 mL de 1,2-dicloroetano, excepto cuando el epóxido es óxido de ciclohexeno que el disolvente utilizado es CH₂Cl₂. Además, se añaden 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL) como patrón interno. La mezcla se agita a diferentes temperaturas dependiendo del epóxido utilizado (25°C, óxido de ciclohexeno; 85°C, óxido de cicloocteno; y 65°C para 1,2-epoxihexano y 1,2-epoxioctano). La reacción se sigue por cromatografía de gases. Una vez la reacción ha finalizado (24 horas), el catalizador se filtra, se lava con CH₂Cl₂ anhidro y se seca a vacío para poder usarse en posteriores ciclos de reacción.

2.1.3.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento se efectúa mediante cromatografía de gases en las condiciones descritas para la reacción de epoxidación (apartado 1.1.3). Los siguientes tiempos de retención de los compuestos se muestran en la tabla 3.3.

La asignación de los diferentes picos del cromatograma se llevó a cabo mediante la inyección de los productos comerciales en el caso de los epóxidos, o mediante cromatografía de gases acoplada a un detector de espectrometría de masas para la identificación de los productos de apertura. En el caso de la apertura del 1,2-epoxihexano y 1,2-epoxioctano la relación de productos primario y secundario fue determinada mediante resonancia magnética nuclear de protón, previo aislamiento, purificación e identificación de ambos (ver apartado 2.4.2, capítulo 1).

Tabla 3.3. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción de apertura de epóxidos procedentes de alquenos sin funcionalizar con TMSCN/TMSN₃.

Compuesto	t (min)
Cianuro de trimetilsililo	2,4
Azida de trimetilsililo	2,5
1,2-Epoxihexano	4,6
Óxido de ciclohexeno	5,5
Benzonitrilo	7,2
1,2-Epoxioctano	7,6
Óxido de cicloocteno	8,5
<i>trans</i> -2-Cloro-1-trimetilsiloxiciclohexano	8,5
1-Cloro-2-trimetilsilioxihexano	8,6
2-Cloro-1-trimetilsilioxihexano)	9,1
3-(Trimetilsililoxi)heptanonitrilo (P)	9,3
2-((Trimetilsililoxi)metil)hexanonitrilo (S)	9,4
1-Azido-2-trimetilsilioxihexano (P)	9,5
(2-Azidohexiloxi)trimetilsilano (S)	9,6
<i>trans</i> -2-(Trimetilsililoxi)ciclohexanocarbonitrilo	9,8
<i>trans</i> -2-Azido-1-trimetilsiloxiciclohexano	9,8
1-Cloro-2-trimetilsilioxioctano	10,1
2-Cloro-1-trimetilsilioxioctano	10,2
1-Azido-2-trimetilsilioxioctano (P)	10,6
<i>trans</i> -2-Cloro-1-trimetilsiloxiciclooctano	10,7
2-Azido-1-trimetilsilioxioctano (S)	10,7
3-(Trimetilsililoxi)nonanonitrilo (P)	10,8
2-(Trimetilsililoximetil)octanonitrilo (S)	10,9
<i>trans</i> -2-Azido-1-trimetilsiloxiciclooctano	11,2
<i>trans</i> -2-(trimetilsililoxi)ciclooctanocarbonitrilo	11,3

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas, 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C (0 min) – 40°C/min – 250°C (5 min). P: compuesto con el grupo CN/N₃ en el carbono primario. S: compuesto con el grupo CN/N₃ en el carbono secundario

La determinación del rendimiento se lleva a cabo utilizando como patrón interno benzonitrilo ($t_R=7,2$ minutos). Para cada producto se realizó una recta de calibrado mediante la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas producto/benzonitrilo.

Por ejemplo, para el caso de la determinación del rendimiento del *trans*-2-(trimetilsililoxi)ciclohexanocarbonitrilo se obtuvo la siguiente recta de calibrado:

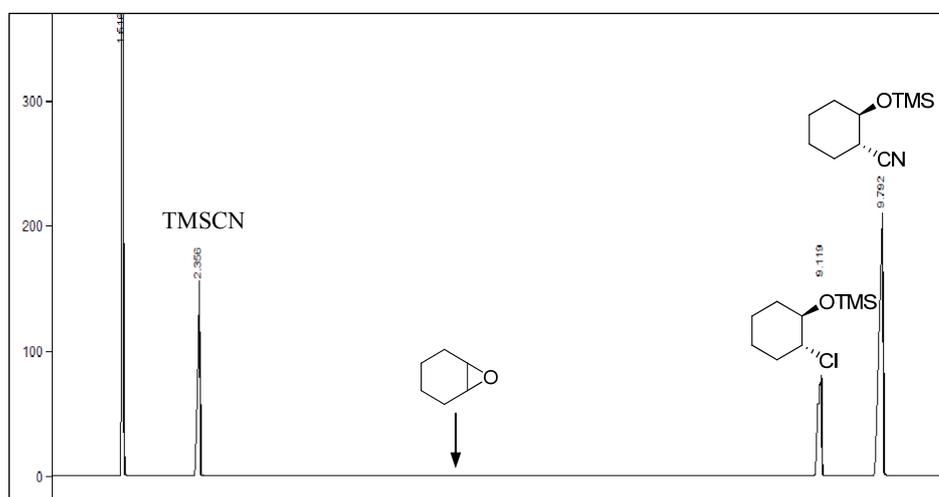
$masa_{trans-2-(trimetilsililo)ciclohexanocarbonitrilo}$

$$= masa_{benzonitrilo} \times \left(3,430 \times \frac{\text{Área}_{trans-2-(trimetilsililo)ciclohexanocarbonitrilo}}{\text{Área}_{benzonitrilo}} \right)$$

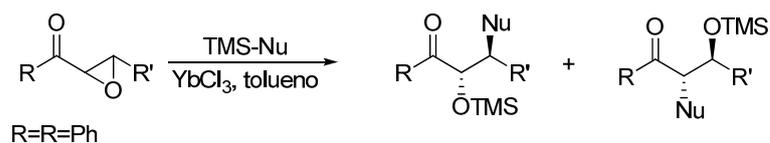
Y el rendimiento se calcula según la cantidad de óxido de ciclohexeno añadido:

$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{mmol_{trans-2-(trimetilsililo)ciclohexanocarbonitrilo}}{mmol_{\text{óxido de ciclohexeno}}} \times 100$$

En la siguiente figura se muestra un cromatograma típico de la reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con TMSCN.



Cromatograma 3.3. Cromatograma típico de la reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con TMSCN.



2.1.4.- Condiciones de la reacción para epóxidos derivados de cetonas α,β -insaturadas

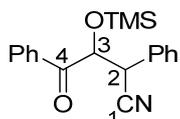
En un matraz de dos bocas de 25 mL provisto con un núcleo magnético se añaden 0,1 mmol de YbCl_3 (28 mg), 1 mmol del epóxido de cetona α,β -insaturada correspondiente, 1,2 mmol de TMSNu (160 μL de TMSCN o 158 μL de TMSN_3) y 2 mL de tolueno. La mezcla se agita durante 24 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. La reacción se sigue por espectroscopia de ^1H -RMN (24 horas) y una vez finalizada, el sólido se filtra, se lava con diclorometano anhidro y se seca a vacío para poder usarse en posteriores ciclos de reacción.

2.1.5.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento así como el seguimiento de la reacción de apertura de epóxidos procedentes de alquenos deficientes en electrones con TMSNu se llevó a cabo ^1H -RMN mediante el uso de mesitileno como patrón.

Productos de apertura con TMSCN :

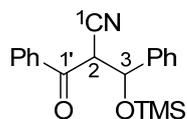
4-Oxo-2,4-difenil-3-(trimetilsililo)butanonitrilo (determinado a partir de la mezcla de regioisómeros):



^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,88-7,86 (m, 2H_{Ar}), 7,47-7,21 (m, 8H_{Ar}), 4,17 (d, $J=1,8$ Hz, 1H_3), 3,31 (d, $J=1,8$ Hz, 1H_2), 0,08 (s, 9H_{TMS}).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 210,0 (C_4), 133,7, 133,3, 132,7, 129,5, 129,4, 129,2, 129,1, 128,6 (12C_{Ar}), 120,0 (C_1), 88,1 (C_3), 38,7 (C_2), 0,9 (3C_{TMS}).

2-Benzoil-3-fenil-3-(trimetilsililoxi)propanonitrilo (determinado a partir de la mezcla de regioisómeros):

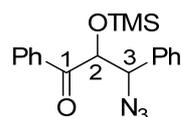


$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,86-7,84 (m, 2H_{Ar}), 7,48-7,22 (m, 8H_{Ar}), 4,22 (d, $J=1,9$ Hz, 1H_1), 3,32 (d, $J=1,9$ Hz, 1H_2), 0,10 (s, 9H_{TMS}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 189,5 (C_3), 139,4, 136,7, 132,3, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 127,5 (12C_{Ar}), 117,1 (C_1), 70,1 (C_2), 50,3 (C_1'), 0,9 (3C_{TMS}).

Productos de apertura con TMSN_3 :

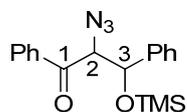
3-Azido-1,3-difenil-2-(trimetilsililoxi)propan-1-ona (determinado a partir de la mezcla de regioisómeros):



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,80-7,78 (m, 2H_{Ar}), 7,45-7,16 (m, 8H_{Ar}), 4,39 (d, $J=1,9$ Hz, 1H_3), 3,90 (d, $J=1,9$ Hz, 1H_2), 0,20 (s, 9H_{TMS}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 213,0 (C_1), 135,8, 133,3, 128,6, 127,6 (12C_{Ar}), 80,6 (C_2), 59,6 (C_3), 1,0 (3C_{TMS}).

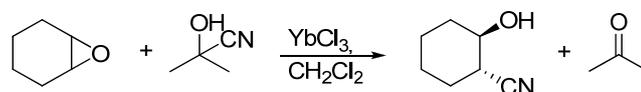
2-Azido-1,3-difenil-3-(trimetilsililoxi)propan-2-ona (determinado a partir de la mezcla de regioisómeros):



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,84-7,82 (m, 2H_{Ar}), 7,48-7,19 (m, 8H_{Ar}), 4,21 (d, $J=1,9$ Hz, 1H_3), 3,47 (d, $J=1,9$ Hz, 1H_2), 0,04 (s, 9H_{TMS}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 191,16 (C_1), 139,5, 136,2, 128,9, 129,4, 128,2, 128,0 (12C_{Ar}), 78,3 (C_3), 61,6 (C_2), 0,9 (3C_{TMS}).

2.2.- Reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo



2.2.1.- Condiciones de la reacción

En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de CH₂Cl₂, 1 mmol de óxido de ciclohexeno (100 μL), 1,2 mmol de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (109 μL), 0,1 mmol de YbCl₃ (28 mg) y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL) como patrón interno. La mezcla se agita bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. La reacción se sigue mediante cromatografía de gases, previa microfiltración para eliminar el catalizador.

2.2.2.- Determinación de resultados

La determinación del rendimiento se efectúa por cromatografía de gases utilizando las mismas condiciones que la epoxidación de alquenos con SiO₂-Ti(OiPr) (apartado 1.1.3), con excepción del programa de temperaturas: 45°C (4 min), 15°C/min, 250°C (2 min).

La asignación de los diferentes picos del cromatograma se llevó a cabo mediante la inyección de disoluciones de los productos puros, salvo para el caso del *trans*-2-hidroxyciclohexanocarbonitrilo el cual se obtuvo a partir de óxido de ciclohexeno y NaCN.^{133,134} Los tiempos de retención se recogen en la tabla 3.4.

Tabla 3.4. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo

Compuesto	t (min)
Acetona	1,3
2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo	3,8
Óxido de ciclohexeno	5,7
Benzonitrilo	7,2
<i>trans</i> -2-hidroxyciclohexanocarbonitrilo	11,0

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas, 45°C (4 min) – 15°C/min – 250°C (5 min).

¹³³ A. Kamal, G. B. R. Khanna, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, 405–410. repetida

¹³⁴ A. Khazaei, A. Rostami, A. Raiatzadeh, M. Mahboubifar, *Can. J. Chem.*, **2007**, 85, 336–340. repetida

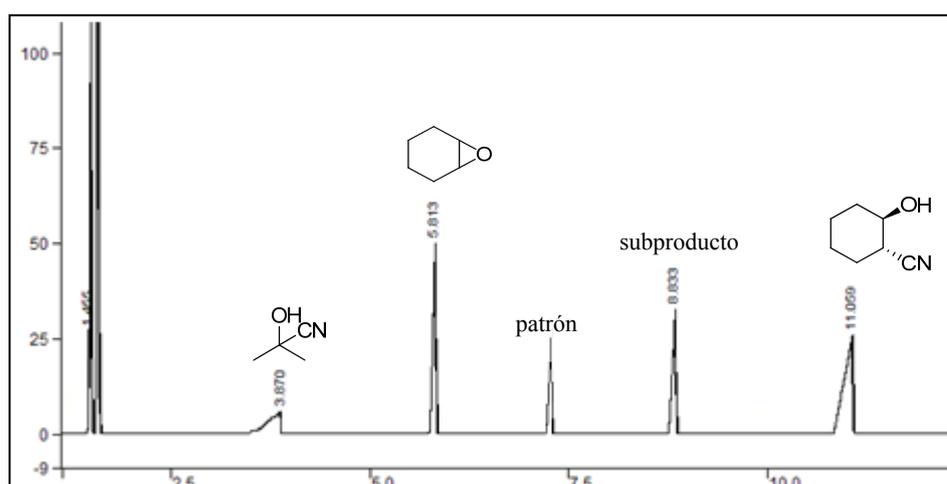
El rendimiento de la reacción se determina usando las áreas de integración de los picos mediante la siguiente ecuación obtenida a partir de la inyección de diversas muestras con diferentes concentraciones relativas de *trans*-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo y benzonitrilo.

$$\begin{aligned}
 & \text{masa}_{\text{trans-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo}} \\
 &= \text{masa}_{\text{benzonitrilo}} \times \left(3,360 \times \frac{\text{Área}_{\text{trans-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo}}}{\text{Área}_{\text{benzonitrilo}}} + 0,043 \right)
 \end{aligned}$$

El rendimiento se calcula según la cantidad de óxido de ciclohexeno añadido:

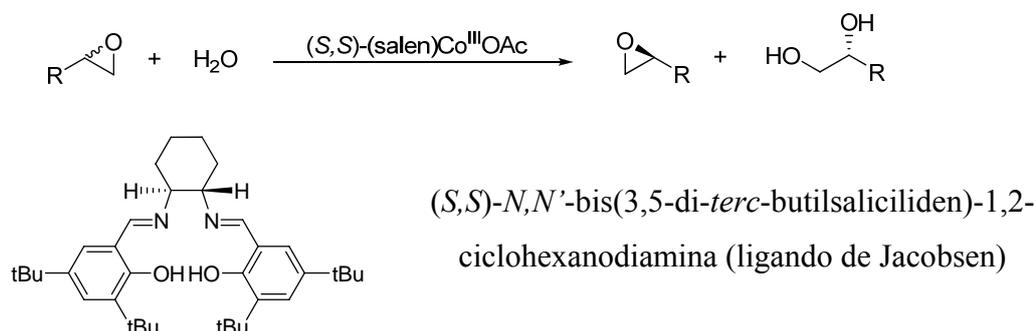
$$\text{Rendimiento (\%)} = \frac{\text{mmol}_{\text{trans-2-hidroxiciclohexanocarbonitrilo}}}{\text{mmol}_{\text{óxido de ciclohexeno}}} \times 100$$

En la siguiente figura se muestra un cromatograma típico de la reacción de apertura con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (cianohidrina de acetona).



Cromatograma 3.4. Cromatograma típico de la reacción de apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo.

2.3.- Resolución cinética hidrolítica de epóxidos terminales

2.3.1.- Preparación del catalizador¹³⁷

- Preparación de [*(S,S)*-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsaliciliden)-1,2-ciclohexano diamina] cobalto(II) (*(S,S)*-(salen)Co^{II})

En un matraz de 25 mL se coloca una disolución de 1 mmol del ligando de Jacobsen (545 mg) en 4 mL de CH₂Cl₂, a la que se le añade una segunda disolución de 1,2 mmol de Co(OAc)₂·4H₂O (300 mg) en 4 mL de metanol bajo atmósfera de argón. Al finalizar la adición, el producto precipita como un sólido rojizo. Posteriormente, se añade 1 mL de metanol y la mezcla se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente y después, 30 minutos a 0°C. El sólido se aísla mediante filtración a vacío y se lava con metanol a 0°C (2 x 4 mL). Finalmente, el sólido se seca a vacío. Rendimiento: 87% (475,5 mg).

- Preparación del acetato de [*(S,S)*-*N,N'*-Bis(3,5-di-*tert*-butylsaliciliden)-1,2-ciclohexano- diamina]cobalto(III) (*(S,S)*-(salen)Co^{III}OAc)

En un matraz de 100 mL equipado con un agitador magnético se adicionan 1 mmol de complejo (*(S,S)*-(salen)Co^{II}) (605 mg). Seguidamente, se añaden 12,5 mL de tolueno y, posteriormente, se añaden 10,5 mmol de AcOH (0,6 mL). La mezcla se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente y con el matraz abierto al aire. En este momento, el sólido cambia de color, de rojo-naranja a marrón oscuro. Finalmente, el crudo de reacción se concentra a vacío. Rendimiento cuantitativo (662,8 mg).

- Inmovilización del complejo (*(S,S)*-(salen)Co^{II}OAc en laponita

¹³⁷ a) P. S. Savle, M. J. Lamoreaux, J. F. Berry, R. D. Gandour, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1843–1846; b) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6086–6087. repetida

Se disuelven 0,18 mmol del complejo (*S,S*)-(salen)Co^{III}OAc, (119,6 mg) en 2 mL de metanol anhidro y la disolución resultante se añade a una suspensión de 1 g de laponita, secada previamente a 140°C durante 12 horas, en 20 mL de metanol anhidro. La mezcla resultante se agita durante 48 horas a temperatura ambiente y, transcurrido este tiempo se filtra y se lava el sólido con metanol (10 mL). Finalmente, el sólido se somete a un lavado mediante extracción en continuo en un Soxhlet con CH₃CN durante 72 horas. El sólido se seca a vacío a 60°C durante 12 horas.

La cantidad de cobre fue determinada mediante espectrometría de emisión atómica en plasma ICP y una longitud de onda de 228,16 nm, encontrándose que la cantidad de cobalto en la laponita era de 0,17 mmol de cobalto.

2.3.2.- Condiciones de la reacción

*Fase homogénea*¹³⁷

En un matraz de 10 mL equipado con un agitador magnético se añaden 0,002 mmol de (*S,S*)-(salen)Co^{III}OAc (1,3 mg) y 1 mmol del epóxido terminal correspondiente a temperatura ambiente. El matraz de reacción se enfría a 0°C y se añaden 0,55 mmol de H₂O (10 µL) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se lleva a temperatura ambiente y se sigue mediante cromatografía de gases. Una vez concluida la reacción (aprox. 14 horas) se hace pasar el crudo de la reacción a través de una columna de sílice. El epóxido se destila de la mezcla de reacción a presión reducida.

Fase heterogénea

En un matraz de 10 mL equipado con un agitador magnético se añaden 0,002 mmol de Lap-Co(salen) (11,8 mg) y 1 mmol del correspondiente epóxido terminal a temperatura ambiente. El matraz de reacción se enfría a 0°C y se añaden 0,55 mmol de H₂O (10 µL) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se lleva a temperatura ambiente y se sigue mediante cromatografía de gases. Una vez concluida, el catalizador se filtra y se lava con 10 mL de CH₂Cl₂ y el epóxido se destila de la mezcla de reacción a presión reducida.

¹³⁷ a) P. S. Savle, M. J. Lamoreaux, J. F. Berry, R. D. Gandour, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1843–1846; b) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6086–6087. repetida

2.4.3.- Determinación de resultados

La reacción de resolución cinética hidrolítica del 1,2-epoxioctano se sigue por cromatografía de gases, asumiendo el rendimiento máximo teórico en 50% ya que se parte de una mezcla racémica de epóxidos. La asignación de los picos se hizo mediante inyección de disoluciones de los productos puros, obteniéndose así los siguientes tiempos de retención (tabla 3.5):

Tabla 3.5. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción resolución cinética con (salen)Co^{III}OAc.

Compuesto	t (min)
1,2-Epoxioctano	7,6
1,2-Octanodiol	9,7

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas, 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C (0 min) – 40°C/min – 250°C (5 min).

Para el seguimiento de la reacción se tomarán alícuotas del crudo de la reacción las cuales se pasan por sílice en el caso de la reacción en fase homogénea o se microfiltran en el caso de la reacción heterogénea. El rendimiento se determina relacionando las áreas del epóxido y el alcohol, los cuales presentan la misma respuesta en el FID del cromatógrafo, mientras que el exceso enantiomérico se determina mediante cromatografía de gases con una columna quiral después de llevar a cabo la apertura del epóxido con TMSN₃, analizando el exceso enantiomérico del producto 1-azido-2-trimetilsililoxioctano formado (Ciclodex-β, isoterma 70°C; t_R minoritario=45 min, t_R mayoritario=46,1 min).

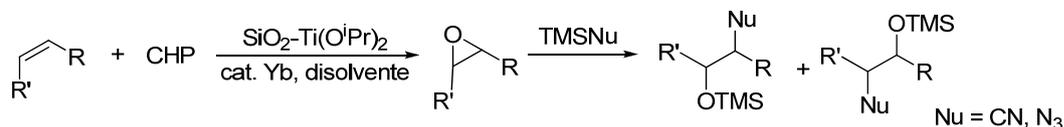
Por otra parte, la resolución cinética hidrolítica de 1,2-epoxipentan-3-ona se sigue mediante ¹H-RMN, asumiendo de nuevo el rendimiento máximo teórico en 50%. En este caso, el exceso enantiomérico del epóxido obtenido no puede determinarse mediante cromatografía de gases como en el caso anterior.

1,2-dihidropentan-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,46 (t, *J*=6,5 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J*₁=12,4 Hz, *J*₂=6,5 Hz, 1H), 3,67 (dd, *J*₁=12,4 Hz, *J*₂=6,5 Hz, 1H), 2,75 (c, *J*=6,7 Hz, 1H), 1,9 (s, 1H), 1,13 (t, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,68 (s, 1H).

3. Combinación de las reacciones

3.1.- Epoxidación de alquenos con CHP y apertura de epóxidos con TMSNu

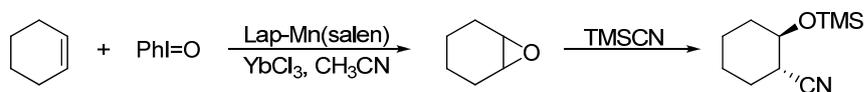


En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de disolvente anhidro y se añade 1 mmol de hidroperóxido de cumilo (CHP) (165 μL), 2 mmol del alqueno correspondiente, y 0,028 mmol de catalizador de titanio (27,8 mg), el cual se ha activado previamente a vacío y 140°C durante 12 horas, y 0,1 mmol del catalizador de iterbio. Además, se añaden 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL) como patrón interno. La mezcla se agita bajo atmósfera de argón y se calienta a 65°C, excepto cuando el alqueno es ciclohexeno donde la temperatura de reacción es 25°C. La reacción se sigue mediante cromatografía de gases en las condiciones descritas para la reacción individual, para lo cual se toman alícuotas de la mezcla de reacción y se elimina la mezcla de catalizadores por microfiltración.

Una vez terminada la reacción de epoxidación (24 horas) se adicionan 2,4 mmol de nucleófilo (TMSNu). La temperatura de reacción se mantiene excepto en el caso de la apertura del óxido de cicloocteno, que se calienta a 85°C.

La reacción de apertura se sigue mediante cromatografía de gases como se ha descrito para la reacción individual y al término de la misma, la mezcla de catalizadores se filtra, se lava con CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío durante 12 horas antes de ser usada en posteriores ciclos de reacción.

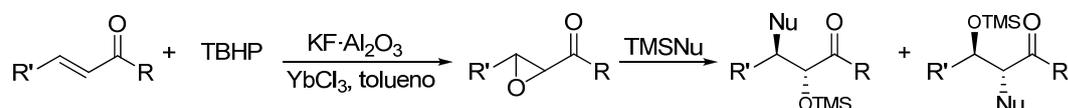
3.2.- Epoxidación de ciclohexeno con yodosilbenceno y apertura del epóxido con TMSCN



En un matraz de 25 mL se prepara una disolución con 1 mmol de ciclohexeno (100 μ L) en 17 mL de acetonitrilo anhidro y se añaden 0,13 mmol del catalizador de manganeso soportado en laponita. Se añaden además 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μ L) como patrón interno. La suspensión se agita unos minutos bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente. Seguidamente, se añaden 0,5 mmol de yodosilbenceno (112 mg). La reacción se sigue por cromatografía de gases con las condiciones descritas para la reacción de epoxidación individual y una vez concluida la reacción (24 horas), se adicionan 1,2 mmol de TMSCN (160 μ L) y se continúa agitando a temperatura ambiente.

La reacción de apertura se sigue mediante cromatografía de gases (24 horas) y al término de la misma, la mezcla de catalizadores se filtra y se lava con CH₂Cl₂ anhidro. La mezcla de catalizadores se seca y se conserva a vacío para posteriores usos.

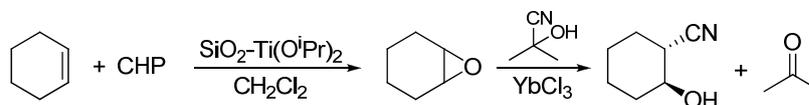
3.3.- Epoxidación de cetonas α,β -insaturadas con TBHP y apertura de los epóxidos con TMSNu



En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de tolueno anhidro, 1 mmol de TBHP (178 μ L), 2 mmol de la cetona α,β -insaturada correspondiente y 0,1 mmol de KF/Al_2O_3 (28 mg) activado previamente a vacío y 140°C durante 12 horas. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón y la reacción se sigue mediante espectroscopia de 1H -RMN (24 horas), para lo cual se toman alícuotas de la mezcla de reacción, se elimina el catalizador por microfiltración y se evapora el disolvente a presión reducida.

Una vez terminada la reacción de epoxidación se adicionan 2,4 mmol nucleófilo (TMSNu) y 0,1 mmol de $YbCl_3$ (28 mg). La reacción de apertura se sigue mediante espectroscopia de 1H -RMN y al término de la misma, la mezcla de catalizadores se filtra, se lava con CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío durante 12 horas antes de ser usada en posteriores ciclos de reacción.

3.4.- Epoxidación de ciclohexeno con CHP y apertura del óxido de ciclohexeno con 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo

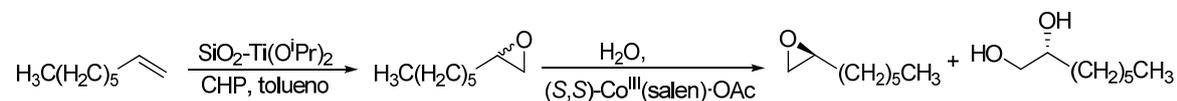


En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de CH_2Cl_2 anhidro, 1 mmol de CHP (165 μL), 2 mmol de ciclohexeno (200 μL), 0,07 mmol de $\text{SiO}_2\text{-Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_2$ (28 mg), 0,1 mmol de YbCl_3 (28 mg) y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL) como patrón interno. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón y la reacción se sigue mediante cromatografía de gases en las condiciones descritas para la reacción individual (24 horas), para lo cual se toman alícuotas de la mezcla de reacción eliminando el catalizador por microfiltración.

Una vez terminada la reacción de epoxidación se adicionan 1,2 mmol de 2-hidroxi-2-metilpropanonitrilo (109 μL). La reacción de apertura se sigue mediante cromatografía de gases en las condiciones descritas para la reacción individual y al término de la misma, la mezcla de catalizadores se filtra, se lava con CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío durante 12 horas antes de ser usada en posteriores ciclos de reacción.

3.5.- Epoxidación de alquenos con hidroperóxidos y resolución cinética hidrolítica de los epóxidos

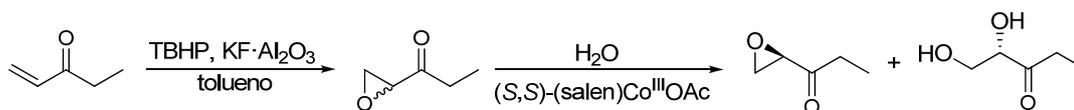
3.5.1.- Epoxidación de 1-octeno y resolución cinética hidrolítica



En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de tolueno anhidro y se añade 1 mmol de CHP (165 μL), 2 mmol del 1-octeno (313 μL), 0,028 mmol de catalizador de titanio (27,8 mg), el cual se ha activado previamente a vacío y 140°C durante 12 horas y 0,39 mmol de benzonitrilo (40 μL) como patrón interno. La mezcla se agita bajo atmósfera de argón y se calienta a 65°C. La reacción se sigue mediante cromatografía de gases en las condiciones descritas para la reacción individual, para lo cual se toman alícuotas de la mezcla de reacción y se elimina el catalizador por microfiltración.

Una vez finalizada la reacción de epoxidación, se enfría el matraz de reacción a 0°C y se añaden 0,002 mmol de (*S,S*)-(salen)Co^{III}OAc (1,3 mg). Después, se adicionan 0,55 mmol de H₂O (10 μL) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agita a temperatura ambiente y se sigue mediante cromatografía de gases en las condiciones descritas para la reacción individual. Una vez concluida (24 horas), el crudo de la reacción se filtra a través de una pequeña columna de sílice y se lava con 10 mL de CH₂Cl₂. Posteriormente, de la mezcla de reacción se destila el epóxido para su posterior reacción con TMSN₃ y determinación del exceso enantiomérico mediante cromatografía de gases una columna quiral (cyclodex-B, isoterma 70°C).

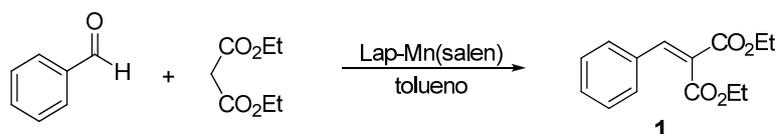
3.5.2.- Epoxidación de 1-penten-3-ona y resolución cinética hidrolítica



En un matraz de 25 mL se colocan 1,5 mL de tolueno anhidro, 1 mmol de TBHP (178 μ L), 2 mmol de 1-penten-3-ona (199 μ L) y 0,1 mmol de KF/Al₂O₃ (28 mg) activado previamente a vacío y 140°C durante 12 horas. La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón (24 horas). La reacción se sigue mediante espectroscopia de ¹H-RMN. Una vez finalizada la reacción de epoxidación, el matraz de reacción se enfría a 0°C y se añaden 0,002 mmol de (S,S)-(salen)Co^{III}OAc (1,3 mg). Posteriormente, se adicionan 0,55 mmol de H₂O (10 μ L) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se lleva a temperatura ambiente y se sigue mediante ¹H-RMN. Una vez concluida (24 horas) el crudo de la reacción se filtra a través de una pequeña columna de sílice y se lava con 10 mL de CH₂Cl₂. Posteriormente, de la mezcla de reacción se destila el epóxido para su posterior reacción con TMSN₃ y determinación del exceso enantiomérico.

Parte Experimental: Capítulo 2

1. Reacción de condensación de Knoevenagel



1.1.- Preparación de catalizadores

El catalizador Lap-Mn(salen) se preparó a partir de la inmovilización de (salen)Mn^{III}OAc tal y como se describe en el apartado 1.2.2 del capítulo 1.

El complejo (salen)Mn^{III}BF₄ se preparó calentando a 60°C, 710 μmol del complejo (salen)Mn^{III}OAc (292,6) y 8,4 mmol de KBF₄ (1,06 g) en 60 mL de etanol durante 24 horas. Una vez transcurrida la reacción, determinado por cromatografía de capa fina, se llevó a cabo una purificación mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH:1/0 a 19/1). Este complejo se inmovilizó en laponita de la misma manera que (salen)Mn^{III}OAc.

El complejo (salen)Mn^{III}Cl se preparó de la siguiente manera: en un matraz con 0,6 mmol de *N,N'*-bis(saliciden)-etilendiamina (162,3 mg) (preparado en el apartado 1.2.2) se añaden 1,5 mmol de Mn(OAc)₂·H₂O (371,1 mg) y 3 mL de etanol. La mezcla se agita durante 3 horas a 80°C y transcurrido este tiempo, se añade 1,8 mmol de LiCl (77 mg). La mezcla se mantiene a reflujo otras 3 horas y se enfría en un baño de hielo. El sólido marrón obtenido se filtra y lava con 10 mL de etanol y 5 mL de agua fría. Finalmente se seca a vacío durante 12 horas. Este complejo se inmovilizó en laponita de la misma manera que (salen)Mn^{III}OAc.

El complejo (salen)Mn^{II} se preparó a partir de 0,6 mmol de *N,N'*-bis(saliciden)-etilendiamina (162,3 mg) (preparado en el apartado 1.2.2) y 1,5 mmol de Mn(OAc)₂·H₂O (371,1 mg) en 3 mL de etanol. La mezcla se agita durante 3 horas a 80°C y el sólido obtenido se filtra y lava con 10 mL de etanol y 5 mL de agua fría. Finalmente se seca a vacío durante 12 horas.

Para la preparación de Ni-SiO₂^{228b} se agitaron 0,12 mmol Ni(NO₃)₃·9H₂O (50 mg) y 1 g de gel de sílice (Merck 60, tamaño de partícula: 63-200 nm, superficie específica:

^{228b} V. S. R. R. Pullabhotla, A. Rahman, S. B. Jonnalagadda, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 365–369. repetida

475m²/g) en 4 mL de agua destilada a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se deja decantar toda la noche. Posteriormente el agua es eliminada mediante presión reducida y el catalizador se seca a vacío y 100°C durante 12 horas.

1.2.- Condiciones de la reacción

- Reacción en fase homogénea

En un matraz Schlenk se colocan 1 mmol de benzaldehído (101,6 μ L), 1 mmol de malonato de dietilo (152,3 μ L) y 5 mL de tolueno anhidro bajo atmósfera de argón. Después de agitar los reactivos a temperatura ambiente durante 10 minutos se añaden 0,066 mmol del complejo (salen)Mn^{III}OAc (25 mg) preparado según se describe en el apartado 1.2.2. Se purga el sistema con argón y se calienta la mezcla a reflujo de tolueno (110°C) durante 24 horas.

- Reacción en fase heterogénea

En un matraz Schlenk se agitan a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, 1 mmol de benzaldehído (101,6 μ L), 1 mmol de malonato de dietilo (152,3 μ L) y 5 mL de tolueno. Después de agitar durante 10 minutos, se añaden 0,07 mmol de Lap-Mn(salen) (135 mg) preparado según se describe en el apartado 1.2.2. Posteriormente, se purga el sistema con argón y se calienta la mezcla a reflujo de tolueno (110°C) durante 72 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el catalizador se filtra a vacío y se lava con 5 mL de CH₂Cl₂ anhidro. El catalizador se seca y se guarda vacío para su reutilización en posteriores ciclos de reacción. El producto de la reacción se purifica mediante columna cromatográfica en gel de sílice utilizando una mezcla hexano/acetato de etilo (9:1) como eluyente.

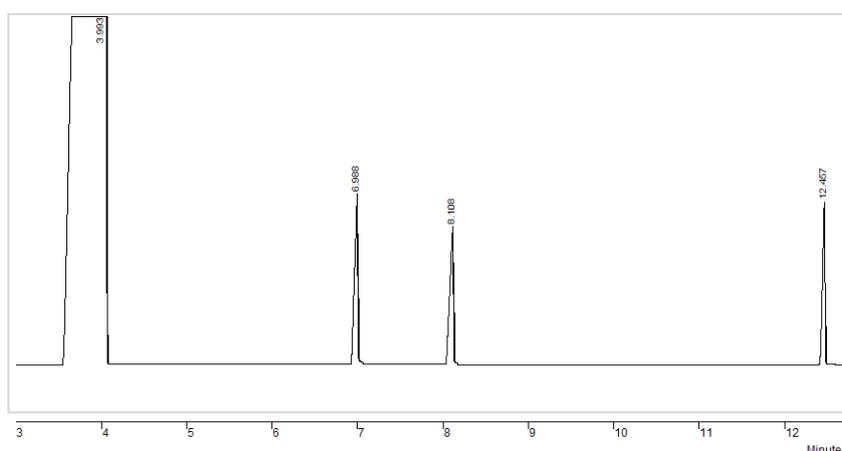
1.3.- Determinación de resultados

La reacción se monitoriza mediante cromatografía de gases utilizando las siguientes condiciones de inyección: Temperatura del inyector: 230°C, Temperatura del detector: 250°C y programa de temperaturas: 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C – 40°C/min – 250°C (10 min). Los tiempos de retención de los reactivos y productos están recogidos en la siguiente tabla (tabla 3.6):

Tabla 3.6. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción de condensación de Knoevenagel en la obtención de bencilidenmalonato de dietilo (**1**).

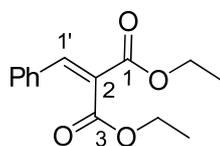
Compuesto	t (min)
Tolueno	3,9
Benzaldehído	6,9
Malonato de dietilo	8,1
Bencilidenmalonato de dietilo	12,4

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas, 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C (0 min) – 40°C/min – 250°C (10 min).



Cromatograma 3.5. Cromatograma de la condensación Knoevenagel con benzaldehído y malonato de dietilo.

Transcurrido el tiempo de reacción (24 horas en fase homogénea y 72 horas en fase heterogénea) el rendimiento se determina ^1H -RMN añadiendo mesitileno (10 μL , 0,07 mmol) como patrón externo al crudo de la reacción.



^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,74 (s, $1\text{H}_{1'}$), 7,47-7,44 (m, 2H_{Ar}), 7,40-7,36 (m, 3H_{Ar}), 4,34 (c, $J=7,1$ Hz, 2H_{OEt}), 4,31 (c, $J=7,1$ Hz, 2H_{OEt}), 1,33 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_{OEt}), 1,29 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_{OEt}).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 166,7, 164,1 (2C_{1+3}), 142,1 ($\text{C}_{1'}$), 132,9, 130,5, 129,4, 128,8 (6C_{Ar}), 126,3 (C_2), 61,7, 61,6 (2C_{OEt}), 14,1, 13,9 (2C_{OEt}).

m/z (ESI): 249,1124 [MH] (m/z calculada ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_4$): 249,1127).

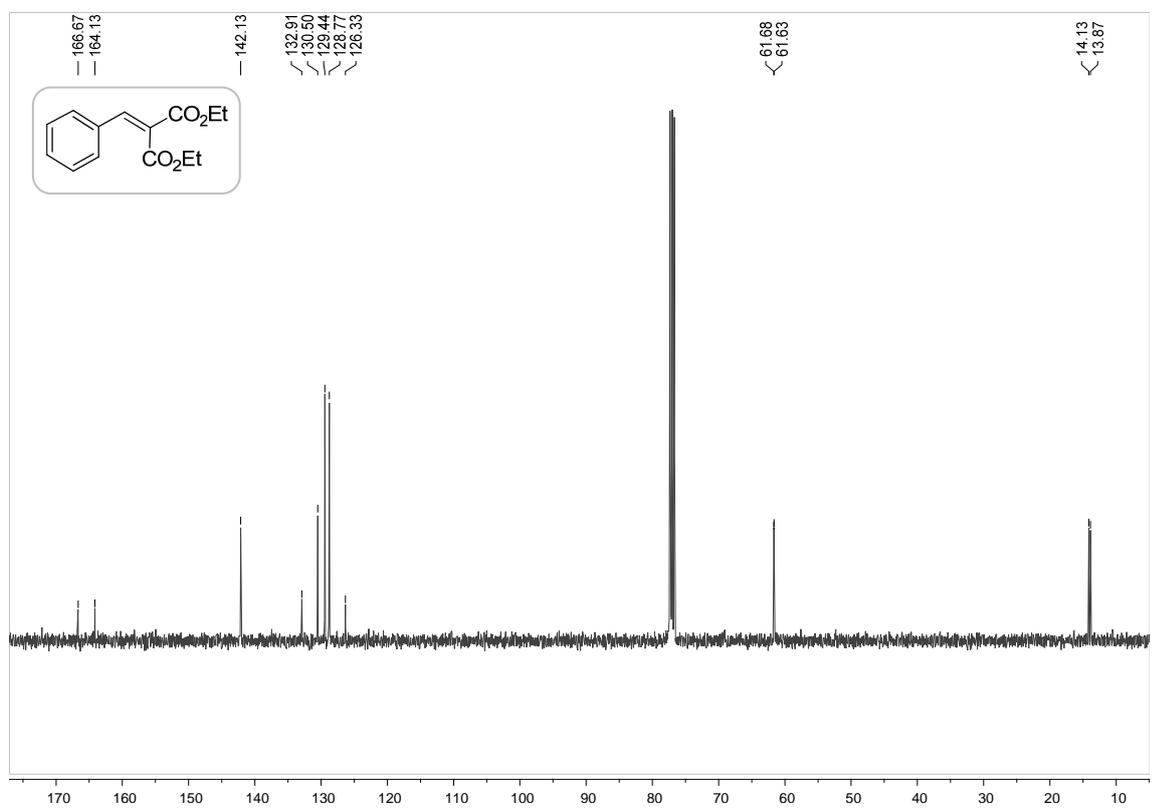
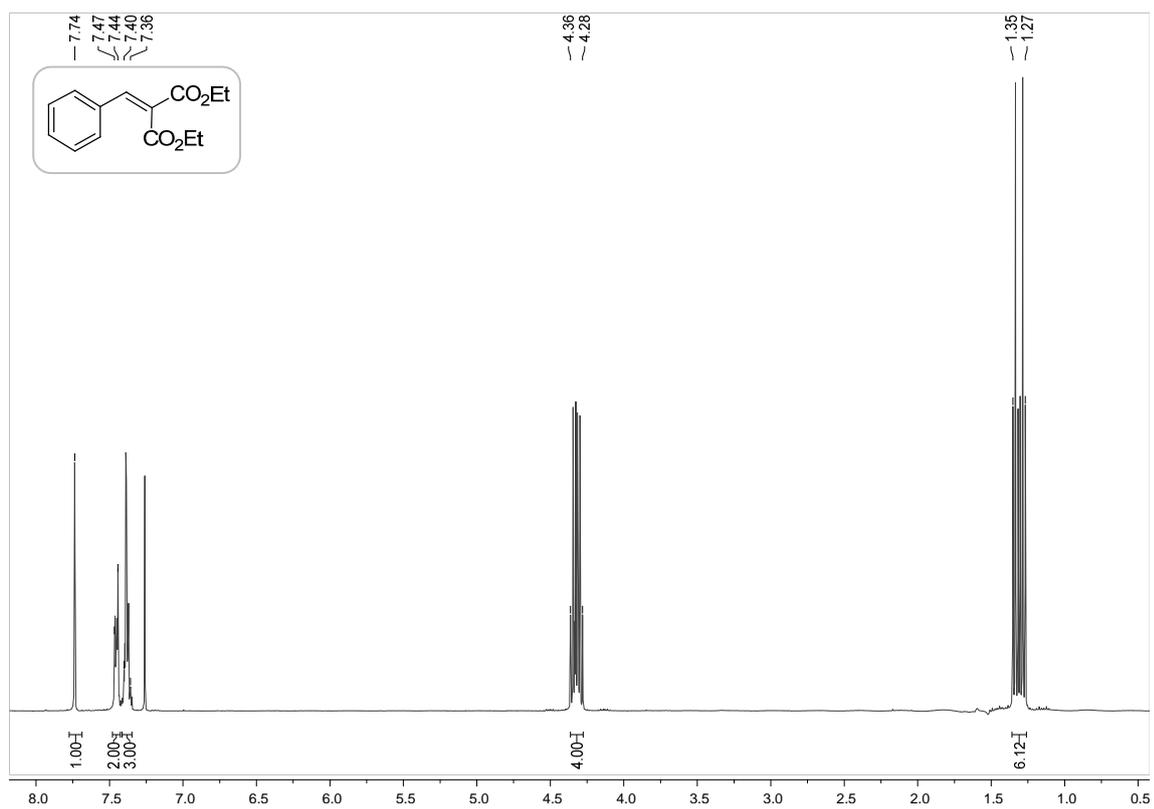


Figura 3.1. Espectros correspondientes al bencilidenmalonato de dietilo (**1**).

2.- Reacción de Mukaiyama-Michael viníloga

2.1.- Preparación del catalizador heterogéneo

- *Catalizador aquiral (Lap-Cu)*: a una disolución de 0,6 mmol de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (217 mg) en 6 mL de metanol anhidro, se añade 1 g de laponita secada previamente a 120°C durante 12 horas. La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y, transcurrido este tiempo, el sólido se filtra y se lava con 10 mL de metanol y 20 mL de diclorometano anhidros. El sólido obtenido se seca a vacío a temperatura ambiente durante 24 horas y se guarda a vacío hasta su uso.

- *Catalizador quiral (Lap-Cu-ligando)*: en primer lugar, se prepara el complejo ligando-cobre disolviendo 0,32 mmol de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (115,7 mg) y 0,33 mmol del correspondiente ligando del tipo bis(oxazolina)¹⁹⁰ quiral (figura 3.2) en la menor cantidad posible de diclorometano anhidro. La mezcla se agita durante 15-30 minutos bajo atmósfera inerte, y pasado este tiempo se elimina el $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ no disuelto por microfiltración, el disolvente se elimina a vacío y el complejo se redissuelve en 6 mL de metanol anhidro.

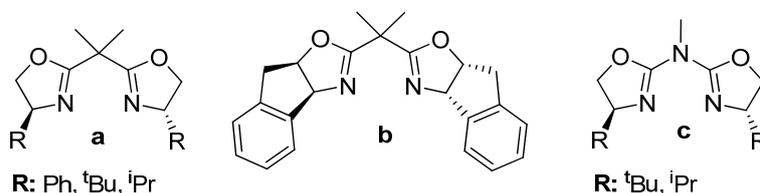


Figura 3.2. Ligandos utilizados en la reacción de Mukaiyama-Michael: a) ligando bis(oxazolona), Box(R); b) bis(oxazolona) de indano, Box(Ind); c) ligando aza-bis(oxazolona), AzaBox(R).

A la disolución resultante se le añade 1 g de laponita, secada previamente a 120°C durante 12 horas. La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente y, transcurrido este tiempo, se filtra el sólido y se lava con 10 mL de metanol y 20 mL de diclorometano anhidros. El sólido obtenido se seca a vacío a temperatura ambiente durante 24 horas y se guarda a vacío hasta su uso.

¹⁹⁰ Sintetizados según se describe en la bibliografía: A) Aza-bis(oxazolinas): a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2045–2048; b) H. Werner, R. Vicha, A. Gissibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10166–10168. B) Bis(oxazolinas): A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett*, **2005**, 15, 2321–2324. repetida

Mediante espectrometría de emisión atómica en plasma ICP y utilizando una longitud de onda de 224,7 nm se determinó que el catalizador aquiral de cobre en laponita aquiral preparado por intercambio iónico contiene una cantidad de 0,48 mmol de Cu/g. La cantidad de cobre presente en los catalizadores quirales también fue determinada de la misma manera y se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3.7. Cantidad de cobre presente en los catalizadores quirales preparados mediante intercambio iónico de Cu-ligando en laponita con metanol determinado mediante espectrometría de emisión atómica de plasma ICP.

Entrada	Bis(oxazolina)	Cu (mmol/g)
1	Box(Ph)	0,28
2	Box(^t Bu)	0,12
3	Box(ⁱ Pr)	0,21
4	Box(Ind)	0,18
5	AzaBox(^t Bu)	0,12
6	AzaBox(ⁱ Pr)	0,16

2.2.- Reacción Mukaiyama-Michael viníloga con bencilidenmalonato de dietilo (**1**)



2.2.1.- Condiciones de la reacción

- Reacción en fase homogénea

Se disuelven 0,1 mmol de Cu(OTf)₂ (36 mg) y 0,12 mmol del ligando bis(oxazolina) correspondiente en la mínima cantidad posible de CH₂Cl₂ anhidro y se deja agitar durante 15 minutos bajo atmósfera de argón. Pasado este tiempo se eliminan las sales insolubles de cobre a través de un microfiltro. La disolución resultante se pasa a un matraz Schlenk y se concentra a vacío.

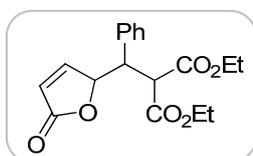
Una vez evaporado el CH₂Cl₂, se añaden 5 mL de tolueno anhidro, 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μL) y 1,5 mmol de 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol

(HFIP, 159,5 μL). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón y se adiciona lentamente una disolución de 2-(trimetilsililoxi)furano (2 mmol, 347 μL) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa. En el caso de la reacción homogénea sin ligando quiral, el procedimiento es similar, pero solo añadiendo 0,1 mmol de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (36 mg) como catalizador. Al término de la reacción, el catalizador se elimina a través de una pequeña columna de sílice y el producto **1M** se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando como eluyente hexano/isopropanol en una proporción 7:3.

- Reacción en fase heterogénea

En un matraz Schlenk se coloca el catalizador de cobre (cantidad que contenga 0,15 mmol de Cu), se añaden 5 mL de tolueno anhidro, 1 mmol de bencilidenmalonato de dietilo (226,5 μL), 1,5 mmol (159,5 μL) de HFIP y se agita bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. Se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililoxi)furano (2 mmol, 347 μL) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa. Tras terminar la adición, la reacción se agita durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el catalizador se filtra a vacío y se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro. El catalizador se seca a vacío para su posterior utilización en siguientes ciclos de reacción. El producto **1M** se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo con una proporción 7:3.

2.2.2.- Determinación de resultados



**2-[(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)
(fenil)metil] malonato de dietilo (1M)**

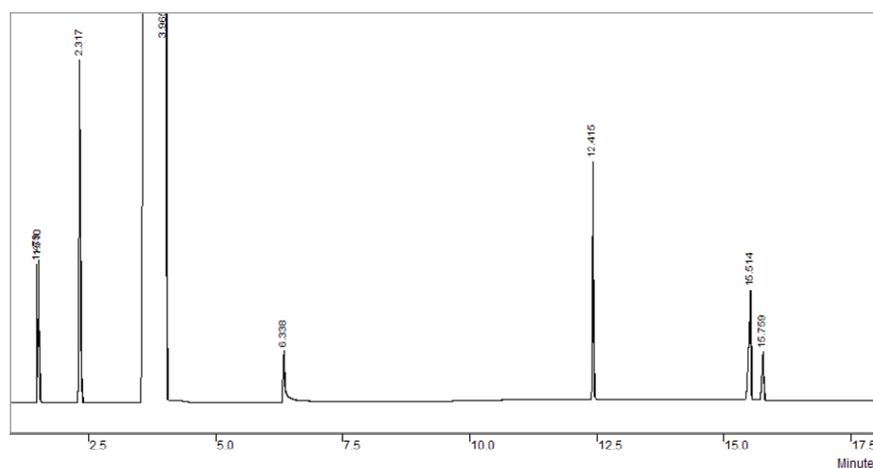
La determinación del rendimiento y de la selectividad *anti/sin* se lleva a cabo mediante cromatografía de gases utilizando las condiciones descritas para la reacción de condensación de Knoevenagel (apartado 1.3).

Los tiempos de retención obtenidos se recogen en la siguiente tabla (tabla 3.8).

Tabla 3.8. Tiempos de retención de reactivos y productos de la reacción de Mukaiyama-Michael con bencilidenmalonato de dietilo (**1**).

Compuesto	t (min)
HFIP	1,3
2-(Trimetilsililo)furano	2,3
Tolueno	3,9
Bencilidenmalonato de dietilo	12,4
<i>sin</i> - 1M	15,5
<i>anti</i> - 1M	15,8

Condiciones cromatográficas: programa de temperaturas, 45°C (4 min) – 25°C/min – 200°C (0 min) – 40°C/min – 250°C (10 min).

**Cromatograma 3.6.** Cromatograma típico de la reacción Mukaiyama-Michael para la obtención de **1M**.

Transcurrido el tiempo de reacción, el rendimiento se determina mediante ¹H-RMN añadiendo mesitileno (10 µL, 0,07 mmol) como patrón externo al crudo de la reacción. La determinación de la selectividad *anti/sin* se calcula a partir de las áreas correspondientes de cada uno de los productos en el cromatógrafo de gases.

Los excesos enantioméricos se determinan mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) utilizando una columna quiral con las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALPAK IB*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 90:10

Flujo: 1 mL/min

Longitud de onda (λ): 210 nm

Los tiempos de retención son los siguientes:

sin-**1M**: 10,5 min y 12,0 min.

anti-**1M**: 14,7 min y 15,4 min.

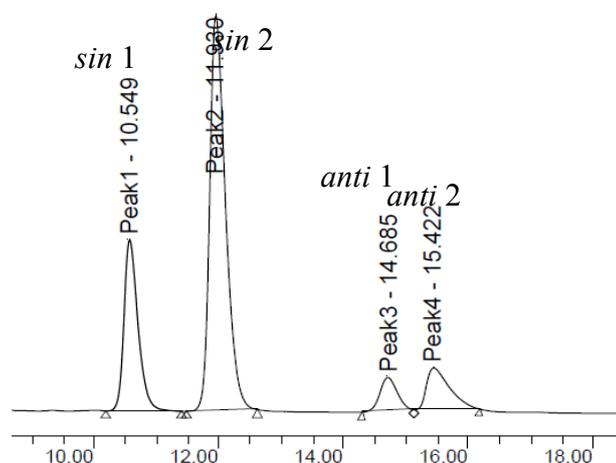


Figura 3.3. Cromatograma de HPLC típico para la separación de los enantiómeros de los productos **1M**.

La determinación de los excesos enantioméricos se realiza mediante el siguiente cálculo a partir de las áreas de los enantiómeros:

$$\% ee_{sin} = \frac{\text{Área}_{sin1} - \text{Área}_{sin2}}{\text{Área total}_{sin}} \times 100 \qquad \% ee_{anti} = \frac{\text{Área}_{anti1} - \text{Área}_{anti2}}{\text{Área total}_{anti}} \times 100$$

La asignación de la confirmación relativa del diastereómero mayoritario se llevó a cabo mediante difracción de rayos X. Se cristalizó la mezcla de diastereómeros empleando un sistema bifásico 2-propanol/hexano, del cual se obtuvieron los cristales puros del diastereómero mayoritario.

La selección de la muestra cristalina analizada fue realizada bajo una lupa estereoscópica provista de luz polarizada. Una vez seleccionada, fue fijada sobre un extremo de una varilla de vidrio usando un perfluoropoliéter como sustancia adhesiva. La varilla fue montada en una cabeza goniométrica que permitió el centrado del cristal sobre el difractómetro.

Tras la selección de la muestra y su montaje y centrado en el goniómetro del difractómetro, se realizó la comprobación preliminar de la calidad del monocristal elegido. La rutina aplicada para la búsqueda preliminar de reflexiones utiliza tres conjuntos de veinte imágenes en tres disposiciones angulares ($2\theta = -28,00^\circ$, $\psi = 0^\circ$; $2\theta = -28,00^\circ$, $\psi = 90^\circ$;

$2\theta=28,00^\circ$, $\psi=0^\circ$) que permiten observar tres zonas específicas distintas de la red recíproca. La obtención de las imágenes se verifica con barridos en el ángulo ω , en todos los conjuntos de datos comenzando en $-28,0^\circ$ y con amplitudes de barrido de $0,3^\circ$ para cada imagen.

Los datos fueron medidos a 100 K en un difractómetro Bruker modelo SMART APEX CCD equipado con un foco normal, 2,4 kW fuente tubo sellado (radiación de molibdeno, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) que opera a 50 kV y 30 mA. Cada tiempo de exposición fue de 10 s, que cubre $0,3^\circ$ en ω . Los datos fueron recolectados en la esfera completa de una combinación de tres conjuntos, y la absorción se corrige mediante el uso de un método multi-scan el cual se aplica con el programa SADABS.³¹¹ La estructura se resolvió por el método directo y el refinado mediante la matriz de mínimos cuadrados en F^2 usando el programa Bruker SHELXTL,³¹² incluidos los parámetros de desplazamiento isotrópico y anisotrópico para todos los átomos no-hidrogenados. Se ponderaron los factores R (R_w) y la bondad de ajuste (S) basados en la F^2 , y los factores convencionales de R , en F . Todos los átomos de hidrógeno se incluyeron en las posiciones observadas y refinados libremente.

Datos de *sin-1M*. $C_{18}H_{20}O_6$, $M=332,34$; bloque irregular incoloro, $0,26 \times 0,24 \times 0,24 \text{ mm}^3$; monoclinico, $P2 (1) / n$, $a=11,2495 (8) \text{ \AA}$, $b=8,9424 (6) \text{ \AA}$, $c=16,7491 (12)$; $\beta=102,0430 (10) (^\circ)$, $Z=4$, $V=1647,8 (2) \text{ \AA}^3$, $D_c=1,340 \text{ g/cm}^3$; $\mu=0,101 \text{ mm}^{-1}$, los factores de transmisión mínimo y máximo, 0,822 y 1,000, $2\theta_{\max}=57,48$; 14315 reflexiones recogidas, único 3987 [$R(\text{int}) = 0,0260$], número de datos / restricciones / parámetros 3987/0/297; finales GoF 1,047, $R1 = 0,0366$ [3231 reflexiones que $> 2\sigma (I)$], $wR2 = 0,0999$ para todos los datos; pico más grande y el agujero de $0,323$ y $-0,258 \text{ e\AA}^{-3}$.

Mediante esta medida pudo determinarse la configuración del producto mayoritario que resultó ser el diastereómero *sin*, así como los valores referentes a las distancias de cada elemento. La estructura del compuesto *sin-1M* se representa en la siguiente figura (figura 3.4).

³¹¹ R. H. Blessing, *Acta Crystallogr.* **1995**, *A51*, 33–38. SADABS: Area-detector absorption correction; Bruker-AXS: Madison, WI, 1996.

³¹² SHELXTL Package v. 6.10; Bruker-AXS: Madison, WI, 2000. Sheldrick, G. M. SHELXS-86 and SHELXL-97; University of Göttingen: Göttingen, Germany, 1997.

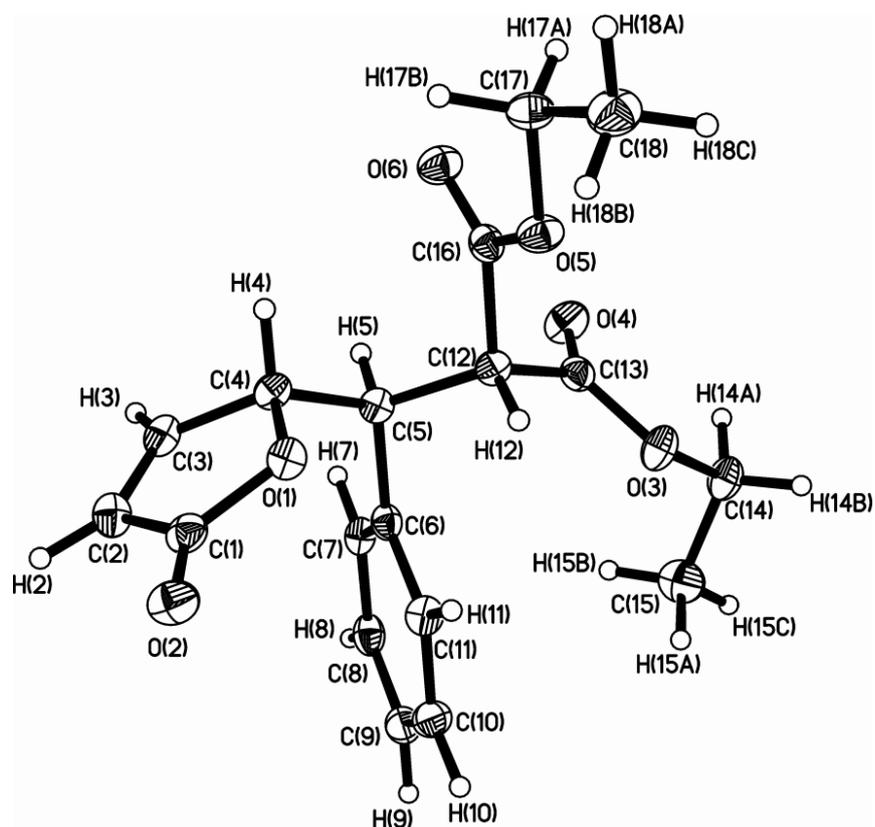
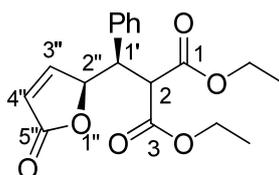


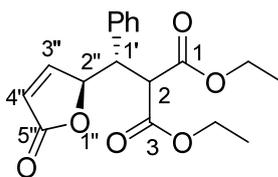
Figura 3.4. Diagrama ORTEP el elipsoide termal del compuesto *sin-1M* (50% de probabilidad). Distancia de enlace (Å) y ángulos (°): O(1)-C(1) 1,3714(13), O(1)-C(4) 1,4519(12), C(1)-C(2) 1,4695(16), C(1)-O(2) 1,2065(13), C(2)-C(3) 1,3237(16), C(3)-C(4) 1,4944(15), C(4)-C(5) 1,5359(14), C(5)-C(12) 1,5527(15), C(3)-C(4)-C(5) 113,94(9), C(4)-C(5)-C(6) 113,28(9).



(*S,*R**)-2-[(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)(fenil)metil] malonato de dietilo (*sin-1M*):**
Cristales blancos. P.f.: 71-72°C.

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,30-7,09 (m, 6H, 5H_{Ar}+H_{3''}), 5,78 (dd, *J*_I=5,7 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H_{4''}), 5,54-5,53 (m, 1H_{2''}), 4,27 (c, *J*=7,1 Hz, 2H_{OEt}), 4,22 (d, *J*=11,8 Hz, 1H₂), 3,89-3,83 (m, 3H, 2H_{OEt}+H_{1'}), 1,30 (t, *J*=7,1 Hz, 3H_{OEt}), 0,87 (t, *J*=7,1 Hz, 3H_{OEt}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 172,5 (C_{5''}), 168,0, 167,1 (2C₁₊₃), 154,8 (C_{3''}), 133,6, 128,9, 128,4, 128,1 (6C_{Ar}), 122,1 (C_{4''}), 82,2 (C_{2''}), 62,1, 61,5 (2C_{OEt}), 53,6 (C₂), 47,3 (C_{1'}), 14,0, 13,5 (2C_{OEt}).



(*R*,R)-2-[(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)(fenil)metil] malonato de dietilo (*anti*-1M):**
(determinado a partir del espectro de la mezcla *anti/sin*)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,30-7,09 (m, 6H, 5H_{Ar}+H_{3''}), 6,05 (dd, $J_1=5,8$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H_{4''}), 5,39 (dt, $J_1=8,0$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, 1H_{2''}), 4,23-4,18 (m, 3H, 2H_{OEt}+H₂), 3,94-3,82 (m, 2H_{OEt}), 3,70 (dd, $J_1=9,6$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H_{1'}), 1,28 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_{OEt}), 0,98 (t, $J=7,1$ Hz, 3H_{OEt}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 171,9 (C₅), 167,8, 166,9 (2C₁₊₃), 154,7 (C_{3''}), 136,0, 128,9, 128,8, 128,3 (6C_{Ar}), 121,9 (C_{4''}), 84,2 (C_{2''}), 62,0, 61,5 (2C_{OEt}), 54,4 (C₂), 48,8 (C_{1'}), 13,8, 13,6 (2C_{OEt}).

m/z (ESI): 333,1335 [MH] (*m/z* calculada (C₁₈H₂₁O₆): 333,1333) (del *sin*-1M puro)

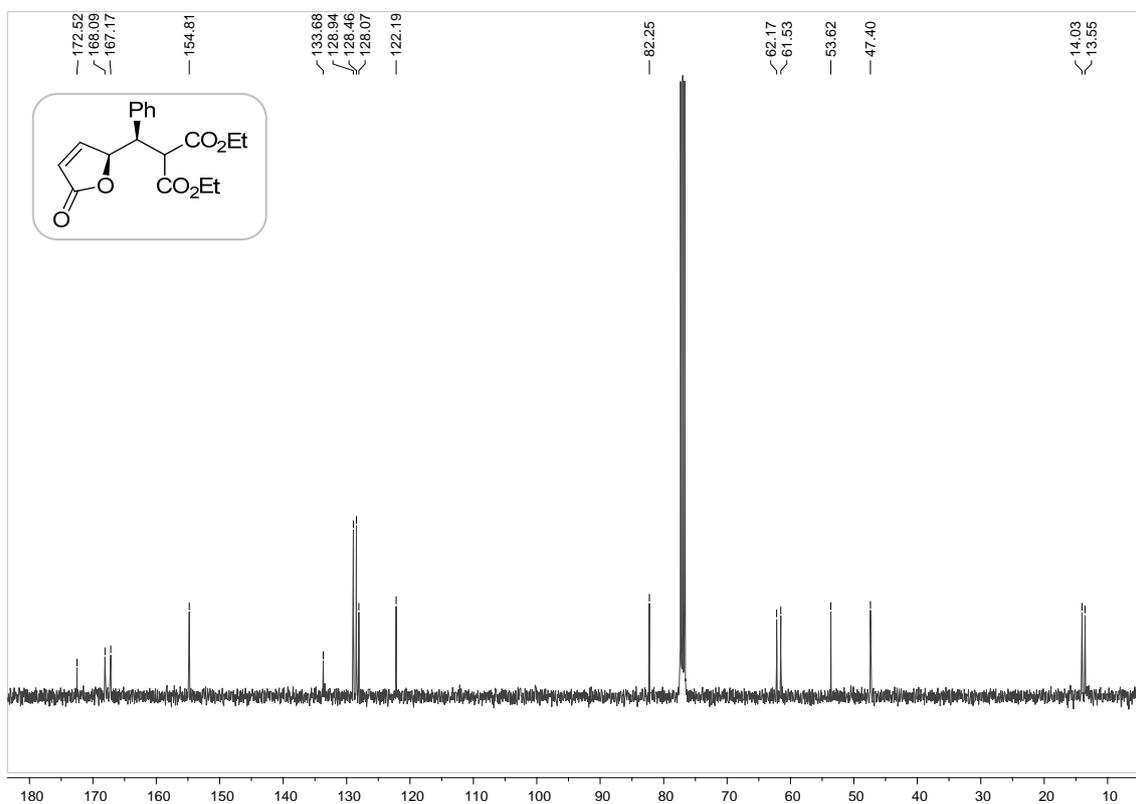
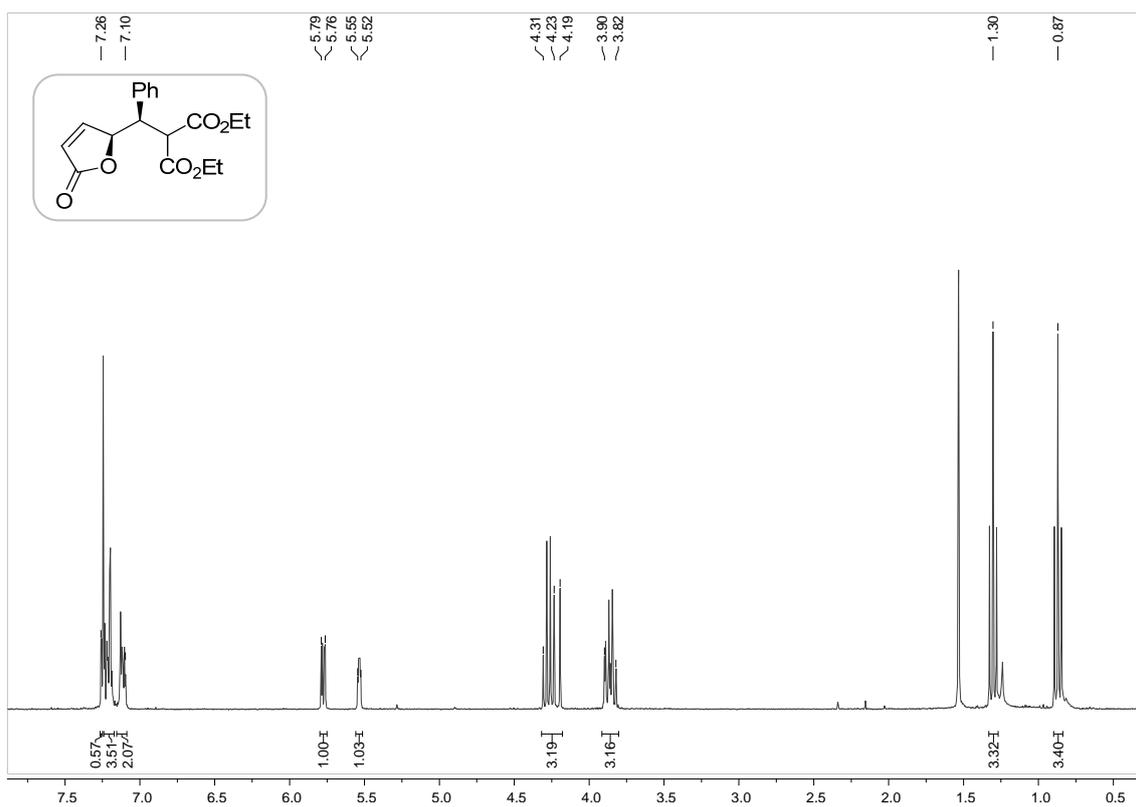


Figura 3.5. Espectros correspondientes al producto *sin-1M*.

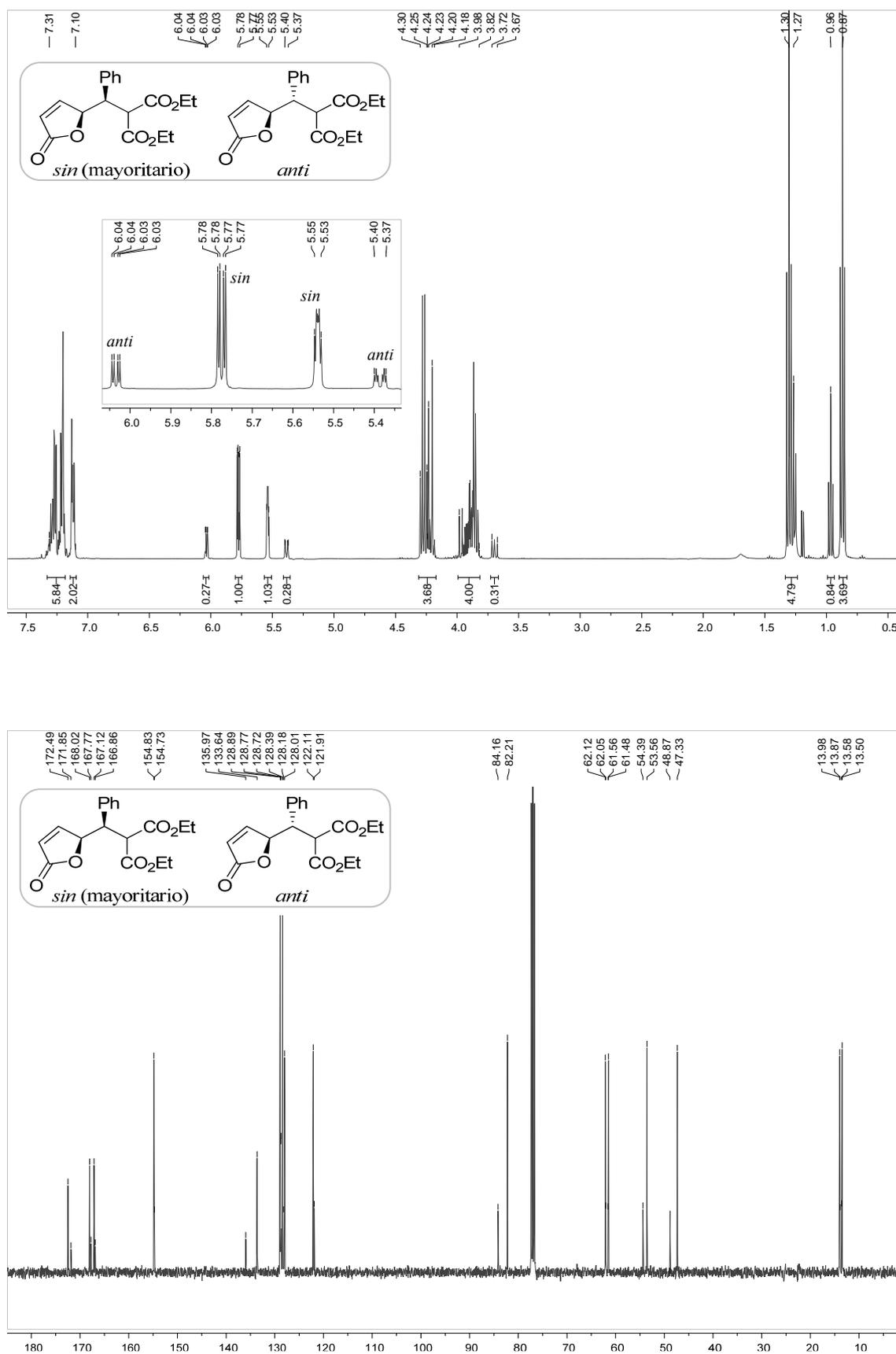
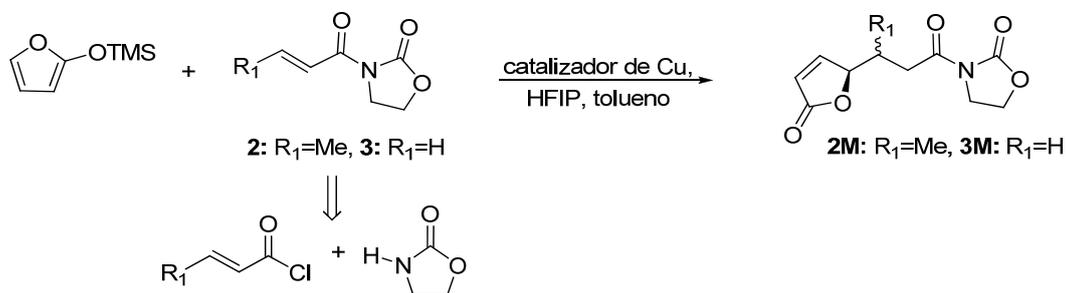


Figura 3.6. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 1M.

2.3.- Reacción de Mukaiyama-Michael vinílica con derivados de 1,3-oxazolidin-2-ona



2.3.1.- Preparación de los reactivos de partida³¹³

Los reactivos de partida, **(2)** y **(3)**, se sintetizan a partir de 1,3-oxazolidin-2-ona y cloruro de (*E*)-but-2-enoilo o acrilóilo, respectivamente. El procedimiento es el siguiente.

A una disolución de 34,4 mmol de 1,3-oxazolidin-2-ona (3 g) en 115 mL de THF anhidro a -78°C y bajo atmósfera de argón, se añade lentamente una disolución de 35 mmol de BuLi (1,6M en éter dietílico, 21,6 mL). Después de 15 minutos, se añaden 38 mmol de cloruro de (*E*)-but-2-enoilo o de acrilóilo y la mezcla se agita durante 30 minutos a -78°C y otros 15 minutos a 0°C . La reacción se detiene mediante la adición de una disolución saturada de NH_4Cl (30 mL) y la mezcla resultante se concentra a vacío. El residuo se diluye en éter etílico y se lava tres veces con 15 mL de disoluciones saturadas de NaHCO_3 y NaCl . La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y el filtrado se concentra a vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía de columna con gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo en una proporción 3:2 como eluyente.

(*E*)-3-(But-2-enoil)oxazolidin-2-ona (2): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ ppm, CDCl_3): 7,18 (m, 2H), 4,39 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 4,04 (t, $J=7,9$ Hz, 2H), 1,94 (d, $J=6,5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 195,5, 165,2, 146,8, 121,4, 62,0, 42,6, 18,5. Sólido blanco. Rdto.: 80%.

3-Acrlóiloxazolidin-2-ona (3): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, δ ppm, CDCl_3): 7,47 (dd, $J_1=17$ Hz, $J_2=10,5$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J_1=17$ Hz, $J_2=1,8$ Hz, 1H), 5,85 (dd, $J_1=10,5$ Hz, $J_2=1,8$ Hz,

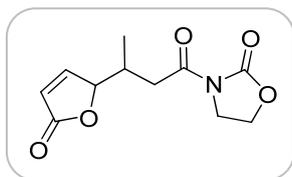
³¹³ D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238–1256.

1H), 4,42 (t, $J=8,1$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J=8,1$ Hz, 2H); ^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 165,1, 153,4, 131,8, 127,0, 62,2, 42,6. Cristales blancos. Rdto.: 45%.

2.3.2.- Condiciones de la reacción

Una vez sintetizados los compuestos **2** y **3**, la reacción de Mukaiyama-Michael viníloga se lleva a cabo según el método descrito para la obtención de **1M** (apartado 2.2.1). Los productos **2M** y **3M** se purifican mediante cromatografía de columna de gel de sílice utilizando como eluyente hexano/acetato de etilo en una proporción 8:2.

2.3.3.- Determinación de resultados



3-[3-(5-Oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)butanoyl]oxazolidin-2-one (2M)

En el caso de la reacción de Mukaiyama-Michael con **2**, el rendimiento de la reacción, así como la relación *sin/anti*, se determinan por ^1H -RMN utilizando mesitileno (10 μL , 0,07 mmol) como patrón externo, mientras que el exceso enantiomérico se determina mediante HPLC utilizando una columna quiral con las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALPAK AD-H*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 66:34

Flujo: 0,5 mL/min

Longitud de onda (λ): 245 nm

Tiempos de retención: *anti-2M*: 32,9 min (*R,R*) y 38,7 min (*S,S*).

sin-2M: 28,1 min (*R,S*) y 43,5 min (*S,R*).¹⁶²

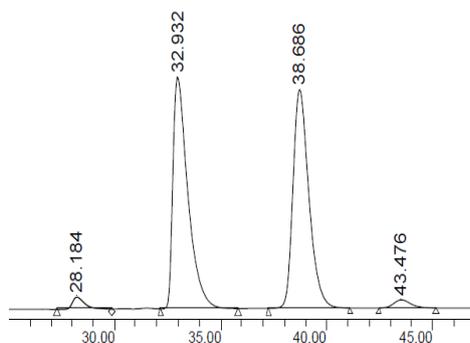
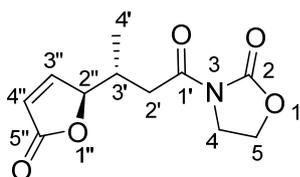


Figura 3.7. Cromatograma de HPLC típico en la separación de los enantiómeros de los productos **2M**.

¹⁶² Las configuraciones absolutas fueron asignadas por comparación con los datos descritos en H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17015–17028. repetida

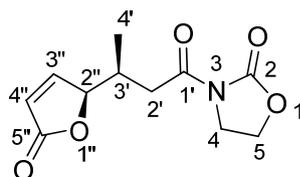


(*R*,R)-3-[3-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)butanoil]oxazolidin-2-ona (*anti*-2M):**

Cristales blancos, P.f.: 88-90°C (bibl.: 88-89°C).¹⁶²

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,53 (dd, $J_1=5,6$ Hz, $J_2=1,3$ Hz, 1H_{3''}), 6,16 (dd, $J_1=5,6$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, 1H_{4''}), 5,02 (ddd, $J_1=6,2$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, $J_3=1,3$ Hz, 1H_{2''}), 4,44 (t, $J=8,1$ Hz, 2H₅), 4,03 (t, $J=8,1$ Hz, 2H₄), 3,16 (dd, $J_1=16,8$ Hz, $J_2=5,9$ Hz, 1H_{2'}), 2,86 (dd, $J_1=16,8$ Hz, $J_2=7,6$ Hz, 1H_{2'}), 2,59-2,44 (m, 1H₃), 1,10 (d, $J=6,6$ Hz, 3H_{4'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 172,5 (C_{5''}), 171,5 (C_{1'}), 154,6 (C_{3''}), 153,5 (C₄), 122,4 (C_{4''}), 86,1 (C_{2''}), 62,1 (C₅), 42,5 (C₄), 37,5 (C_{2'}), 33,3 (C_{3'}), 16,0 (C_{4'}).



(*S*,R)-3-[3-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)butanoil]oxazolidin-2-ona (*sin*-2M):**

(determinado a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,45 (dd, $J_1=5,8$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, 1H_{3''}), 6,17 (dd, $J_1=5,8$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H_{4''}), 5,20-5,18 (m, 1H_{2''}), 4,44 (t, $J=8,1$ Hz, 2H₅), 4,03 (t, $J=8,1$ Hz, 2H₄), 2,90 (dd, $J_1=17,5$ Hz, $J_2=6,4$ Hz, 1H_{2'}), 2,68-2,58 (m, 1H₃), 0,94 (d, $J=7$ Hz, 3H_{4'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 172,9 (C_{5''}), 171,6 (C_{1'}), 154,7 (C_{3''}), 153,4 (C₂), 122,6 (C_{4''}), 85,3 (C_{2''}), 62,1 (C₅), 42,5 (C₄), 38,0 (C_{2'}), 32,0 (C_{3'}), 13,9 (C_{4'}).

m/z (ESI): 240,0869 [MH] (*m/z* calculada (C₁₁H₁₄NO₅): 240,0872) (del compuesto *anti*-2M puro)

¹⁶² K. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17015–17028.repetida

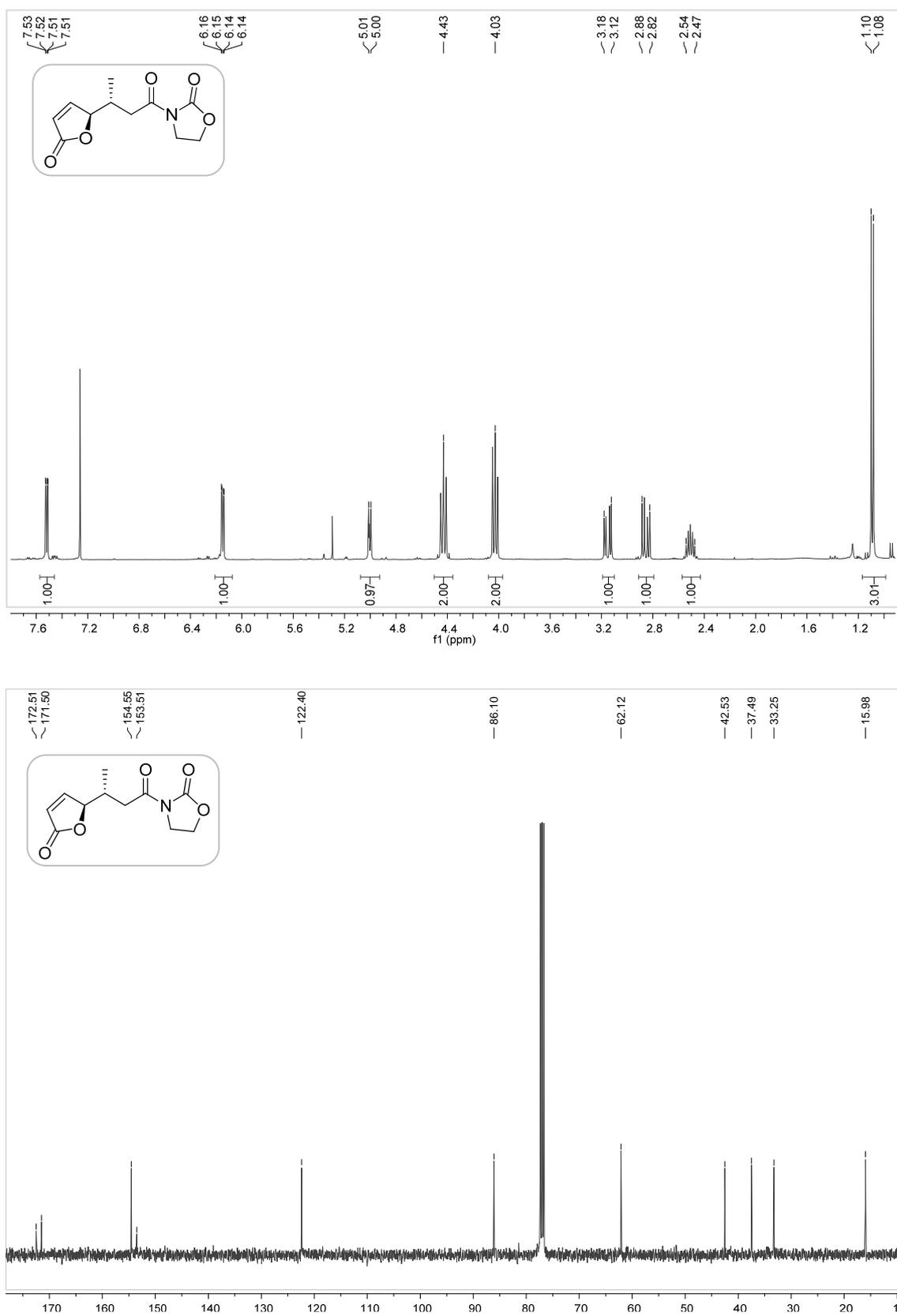


Figura 3.8. Espectros correspondientes al compuesto *anti*-2M.

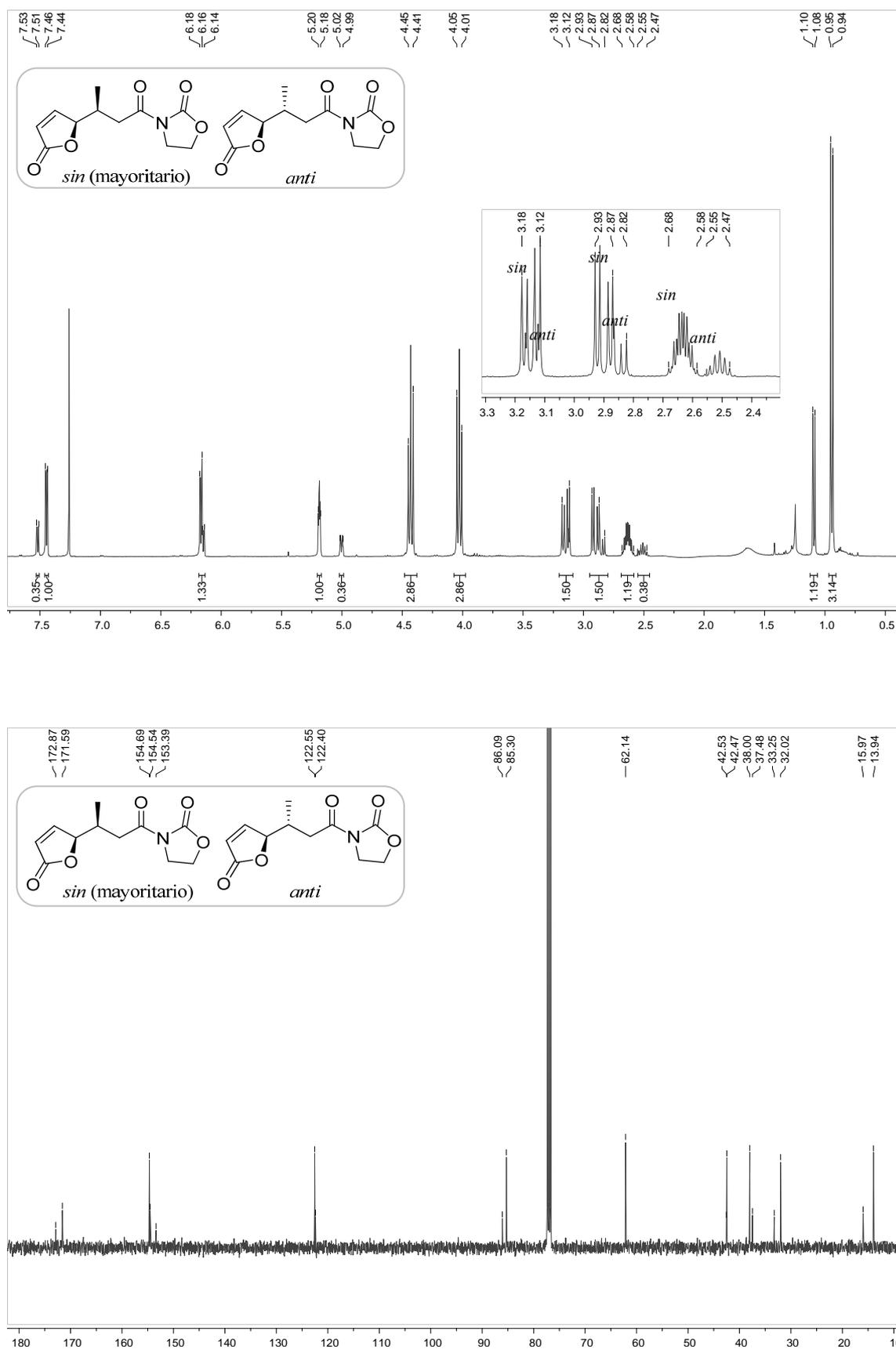
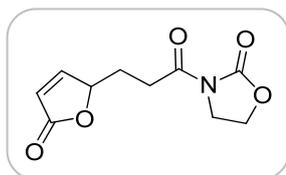


Figura 3.9. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 2M.



3-[3-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)propanoil]oxazolidin-2-ona (3M)

En la reacción de Mukaiyama-Michael con **3**, el rendimiento se determina por ^1H -RMN utilizando mesitileno como patrón externo (10 μL , 0,07 mmol), mientras que el exceso enantiomérico fue determinado mediante HPLC con una columna quiral utilizando las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALPAK AD-H*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 50:50

Flujo: 0,5 mL/min Longitud de onda (λ): 207 nm

Los tiempos de retención son los siguientes: 21,3 min y 28,8 min

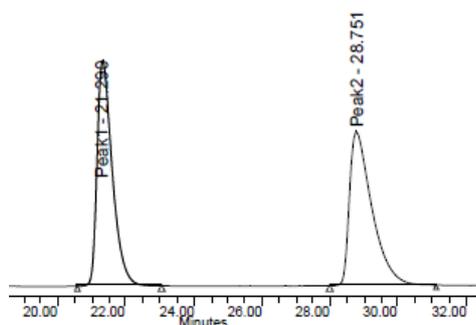
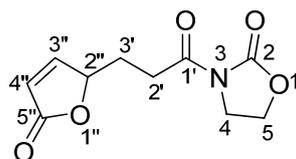


Figura 3.10. Cromatograma de HPLC típico para la separación de enantiómeros de **3M**.



3-[3-(5-Oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)propanoil]oxazolidin-2-ona (3M): Aceite incoloro.

^1H -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,49 (dd, $J_1=5,9$ Hz, $J_2=1,3$ Hz, $1\text{H}_{3''}$), 6,13 (d, $J_1=5,9$ Hz, $J_2=2,0$ Hz, $1\text{H}_{4''}$), 5,20-5,14 (m, $1\text{H}_{2''}$), 4,44 (t, $J=8,1$ Hz, 2H_5), 4,03 (t, $J=8,1$ Hz, 2H_4), 3,19-3,05 (m, $2\text{H}_{2'}$), 2,33-2,20 (m, $1\text{H}_{3'}$), 2,05-1,88 (m, $1\text{H}_{3'}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 172,4 ($\text{C}_{1'}$), 171,7 ($\text{C}_{5''}$), 155,6 ($\text{C}_{3''}$), 153,2 (C_2), 121,6 ($\text{C}_{4''}$), 81,9 ($\text{C}_{2''}$), 62,2 (C_5), 42,5 (C_4), 30,6 ($\text{C}_{3'}$), 27,6 ($\text{C}_{2'}$).

m/z (ESI+): 226,0712 [MH^+] (m/z calculada ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_5$): 226,0715).

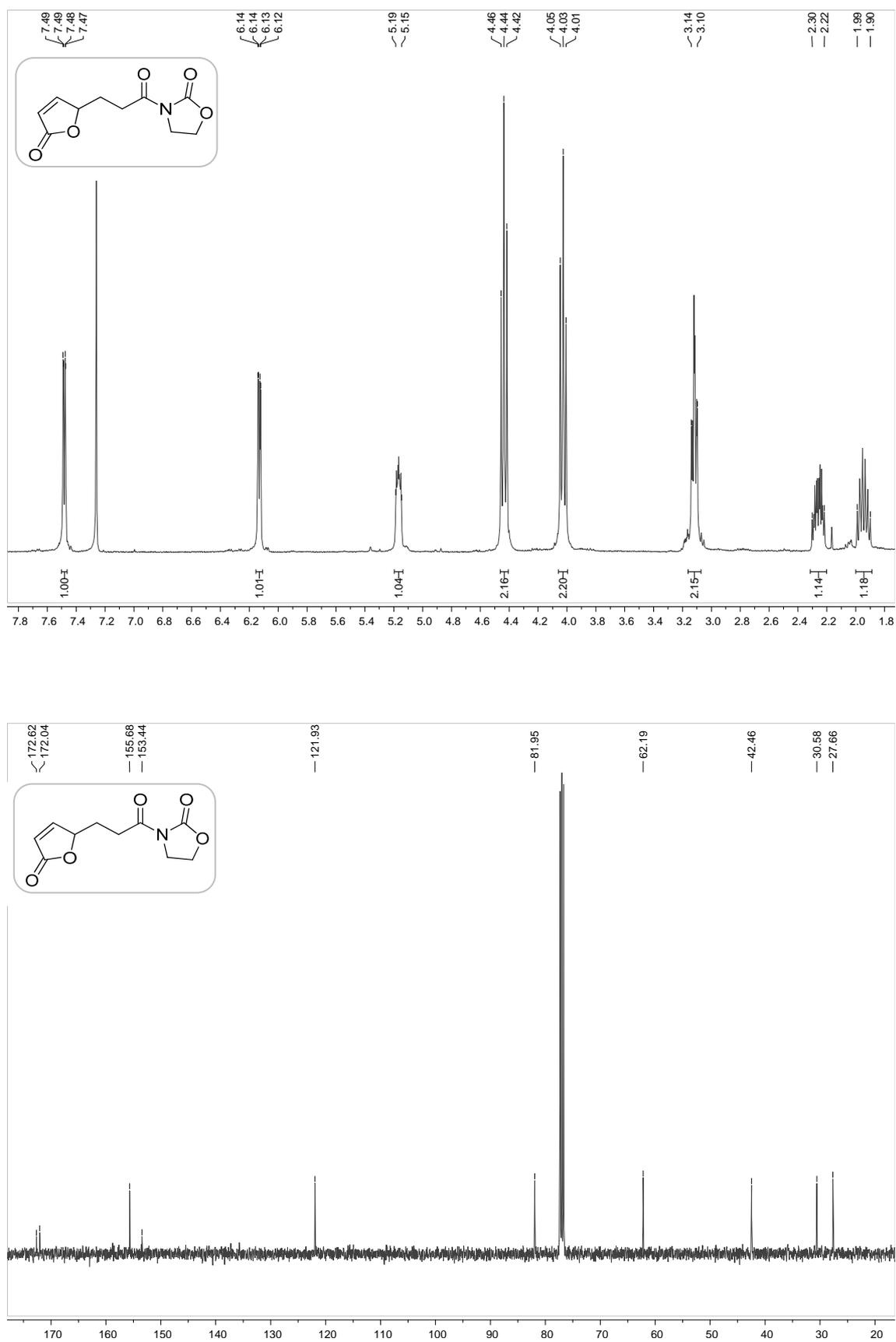
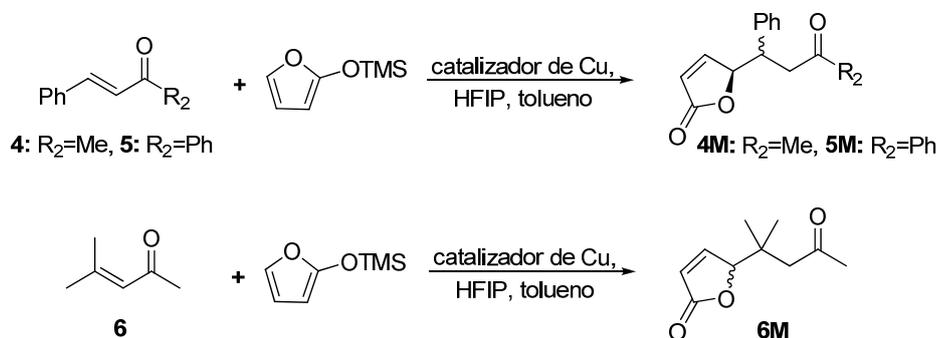


Figura 3.11. Espectros correspondientes al compuesto 3M.

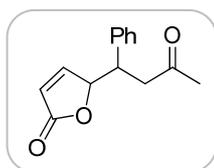
2.4.- Reacción de Mukaiyama-Michael vinílica con cetonas α,β -insaturadas (4), (5) y (6)



2.4.1.- Condiciones de la reacción

Para llevar a cabo las reacciones tanto en fase homogénea como heterogénea se sigue el procedimiento descrito para la obtención de **1M** (apartado 2.2.1). Los productos **4M**, **5M** y **6M** se obtienen a partir de los productos comerciales **4**, **5** y **6** y se purifican del crudo de reacción mediante cromatografía de columna de gel de sílice con hexano/acetato de etilo en una proporción 95:5.

2.4.2.- Determinación de resultados



**5-(1-Fenil-3-oxo-butil)furan-2(5H)-ona
(4M)**

En el caso de la reacción de Mukaiyama-Michael con el reactivo **4**, el rendimiento, así como la relación *sin/anti*, también se determinan por ^1H -RMN utilizando mesitileno como patrón externo (10 μL , 0,07 mmol), mientras que el exceso enantiomérico se determina mediante HPLC utilizando una columna quiral con las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALPAK IB*

Eluyente: Hexano/etanol/cloroformo, 80:3:17

Flujo: 0,4 mL/min

Longitud de onda (λ): 232 nm

Los tiempos de retención son los siguientes:

anti-**4M**: 18,6 min y 19,9 min.

sin-**4M**: 17,8 min y 23,7 min.

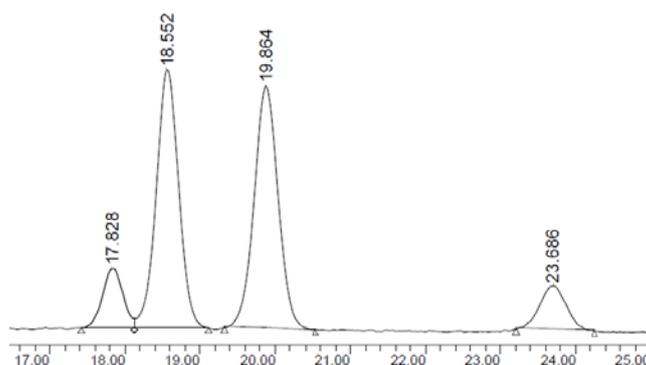
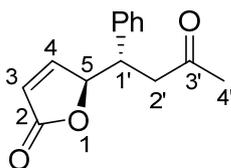


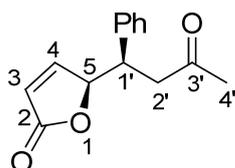
Figura 3.12. Cromatograma de HPLC típico para la separación de los enantiómeros de los productos **4M**.



(*S*^{*},*S*^{*})-5-(1-Fenil-3-oxobutil)furan-2(5*H*)-ona (*anti*-4*M*): (descrito a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹**H-RMN** (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,35-7,09 (m, 6H, H₄+5H_{Ar}), 6,09 (dd, *J*₁=5,7 Hz, *J*₂=1,9 Hz, 1H₃), 5,15 (dt, *J*₁=7,5 Hz, *J*₂=1,8 Hz, 1H₅), 3,45 (m, 1H_{1'}), 3,03 (dd, *J*₁=17,5 Hz, *J*₂=5,3 Hz, 1H_{2'}), 2,90 (dd, *J*₁=17,5 Hz, *J*₂=8,1 Hz, 1H_{2'}), 2,06 (s, 3H_{4'}).

¹³**C-RMN** (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 205,8 (C_{3'}), 172,6 (C₂), 155,4 (C₄), 139,4, 129,0, 128,1, 127,8 (6C_{Ar}), 122,0 (C₃), 85,7(C₅), 45,0 (C_{2'}), 44,3 (C_{1'}), 30,5 (C_{4'}).



(*R*^{*},*S*^{*})-5-(1-Fenil-3-oxobutil)furan-2(5*H*)-ona (*sin*-4*M*): (descrito a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹**H-RMN** (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,35-7,09 (m, 6H, H₃+5H_{Ar}), 5,84 (dd, *J*₁=5,8 Hz, *J*₂=2,1 Hz, H₂), 5,34 (m, 1H₄), 3,74 (m, 1H_{1'}), 3,23 (dd, *J*₁=18,2 Hz, *J*₂=8,3 Hz, 1H_{2'}), 2,90 (dd, *J*₁=18,2 Hz, *J*₂=8,3 Hz, 1H_{2'}), 2,17 (s, 3H_{4'}).

¹³**C-RMN** (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 206,5 (C_{3'}), 172,8 (C₂), 155,1 (C₄), 137,0, 128,7, 128,3, 127,7 (6C_{Ar}), 122,2 (C₃), 84,2 (C₅), 44,8 (C_{2'}), 42,7 (C_{1'}), 30,5 (C_{4'}).

m/z (ESI): 231,1016 [MH] (*m/z* calculada (C₁₄H₁₅O₃): 231,1013) (de la mezcla de diastereoisómeros)

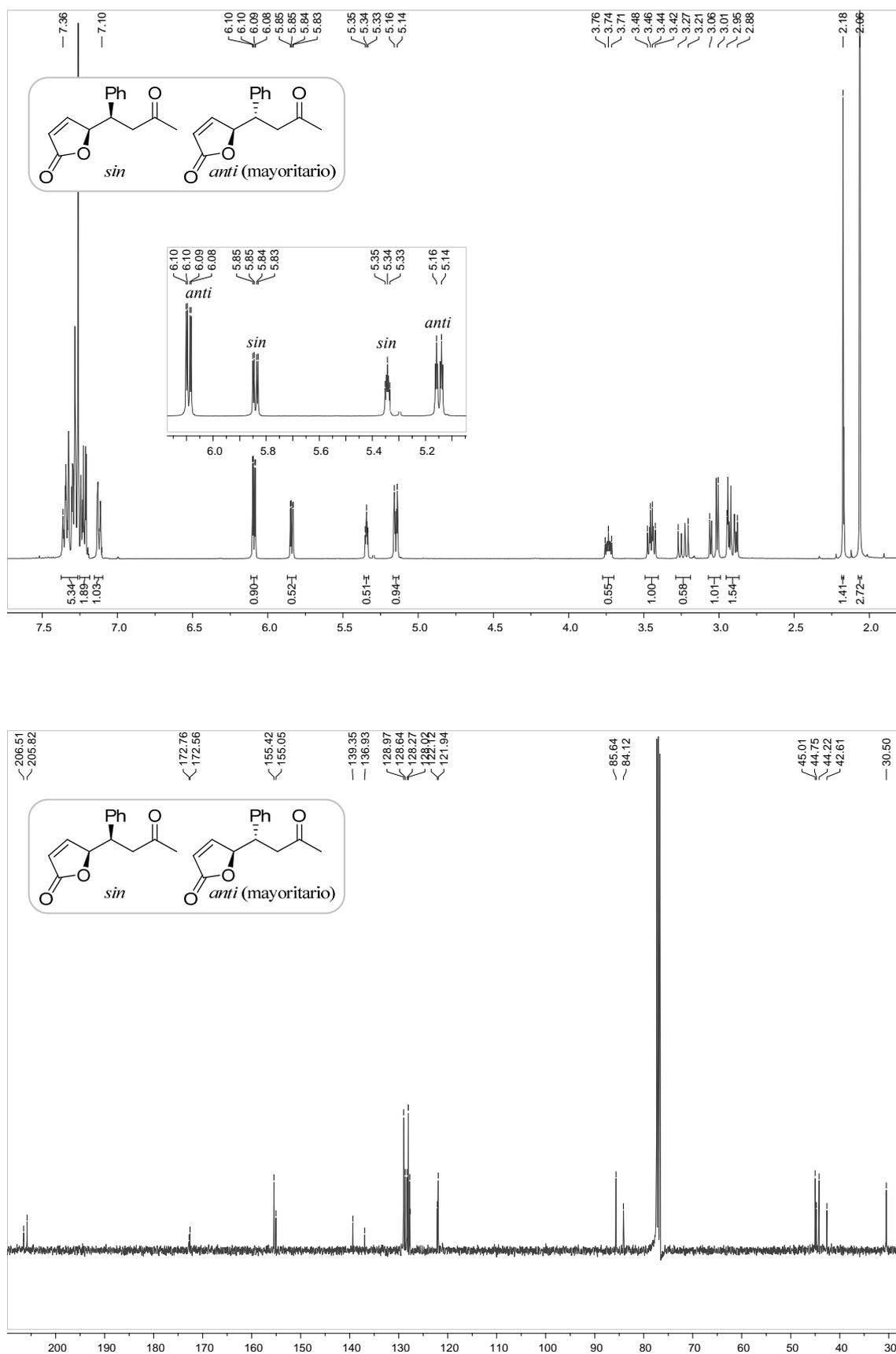
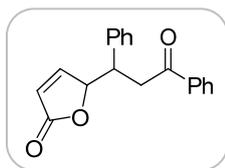


Figura 3.13. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 4M.



**5-(1,3-Difenil-3-oxopropil)furan-2(5H)-ona
(5M)**

La determinación del rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael con el compuesto **5**, así como la relación *sin/anti*, se realiza por ^1H -RMN utilizando mesitileno (10 μL , 0,07 mmol) como patrón externo. El exceso enantiomérico se determina mediante HPLC utilizando una columna quiral con las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALPAK AD-H*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 66:34

Flujo: 0,5 mL/min

Longitud de onda (λ): 220 nm

Los tiempos de retención son los siguientes:

anti-**5M**: 18,9 min (*R,R*) y 22,3 min (*S,S*)²⁰³

sin-**5M**: 15,3 min y 17,8 min

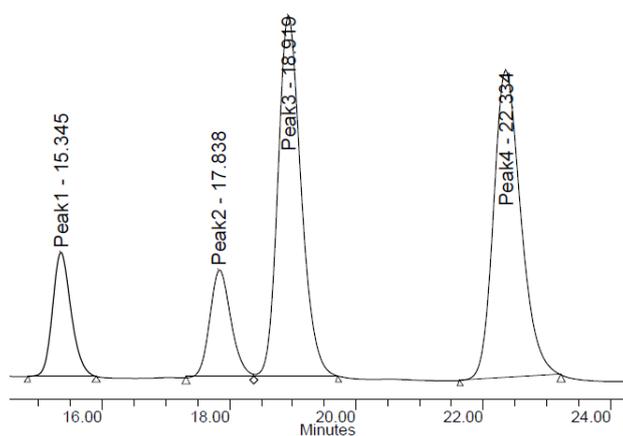
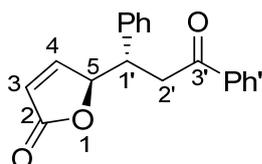


Figura 3.14. Cromatograma de HPLC típico para la separación de enantiómeros de los productos **5M**.

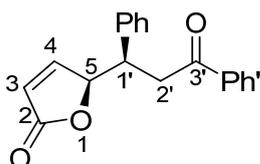
²⁰³ Las configuraciones fueron asignadas por comparación con los datos descritos en: Q. Zhang, X. Xiao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5748–5754. repetida



(*S,*S**)-5-(1,3-Difenil-3-oxopropil)furan-2(5*H*)-ona (*anti*-5*M*):** (descrito a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,79 (m, 2H_{Ar'}), 7,52-7,11 (m, 9H, 5H_{Ar}+3H_{Ar'}+H₄), 6,00 (dd, *J*₁=5,7 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H₃), 5,18 (m, 1H₅), 3,62 (m, 1H_{1'}), 3,49 (dd, *J*₁=17,7 Hz, *J*₂=5,0 Hz, 1H_{2'}), 3,39 (dd, *J*₁=17,6 Hz, *J*₂=8,1 Hz, 1H_{2'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 197,3 (C_{3'}), 172,7 (C₂), 155,6 (C₄), 139,6, 136,6, 133,3, 128,9, 128,6, 128,1, 128,0, 127,7 (12C_{Ar}), 122,1 (C₃), 85,8 (C₅), 44,3 (C_{2'}), 40,1 (C_{1'}).



(*S,*R**)-5-(1,3-Difenil-3-oxopropil)furan-2(5*H*)-ona (*sin*-5*M*):** (descrito a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,90 (m, 2H_{Ar'}), 7,52-7,11 (m, 9H, 5H_{Ar}+3H_{Ar'}+H₃), 5,77 (dd, *J*₁=5,7 Hz, *J*₂=2,1 Hz, 1H₃), 5,37 (m, 1H₅), 3,88 (m, 1H_{1'}), 3,73 (dd, *J*₁=18,0 Hz, *J*₂=8,3 Hz, 1H_{2'}), 3,37 (dd, *J*₁=18,1 Hz, *J*₂=5,0 Hz, 1H, H_{2'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 197,8 (C_{3'}), 172,8 (C₂), 155,2 (C₄), 139,7, 137,2, 133,5, 128,9, 128,7, 128,3, 128,0, 127,6 (12C_{Ar}), 122,0 (C₃), 84,3 (C₅), 42,9 (C_{2'}), 40,1 (C_{1'}).

m/z (ESI): 293,1176 [MH] (*m/z* calculada (C₁₉H₁₇O₃): 293,1172) (de la mezcla de diastereoisómeros)

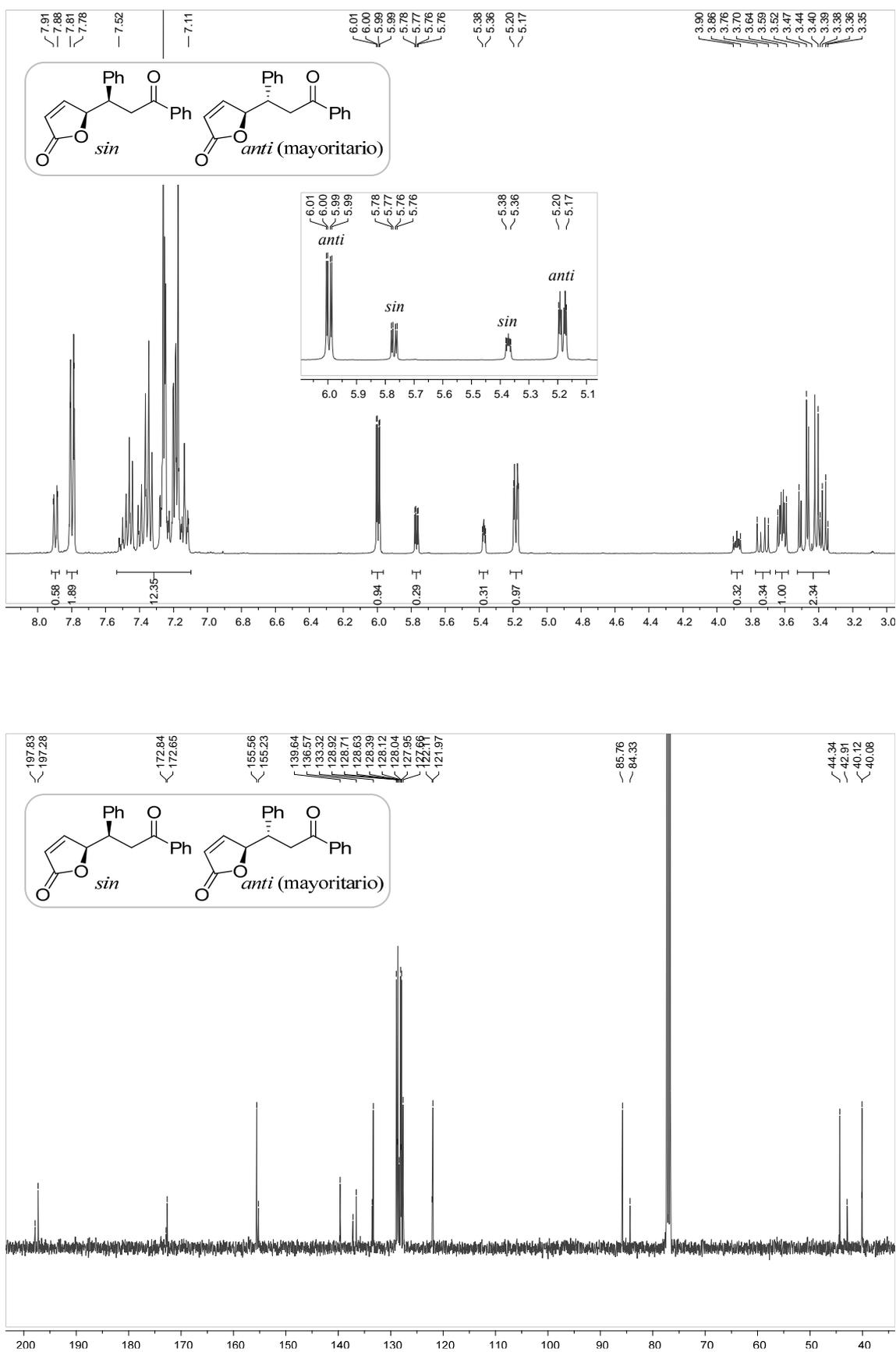
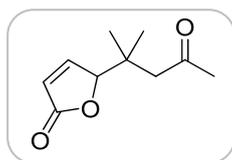


Figura 3.15. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 5M.



**5-(2-Metil-4-oxopentan-2-il)furan-2(5H)-ona
(6M)**

La determinación del rendimiento de la reacción de Mukaiyama-Michael con **6** se realiza por $^1\text{H-RMN}$ utilizando mesitileno (10 μL , 0,07 mmol) como patrón externo, mientras que el exceso enantiomérico se determina mediante HPLC. Condiciones:

Columna: *CHIRALPAK IB*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 85:15

Flujo: 1 mL/min

Longitud de onda (λ): 220 nm

Los tiempos de retención son: 9,3 min y 10,2 min

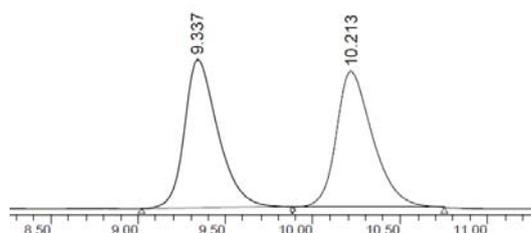
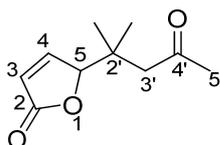


Figura 3.16. Cromatograma de HPLC típico para la separación de enantiómeros del compuesto **6M**.



5-(2-Metil-4-oxopentan-2-il)furan-2(5H)-ona (6M): Aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,48 (dd, $J_1=5,8$ Hz, $J_2=1,5$ Hz, 1H_4), 6,15 (dd, $J_1=5,8$ Hz, $J_2=2,1$ Hz, 1H_3), 5,29 (m, 1H_5), 2,69 (d, $J=17,1$ Hz, $1\text{H}_{3'}$), 2,40 (d, $J=17,1$ Hz, $1\text{H}_{3'}$), 2,15 (s, $3\text{H}_{5'}$), 1,17 (s, 3H_{Me}), 0,91 (s, 3H_{Me}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 207,3 (C_4'), 172,8 (C_2), 154,0 (C_4), 122,4 (C_3), 87,9 (C_5), 50,3 (C_2'), 36,7 (C_5'), 31,7 (C_1'), 23,0, 22,3 (2C_{Me}).

m/z (ESI+): 183,1030 [MH^+] (m/z calculada ($\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_3$): 183,1016)

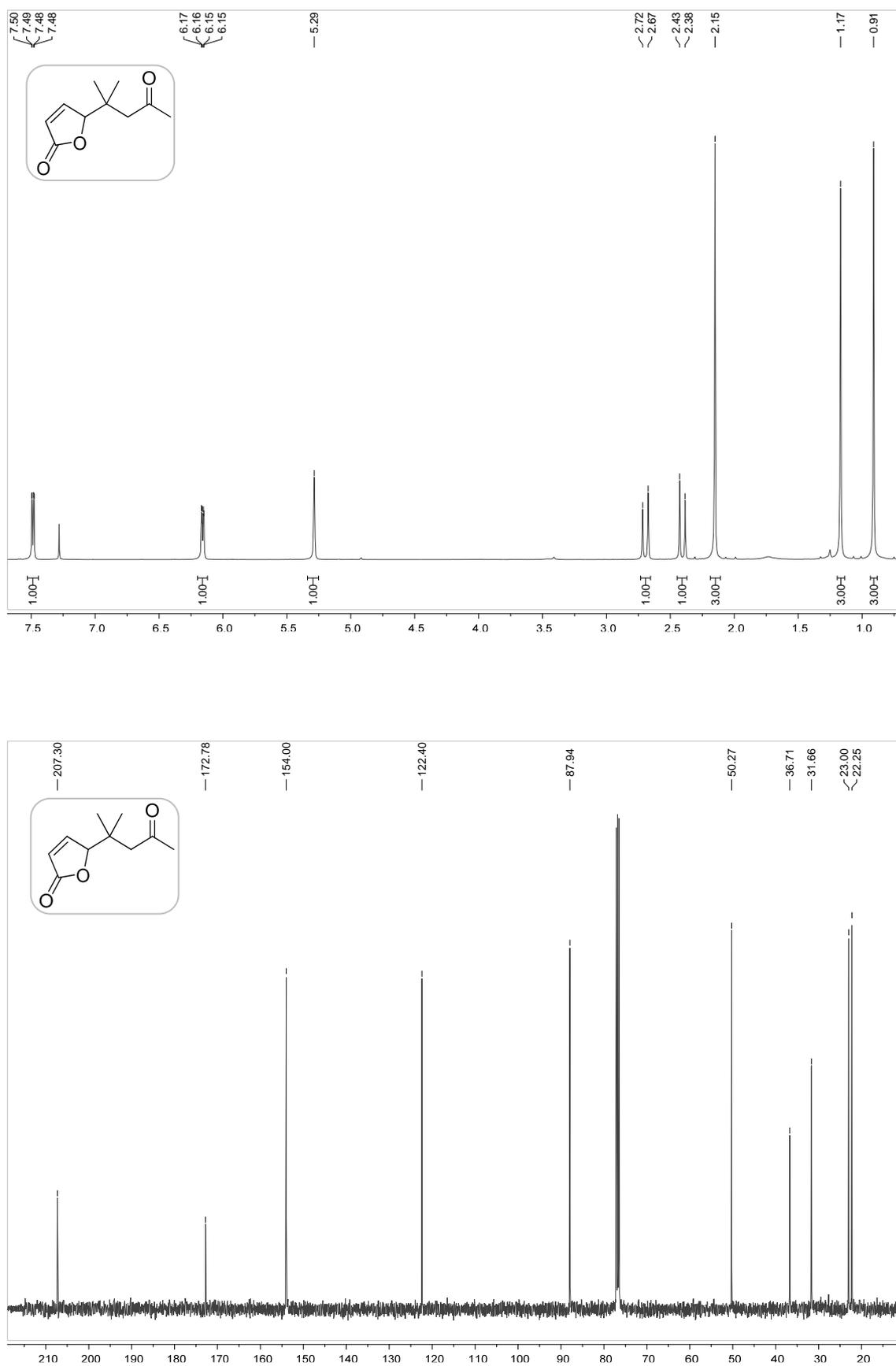
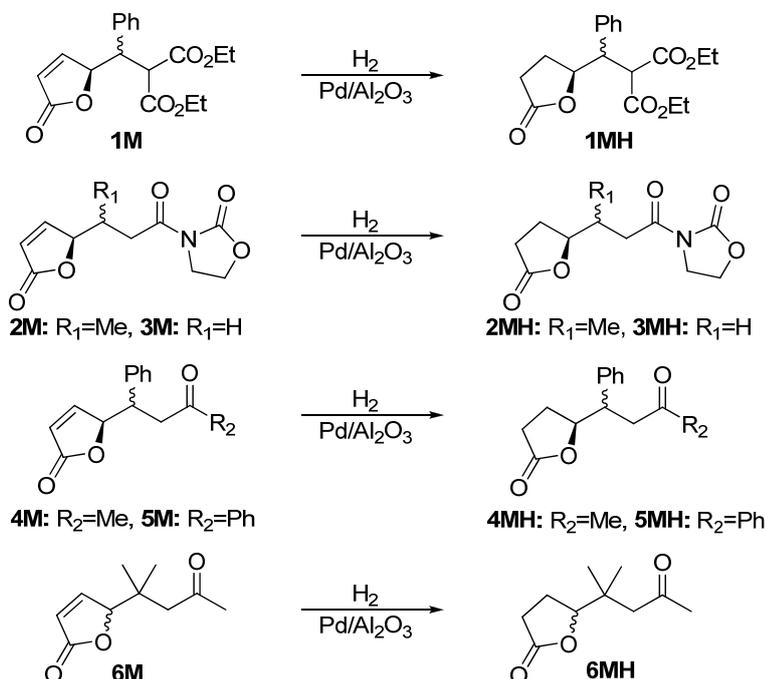


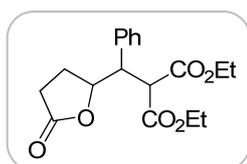
Figura 3.17. Espectros correspondientes al compuesto 6M.

3. Reacción de hidrogenación

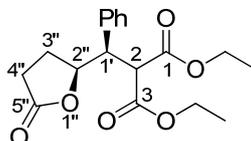


A un matraz Schlenk provisto con 1 mmol de producto procedente de la reacción de Mukaiyama-Michael (**1M-6M**) disuelto en 2 mL de tolueno anhidro, se añaden 0,23 mmol de Pd/Al₂O₃ (250 mg). A continuación, se cambia la atmósfera del matraz (aire) por una de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla se agita durante 12 horas y transcurrido ese tiempo se filtra a vacío y se lava el catalizador, primero, con 10 mL de metanol y, finalmente, con 4 mL de CH₂Cl₂. El catalizador se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción. El crudo de la reacción se utiliza para la determinación de resultados.

El rendimiento de la reacción, así como la relación *sin/anti*, se determinan mediante ¹H-RMN, utilizando mesitileno como patrón externo (10 μL, 0,07 mmol). Si el producto de partida está enriquecido en algún enantiómero, el exceso enantiomérico del producto final puede determinarse por HPLC utilizando las mismas condiciones que el producto de Mukaiyama-Michael del que procede.



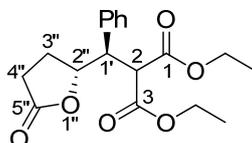
**2-[(5-Oxotetrahydrofuran-2-il)
(fenil)metil]malonato de dietilo (1MH)**



(S*,R*)-2-[(5-Oxotetrahydrofuran-2-il)(fenil)metil]malonato de dietilo (*sin*-1MH):
(aceite incoloro obtenido a partir de *sin*-1M puro)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,21-7,17 (m, 5H_{Ar}), 4,92 (m, 1H_{2''}), 4,20 (c, *J*=7,1 Hz, 2H_{OEt}), 4,13 (d, *J*=11,8 Hz, 1H₂), 3,80 (c, *J*=7,1 Hz, 2H_{OEt}), 3,51 (dd, *J*_I=11,8 Hz, *J*₂=2,4 Hz, 1H_{1'}), 2,29-2,11 (m, 2H_{4''}), 1,88-1,77 (m, 1H_{3''}), 1,82-1,51 (m, 1H_{3''}), 1,23 (t, *J*=7,1 Hz, 3H_{OEt}), 0,82 (t, *J*=7,1 Hz, 3H_{OEt}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 177,0 (C_{5''}), 168,1, 167,4 (2C₁₊₃), 134,4, 130,1, 128,6, 128,0 (6C_{Ar}), 79,2 (C_{2''}), 62,0, 61,4 (2C_{OEt}), 53,9 (C₂), 49,1 (C_{1'}), 27,8 (C_{4''}), 24,9 (C_{3''}), 14,0, 13,6 (2C_{OEt}).



(R*,R*)-2-[(5-Oxotetrahydrofuran-2-il)(fenil)metil]malonato de dietilo (*anti*-1MH):
(obtenido a partir del espectro de la mezcla de diastereómeros *anti* y *sin*)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,21-7,17 (m, 5H_{Ar}), 4,82-4,76 (m, 1H_{2''}), 4,23-4,18 (m, 3H, H₂ + 2H_{OEt}), 3,88-3,82 (m, 2H_{OEt}), 3,62 (t, *J*=9,6 Hz, 1H_{1'}), 2,44-2,29 (m, 1H_{4''}), 2,30-2,11 (m, 1H_{4''}), 2,00-1,91 (m, 1H_{3''}), 1,89-1,71 (m, 1H_{3''}), 1,22 (t, *J*=7,13 Hz, 3H_{OEt}), 0,90 (t, *J*=7,13 Hz, 3H_{OEt}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 175,9 (C_{5''}), 167,8, 167,1 (C₁₊₃), 136,0, 130,0, 128,9, 128,6 (6C_{Ar}), 81,3 (C_{2''}), 61,8, 61,3 (2C_{OEt}), 55,4 (C₂), 50,1 (C_{1'}), 29,5 (C_{4''}), 26,2 (C_{3''}), 13,8, 13,5 (2C_{OEt}).

***m/z* (ESI):** 335,1481 [MH] *m/z* calculada (C₁₈H₂₃O₆): 335,1489) (del compuesto *sin*-1MH puro)

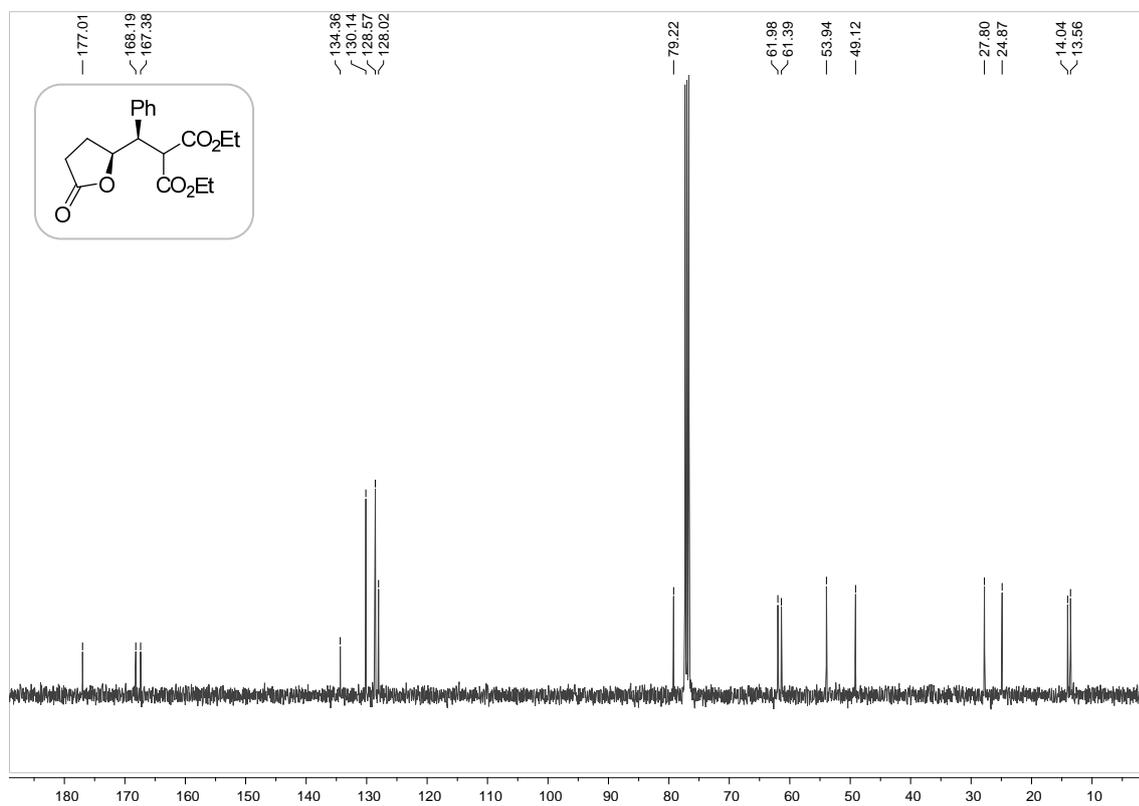
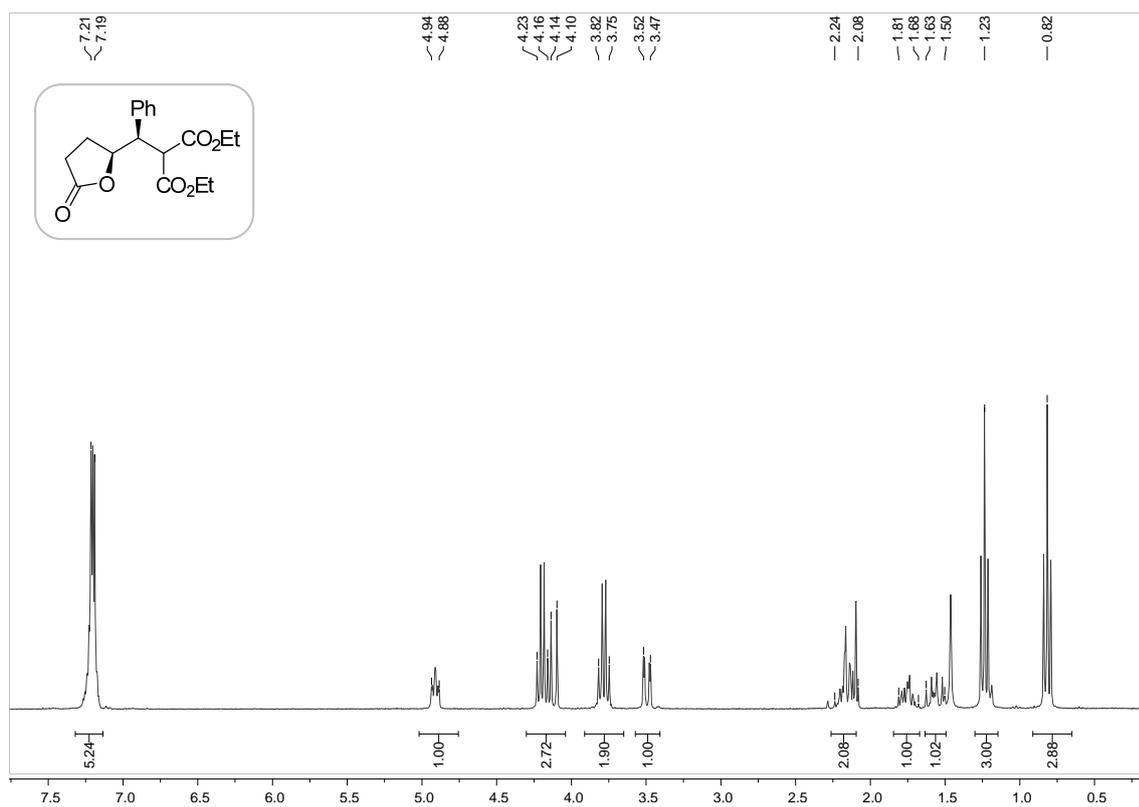


Figura 3.18. Espectros correspondientes al compuesto *sin*-1MH.

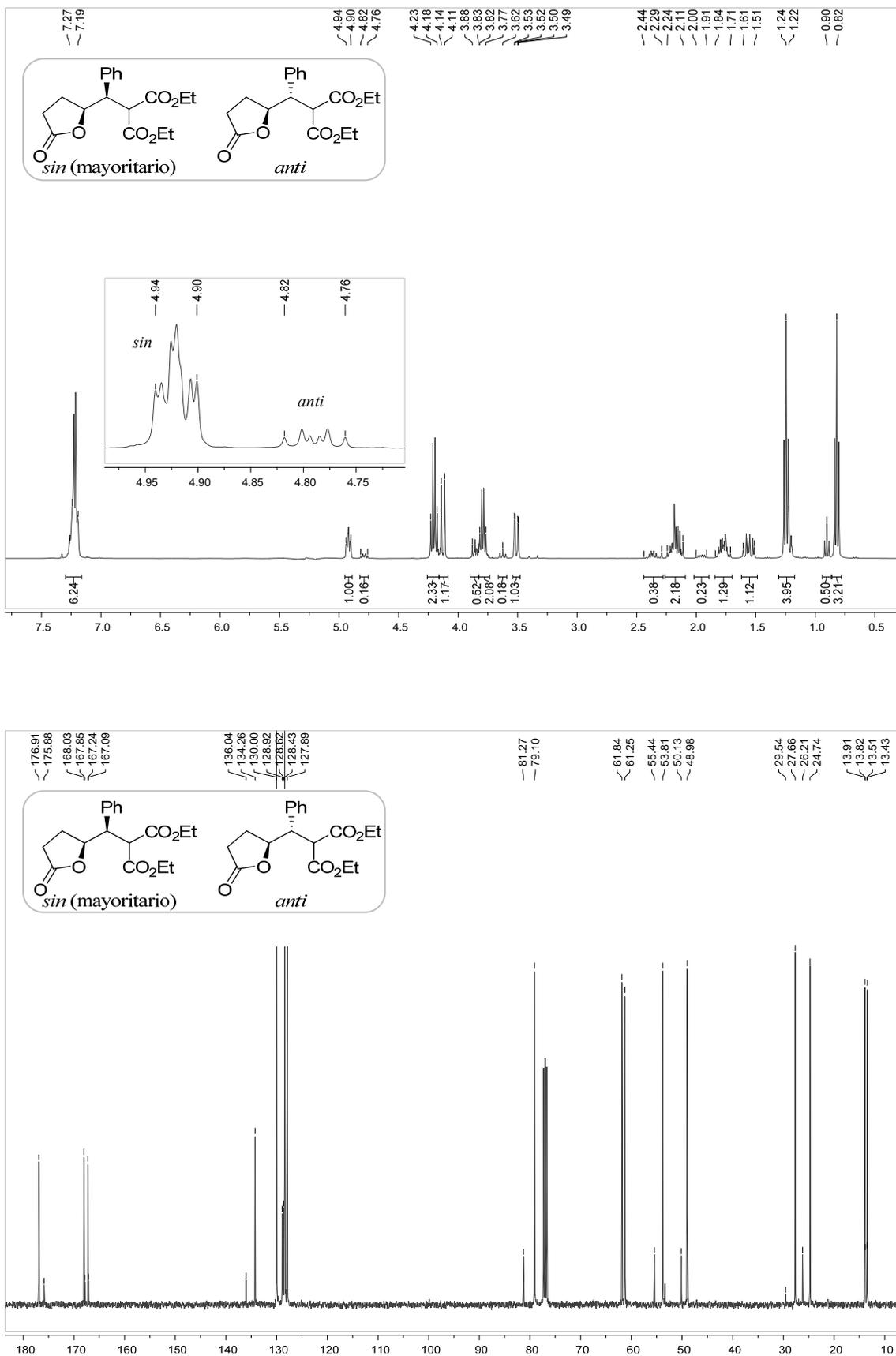
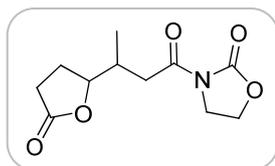
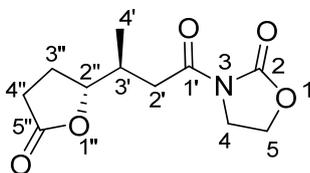


Figura 3.19. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 1MH.



**3-[3-(5-Oxotetrahydrofuran-2-
il)butanoil]oxazolidin-2-ona (2MH)**

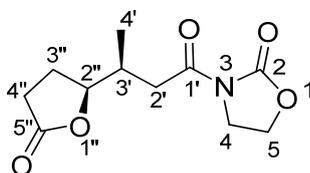


(*R,*R**)-3-[3-(5-Oxotetrahydrofuran-2-
il)butanoil]oxazolidin-2-ona (*anti*-2MH):**

obtenido a partir de *anti*-2M puro en forma de cristales blancos, P.f.: 111-112°C (bibl. :¹¹⁰⁻111°C).¹⁷⁷

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,48-4,30 (m, 3H, 2H₅+H_{2''}), 4,08-3,98 (m, 2H₄), 3,27 (dd, *J*₁=16,8 Hz, *J*₂=5,9 Hz, 1H_{2'}), 2,84 (dd, *J*₁=16,8 Hz, *J*₂=7,3 Hz, 1H_{2'}), 2,57-2,51 (m, 1H_{3'}), 2,43-2,27 (m, 2H_{4''}), 1,98-1,87 (m, 2H_{3''}), 1,01 (d, *J*=6,9 Hz, 3H_{4'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 176,6 (C_{5''}), 172,0 (C_{1'}), 153,7 (C₂), 83,7 (C_{2''}), 62,1 (C₅), 42,6 (C₄), 38,5 (C_{2'}), 35,0 (C_{3'}), 28,7 (C_{4''}), 26,1 (C_{3''}), 15,3 (C_{4'}).



(*S,*R**)-3-[3-(5-Oxotetrahydrofuran-2-
il)butanoil]oxazolidin-2-ona (*sin*-2MH):**

(obtenido a partir de la mezcla de diastereómeros *anti* y *sin* de 2M)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,50-4,45 (m, 1H_{2''}), 4,43-4,38 (m, 2H₅), 4,04-3,99 (m, 2H₄), 3,08 (dd, *J*₁=16,4 Hz, *J*₂=6,1 Hz, 1H_{2'}), 2,79 (dd, *J*₁=16,4 Hz, *J*₂=7,6 Hz, 1H_{2'}), 2,54-2,49 (m, 1H_{3'}), 2,48-2,39 (m, 1H_{4''}), 2,32-2,19 (m, 1H_{4''}), 2,08-1,97 (m, 2H_{3''}), 1,03 (d, *J*=6,8 Hz, 3H_{4'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 177,0 (C_{5''}), 171,7 (C_{1'}), 153,5 (C₂), 83,2 (C_{2''}), 62,1 (C₅), 42,5 (C₄), 37,3 (C_{2'}), 33,7 (C_{3'}), 28,7 (C_{4''}), 24,6 (C_{3''}), 14,8 (C_{4'}).

m/z (ESI): 242,1030 [MH] (*m/z* calculada (C₁₁H₁₆NO₅): 242,1028) (del compuesto *anti*-2MH puro)

¹⁷⁷ K. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17015–17028.repetida

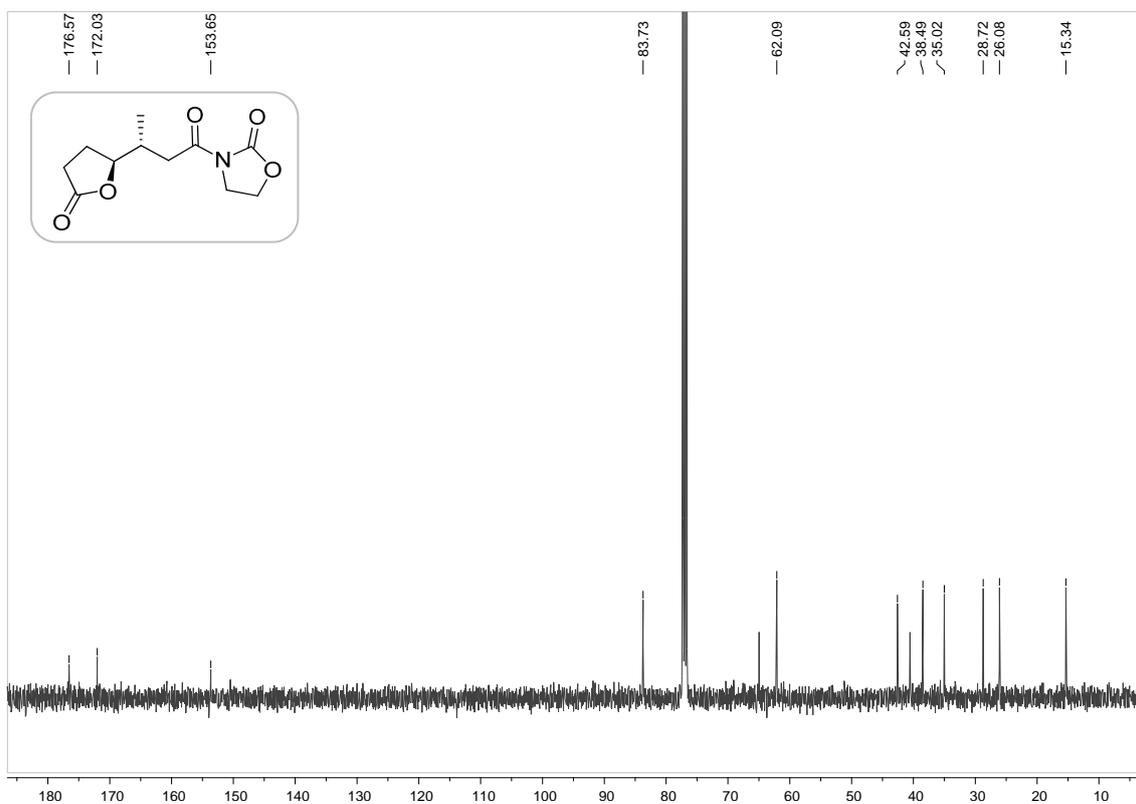
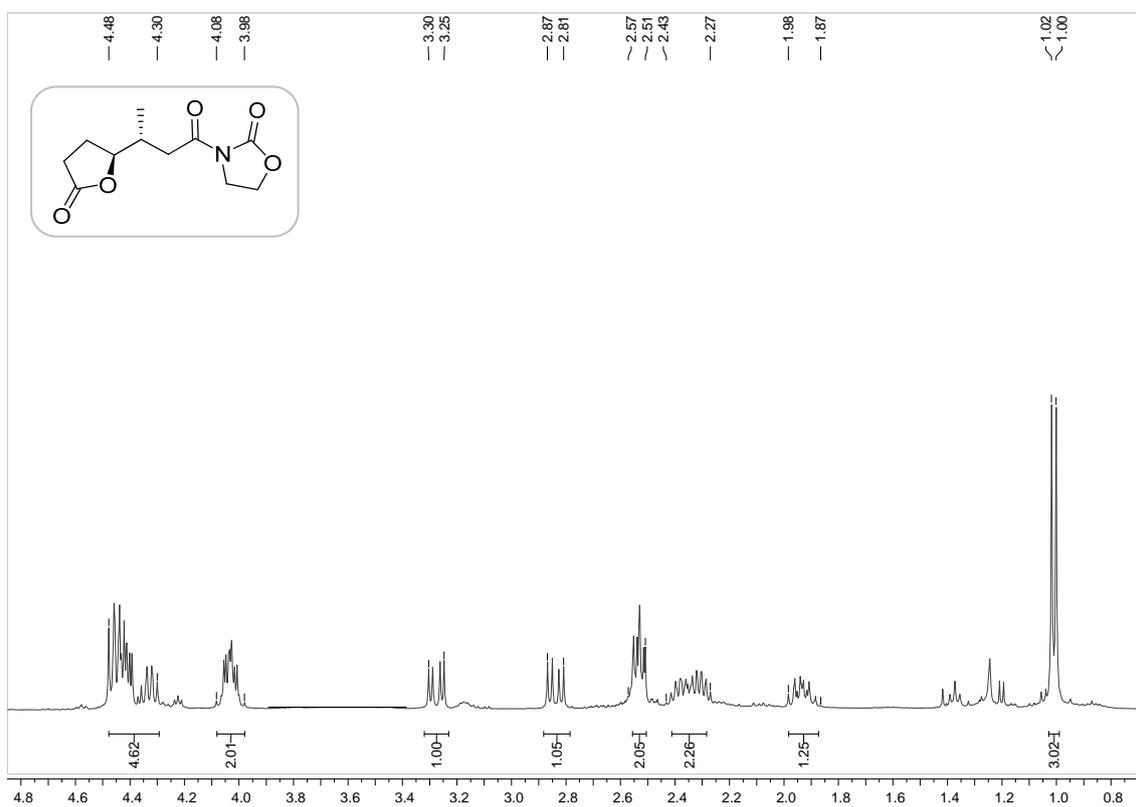


Figura 3.20. Espectros correspondientes al compuesto *anti*-2MH.

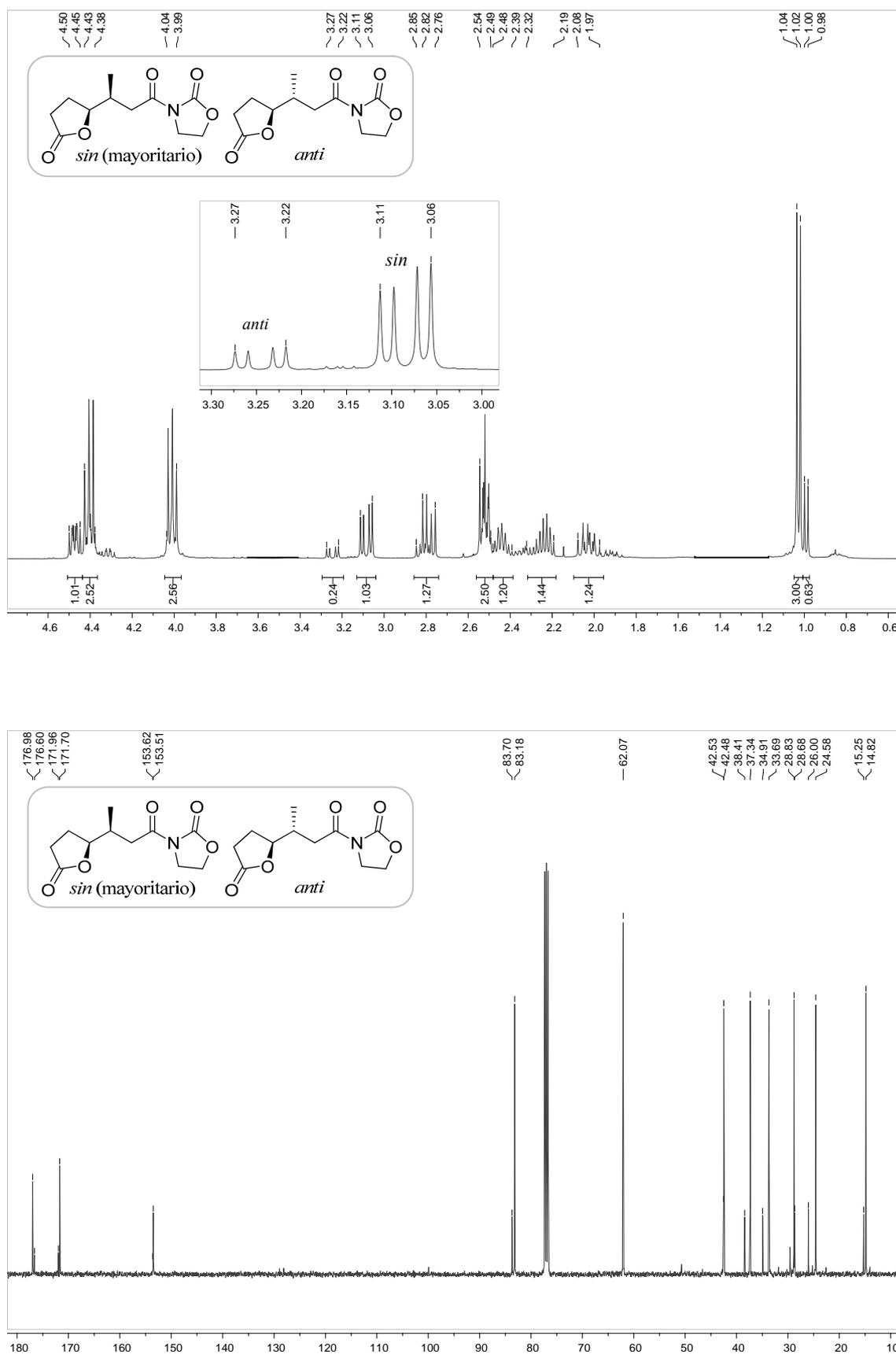
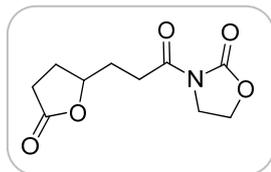
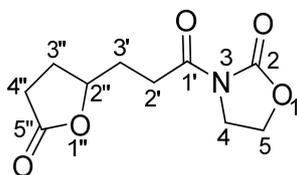


Figura 3.21. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 2MH.



**3-[3-(5-Oxotetrahidrofuran-2-
il)propanoil]oxazolidin-2-ona (3MH)**



¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 4,50 (m, 1H_{2''}), 4,43 (m, 2H₅), 4,04-4,00 (m, 2H₄), 3,10 (t, *J*=7,2 Hz, 2H_{2'}), 2,56-2,52 (m, H_{3'}), 2,41-2,33 (m, 1H_{3''}), 2,07-2,01 (m, 2H_{3''+4''}), 1,93-1,83 (m, 1H_{4''}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 176,8 (C_{5''}), 172,3 (C_{1'}), 153,5 (C₂), 79,6 (C_{2''}), 62,2 (C₅), 42,5 (C₄), 31,2 (C_{3'}), 30,0 (C_{4''}), 28,7 (C_{3''}), 27,8 (C_{2'}).

m/z (ESI): 228,0875 [MH] (*m/z* calculada (C₁₀H₁₄NO₅): 228,0872)

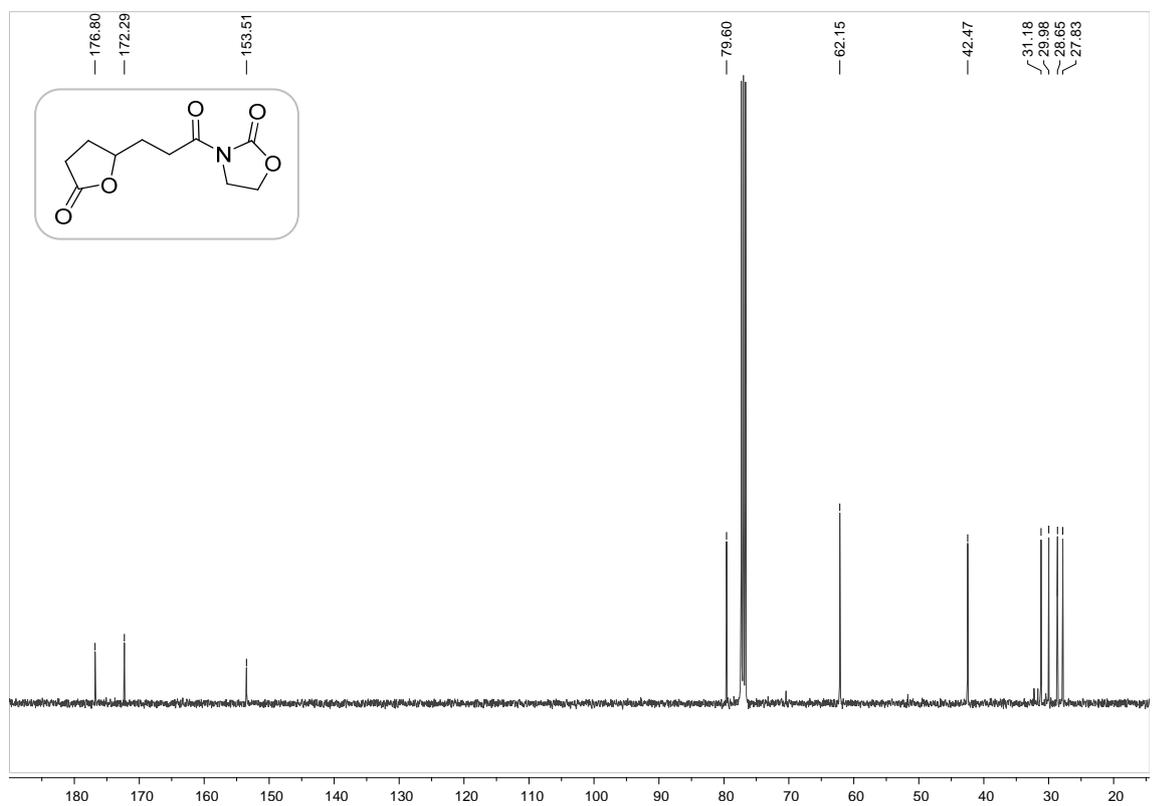
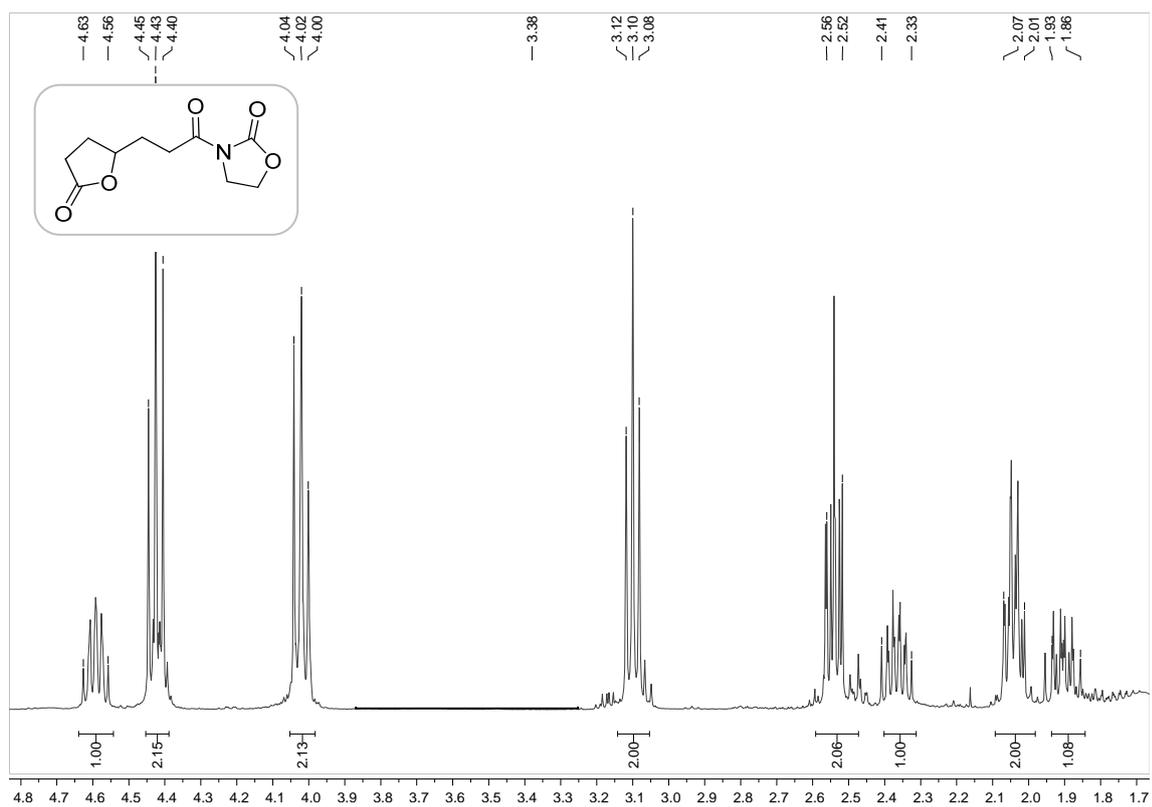
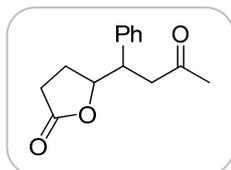
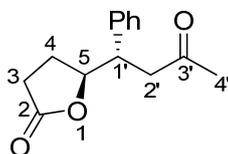


Figura 3.22. Espectros correspondientes al compuesto 3MH.



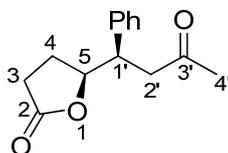
**5-(1-Fenil-3-oxobutil)dihidrofuran-2(3H)-ona
(4MH)**



(S*,S*)-5-(1-Fenil-3-oxobutil)dihidrofuran-2(3H)-ona (anti-4MH): (obtenido a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,34-7,22 (m, 5H_{Ar}), 4,60 (m, 1H₅), 3,41-3,36 (m, 1H_{1'}), 3,13 (dd, $J_1=17,2$ Hz, $J_2=4,6$ Hz, 1H_{2'}), 2,90 (dd, $J_1=17,2$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, 1H_{2'}), 2,46 (m, 2H₄), 2,07 (s, 3H_{4'}), 2,03-1,95 (m, 1H₃), 1,88-1,77 (m, 1H₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 206,1 (C_{3'}), 176,6 (C₂), 139,1, 128,8, 128,2, 127,5 (6C_{Ar}), 82,8 (C₅), 46,5 (C_{1'}), 46,0 (C_{2'}), 30,5 (C_{4'}), 28,4 (C₃), 26,4 (C₄).



(R*,S*)-5-(1-Fenil-3-oxobutil)dihidrofuran-2(3H)-ona (sin-4MH): (obtenido a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,34-7,22 (m, 5H_{Ar}), 4,80 (m, 1H₅), 3,41-3,36 (m, 1H_{1'}), 3,17 (dd, $J_1=17,2$ Hz, $J_2=4,6$ Hz, 1H_{2'}), 2,95 (dd, $J_1=17,2$ Hz, $J_2=9,0$ Hz, 1H_{2'}), 2,30-2,18 (m, 2H₄), 2,13 (s, 3H_{4'}), 2,03-1,95 (m, 1H₃), 1,88-1,77 (m, 1H₃).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 206,7 (C_{3'}), 177,2 (C₂), 137,8, 129,2, 128,7, 127,5 (6C_{Ar}), 81,5 (C₅), 45,7 (C_{1'}), 44,3 (C_{2'}), 30,6 (C_{4'}), 28,8 (C₃), 25,0 (C₄).

m/z (ESI): 233,1177 [MH] (m/z calculada (C₁₄H₁₇O₃): 233,1172) (de la mezcla de diastereómeros)

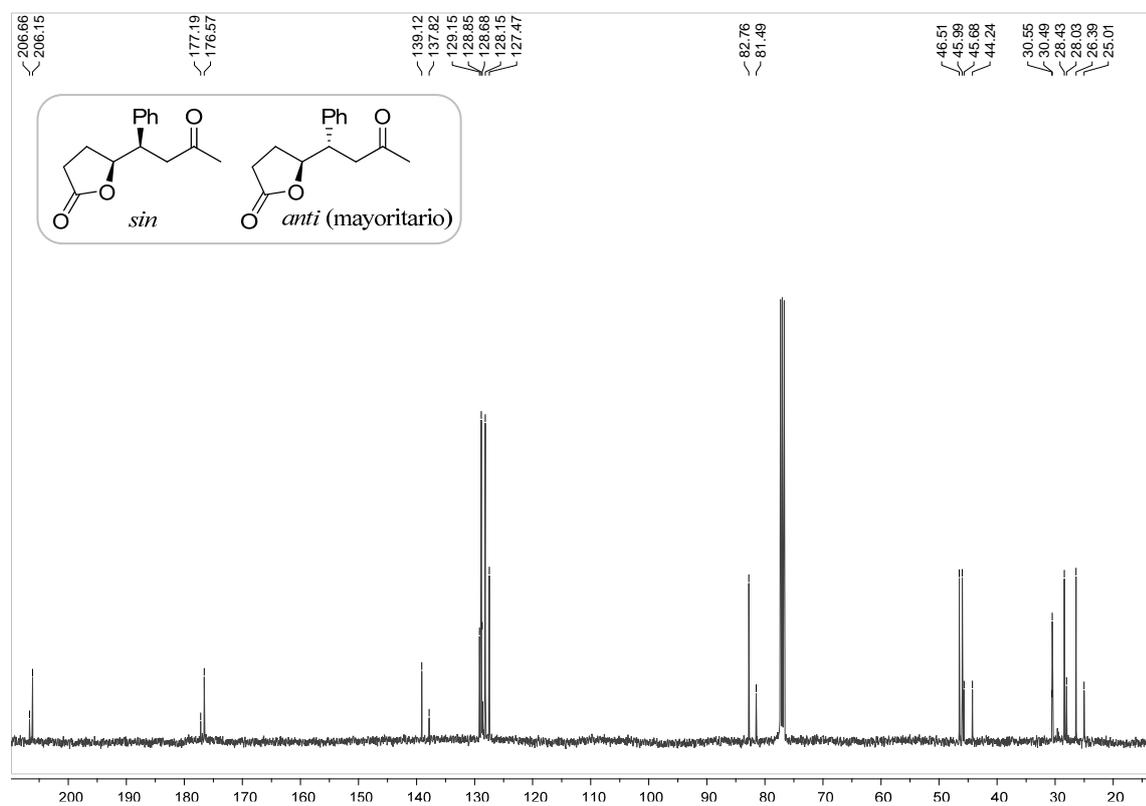
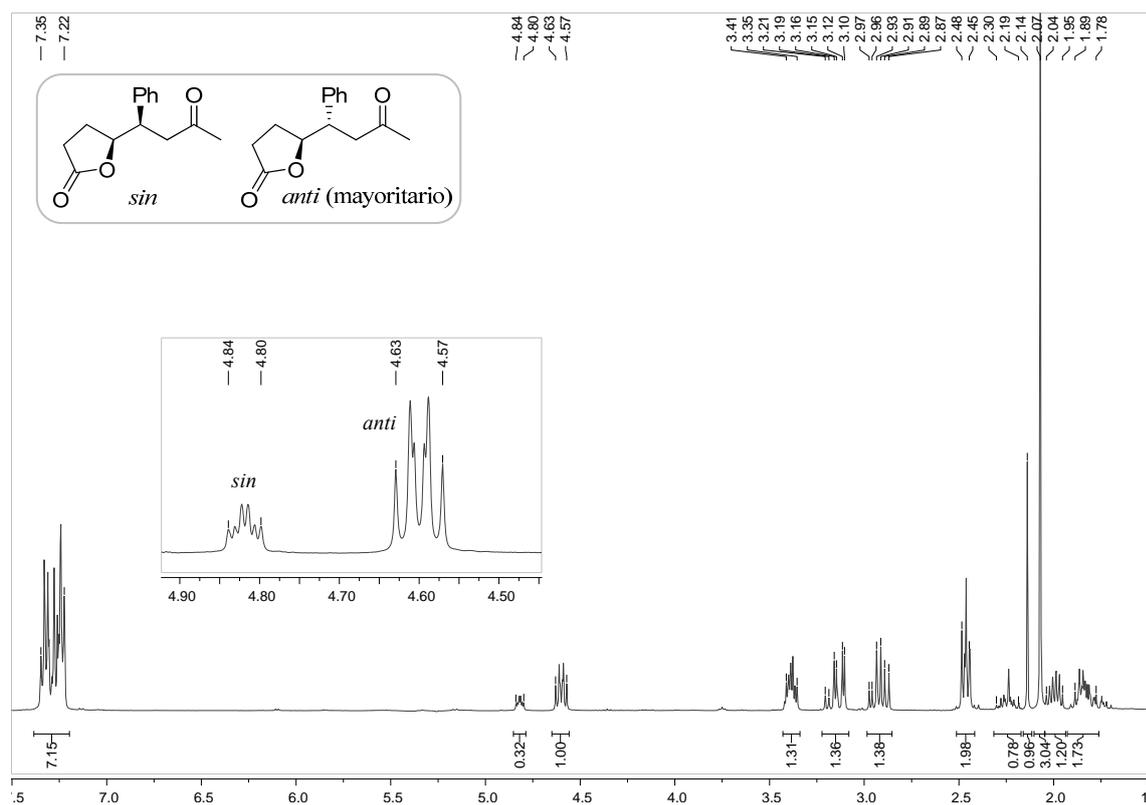
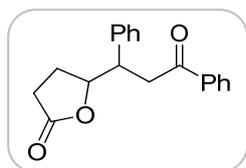
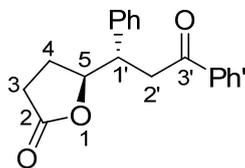


Figura 3.23. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 4MH.



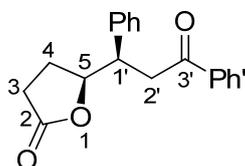
**5-(1,3-Difenil-3-oxopropil)dihidrofuran-
2(3H)-ona (5MH)**



(S*,S*)-5-(1,3-Difenil-3-oxopropil)dihidrofuran-2(3H)-ona (*anti*-5MH) (determinado a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,31-7,00 (m, 10H, 5H_{Ar}+5H_{Ar'}), 4,50 (m, 1H₅), 2,50 (m, 1H_{1'}), 2,45-2,39 (m, 1H₃), 2,37-2,24 (m, 2H_{2'}), 1,99-1,89 (m, 1H₃), 1,87-1,77 (m, 1H₄), 1,73-1,64 (m, 1H₄).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 196,6 (C_{3'}), 177,1 (C₂), 141,3, 139,2, 128,8, 128,4, 128,3, 128,2, 127,4, 125,8 (C_{Ar}), 83,9 (C₅), 50,7 (C_{2'}), 33,0 (C_{1'}), 28,7 (C₃), 26,6 (C₄).



(S*,S*)-5-(1,3-Difenil-3-oxopropil)dihidrofuran-2(3H)-ona (*sin*-5MH) (determinado a partir de la mezcla de diastereómeros)

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,31-7,07 (m, 10H, 5H_{Ar}+5H_{Ar'}), 4,64 (m, 1H₅), 2,70-3,60 (m, 1H_{1'}), 2,53-2,39 (m, 1H₃), 2,37-2,09 (m, 2H_{2'}), 2,08-1,89 (m, 1H₃), 1,87-1,77 (m, 1H₄), 1,73-1,64 (m, 1H₄).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 196,9 (C_{3'}), 177,2 (C₂), 141,5, 138,2, 129,2, 128,7, 128,4, 128,2, 127,3, 125,9 (12C_{Ar}), 83,2 (C₅), 49,5 (C_{2'}), 33,1 (C_{1'}), 28,4(C₃), 25,5 (C₄).

m/z (ESI): 295,1328 [MH] (*m/z* calculada (C₁₉H₁₉O₃): 295,1329) (de la mezcla de diastereómeros)

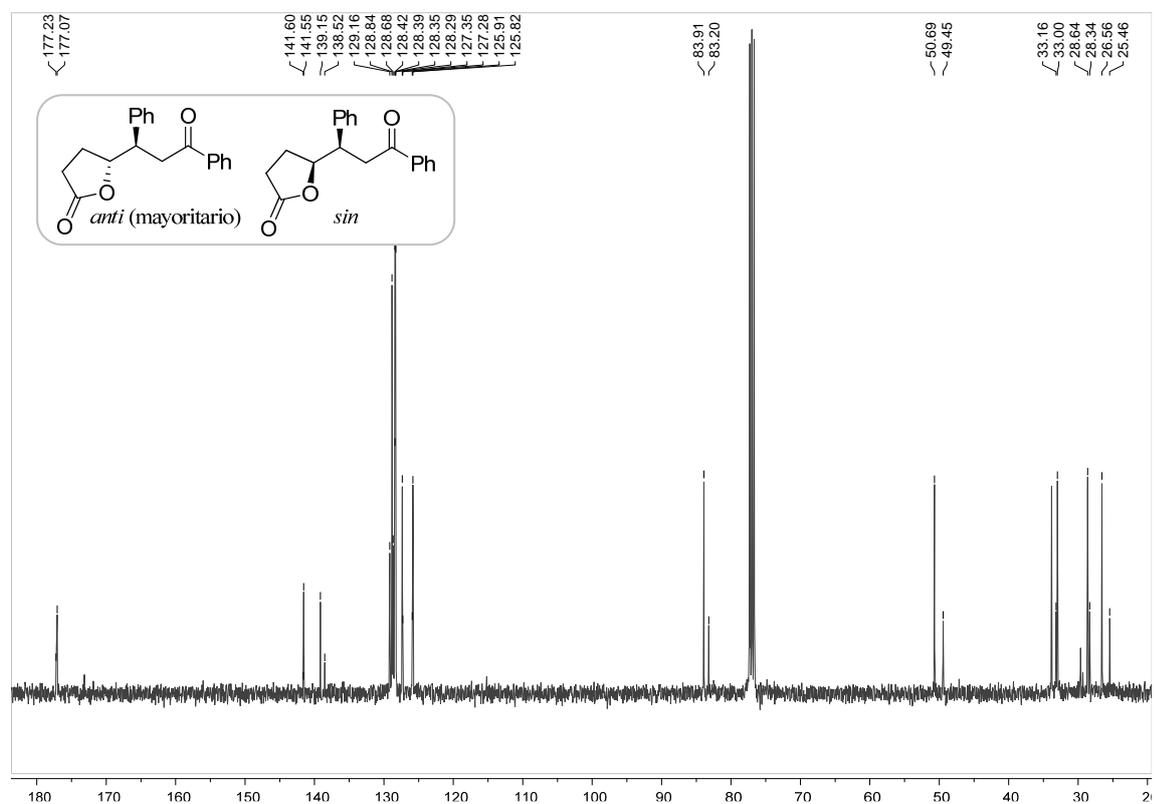
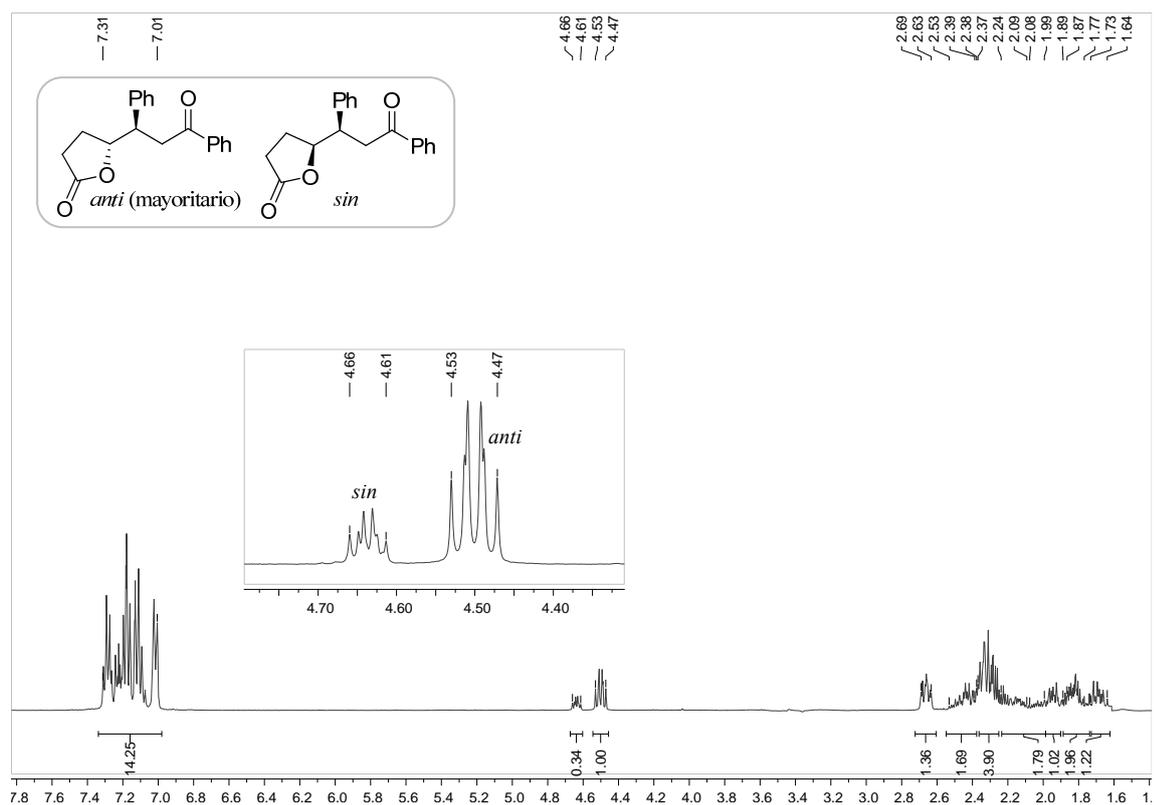
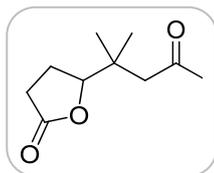
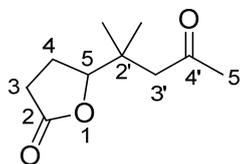


Figura 3.24. Espectros correspondientes a la mezcla de diastereómeros del compuesto 5MH.



5-(2-metil-4-oxopentan-2-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (6MH)



5-(2-metil-4-oxopentan-2-il)dihidrofuran-2(3H)-ona (6MH): Aceite incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 4,60 (dd, $J_1=9,1$ Hz, $J_2=6,8$ Hz, 1H_5), 2,61-2,46 (m, 2H_4), 2,60 (d, $J=16,3$ Hz, $1\text{H}_{3'}$), 2,40 (d, $J=16,3$ Hz, $1\text{H}_{3'}$), 2,17-2,09 (m, 1H_3), 2,13 (s, 3H_5), 2,03-1,92 (m, 1H_3), 1,04 (s, 3H_{Me}), 1,00 (s, 3H_{Me}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 207,8 ($\text{C}_{4'}$), 177,0 (C_2), 85,5 (C_5), 50,6 (C_3), 36,4 ($\text{C}_{5'}$), 32,2 ($\text{C}_{2'}$), 29,3 (C_3), 22,5, 22,1 (2C_{Me}), 21,7 (C_4).

m/z (ESI+): 185,1172 [MH^+] (m/z calculada ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_3$): 185,1170)

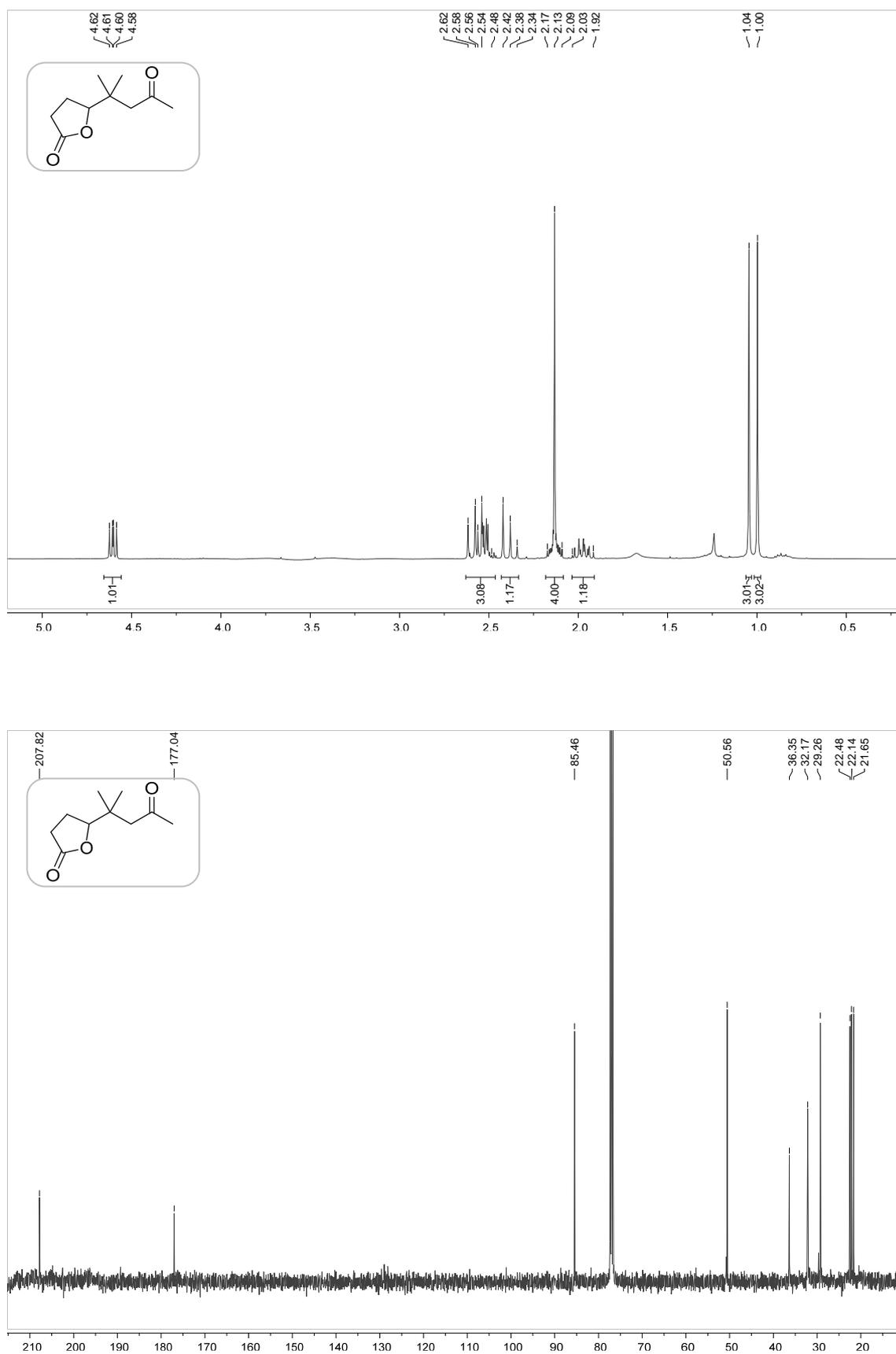
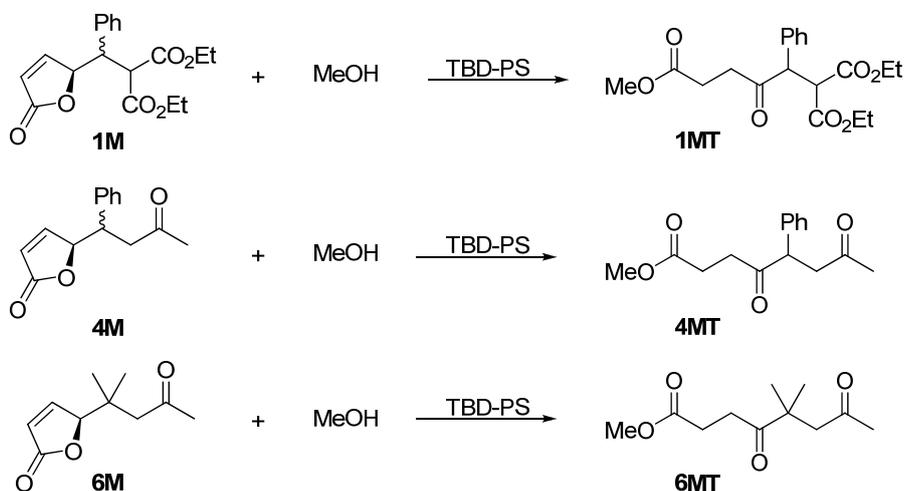


Figura 3.25. Espectros correspondientes al compuesto 6MH.

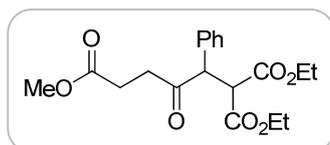
4. Reacción de transesterificación

4.1.- Reacción de transesterificación de furan-2(5H)-onas



En un matraz Schlenk provisto con 1 mmol de producto procedente de la reacción de Mukaiyama-Michael (**1M**, **4M** ó **6M**) disuelto en 5 mL de metanol, se añaden 0,1 mmol de 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno inmovilizado en poliestireno (TBD-PS, 37,4 mg). La mezcla se agita durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a vacío y el catalizador se lava con 5 mL de CH_2Cl_2 . El catalizador se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción, y el crudo de la reacción se utiliza para la determinación de resultados

El rendimiento de la reacción se determina mediante ^1H -RMN utilizando mesitileno como patrón externo (10 μL , 0,07 mmol) y el exceso enantiomérico, en los casos en los que proceda, mediante cromatografía de HPLC.



**2-Fenil-3-oxopentano-1,1,5-tricarboxilato
de 1,1-dietilo-5-metilo (1MT)**

Si el reactivo de partida (**1M**) está enriquecido en algún enantiómero, puede determinarse el exceso enantiomérico del producto **1MT** mediante HPLC usando una columna quiral con las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALCEL OD-H*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 90:10

Flujo: 1 mL/min

Longitud de onda (λ): 210 nm

Los tiempos de retención son: 7,3 min y 7,9 min

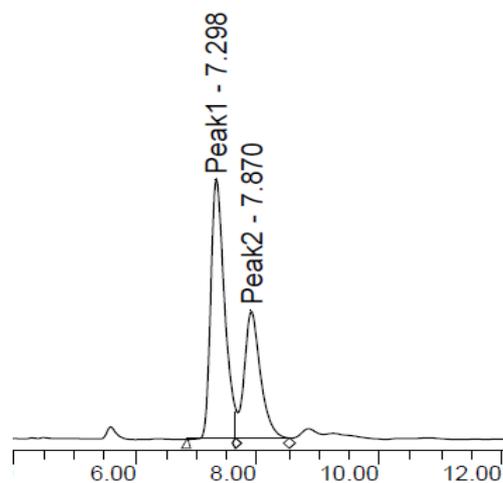
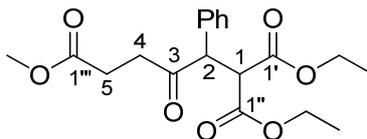


Figura 3.26. Cromatograma de HPLC típico para la separación de enantiómeros del producto **1MT**.



2-Fenil-3-oxopentano-1,1,5-tricarboxilato de 1,1-dietilo-5-metilo (1MT):

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,34-7,20 (m, 5H_{Ar}), 4,44 (d, *J*=11,6 Hz, 1H₂), 4,23 (d, *J*=11,6 Hz, 1H₁), 4,22-4,16 (m, 2H_{OEt}), 3,91-3,86 (m, 2H_{OEt'}), 3,58 (s, 3H_{OMe}), 2,92-2,74 (m, 2H₅), 2,51 (m, 2H₄), 1,26 (t, *J*=7,1 Hz, 3H_{OEt}), 0,91 (t, *J*=7,1 Hz, 3H_{OEt'}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 205,8 (C₃), 172,7 (C_{1''''}), 168,1, 167,7 (2C_{1'+1''}), 133,8, 129,0, 128,3 (6C_{Ar}), 61,9, 61,3 (2C_{OEt}), 57,0 (C₂), 54,8 (C₁), 51,7 (C_{OMe}), 36,3 (C₅), 27,7 (C₄), 13,9, 13,7 (2C_{OEt}).

m/z (ESI): 365,1598 [MH] (*m/z* calculada (C₁₉H₂₆O₇): 365,1600)

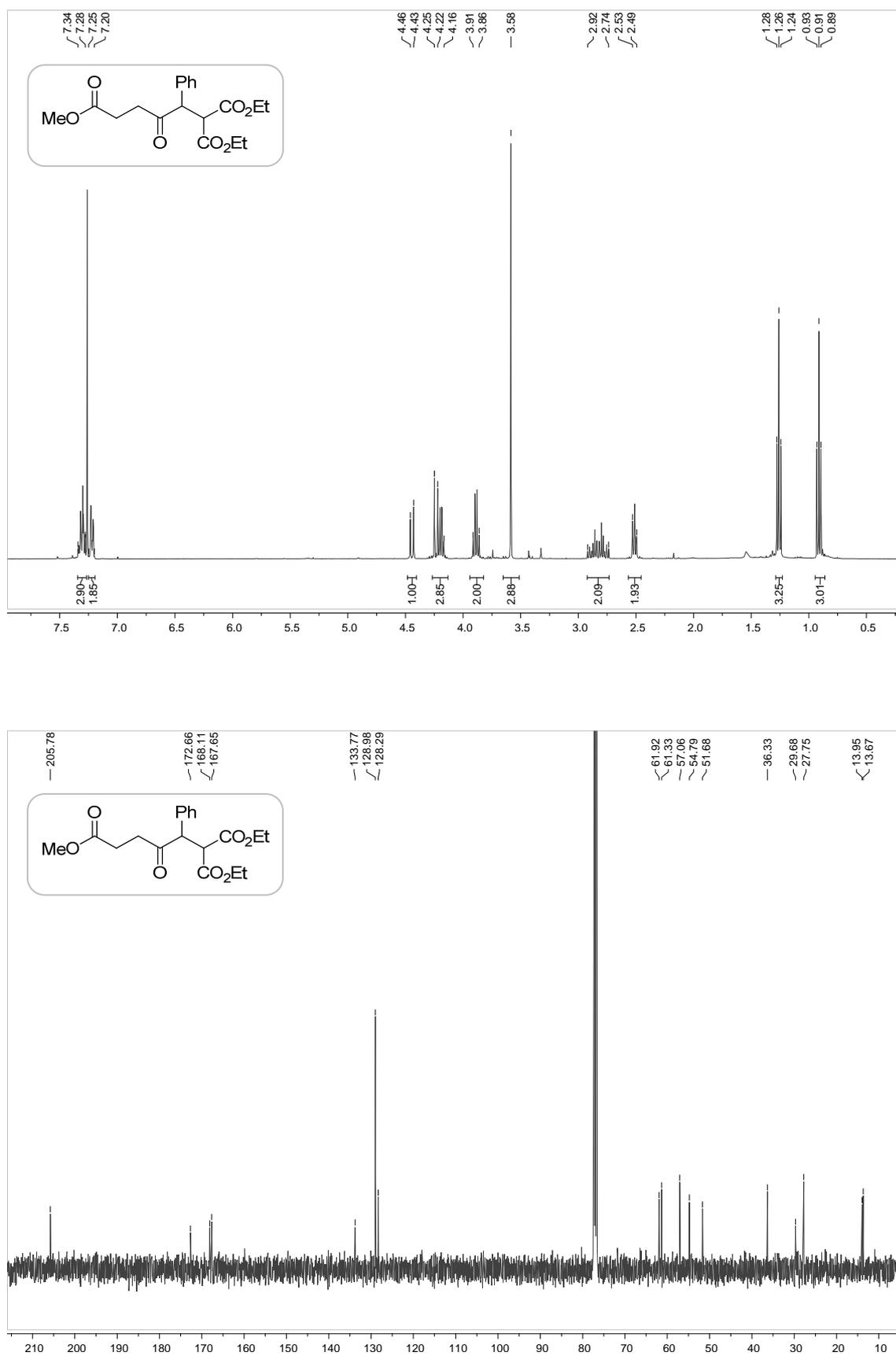
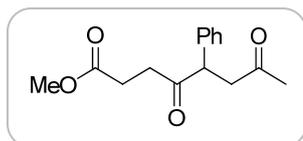


Figura 3.27. Espectros correspondientes al producto 1MT.



**5-Fenil-4,7-dioxooctanoato de metilo
(4MT)**

Si el reactivo de partida (**4M**) está enriquecido en algún enantiómero, puede determinarse el exceso enantiomérico del producto **4MT** por HPLC mediante el uso de una columna quiral con las siguientes condiciones:

Columna: *CHIRALCEL OD-H*

Eluyente: Hexano/ isopropanol, 90:10

Flujo: 1 mL/min,

Longitud de onda (λ): 207 nm

Los tiempos de retención son: 16,7 min y 22,9 min

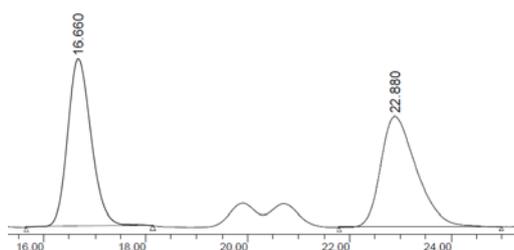
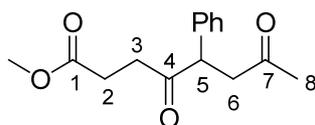


Figura 3.28. Cromatograma de HPLC típico para la separación de enantiómeros del producto **4MT**.



4,7-dioxo-5-feniloctanoato de metilo (4MT):

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 400 MHz): 7,34-7,18 (m, 5H_{Ar}), 4,22 (dd, $J_1=10,1$ Hz, $J_2=3,9$ Hz, 1H_5), 3,60 (s, 3H_{OMe}), 3,44 (dd, $J_1=18,0$ Hz, $J_2=10,1$ Hz, 1H_6), 2,88-2,69 (m, 2H_3), 2,60 (dd, $J_1=18,0$ Hz, $J_2=3,9$ Hz, 1H_6), 2,50 (m, 2H_2), 2,14 (s, 3H_8).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , δ ppm, 100 MHz): 207,4, 206,6 (2C_{4+7}), 172,9 (C_1), 137,6, 129,1, 128,2, 127,6 (6C_{Ar}), 53,1 (C_{OMe}), 51,9 (C_5), 46,6 (C_6), 36,2 (C_3), 29,9 (C_8), 27,8 (C_2).

m/z (ESI): 263,1281 [MH], calculada a partir de $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_4$: 263,1283.

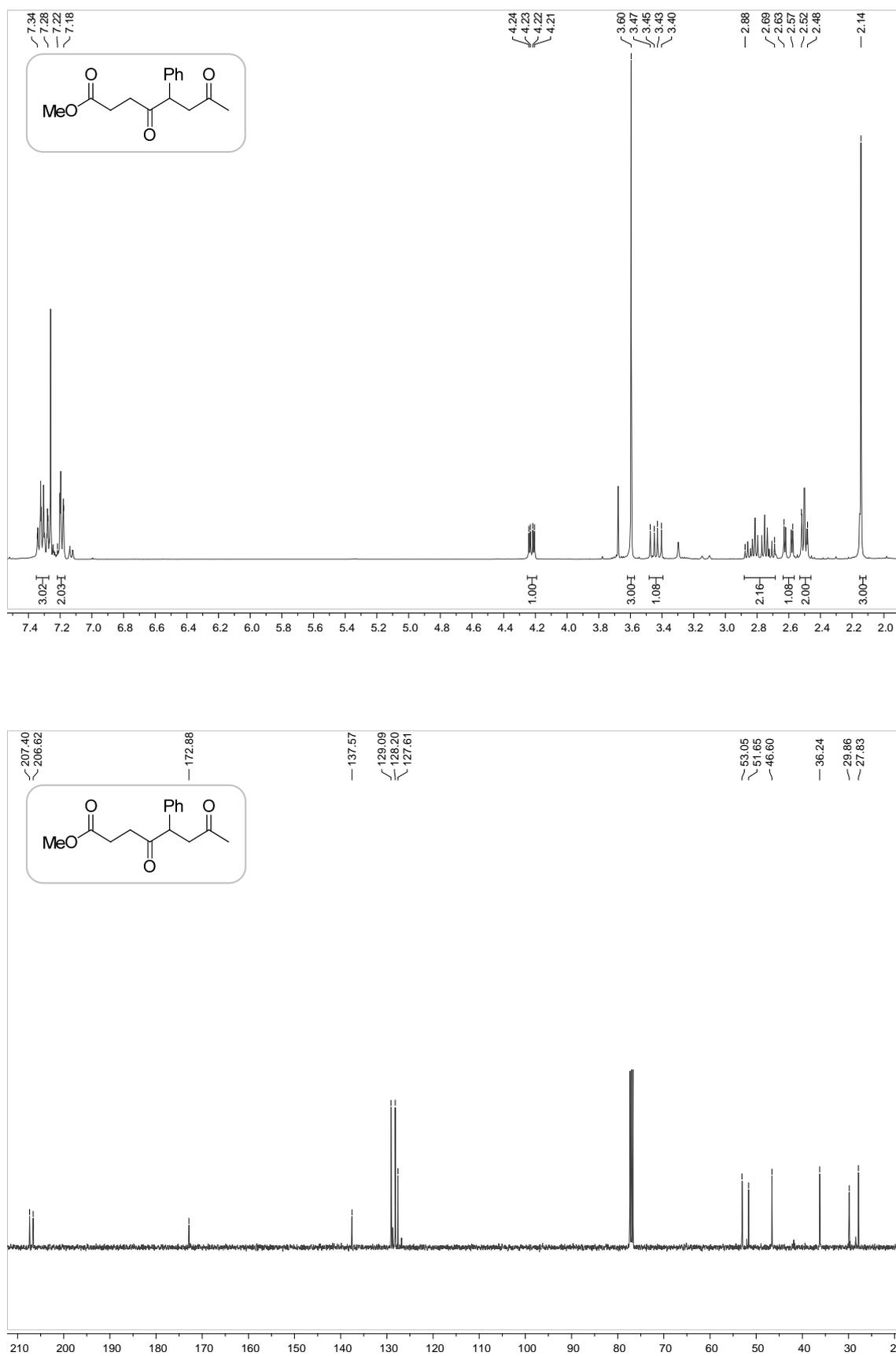
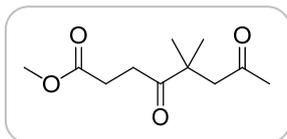
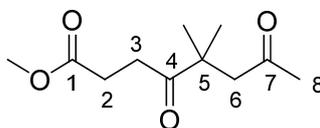


Figura 3.29. Espectros correspondientes al producto 4MT.



5,5-Dimetil-4,7-dioxooctanoato de metilo (6MT)



5,5-Dimetil-4,7-dioxooctanoato de metilo (6MT):

¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 3,66 (s, 3H_{OMe}), 2,88 (t, *J*=6,6 Hz, 2H₃), 2,78 (s, 3H₆), 2,58 (t, *J*=6,6 Hz, 2H₂), 2,08 (s, 3H₈), 1,21 (s, 6H_{Me}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 213,1 (C₄), 206,8 (C₇), 173,6 (C₁), 53,8 (C₆), 51,7 (C_{OMe}), 45,0 (C₅), 32,4 (C₃), 30,3 (C₈), 27,8 (C₂), 25,1 (2C_{Me}).

***m/z* (ESI):** 215,1284 [MH] (*m/z* calculada (C₁₁H₁₉O₄): 215,1283)

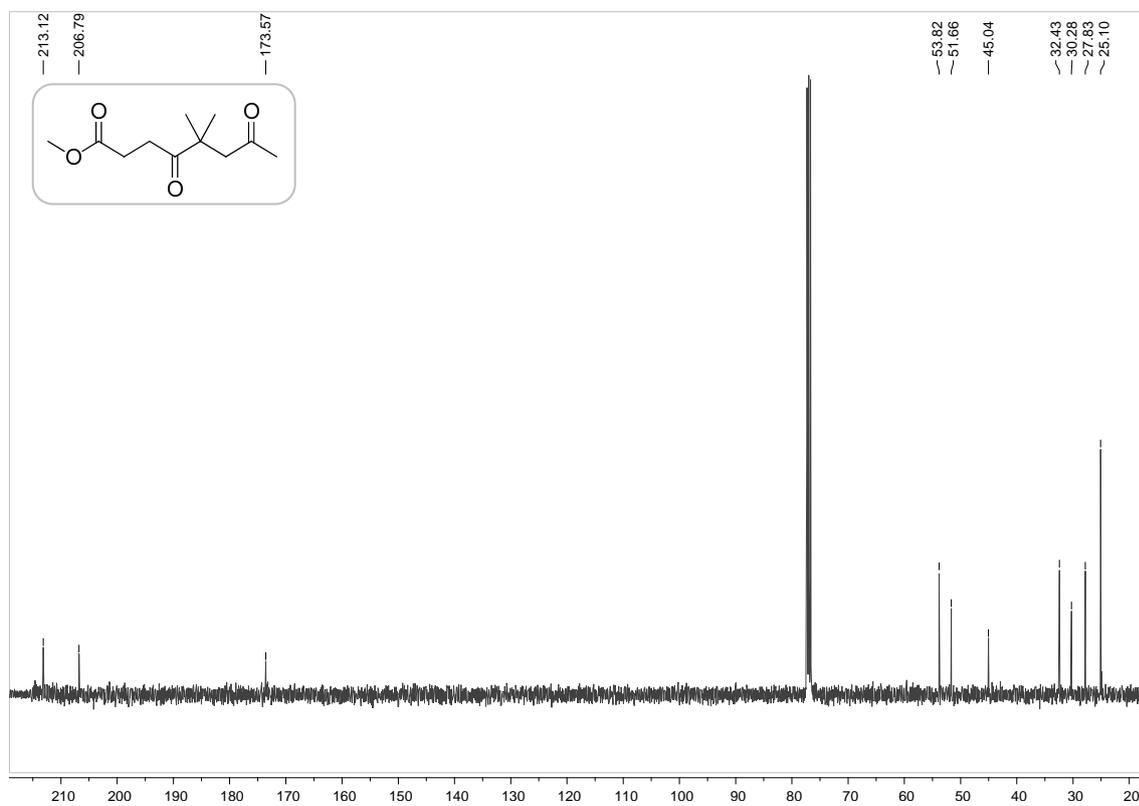
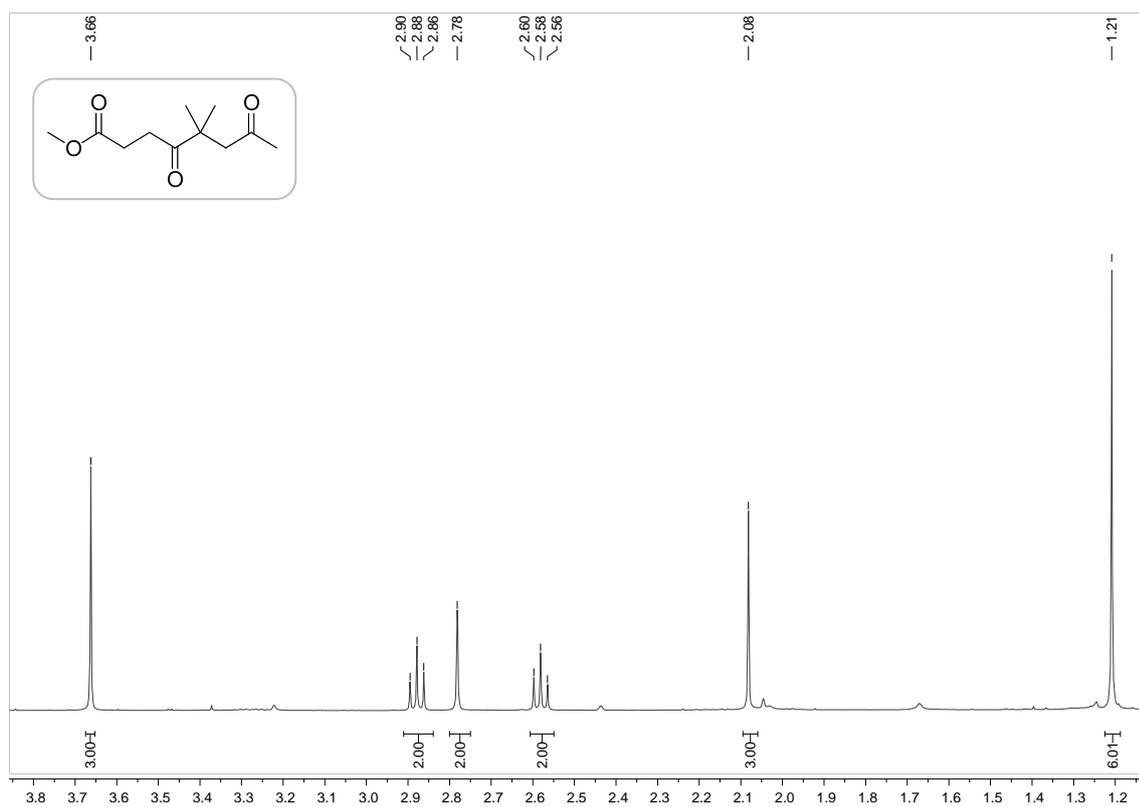
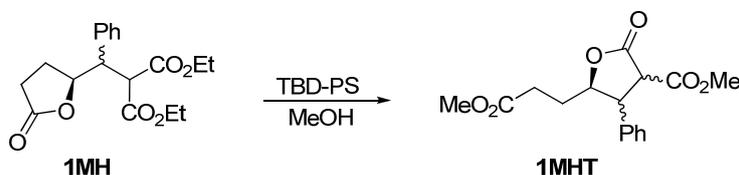


Figura 3.30. Espectros correspondientes al producto 6MT.

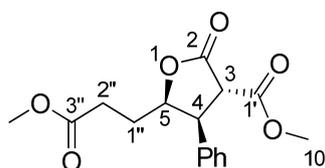
4.2.- Reacción de transesterificación de 2-[(5-oxotetrahidrofuran-2-il)-(fenil)metil]malonato de dietilo (**1MH**)



A una disolución de 1 mmol de **1MH** (334,4 mg) en 5 mL de metanol, se añaden 0,1 mmol de TBD-PS (37,4 mg). La mezcla se agita durante 24 horas, y transcurrido ese tiempo, el catalizador se filtra a vacío y se lava con 5 mL de CH₂Cl₂. El catalizador se seca a vacío para su posterior utilización en siguientes ciclos de reacción.

El rendimiento de la reacción se determina mediante ¹H-RMN utilizando mesitileno como patrón externo (10 μL, 0,07 mmol).

(3S*,4S*,5R*)-4-Fenil-5-(2-metoxicarbonilmetil)-2-oxo-tetrahidrofuran-3-carboxilato de metilo (*sin*-1MHT): (la configuración relativa fue determinada mediante experimentos de NOESY del producto puro)



¹H-RMN (CDCl₃, δ ppm, 400 MHz): 7,39-7,29 (m, 3H_{Ar}), 7,16-7,14 (m, 2H_{Ar}), 4,93 (m, 1H₅), 4,22 (m, 1H₄), 3,90 (d, *J*=7,5 Hz, 1H₃), 3,80 (s, 3H_{OMe'}), 3,63 (s, 3H_{OMe''}), 2,47-2,30 (m, 2H_{2''}), 1,55-1,47 (m, 2H_{1''}).

¹³C-RMN (CDCl₃, δ ppm, 100 MHz): 172,9 (C_{3''}), 171,0, 167,5 (2C_{2+1'}), 135,4 (C_{Ar}), 129,2, 128,2, 127,6 (6C_{Ar}), 82,0 (C₅), 53,3 (C₃), 51,9, 51,7 (2C_{OMe}), 48,1(C₄), 30,0 (C_{2''}), 26,7 (C_{1''}).

m/z (ESI): 307,1184 [MH] (*m/z* calculada (C₁₆H₁₉O₆): 307,1181)

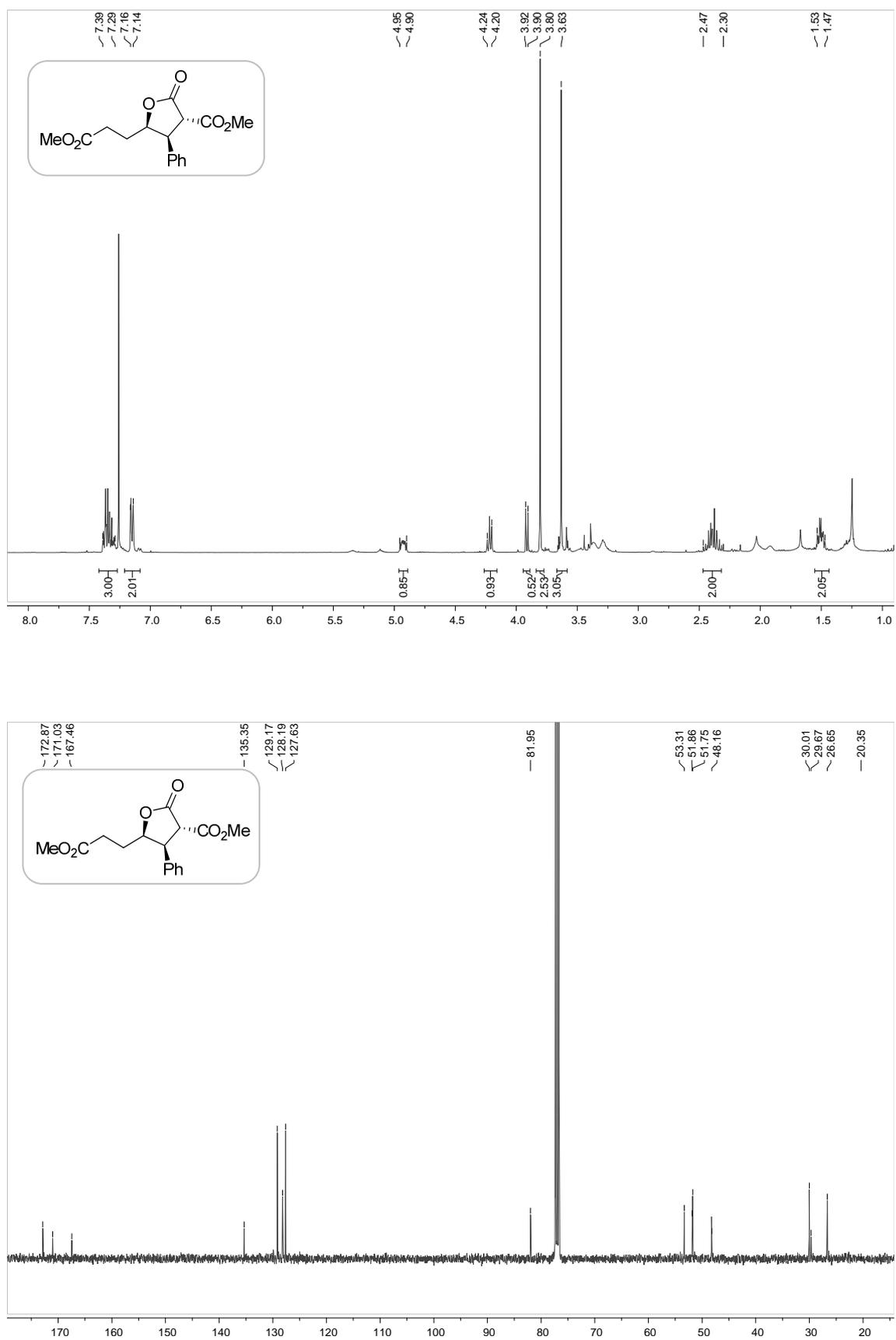
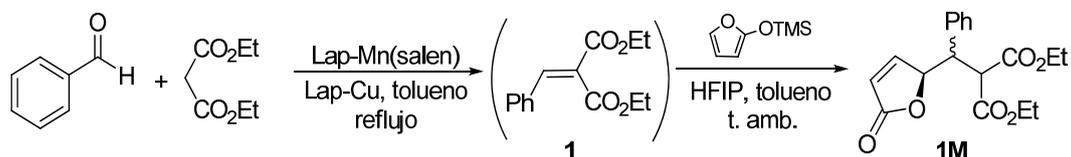


Figura 3.31. Espectros correspondientes al producto mayoritario *sin*-1MHA.

5. Combinación de las reacciones

5.1.- Combinación de las reacciones de condensación de Knoevenagel y Mukaiyama-Michael viníloga



- Combinación en tándem con ambos catalizadores presentes desde el principio:

En un matraz Schlenk se añaden 1 mmol de benzaldehído (101,6 μL), 1 mmol de malonato de dietilo (152,3 μL) y 5 mL de tolueno anhidro bajo atmósfera de argón. Después de agitar los reactivos a temperatura ambiente durante 10 minutos, se añaden 0,07 mmol del sólido Lap-Mn(salen) (0,07 mmol, 135 mg) y el catalizador de cobre (0,15 mmol). Seguidamente, se purga el sistema con argón y se calienta la mezcla a reflujo de tolueno (110°C). La reacción se monitoriza mediante cromatografía de gases y al término de la misma (72 horas), se enfría a temperatura ambiente y se añaden 1,5 mmol de HFIP (159,5 μL) bajo atmósfera inerte. Se purga el sistema con argón y se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililo)furano (2 mmol, 347 μL) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa. Tras terminar la adición se deja agitando la reacción durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se filtra a vacío, y la mezcla de catalizadores se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción.

Tanto el rendimiento y la diastereoselectividad, como el exceso enantiomérico en el caso de utilizar un catalizador quiral, se determinan mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

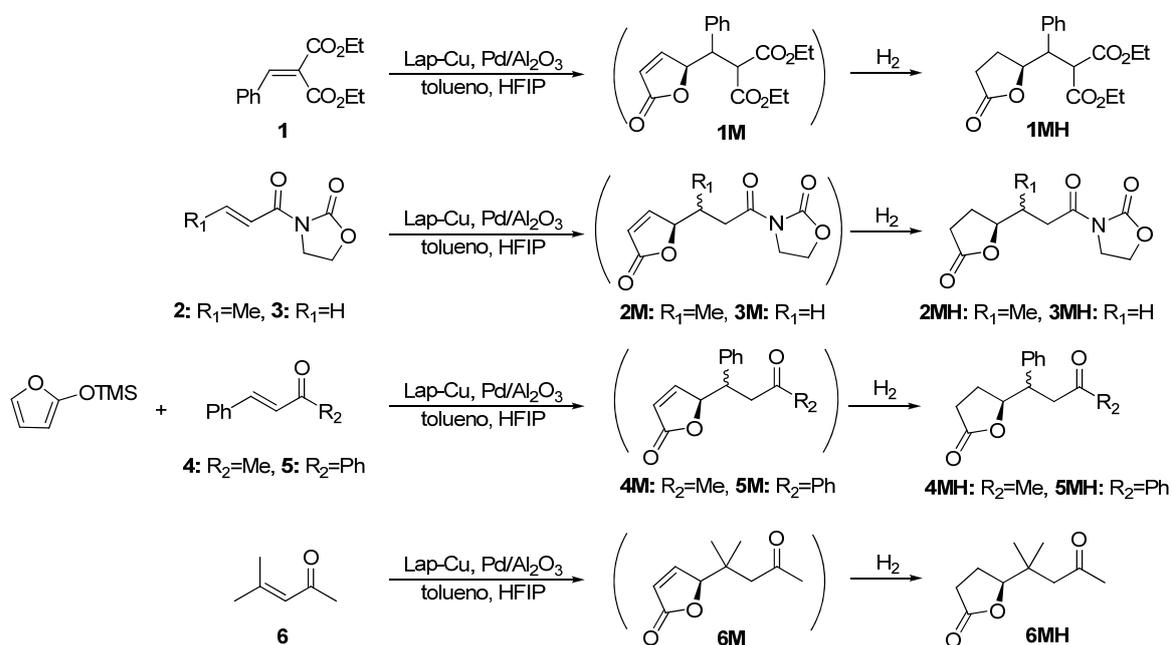
- Combinación secuencial de las reacciones:

La reacción de Knoevenagel se lleva a cabo de la misma manera que la reacción individual y una vez concluida, lo cual se determina mediante ^1H -RMN, se filtra el catalizador y se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 . Posteriormente, el crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene el catalizador de cobre (0,15 mmol).

Seguidamente, se purga el sistema con argón y se calienta la mezcla a reflujo de tolueno (110°C). La reacción se monitoriza mediante cromatografía de gases y al término de la misma (72 horas), se enfría a temperatura ambiente y se añaden 1,5 mmol de HFIP (159,5 μ L) bajo atmósfera inerte. Se purga el sistema con argón y se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililo)furano (2 mmol, 347 μ L) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa. Tras terminar la adición se deja agitando la reacción durante 24 horas. Transcurrido el tiempo de reacción, el crudo se filtra a vacío, y la mezcla de catalizadores se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro y se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción. Después de dos ciclos de reacción, el catalizador de cobre ha de lavarse mediante extracción en continuo en un Soxhlet con THF durante 24 horas.

Tanto el rendimiento y la diastereoselectividad, como el exceso enantiomérico en el caso de utilizar un catalizador quiral, se determinaron mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

5.2.- Combinación de las reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación



- *Combinación en tándem con ambos catalizadores presentes desde el principio:*

En un matraz Schlenk el catalizador de cobre (0,15 mmol) y Pd/Al₂O₃ (0,23 mmol, 250 mg) se añaden 5 mL de tolueno anhidro, 1 mmol del aceptor de Michael correspondiente y 1,5 mmol de HFIP (159,5 μL) bajo atmósfera inerte. Se purga el sistema con argón y se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililo)furano (2 mmol, 347 μL) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa. Tras terminar la adición se deja agitando la reacción.

Una vez concluida la reacción de Mukaiyama-Michael, comprobado por ¹H-RMN y una vez concluida (aprox. 24 horas), se cambia la atmósfera inerte por una de hidrógeno. La mezcla se agita durante 12 horas y transcurrido ese tiempo, se filtra a vacío, y se lava la mezcla de catalizadores, con 10 mL de metanol y, luego con 4 mL de CH₂Cl₂. La mezcla de catalizadores se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción.

Tanto el rendimiento y la diastereoselectividad, como el exceso enantiomérico en el caso de utilizar un catalizador quiral, se determinaron mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

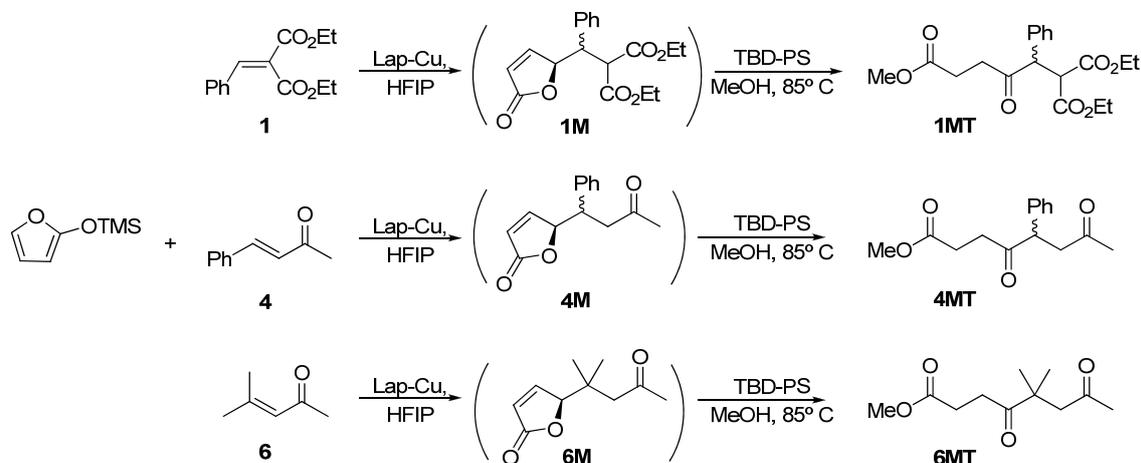
- *Combinación secuencial de las reacciones:*

La reacción de Mukaiyama-Michael se pone de la misma manera que la reacción individual y una vez concluida, lo cual se determina mediante $^1\text{H-RMN}$, se filtra el catalizador de cobre y lava con 10 mL de CH_2Cl_2 . El sólido se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción. Después de dos ciclos de reacción, el catalizador de cobre ha de lavarse mediante extracción en continuo en un Soxhlet con THF durante 24 horas. Pasado este tiempo el catalizador se seca a vacío antes de ser usado en el siguiente ciclo de reacción.

Posteriormente, el crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ (0,23 mmol, 250 mg). La mezcla se coloca en una atmósfera de hidrógeno y se agita durante 12 horas a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo, se filtra a vacío, y se lava el catalizador con 5 mL de metanol y, finalmente, con 2 mL de CH_2Cl_2 . El catalizador de paladio se seca a vacío para su utilización en posteriores ciclos de reacción.

Tanto el rendimiento y la diastereoselectividad, como el exceso enantiomérico en el caso de utilizar un catalizador quirral, se determinaron mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

5.3.- Combinación de las reacciones de Mukaiyama-Michael vinílica y transesterificación



La reacción de Mukaiyama-Michael se pone de la misma manera que la reacción individual y una vez concluida, lo cual se determina mediante $^1\text{H-RMN}$ (24 horas), se añaden 10 mL de metanol y 0,1 mmol de TBD-PS (37,4 mg). La mezcla se agita durante 24 horas a reflujo de metanol (85°C). Transcurrido ese tiempo, se filtra a vacío, y se lava la mezcla de sólidos con 5 mL de metanol y 2 mL de CH_2Cl_2 .

Tanto el rendimiento y la diastereoselectividad, así como el exceso enantiomérico en el caso de utilizar un catalizador quiral, se determinan mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

5.4.- Combinación secuencial de las reacciones de hidrogenación y transesterificación

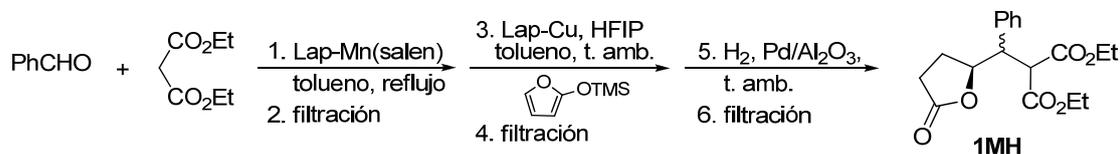


La reacción de hidrogenación se lleva a cabo de la misma manera que la reacción individual, y una vez concluida, lo cual se determina mediante ¹H-RMN (12 horas), el catalizador se filtra a vacío y se lava, primero con 10 mL de metanol y finalmente, con 4 mL de CH₂Cl₂. El catalizador se conserva a vacío para su posterior utilización en siguientes ciclos de reacción.

El crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene TBD-PS (0,1 mmol, 37,4 mg) y metanol (5 mL). La mezcla se agita durante 24 horas, y transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a vacío y se lava el catalizador con 5 mL de CH₂Cl₂.

Tanto el rendimiento como la diastereoselectividad se determinan mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

5.5.- Combinación secuencial de las reacciones de condensación de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael viníloga e hidrogenación

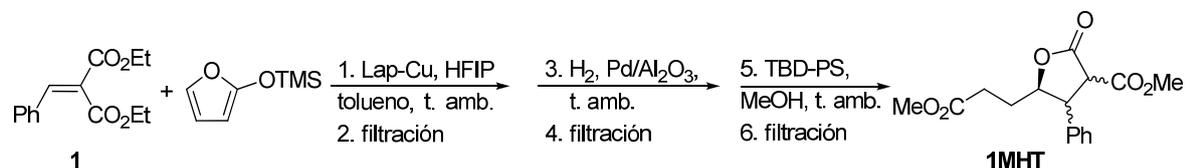


La reacción de Knoevenagel se lleva a cabo de la misma manera que la reacción individual, y una vez concluida, lo cual se determina mediante $^1\text{H-RMN}$ (72 horas), se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra el catalizador lavándolo con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Seguidamente se añade 0,15 mmol del catalizador de cobre y 1,5 mmol de HFIP (159,5 μL) bajo atmósfera inerte. Se purga el sistema con argón y se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililo)furano (2 mmol, 347 μL) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa. Tras terminar la adición se deja agitando la reacción durante 24 horas. Concluida la reacción (comprobado por $^1\text{H-RMN}$), el catalizador se filtra a vacío y se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Cada dos ciclos de reacción el sólido ha de lavarse mediante extracción en continuo en un Soxhlet con THF durante 24 horas. El catalizador se conserva a vacío para posteriores usos.

Finalmente, el crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ (0,23 mmol, 250 mg) y se coloca una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agita durante 12 horas y una vez concluida (12 horas), el crudo de reacción se filtra y el catalizador se lava, primero con 10 mL metanol y posteriormente, con 4 mL CH_2Cl_2 . El catalizador se seca y guarda a vacío para posteriores usos.

Tanto el rendimiento como la diastereoselectividad se determinan mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

5.6.- Combinación secuencial de las reacciones de Mukaiyama-Michael viníloga, hidrogenación y transesterificación



La reacción de Mukaiyama-Michael se lleva a cabo de la misma manera que se describe la reacción individual, y una vez concluida (confirmado por $^1\text{H-RMN}$) el catalizador de cobre, se filtra y se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 . El catalizador se seca a vacío para su posterior utilización en posteriores ciclos de reacción. Cada dos ciclos de reacción el sólido ha de lavarse mediante extracción en continuo en un Soxhlet con THF durante 24 horas. Lap-Cu se conserva a vacío para su posterior utilización.

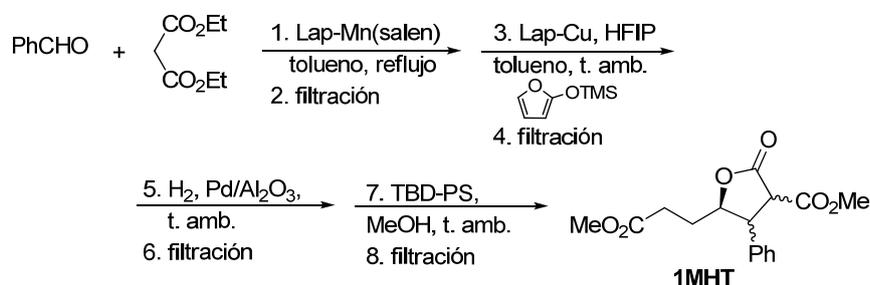
El crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ (0,23 mmol, 250 mg) y se coloca una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agita a temperatura ambiente y transcurrido el tiempo de reacción (12 horas), el catalizador se filtra a vacío y lava con 10 mL de metanol y 4 mL de CH_2Cl_2 . El catalizador se conserva a vacío para su posterior utilización.

El crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk donde se adicionan otros 5 mL de metanol y 0,1 mmol de TBD-PS (37,4 mg). La mezcla se agita durante 24 horas, y transcurrido ese tiempo, se filtra a vacío, y se lava el sólido con 2 mL de CH_2Cl_2 . El catalizador se seca y guarda a vacío para posteriores usos.

Finalmente, el crudo de la reacción se transfiere a un matraz Schlenk que contiene TBD-PS (0,1 mmol, 37,4 mg) y metanol (5 mL). La mezcla se agita durante 24 horas, y transcurrido ese tiempo, el crudo de reacción se filtra a vacío y se lava el catalizador con 5 mL de CH_2Cl_2 .

Tanto el rendimiento como la diastereoselectividad se determinan mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

5.7.- Combinación secuencial de las reacciones de condensación de Knoevenagel, Mukaiyama-Michael vinílica, hidrogenación y transesterificación



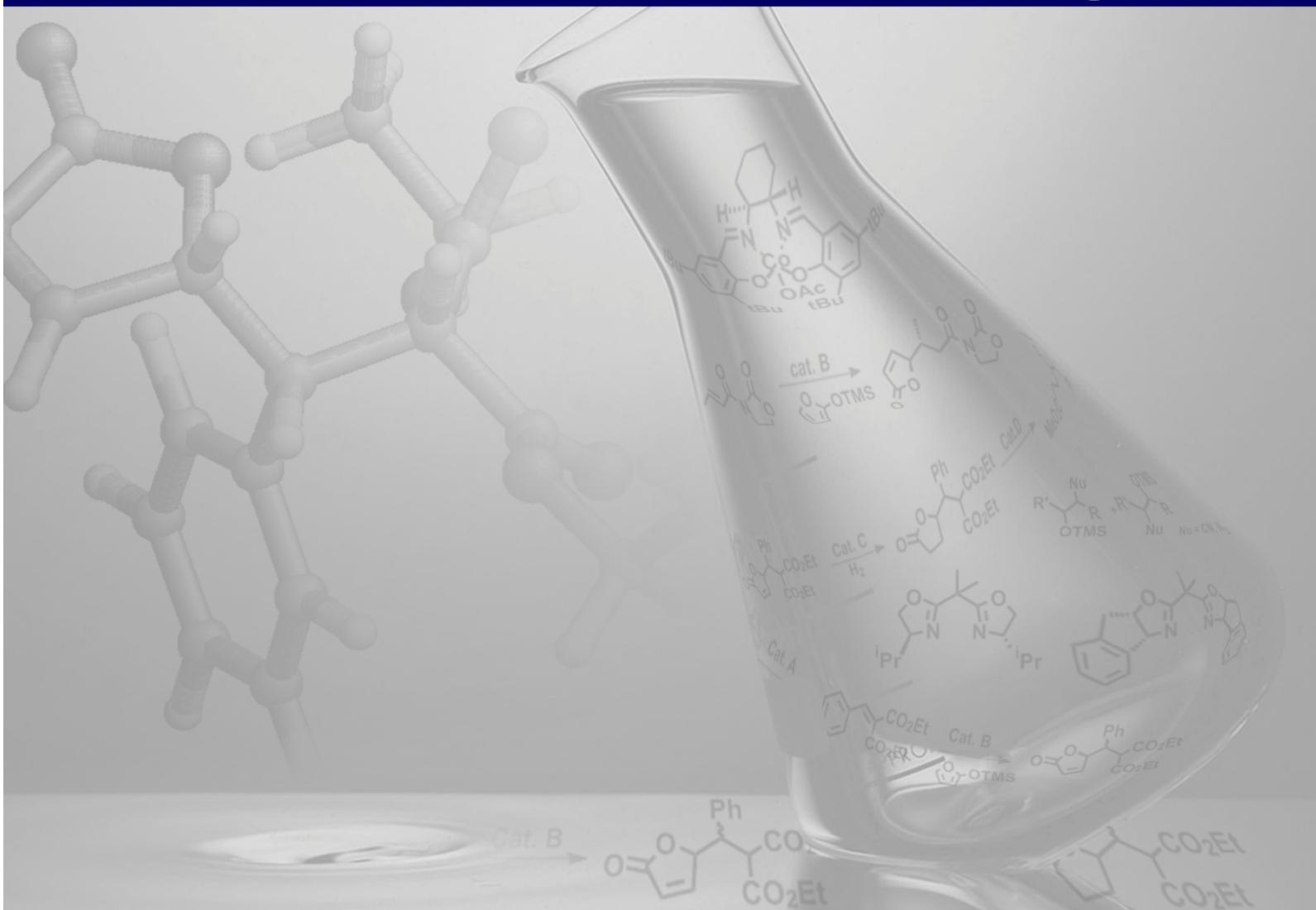
La condensación de Knoevenagel se lleva a cabo según las condiciones descritas para la reacción individual y una vez concluida (determinado por $^1\text{H-RMN}$) (72 horas), la mezcla se lleva a temperatura ambiente y se filtra el catalizador lavándolo con 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Seguidamente, se añaden 0,15 mmol de Lap-Cu (313 mg) y 1,5 mmol de HFIP (159,5 μL) bajo atmósfera inerte. Se purga el sistema con argón y se añade lentamente una disolución de 2-(trimetilsililo)furano (2 mmol, 347 μL) en tolueno anhidro (10 mL) durante cinco horas por medio de una bomba de jeringa mientras se agita. Transcurrido el tiempo de reacción (determinado por $^1\text{H-RMN}$) (24 horas), el crudo se filtra a vacío y el catalizador se lava con 10 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Cada dos ciclos de reacción el sólido ha de lavarse mediante extracción en continuo en un Soxhlet con THF durante 24 horas. El catalizador se conserva a vacío para posteriores usos.

Posteriormente, el crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene $\text{Pd/Al}_2\text{O}_3$ (0,23 mmol, 250 mg) donde se coloca una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se agita durante 12 horas a temperatura ambiente y se sigue mediante $^1\text{H-RMN}$. Una vez concluida (12 horas), el crudo de reacción se filtra y el catalizador se lava con 10 mL de metanol y 4 mL de CH_2Cl_2 . El catalizador se seca y guarda a vacío para posteriores usos.

Finalmente, el crudo de la reacción es transferido a un matraz Schlenk que contiene TBD-PS (0,1 mmol, 37,4 mg) y 5 mL de metanol. La mezcla se agita durante 24 horas, y transcurrido ese tiempo, se filtra a vacío, y se lava el sólido con 4 mL de CH_2Cl_2 .

Tanto el rendimiento como la diastereoselectividad se determinan mediante los métodos descritos para las reacciones individuales.

Bibliografía



- ¹ a) P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686–694. b) I. T. Horvath, P. T. Anastas, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2167–2168; c) I. T. Horvath, P. T. Anastas, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2169–2173.
- ² P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry Theory and Practice*; Oxford University Press, New York, **1998**.
- ³ G. Poli, G. Giambastiani, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9456–9459.
- ⁴ D. E. Fogg, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2365–2379.
- ⁵ a) M. Malacria, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 289–306; c) P. J. Parsons, C. S. Penkett, A. J. Shell, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 195–206; b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 115–136; c) J. M. Lee, Y. Na, H. Han, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 302–312; d) J. C. Wasilke, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1001–1020.
- ⁶ F. X. Felpin, E. Fouquet, *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 718–724.
- ⁷ a) R. Grigg, V. Sridharan, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 65–87; b) A. De Meijere, S. Bräse, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 88–110; c) G. Poli, G. Giambastiani, A. Heumann, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 5959–5989; d) G. Balme, E. Bossharth, N. Monteiro, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4101–4111; e) A. De Meijere, P. Von Zezschwitz, S. Bräse, *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 413–422.
- ⁸ a) A. Ajamian, J. L. Gleason, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, 3754–3760; b) J.-P. Leclerc, M. André, K. Fagnou, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1711–1714; c) T. O. Vieira, H. Alper, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 485–487.
- ⁹ a) S. U. Son, K. H. Park, Y. K. Chung, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6838–6839; b) H. Lebel, C. Ladjel, L. Bréthous, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13321–13326; c) E. Fillion, S. Carret, L. G. Mercier, V. É. Trépanier, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 437–440; d) C. Kammerer, G. Prestat, T. Gaillard, D. Madec, G. Poli, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 405–408.
- ¹⁰ N. T. Patil, V. S. Shinde, B. Gajula, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 211–224.
- ¹¹ a) Y. Shi, E. Roth, S. D. Ramgren, S. A. Blum, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 18022–18023; b) M. Jeganmohan, S. Bhuvaneshwari, C.-H. Cheng, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, 391–394; c) X.-Y. Guan, L.-P. Yang, W. Hu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2190–2192.
- ¹² a) L. Ackermann, L. T. Kaspar, C. J. Gschrei, *Chem. Commun.*, **2004**, 2824–2825; b) F. Giacomina, D. Riat, A. Alexakis, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1156–1159.
- ¹³ a) N. T. Patil, V. Singh, A. Konala, A. K. Mutyala, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 1493–1496; b) N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, B. Gajula, B. Sridhar, G. R. Pottireddygar, T. P. Rao, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5963–5975.
- ¹⁴ a) X. Yu, X. Yang, J. Wu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4526–4530; b) A. S. Demir, M. Emrullohoğlu, K. Buran, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 8032–8034.
- ¹⁵ a) C. U. Pittman Jr., L. R. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1749–1754; b) B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4165–4167; c) A. Corma, *Catal. Rev.*, **2004**, *46*, 369–417; d) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *ChemSusChem*, **2009**, *2*, 500–506.
- ¹⁶ a) H. Lebel, V. Paquet, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11152–11153; b) H. Lebel, C. Ladjel, L. Bréthous, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13321–13326.
- ¹⁷ B. J. Cohen, M. A. Kraus, A. Patchornik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7620–7629.
- ¹⁸ *Heterogenized Homogeneous Catalysts for Fine Chemicals Production*, Vol. 33, P. Barbaro, F. Liguori, Eds.; Catalysis by Metal Complexes, Springer: Dordrecht, **2010**.
- ¹⁹ a) S. J. Broadwater, S. L. Roth, K. E. Price, M. Kobašlija, D. T. McQuade, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2899–2906; b) S. L. Poe, M. Kobašlija, D. T. McQuade, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15586–15587; c) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1071–1133.
- ²⁰ F. Gelman, J. Blum, D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11999–12000.

- ²¹ K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9674–9675.
- ²² N. T. S. Phan, C. S. Gill, J. V. Nguyen, Z. J. Zhang, C. W. Jones, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2209–2211.
- ²³ K. Akagawa, S. Sakamoto, K. Kudo, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 985–987.
- ²⁴ A. W. Pilling, J. Boehmer, D. J. Dixon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5428–5430.
- ²⁵ R. Abu-Reziq, D. Wang, M. Post, H. Alper, *Chem. Mater.*, **2008**, *20*, 2544–2550.
- ²⁶ J. M. Fraile, R. Mallada, J. A. Mayoral, M. Menéndez, L. Roldán, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 3296–3299.
- ²⁷ a) M. T. Davis-Coleman, D. E. A. Rivett, *Prog. Chem. Nat. Prod.* **1989**, *55*, 1–35; b) C. W. Jefford, D. Jaggi, A. W. Sledeski, J. Boukouvalas, en *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Rahman, A., Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1989**, pp. 157–171; c) L. A. Paquette, T. Z. Wang, E. Pinard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1455–1456; d) H. Nemoto, T. Tanabe, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6785–6790.
- ²⁸ a) H. Fukui, Y. Tsuchiya, K. Fujita, T. Nakagawa, H. Koshino, T. Nakata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1997**, *7*, 2081–2086; b) T. Uchida, H. Fukui, Y. Tsuchiya, K. Fujita, JP patent 100072468; c) J. W. Hilborn, ; Z.-H. Lu, A. R. Jurgens, Q. K. Fang, P. Byers, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8919–8921.
- ²⁹ M.B. Gravestock, US patent 6,110,936, (**2000**).
- ³⁰ a) E. G. Lewars, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 7; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.; Pergamon, Oxford, **1984**, pp. 95–129; b) A. S. Rao, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 357–387; b) A. Gansäuer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2591–2592.3
- ³¹ R. A. Sheldon, *Top. Curr. Chem.*, **1993**, *164*, 21–43.
- ³² Halcon (J. Kollar), US patent 3.350.422 y 3.351.635 (**1967**).
- ³³ a) M. N. Sheng, J. G. Zajacek, *ACS Adv. Chem. Ser.*, **1968**, *76*, 418–432; b) Atlantic Richfield (M. N. Sheng, J. G. Zajacek), GB patent 1.136.923 (**1968**).
- ³⁴ a) R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, *J. Catal.*, **1973**, *31*, 427–437; b) R. A. Sheldon, *Aspects of Homogenous Catalysis*, Vol. 4, R. Ugo Ed.; Reidel, Cordrecht, **1981**, pp. 3–70.
- ³⁵ R. A. Sheldon, J. A. van Doorn, C. W. A. Schram, A. J. de Jong, *J. Catal.*, **1973**, *31*, 438–443.
- ³⁶ a) H. E. B. Lempers, R. A. Sheldon, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, *110*, 557–566; b) H. E. B. Lempers, A. Ripollès, I. Garcia, R. A. Sheldon, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1408–1413.
- ³⁷ R. A. Sheldon, *J. Mol. Catal.*, **1980**, *7*, 107–126.
- ³⁸ H. C. L. Abbenhuis, S. Krijnen, R. A. van Santen, *Chem. Commun.*, **1997**, 331–332.
- ³⁹ a) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, L. C. Ménorval, F. Rachdi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 539–540; b) C. Cativiela, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1996**, *112*, 259–267; c) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, M. G. Proietti, M. C. Sánchez, *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 19484–19488.
- ⁴⁰ a) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2000**, *189*, 40–51; b) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2001**, *204*, 146–156; c) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *Appl. Catal. A-Gen.* **2003**, *245*, 363–376; d) J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *Appl. Catal. A-Gen.*, **2004**, *276*, 113–122.
- ⁴¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, E. Vispe, *J. Catal.*, **2005**, *233*, 90–99.
- ⁴² M. E. Raimondi, L. Marchese, E. Gianotti, T. Maschmeyer, J. M. Seddon, S. Coluccia, *Chem. Commun.*, **1999**, 87–88.
- ⁴³ K. A. Koyano, T. Tatsumi, *Chem. Commun.*, **1996**, 145–146.

- ⁴⁴¹ a) C. H. Rhee, J. S. Lee, *Catal. Lett.*, **1996**, *40*, 261–264; b) L. Y. Chen, G. R. Chuah, S. Jaenicke, *Catal. Lett.*, **1998**, *50*, 107–114.
- ⁴⁵ T. Maschmeyer, F. Rey, G. Sankar, J. M. Thomas, *Nature*, **1995**, 159–162.
- ⁴⁶ a) M. G. Clerici, P. Ingallina, *J. Catal.*, **1993**, *140*, 71–83; b) M. G. Clerici, P. Ingallina, *Catal. Today*, **1998**, *41*, 351–364.
- ⁴⁷ M. A. Camblor, A. Corma, A. Martinez, J. Perez-Pariente, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 589–590.
- ⁴⁸ a) ARCO (R. J. Saxton, G. L. Crocco, J. G. Zajacek, K. S. Wijesekea), *Eur. patent*, 659.685 (**1994**); b) T. Blasco, M. A. Camblor, A. Corma, P. Esteve, A. Martinez, C. Prieto, S. Valencia, *Chem. Commun.*, **1996**, 2367–2368; c) J. C. van der Waal, M. S. Rigutto, H. van Bekkum, *Appl. Catal. A-Gen.*, **1998**, *167*, 331–342.
- ⁴⁹ a) D. C. M. Dutoit, M. Schneider, A. Baiker, *J. Catal.*, **1995**, *153*, 165–176; b) M. Schneider, A. Baiker, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **1995**, *37*, 515–556; c) D. C. M. Dutoit, M. Schneider, R. Hutter, A. Baiker, *J. Catal.*, **1996**, *161*, 651–658; d) D. C. M. Dutoit, U. Göber, M. Schneider, A. Baiker, *J. Catal.*, **1996**, *164*, 433–439.
- ⁵⁰ R. Hutter, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.*, **1995**, *153*, 177–189.
- ⁵¹ a) S. Klein, W. F. Maier, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2230–2233; b) H. Kochkar, F. Figueras, *J. Catal.*, **1997**, *171*, 420–430; c) C. A. Müller, M. Maciejewski, T. Mallat, A. Baiker, *J. Catal.*, **1999**, *184*, 280–293.
- ⁵² a) G. Langhendries, D. E. De Vos, B. F. Sels, I. Vankelecom, P. A. Jacobs, G. V. Baron, *Chem. Prod. Proc.*, **1998**, *1*, 21–30; b) R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, H. E. B. Lempers, *Catal. Today*, **1998**, *41*, 387–407.
- ⁵³ Y. Watanabe, K. Yamamoto, T. Tatsumi, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1999**, *145*, 281–289.
- ⁵⁴ R. Neumann, M. Cohen, *Angew. Chem.*, **1997**, *109*, 1810–1812.
- ⁵⁵ Degussa (P. Goetz, S. Wieland, P. Panster, G. Goor, R. Siegmeier), *US patent* 5.286.885 (**1994**).
- ⁵⁶ A. L. Villa de P., B. F. Sels, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7267–7270.
- ⁵⁷ R. Neumann, T.-J. Wang, *Chem. Commun.*, **1997**, 1915–1916.
- ⁵⁸ a) M. M. Miller, D. C. Sherrington, *J. Catal.*, **1995**, *152*, 377–383; b) J. H. Ahn, K. C. Kim, S. K. Ihm, D. C. Sherrington, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1997**, *110*, 957–964.
- ⁵⁹ T. Katsuki, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1996**, *113*, 87–107; b) F. Fache, E. Schulz, M. L. Tommasino, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2159–2231.
- ⁶⁰ P. Pietikäinen, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4319–4326.
- ⁶¹ a) R. A. Johnson, K. B. Sharpless, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; New York, VCH, **1993**, pp. 103–158; b) E. N. Jacobsen, *Catalytic Asymmetric Synthesis*; I. Ojima, Ed.; New York, VCH, **1993**, pp. 159–202; c) E. N. Jacobsen, M. H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. 2; E. N. Jacobsen, A. Pfalts, H. Tamamoto, Eds.; Springer: New York, **1999**, p. 649.
- ⁶² T. Katsuki, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *140*, 189–214.
- ⁶³ D. Macikenas, E. Skrzepczak-Jankun, J. D. Protasiewicz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 2007–2010.
- ⁶⁴ K. Srinivasan, P. Michaud, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2309–2320.
- ⁶⁵ C. Baleizão, H. García, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 3987–4043.
- ⁶⁶ a) C. Bowers, P. K. Dutta, *J. Catal.*, **1990**, *122*, 271–279; b) D. E. De Vos, P. P. Knops-Gerrits, D. L. Vanoppen, P. A. Jacobs, *Supramol. Chem.*, **1995**, *6*, 49–57; c) P. P. Knops-Gerrits, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1997**, *117*, 57–70; d) S. B. Ogunwumi, T. Bein, *Chem. Commun.*, **1997**, 901–902.
- ⁶⁷ I. F. J. Vankelecom, D. Tas, R. F. Parton, V. van de Vyver, P. A. Jacobs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1346–1348.

- ⁶⁸ a) B. B. De, B. B. Lohray, S. Sivaram, P. K. Dhal, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2105–2108; b) F. Minutolo, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3375–3378; c) F. Minutolo, D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, *7*, 2293–2302.
- ⁶⁹ P. Sutra, D. Brunel, *Chem. Commun.*, **1996**, 2485–2486.
- ⁷⁰ P. S. Dixit, K. Srinivasan, *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, 4507–4509.
- ⁷¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. Massam, J. A. Mayoral, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1998**, *136*, 47–57.
- ⁷² J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 360–417.
- ⁷³ a) R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, I. Ahmad, S. Singh, R. V. Jasra, *Catal. Lett.*, **2003**, *91*, 207–210; b) R. I. Kureshy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi, I. Ahmad, S. Singh, R. V. Jasra, *J. Catal.*, **2004**, *221*, 234–240.
- ⁷⁴ a) S. Bhattacharjee, J. A. Anderson, *Chem. Commun.*, **2004**, 554–555; b) S. Bhattacharjee, J. A. Anderson, *Catal. Lett.*, **2004**, *95*, 119–125; c) S. Bhattacharjee, T. J. Dines, J. A. Anderson, *J. Catal.*, **2004**, *225*, 398–407; d) S. Bhattacharjee, J. A. Anderson, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 151–158; e) B. M. Choudary, T. Ramani, H. Mahenswaran, L. Prashant, K. V. S. Ranganath, K. V. Kumar, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 493–498.
- ⁷⁵ a) E. Weitz, A. Scheffer, *Chem. Ber.*, **1921**, *54*, 2327–2344; b) E. P. Kohler, N. K. Richtmeyer, W. F. Hester, *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, *53*, 205–221; c) H. O. House, R. L. Wasson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1488–1492; d) E. F. Ullman, J. E. Milks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1315–1316.
- ⁷⁶ a) L. F. Fieser, *J. Biol. Chem.*, **1940**, *133*, 391–396; b) L. F. Fieser, M. Tishler, W. L. Sampson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1628–1629.
- ⁷⁷ N. C. Yang, R. A. Finnegan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5845–5848.
- ⁷⁸ G. B. Payne, *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 275–276.
- ⁷⁸ H. Hattori, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 537–50.
- ⁸⁰ C. Cativiela, F. Figueras, J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4125–4128.
- ⁸¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, F. Figueras, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5995–5996.
- ⁸² B. M. Choudary, M. L. Kantam, B. Bharathi, C. V. Reddy, *Synlett*, **1998**, 1203–1204.
- ⁸³ a) D. Villemin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1092–1093; b) J. Yamawaki, T. Kawate, T. Audo, T. Hanafusa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1885–1886; c) D. Villemin, *Chem. Ind.*, **1985**, 166–167; d) D. Villemin, A. B. Alloum, F. Thibault-Starzyk, *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1359–1366; e) D. Villemin, M. Ricard, *React. Kinet. Catal. Lett.*, **1994**, *52*, 255–259.
- ⁸⁴ V. K. Yadav, K. K. Kapoor, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3659–3668.
- ⁸⁵ V. K. Yadav, K. K. Kapoor, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9481–9484.
- ⁸⁶ a) S. Sebti, A. Saber, A. Rhihil, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9399–9400; b) S. Sebti, A. Rhihil, A. Saber, M. Laghrissi, S. Buolaajaj, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3999–4000; c) S. Sebti, A. Rhihil, A. Saber, R. Nazih, R. Tahir, *Appl. Catal.*, **2000**, *197*, L187–L190.
- ⁸⁷ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, S. Sebti, R. Tahir, *Green Chem.*, **2001**, *3*, 271–274.
- ⁸⁸ S. Ueno, K. Yamaguchi, K. Yoshida, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Commun.*, **1998**, 295–296.
- ⁸⁹ A. Padwa, S. Murphree, *Prog. Heterocycl. Chem.*, **2003**, *15*, 75–99.
- ⁹⁰ I. M. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, *9*, 1–29
- ⁹¹ F. Fulop, I. Huber, G. Bernath, H. Honing, P. Seuffer-Wasserthal, *Synthesis*, **1991**, 43–45 (y referencias citadas).

- ⁹² a) S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1001–1004; b) H. Konno, E. Toshiro, N. Hinoda, *Synthesis*, **2003**, 2161–2164; c) B. Mirmashhori, N. Azizi, M. R. Saidi, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **2006**, *247*, 159–161; d) Y. N. Belokon, D. Chusov, A. S. Peregudov, L. V. Yashkina, G. I. Timofeeva, V. I. Maleev, M. North, H. B. Kagan, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 3157–3167.
- ⁹³ a) W. C. Groutas, D. Felker, *Synthesis*, **1980**, 861–868; b) W. P. Weber, *Silicon Regents for Organic Synthesis*, Eds.: Springer-Verlag, Berlin, **1983**, p.6.
- ⁹⁴ a) M. T. Reetz, I. Chatziosifidis, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 1017–1018; b) T. Sasaki, A. Nakanishi, M. Ohno, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5445–5447; c) M. T. Reetz, I. Chatziosifidis, H. Künzer, H. Müller-Starke, *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 961–965.
- ⁹⁵ a) W. Lidy, W. Sundermeyer, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1449–1450; b) J. C. Mullis, W. P. Weber, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2873–2875.
- ⁹⁶ K. Imi, N. Yanagihara, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1013–1016.
- ⁹⁷ A. E. Vougioukas, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5513–5516.
- ⁹⁸ a) M. Caron, K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1557–1560; d) M. Emziane, P. Lhoste, D. Sinou, *J. Mol. Catal.*, **1988**, *49*, L23–L25.
- ⁹⁹ E. J. Corey, R. K. Bakshi, S. Shibata, C. P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7925–7926.
- ¹⁰⁰ a) C. Blandy, R. Choukroun, D. Gervais, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4189–4192; b) M. Onaka, K. Sugita, Y. Izumi, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1116–1123; c) K. B. Hansen, J. L. Leighton, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 10924–10925; d) B. Tamami, H. Mahdavi, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8721–8724; e) F. Kazemi, A. R. Kiasat, S. Ebrahimi, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 999–1004; f) B. Yadollahi, H. Danafar, *Catal. Lett.*, **2007**, *113*, 120–123.
- ¹⁰¹ a) A. Kamal, M. Arifuddin, M. V. Rao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 4261–4264; b) N. Azizi, B. Mirmashhori, M. R. Saidi, *Catal. Commun.*, **2007**, *8*, 2198–2203.
- ¹⁰² L. Birkofer, W. Kaiser, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 266–274.
- ¹⁰³ H. Yamashita, *Chem. Lett.*, **1987**, 525–528.
- ¹⁰⁴ M. Emziane, P. Lhoste, S. Sindu, *Synthesis*, **1988**, 541–544.
- ¹⁰⁵ a) S. Saito, S. Yamashita, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, M. Inaba, T. Moriwake, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4153–4156; b) S. Saito, T. Nishikawa, Y. Yokoyama, T. Mariwake, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 221–224; c) P. Crotti, L. A. Flippin, F. Macchia, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 7043–7048; d) P. Crotti, V. D. Bussolo, L. Favero, F. Macchia, M. Pineschi, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1675–1678; e) S.-W. Chen, S. S. Thakur, W. Li, C.-K. Shin, R. B. Kawthekar, G.-J. Kim, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *259*, 116–120.
- ¹⁰⁶ a) B. M. Cole, K. D. Shimizu, C. A. Krueger, J. P. Harrity, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *35*, 1668–1672; b) K. D. Shimizu, B. M. Cole, C. A. Krueger, K. W. Kuntz, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 1704–1707.
- ¹⁰⁷ H. Yamashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 1213–1220.
- ¹⁰⁸ M. Hayashi, K. Kohmura, N. Oguni, *Synlett*, **1991**, 774–776.
- ¹⁰⁹ W. A. Nugent, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2768–2769.
- ¹¹⁰ L. E. Martinez, J. L. Leighton, D. H. Carsten, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5897–5898.
- ¹¹¹ M. Onaka, A. Ohta, K. Sugita, Y. Izumi, *Appl. Catal. A-Gen.*, **1995**, *125*, 203–216.
- ¹¹² K. Sugita, A. Ohta, M. Onaka, Y. Izumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 1792–1799.
- ¹¹³ B. M. L. Dooos, W. A. Geurts, P. A. Jacobs, *Catal. Lett.*, **2004**, *97*, 125–129.
- ¹¹⁴ H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483–2547.

- ¹¹⁵ a) M. Tokunaga, J. F. Larrow, F. Kakiuchi, E. N. Jacobsen, *Science*, **1997**, *277*, 936–938; b) S. E. Schaus, B. D. Brandes, J. F. Larrow, M. Tokunaga, K. B. Hansen, A. E. Gould, M. E. Furrow, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 1307–1315.
- ¹¹⁶ L. P. C. Nielsen, C. P. Stevenson, D. G. Blackmond, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1360–1362.
- ¹¹⁷ Algunos ejemplos donde se aplica la HKR de Jacobsen en la síntesis de productos naturales: a) R. Shen, C. T. Bowman, B. J. Bowman, J. A. Porco, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 7889–7901; b) A. F. Petri, A. Bayer, M. E. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5821–5823; c) E. A. Colby, K. C. O'Brien, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 998–999; d) A. M. Haidle, A. G. Myers, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2004**, *101*, 12048–12953.
- ¹¹⁸ a) R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3604–3607.
- ¹¹⁹ a) G.-J. Kim, J.-H. Shin, *Catal. Lett.*, **1999**, *63*, 83–89; b) G.-J. Kim, D.-W. Park, *Catal. Today*, **2000**, *63*, 537–547.
- ¹²⁰ S.-D. Choi, G.-J. Kim, *Catal. Lett.*, **2004**, *92*, 35–40.
- ¹²¹ I. Shepperson, M. Cavazzini, G. Pozzi, S. Quici, *J. Fluorine Chem.*, **2004**, *125*, 175–180.
- ¹²² C. R. Oh, D. J. Choo, W. H. Shim, D. H. Lee, E. J. Roh, S.-G. Lee, C. E. Song, *Chem. Commun.*, **2003**, 1100–1101.
- ¹²³ P. Goyal, X. Zheng, M. Weck, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 1816–1822
- ¹²⁴ C. W. Jones, *Top Catal.*, **2010**, *53*, 942–952.
- ¹²⁵ a) C. S. Gill, K. Venkatasubbaiah, N. T. S. Phan, M. Weck, C. W. Jones, *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 7306–7313; b) K. Venkatasubbaiah, X. J. Zhu, C. W. Jones, *Top Catal.*, **2010**, *53*, 1063–1065.
- ¹²⁶ R. A. Sheldon, M. C. A. van Vliet, *Fine Chemicals through Heterogeneous Catalysis*, R. A. Sheldon, H. van Bekkum, Eds.; Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, pp. 473–490.
- ¹²⁷ Comercializado al 88%. Resto de componentes: 1,5% de acetofenona, 5% de cumeno y 6% de 2-fenil-2-propanol.
- ¹²⁸ H. Saltzman, J. G. Sharefkin, *Org. Synth. Coll. V*, **1973**, 658–659.
- ¹²⁹ A. van der Bergen, K. S. Murray, M. J. O'Connor, B. O. West, *Aust. J. Chem.*, **1969**, *22*, 39–48.
- ¹³⁰ F. Bedioui, *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *144*, 39–68.
- ¹³¹ *Catalizadores de titanio soportado sobre sílice para la epoxidación de alquenos no activados con peróxido de hidrógeno*, Tesis Doctoral E. Vispe, Universidad de Zaragoza, **2004**.
- ¹³² a) 4,5-Epoxihexan-3-ona en X. Lu, Y. Liu, B. Sun, B. Cindric, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8134–8135; b) *trans*-1,3-Difenil-2,3-epoxipropan-1-ona y *trans*-3,4-epoxi-4-fenilbutan-2-ona en Y. Demizu, N. Yamagata, S. Nagoya, Y. Sato, M. Doi, M. Tanaka, K. Nagasawa, H. Okuda, M. Kurihara, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 6155–6165; c) 1,2-Epoxipentan-3-ona en B. Lo, P. Chiu, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 864–867.
- ¹³³ A. Kamal, G. B. R. Khanna, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 405–410.
- ¹³⁴ A. Khazaei, A. Rostami, A. Raiatzadeh, M. Mahboubifar, *Can. J. Chem.*, **2007**, *85*, 336–340.
- ¹³⁵ M. Tilliet, S. Lundgren, C. Moberg, V. Levacher, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, *349*, 2079–2080.
- ¹³⁶ H. Ohno, A. Mori, S. Inoue, *Chem. Lett.*, **1993**, 975–978.
- ¹³⁷ a) P. S. Savle, M. J. Lamoreaux, J. F. Berry, R. D. Gandour, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 1843–1846; b) J. M. Ready, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6086–6087.
- ¹³⁸ M. E. Furrow, S. E. Schaus, E. N. Jacobsen, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6776–6777.

- ¹³⁹ E. D. Bergmann, K. Ginsburg, R. Pappo, *Org. Reactions*, **1959**, *10*, 179–563.
- ¹⁴⁰ J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1259–1266.
- ¹⁴¹ J. Christoffers, A. Baro, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1688–1690.
- ¹⁴² a) G. Büchi, J. H. Hansen, K. Knutson, E. Koller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5517–5524; b) N. J. Leonard, W. J. Musliner, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 639–642; c) G. Kabas, H. C. Rutz, *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 1219–1226; d) D. W. Thoebald, *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 2767–2771; e) J. Grimshaw, D. W. Jennings, *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 817–821.
- ¹⁴³ K. Narasaka, K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1974**, 1223–1224.
- ¹⁴⁴ a) T. Sato, Y. Wakahara, J. Otera, H. Nozaki, S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4028–4030; b) J. Otera, Y. Fujita, N. Sakuta, M. Fujita, S. Fukusumi, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2952–2962; c) Y. Fujita, S. Fukuzumi, J. Otera, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2117–2120.
- ¹⁴⁵ G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 3076–3154.
- ¹⁴⁶ a) G. B. Rosso, R. A. Pilli, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 185–188; b) A. Takahashi, H. Yanai, T. Taguchi, *Chem. Commun.*, **2008**, 2385–2387; c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Narasimhulu, N. S. Reddy, P. J. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3760–3762; d) A. Scettri, V. De Sio, R. Villano, M. R. Acocella, *Synlett*, **2009**, 2629–2632; e) A. Takahashi, H. Yanai, M. Zhang, T. Sonoda, M. Mishima, T. Taguchi, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1259–1265.
- ¹⁴⁷ S. Kobayashi, S. Suda, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.*, **1994**, 97–100.
- ¹⁴⁸ a) M. Gómez, G. Muller, M. Rocamora, *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, *193-195*, 769–835; b) K. A. Jørgensen, M. Johannsen, S. Yao, H. Audrain, J. Thorhauge, *Acc. Chem. Res.*, **1999**, *32*, 605–613; c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 325–335; d) H. A. McManus, P. J. Guiry, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 4151–4201; d) F. Riobe, N. Avarvari, *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254*, 1523–1533; e) G. Desimoni, G. Faita, K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, PR284–437.
- ¹⁴⁹ a) G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3027–3040; b) G. Desimoni, G. Faita, A. Gamba Invernizzi, P. Righetti, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7671–7688; c) P. Carbone, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, P. Righetti, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6099–6110; d) S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, P. Righetti, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15721–15730.
- ¹⁵⁰ D. A. Evans, J. S. Johnson, E. J. Olhava, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1635–1649.
- ¹⁵¹ a) G. Desimoni, G. Faita, A. Mortoni, P. Righetti, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2001–2004; b) S. Crosignani, G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, A. Mortoni, P. Righetti, M. Zema, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7007–7010.
- ¹⁵² D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 1994–1995.
- ¹⁵³ A. Bernardi, G. Colombo, C. Scolastico, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8921–8924.
- ¹⁵⁴ D. A. Evans, M. C. Kozlowski, C. S. Burgey, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7893–7894.
- ¹⁵⁵ H. Kitajima, T. Katsuki, *Synlett*, **1997**, 568–570.
- ¹⁵⁶ D. A. Evans, T. Rovis, M. C. Kozlowski, C. Downey, J. S. Tedrow, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9134–9142.
- ¹⁵⁷ a) D. A. Evans, M. C. Willis, J. N. Johnston, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 865–868; b) D. A. Evans, K. A. Scheidt, J. N. Johnston, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 4480–4491.
- ¹⁵⁸ D. A. Evans, D. S. Johnson, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 595–598.
- ¹⁵⁹ a) Y. S. Rao, *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 353–388; b) C. W. Jefford, D. Jaggi, A. W. Sledeski, J. Boukouvalas, *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 3, Atta-er-Rahman, Ed., Elsevier; Amsterdam, **1989**; p. 157.

- ¹⁶⁰ a) S. Hanessian, J. P. Murray, P. S. Sahoo, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5627-5630; b) S. Hanessian, J. P. Murray, *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 2231-2234; c) S. Hanessian, P. S. Sahoo, M. Botta, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1147-1150; d) H. Mattes, K. Hamada, C. Benezra, *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 1948-1951; e) A. Pelter, H. I. R. Al-Bayati, T. M. Ayoub, W. Lewis, P. Pardasani, R. Hansel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 717-742; f) B. de Lange, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron*, **1989**, 45, 6799-6818; g) S. Hanessian, G. N. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5276-5290; h) J. C. de Jong, F. van Bolhuis, B. L. Feringa, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 1247-1262; i) A. Pelter, S. R. Ward, M. D. Jones, P. Maddocks, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1993**, 2621-2629.
- ¹⁶¹ G. Desimoni, G. Faita, S. Filippone, M. Mella, M. G. Zampori, M. Zema, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 10203-10212.
- ¹⁶² H. Kitajima, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 17015-17028.
- ¹⁶³ H. Nishikori, K. Ito, T. Katsuki, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 1165-1170.
- ¹⁶⁴ H. Suga, T. Kitamura, A. Kakehi, T. Baba, *Chem. Commun.*, **2004**, 1414-1415.
- ¹⁶⁵ H. Yang, S. Kim, *Synlett*, **2008**, 555-560.
- ¹⁶⁶ a) S. P. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 1192-1194; b) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 15051-15053.
- ¹⁶⁷ a) P. Rayder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1979**; b) P. J. Brothers, *Prog. Inorg. Chem.*, **1981**, 28, 1-61; c) J. Halpern, *Inorg. Chim. Acta*, **1981**, 50, 11-19; d) P. A. Chaloner, *Handbook of Coordination Catalysis in Organic Chemistry*, Butterworths, **1986**; e) L.A. Oro, D. Carmona, J. M. Fraile en *Metal-catalysis in Industrial Organic Processes*; G. P. Chiusoli, P. M. Maitlis, Eds.; The Royal Society of Chemistry, **2008**, Cap. 3.
- ¹⁶⁸ Ver por ejemplo: a) R. H. Crabtree, *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5th Edition, Wiley, New Jersey, **2009**; b) M. Freifelder, *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis: Procedures and Commentary*, John Wiley and Sons, New York, **1978**; c) P. A. Chaloner, M. A. Esteruelas, F. Joó, L. A. Oro, *Homogeneous Hydrogenation*, Luwer Academic, Dordrecht, **1994**; d) R. L. Augustine, *Heterogeneous Catalysis for the Synthetic Chemistry*, Marcel Dekker Inc, New York, **1996**, Cap. 15; e) S. Nishimura, *Handbook of heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, **2001**; f) B. R. James, en *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Vol. 8, G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. A. Abel, Eds.; Pergamon Oxford, **1982**, cap. 51; g) A. Spencer, en *Comprehensive Coordination Chemistry*, vol. 6, G. Wilkinson, R. D. Gillard, J. A. McCleverty, Eds.; Pergamon Oxford, **1987**, cap. 61.2.
- ¹⁶⁹ a) B. R. James, *Inorg. Chim. Acta. Rev.*, **1970**, 73-95; b) R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.*, **1979**, 12, 331-338; c) L. Marko, *J. Organomet. Chem.*, **1992**, 432, 1-3; d) R. E. Harmon, S. K. Gupta, D. J. Brown, *Chem. Rev.*, **1973**, 73, 21-52.
- ¹⁷⁰ P. Sabatier, J.-B. Senderens, *Compt. Rend.*, **1897**, 124, 1358-1361.
- ¹⁷¹ B. Heaton, *Mechanisms in Homogeneous catalysis: A spectroscopic approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- ¹⁷² R. H. Crabtree, K. Fujita, Y. Takahashi, R. Yamaguchi, (1,5-cyclooctadiene)(tricyclohexylphosphine) (pyridine)iridium(I) hexafluorophosphate en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, NJ, **2007**.
- ¹⁷³ M. N. Ricroch, A. Gaudemer. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 67, 119-129.
- ¹⁷⁴ R. L. Danheiser, J. M. Morin, E. J. Salaski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8066-8077.
- ¹⁷⁵ F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, *Gazz. Chim. Ital.*, **1986**, 116, 115-118.

- ¹⁷⁶ J. W. Suggs, S. D. Cox, R. H. Crabtree, J. M. Quirk, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 303–306.
- ¹⁷⁷ E. B. Maxted, K. L. Moon, E. Overgagge, *Disc. Faraday Soc.*, **1950**, 8, 135–140.
- ¹⁷⁸ W. B. Innes, *Catalysis*, Vol.1; P. H. Emmet, Ed.; Reinhold, New York, **1954**, p. 245.
- ¹⁷⁹ a) A. Ueno, H. Suzuki, Y. Kotera, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, **1983**, 79, 127–136; b) I. M. Pearson, H. Ryu, W. C. Wong, K. Nobe, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, **1983**, 22, 381–382.
- ¹⁸⁰ R. Kostikov, M. Baird, *Science of Synthesis*, **2009**, 48, 615–646.
- ¹⁸¹ D. T. Hog, R. Webster, D. Trauner, *Natural Product Reports*, **2012**, 29, 752–779
- ¹⁸² L. M. Jackman, R. L. Webb, H. C. Yick, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1824–1831.
- ¹⁸³ a) S. Nishimura, *Nippon Kagaku Zasshi*, **1956**, 77, 340–343; b) K. Hoshiai, *Kogyo Kagaku Zasshi*, **1957**, 60, 1150–1151.
- ¹⁸⁴ a) N. Ravasio, M. Gargano, M. Rossi, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1259–1261; b) N. Ravasio, M. Antenori, M. Gargano, *Heterogenous Catalysis and Fine Chemicals III*; M. Guisnet y col., Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, **1993**, p. 75.
- ¹⁸⁵ N. Campbell, P. S. Davison, H. G. Heller, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 993–998.
- ¹⁸⁶ W. Taub, J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 2117–2118.
- ¹⁸⁷ P. C. Traas, H. Boelens, H. J. Takken, *Synth. Commun.*, **1976**, 6, 489–493.
- ¹⁸⁸ R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4223–4251.
- ¹⁸⁹ A. Nickon, J. F. Bagli, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1498–1508.
- ¹⁹⁰ Sintetizados según se describe en la bibliografía: A) Aza-bis(oxazolininas): a) M. Glos, O. Reiser, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 2045–2048; b) H. Werner, R. Vicha, A. Gissibl, O. Reiser, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10166–10168. B) Bis(oxazolininas): A. Cornejo, J. M. Fraile, J. I. García, M. J. Gil, V. Martínez-Merino, J. A. Mayoral, E. Pires, I. Villalba, *Synlett*, **2005**, 15, 2321–2324.
- ¹⁹¹ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, T. Tarnai, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3997–4008.
- ¹⁹² D. A. Oare, C. H. Heathcock, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 20, E. L. Eliel, S. H. Wilen, Eds., **1991**, p 87–170.
- ¹⁹³ S. Masamune, S. A. Ali, D. L. Snitman, D. S. Garvey, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, 19, 557–558.
- ¹⁹⁴ Se ha preferido utilizar esta notación en lugar de la más correcta (IUPAC) *like/unlike*, ya que permite comparar directamente los productos de los sustratos diferentes aunque cambien las prioridades (Cahn-Ingold-Prelog) de los sustituyentes de los mismos.
- ¹⁹⁵ J. M. Fraile, J. I. García, J. A. Mayoral, *Chem. Commun.*, **1996**, 1319–1320.
- ¹⁹⁶ J. M. Fraile, J. I. García, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral, E. Pires, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 695–706.
- ¹⁹⁷ Mediante análisis por espectrometría de emisión atómica en plasma ICP se pudo comprobar que la cantidad de cobre permanecía constante en torno a 0,48 mmol de cobre por gramo de sólido durante las 10 recuperaciones.
- ¹⁹⁸ H. Huang, F. Yu, Z. Jin, W. Li, W. Wu, X. Liang, J. Ye, *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 5957–5959.
- ¹⁹⁹ J. I. García, H. García-Marín, J. A. Mayoral, P. Pérez, *Green Chem.*, **2010**, 12, 426–434.
- ²⁰⁰ M. F. Ruiz-Lopez, X. Assfeld, J. I. García, J. A. Mayoral, L. Salvatella, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 8780–8787.
- ²⁰¹ J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, O. Reiser, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1680–1688.

- ²⁰² J. M. Fraile, J. I. García, G. Jimenez-Oses, J. A. Mayoral, M. Roldán, *Organometallics*, **2008**, *27*, 2246–2251.
- ²⁰³ Q. Zhang, X. Xiao, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 5748–5754.
- ²⁰⁴ M. Szlosek, X. Frank, B. Figadère, A. Cavé, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5169–5172.
- ²⁰⁵ A. Corma, M. E. Domine, L. Nemeth, S. Valencia, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238–1256.
- ²⁰⁶ J. M. Fraile, N. García, C. I. Herrerías, M. Martín, J. A. Mayoral, *ACS Catal.*, **2012**, *2*, 56–64.
- ²⁰⁷ E. Knoevenagel, *Chem. Ber.*, **1896**, *29*, 172.
- ²⁰⁸ G. Jones, *Organic Reactions*; Vol.15, A. C. Cope, Eds.; John Wiley&Sons, New York, **1967**, p. 204.
- ²⁰⁹ O. Attanasi, P. Filippone, A. Mei, *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 1203–1208
- ²¹⁰ P. Shanthan Rao, R.V. Venkatratnam, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5821–5822.
- ²¹¹ W. Bao, Y. Zhang, J. Wang, *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3025–3028.
- ²¹² a) L. Tieze, U. Beifuss, *Comprehensive Organic Synthesis*; Vol. 2, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press, Oxford, **1991**; p. 341; b) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1992**, pp. 945–951; c) R. L. Reeves, *The Chemistry of the Carbonyl Group*; S. Patai, Ed.; Interscience Publishers, **1966**; pp. 593–598.
- ²¹³ a) G. Lauterbach, R. Becker, K. Jansen, EP *patent* 039598 (**1990**); b) R. Hopp, T. Thielmann, W. Gottsch, US *patent* 5.212.153 (**1992**); c) B. Siebenhaar, WO *patent* 9721659 (**1997**); d) B. Siebenhaar, B. Casagrande, EP *patent* 0870750 (**1998**); e) K. Manfred, A. Slamulder, US *patent* 4.755.615 (**1988**).
- ²¹⁴ a) M. P. Gordeev, D. V. Patel, WO *patent* 9633972 (**1996**); b) E. Castell, G. Cascio, E. Manghisi, WO *patent* 9807698 (**1998**); c) A. J. Kasel, W. Oberthur, WO *patent* 9820013 (**1998**).
- ²¹⁵ a) R. Schipfer, G. Schmolzer, US *patent* 4.523.007; 4.544.715 (**1985**); b) J. P. Fearis, T. L. Lambert, S. Rodriguez, WO *patent* 9305077 (**1993**).
- ²¹⁶ R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc.: New York, **1989**; pp. 170–171.
- ²¹⁷ a) W. Lehnert, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *54*, 4723–4724; b) W. Lehnert, *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 635–638; c) H. Iio, M. Isobe, T. Kawai, T. Goto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6076–6081.
- ²¹⁸ a) R. Malachowski, W. Czornodola, *Chem. Ber.*, **1935**, *68*, 363–371; b) E. L. Eliel, R. O. Hutchins, S. M. Knoeber, *Org. Synth.*, **1970**, *50*, 38–42; c) B. K. Wilk, *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7097–7100.
- ²¹⁹ W. K. Homann, DE *patent*, 3,423,249 (**1986**) [*Chem. Abstr.* 1986, *105*, 96694q].
- ²²⁰ Para una discusión del mecanismo cuando la reacción está acompañada de descarboxilación ver: M. Tanaka, O. Oota, H. Hiramatsu, K. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2473–2479.
- ²²¹ a) J. H. Clark, *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 429–452; b) B. M. Trost (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis*, vol. 2, Springer, Berlin, **1991**, p. 133.
- ²²² H. Moison, F. Texier-Boulet, A. Foucaud, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 537–542.
- ²²³ A. Corma, R. M. Martín-Aranda, F. Sanchez, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1991**, *59*, 503–511; b) A. Corma, R. M. Martín-Aranda, *Appl. Catal. A: Gen.*, **1993**, *105*, 271.
- ²²⁴ a) I. Rodríguez, H. Cambon, D. Brunel, M. Lasperas, P. Geneste, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1993**, *78*, 623–630; b) I. Rodríguez, H. Cambon, D. Brunel, M. Lasperas, *J. Mol. Catal. A-Chem.*, **1998**, *130*, 195–202.
- ²²⁵ a) U. D. Joshi, P. N. Joshi, S. S. Tamhankar, V. V. Joshi, C. V. Rode, V. P. Shiralkar, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2003**, *239*, 209–220.

- ²²⁶ B. F. Sels, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Catal. Rev.*, **2001**, *43*, 443–488.
- ²²⁷ a) A. Corma, V. Fornes, R. M. Martin-Aranda, F. Rey, *J. Catal.*, **1992**, *134*, 58–65; b) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, J. Primo, *J. Catal.*, **1995**, *151*, 60–66; c) D. Tichit, M. H. Lhouty, A. Guida, B. H. Chiche, F. Figueras, A. Auroux, D. Bartalini, E. Garronne, *J. Catal.* **1995**, *151*, 50–59; d) M. Lakshmi Kantam, B. Kavita, A. Rahman, M. Sateesh, *Indian J. Chem. Sec. B*, **1998**, *37*, 1039–1040; e) B. M. Choudary, M. Lakshmi Kantam, B. Kavita, Ch. Venkat Reddy, F. Figueras, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9357–9364; f) M. Lakshmi Kantam, B. M. Choudary, Ch. Venkat Reddy, K. Koteswar Rao, F. Figueras, *Chem. Commun.*, **1998**, 1033–1034; g) M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra, K. Epping, A. Velty, *J. Catal.*, **2004**, *225*, 316–326.
- ²²⁸ a) K. R. Kloetstra, H. V. Bekkum, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 1005–1006; b) V. S. R. R. Pullabhotla, A. Rahman, S. B. Jonnalagadda, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 365–369.
- ²²⁹ a) D. J. Macquarrie, J. H. Clark, A. Lambert, J. E. G. Mdoe, A. Priest, *React. Funct. Polym.*, **1997**, *35*, 153–158; b) E. Angeletti, C. Canepa, G. Martinetti, P. Venturello, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2261–2264; b) E. Angeletti, C. Canepa, G. Martinetti, P. Venturello, *J. Chem Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 105–107;.
- ²³⁰ M. N. Parvin, H. Jin, M. B. Ansari, S.-M. Oh, S.-E. Park, *Appl. Catal. A: Gen*, **2012**, *413–414*, 205–212.
- ²³¹ Y. V. S. Rao, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2661–2663.
- ²³² S. Chalais, P. Laszlo, A. Mathy, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4453–4454.
- ²³³ a) S. Wada, H. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 399–401; b) S. M. Roberts (Ed.), *Catalysts for fine chemicals synthesis, Microporous and Mesoporous Solid Catalysts*, Vol. 4, Wiley-VCH, New York, **2006**.
- ²³⁴ Y. Moussaoui, R. Ben Salem, *C. R. Chimie*, **2007**, *10*, 1162–1169.
- ²³⁵ a) F. Texier-Bouillet, A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4927–4928; b) J. A. Cabello, J. M. Campelo, A. Garcia, D. Luna, J. M. Marinas, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5195–5197.
- ²³⁶ a) J. -T. Li, G. -F. Chen, S. -X. Wang, L. He, T. -S. Li, *Austr. J. Chem*, **2005**, *58*, 231–233; b) D. -Q. Shi, S. -J. Tu, *Chinese J. Chem.*, **2003**, *21*, 1114–1117.
- ²³⁷ M. L. Kantam, B. Bharathi, *Catal. Lett.*, **1998**, *55*, 235–237.
- ²³⁸ a) J. Otera, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1449–1470; b) J. Mulzer, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 6, B. M. Trost, Ed.; Pergamon, Oxford, **1991**, p. 339.
- ²³⁹ M. G. Stanton, M. R. Gagné, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8240–8242.
- ²⁴⁰ D. P. Roelofsen, J. A. Hagendoorn, H. van Bekkum, *Chem. Ind.*, **1996**, 1622–1623.
- ²⁴¹ a) P. Fehlandt, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 193–195; b) G. B. Hatch, H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 1694–1696.
- ²⁴² C. E. Rehberg, C. H. Fisher, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *66*, 1203–1207.
- ²⁴³ a) E. Fischer, *Chem. Ber.*, **1920**, *53*, 1634–1644; b) M. Reimer, H. R. Downes, *J. Am. Chem. Soc.*, **1921**, *43*, 945–951.
- ²⁴⁴ a) D. F. Taber, J. C. Amedio Jr., Y. K. Patel, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3618–3619; b) D. F. Taber, P. B. Dekker, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7488–7494.
- ²⁴⁵ D. Seebach, A. Thaler, D. Blasé, S. Y. Ko, *Helv. Chim. Acta*, **1991**, *74*, 1102–1118.
- ²⁴⁶ F. Ma, M. A. Hanna, *Bioresour. Technol.*, **1999**, *70*, 1–15.
- ²⁴⁷ K. Jacobson, R. Gopinath, L. C. Meher, A. K. Dalai, *Appl. Catal. B-Environ.*, **2008**, *85*, 86–91; b) Y. Wang, S. Ou, P. Liu, F. Xue, S. Tang, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, *252*, 107–112.
- ²⁴⁸ D. Darnoko, M. Cheryan, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, *77*, 1269–1272.

- ²⁴⁹ a) B. Freedman, R. O. Butterfield, E. H. Pryde, *J. Am. Oil Chem.*, **1986**, *63*, 1375–1380; b) J. Schmidt, D. Reusch, K. Elgeti, R. Schomäcker, *Chem. Ing. Tech.*, **1999**, *71*, 704–708; c) H. Nouredдини, D. Zhu, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1997**, *74*, 1457–1463; d) D. Darnoko, M. Cheryan, *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **2000**, *77*, 1263–1267.
- ²⁵⁰ H. Hattori, M. Shima, H. Kabashima, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **2000**, *130*, 3507–3512.
- ²⁵¹ B. Davies, G. V. Jeffreys, *Trans. Inst. Chem. Eng.*, **1973**, *51*, 271–274.
- ²⁵² T. F. Dossin, M.-F. Reyniers, G. B. Marin, *Appl. Catal. B: Environ.*, **2006**, *62*, 35–45.
- ²⁵³ S. Bancquart, C. Vanhove, Y. Pouilloux, J. Barrault, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, *218*, 1–11.
- ²⁵⁴ M. Di Serio, M. Ledda, M. Cozzolino, G. Minutillo, R. Tesser, E. Santacesaria, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2006**, *45*, 3009–3014.
- ²⁵⁵ M. Kouzu, T. Kasuno, M. Tajika, Y. Sugimoto, S. Yamanaka, J. Hidaka, *Fuel*, **2008**, *87*, 2798–2806.
- ²⁵⁶ a) J. M. Fraile, N. García, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2009**, *364*, 87–94; b) J. M. Fraile, N. García, J. A. Mayoral, E. Pires, L. Roldán, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2010**, *387*, 67–74.
- ²⁵⁷ T. Oku, M. Nonoguchi, T. Moriguchi, PCT Application No WO2005/021697, (**2005**).
- ²⁵⁸ B. M. Choudary, M. Lakshmi Kantam, B. Bharathi, Ch. Venkat Reddy, *Synlett*, **1998**, 1203–1204.
- ²⁵⁹ L. R. M. Martens, P. J. Grobet, W. J. M. Vermeiren, P. A. Jacobs, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1986**, *28*, 935–941.
- ²⁶⁰ Y. S. Park, Y. S. Lee, K. B. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12220–12221.
- ²⁶¹ P. E. Hathaway, M. E. Davis, *J. Catal.*, **1989**, *116*, 263–278.
- ²⁶² U. Meyer, W. F. Hoelderich, *Appl. Catal. A: Gen.*, **1999**, *178*, 159–166.
- ²⁶³ R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schiempet, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 2435–2454.
- ²⁶⁴ M. Lakshmi Kantam, P. Sreekanth, *Catal. Lett.*, **2001**, *77*, 241–243.
- ²⁶⁵ G. Jones, *Organic Reactions*, vol 15, John Wiley&Sons, inc. New York, **1967**, pp. 326–348.
- ²⁶⁶ J. M. Fraile, N. García, C. I. Herrerías, J. A. Mayoral, *Catal. Sci. Technol.*, **2012**, *en prensa* (DOI: 10.1039/C2CY20442H).
- ²⁶⁷ A. Miyafuji, T. Katsuki, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10339–10348.
- ²⁶⁸ M. Di Serio, R. Tesser, L. Pengmei, E. Santacesaria, *Energy Fuels*, **2008**, *22*, 207–217.
- ²⁶⁹ P. G. Cozzi, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 410–421.
- ²⁷⁰ M. Szlosek, B. Figadere, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1799–1801.
- ²⁷¹ J. M. Fraile, I. Pérez, J. A. Mayoral, *J. Catal.*, **2007**, *252*, 303–311.
- ²⁷² Medidas de fluorescencia realizadas del sólido lavado y sin lavar, demuestran una ligera pérdida (10%) de manganeso en el sólido lavado con tolueno.