(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 346 646**

(51) Int. Cl.:
C07D 249/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03731490 .3**
(96) Fecha de presentación : **30.05.2003**
(97) Número de publicación de la solicitud: **1507769**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **23.02.2005**

(54) Título: **Ligación catalizada con cobre de azidas y acetilenos.**

(30) Prioridad: **30.05.2002 US 385041 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.10.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.10.2010

(73) Titular/es: **THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE**
10550 North Torrey Pines Road
La Jolla, California 92037, US

(72) Inventor/es: **Sharpless, Barry, K.;**
Fokin, Valery;
Rostovsev, Vsevolod;
Green, Luke y
Himo, Fahmi

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Ligación catalizada con cobre de azidas y acetilenos.

Campo técnico

La invención se refiere a un proceso de cicloadición de Huisgen por etapas catalizado con cobre (I). Más particularmente, la invención se refiere a una ligación de química modular regioselectiva catalizada con cobre de azidas y alquinos terminales para formar triazoles.

Antecedentes

Las cicloadiciones 1,3-dipolares de Huisgen son procesos de fusión exergónicos que unen dos reactivos insaturados (R. Huisgen, en 1,3-Dipolar Cicloaddition Chemistry, (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, 1984, pp. 1-176; y A. Padwa, en Comprehensive Organic Synthesis, (Ed.: B.M. Trost), Pergamon, Oxford, 1991, Vol. 4, pp 1069-1109). Para una revisión de reacciones de cicloadición 1,3-dipolares asimétricas, véase K.V. Gothelf, *et al*., Chem. Rev. 1998, 98, 863-909. Para una revisión de aplicaciones sintéticas de cicloadiciones 1,3-dipolares, véase J. Muizer, Org. Synth. Highlights 1991, 77-95. Las cicloadiciones 1,3-dipolares de Huisgen proporcionan un rápido acceso a una enorme variedad de heterociclos de 5 miembros (a) W.-Q. Fan, *et al*., en Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Eds.: A. R. Katritzky, *et al*.), Pergamon, Oxford, 1996, Vol. 4, pp. 101-126; b) R.N. Butler, en Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, (Eds.: A. R. Katritzky, *et al*.), Pergamon, Oxford, 1996, Vol. 4, pp 621-678; y c) K. Banert, Chem. Ber. 1989, 122, 911-918). Se podría mantener que la cicloadición de azidas y alquinos para dar triazoles es el miembro más útil de esta familia (a) R. Huisgen, Pure Appl. Chem. 1989, 61, 613-628; b) R. Huisgen, *et al*., Chem. Ber. 1967, 100, 2494-2507; c) W. Lwowski, en 1,3-Dipolar Cicloaddition Chemistry, (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, 1984; Vol. 1, Capítulo 5; d) J. Bastide, *et al*., Bull. Soc. Chim. Fr. 1973,2555-2579; 2871-2887). Sin embargo, probablemente debido a asuntos de seguridad a la hora de trabajar con azidas orgánicas, los químicos sintéticos, tanto en el campo puro como en el aplicado, no le han dado a esta transformación la especial atención que merecía. Aunque la verdadera etapa de cicloadición puede ser más rápida y/o más regioselectiva para 1,3-dipolos distintos de azida, la última es, con mucho, la más conveniente de introducir y mantener oculta a lo largo de muchas etapas sintéticas. De hecho, parece ser el único dipolo de tres átomos que está casi a salvo de reacciones secundarias.

Las azidas sólo hacen apariciones esporádicas en la síntesis orgánica, sirviendo como uno de los medios más fiables para introducir un sustituyente nitrógeno - R-X $\rightarrow$ [R-N_3] $\rightarrow$ R-NH_2. El intermedio de azida se muestra entre corchetes porque generalmente se reduce inmediatamente para dar la amina. Las aplicaciones que influencian la única reactividad ofrecida por el grupo azida por sí mismo se desvelan por las siguientes referencias de los laboratorios de Aube, Banert, and Stoddart (a) P. Desai, *et al*., J. Am. Chem. Soc. 2000,122, 7226-7232; b) K. Banert, Targets en Heterocyclic Systems 1999, 3,1-32; K. Banert, Liebigs Ann./Rect. 1997, 2005-18; c) J. Cao, *et al*., J. Org. Chem. 2000, 65, 1937-46 y referencias citadas en ese documento. Aunque la química de azida puede ser peligrosa, el peligro de trabajar con estos reactivos puede minimizarse empleando las precauciones de seguridad apropiadas. Las azidas son importantes desde el punto de vista químico como un grupo funcional crucial para la química modular (H. C. Kolb, *et al*., Angew. Chem. Int. Ed. 2001,40,2004-2021). La singularidad de las azidas para propósitos de química modular surge de la extraordinaria estabilidad de estos reactivos hacia H_2O, O_2 y la mayoría de condiciones de síntesis orgánica. De hecho, las azidas orgánicas, particularmente en la serie alifática, son excepcionalmente estables hacia las sustancias químicas reactivas comunes, que varían de dioxígeno y agua a las soluciones acuosas de moléculas orgánicas altamente funcionalizadas que forman las células vivas. (E. Saxon, *et al*.. Science 2000, 287, 2007-2010; y K. L. Kiick, *et al*., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002,99, 19-24). La naturaleza de accionamiento por resorte del grupo azida permanece invisible a menos que esté presente favorablemente un buen dipolarófilo. De hecho, fue la ventana de reactividad nítida para este proceso de cicloadición la que suscitó las ideas de "química modular *in situ*" de los inventores - una estrategia que dio como resultado el descubrimiento del inhibidor no covalente más potente de acetilcolinasterasa conocido hasta la fecha. (W. G. Lewis, *et al*., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 1053-1057). Sin embargo, incluso después la cicloadición formadora de triazol deseado puede requerir temperaturas elevadas y, en cualquier caso, con frecuencia da como resultado una mezcla de los regioisómeros 1,4- y 1,5- (Fig 1A), a menos que el componente de acetileno esté unido a un grupo atrayente de electrones tal como un carbonilo o perfluoroalquilo (J. Bastide, *et al*., Bull. Chim. Soc. Ft. 1973,2294-2296; N. P. Stepanova, *et al*., Zh. Org. Khim. 1985, 21, 979-983; N. P. Stepanova, *et al*., Zh. Org. Khim. 1989,25, 1613-1618; y D. Clarke, *et al*., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1997, 1799-1804).

Los esfuerzos para controlar este problema de regioselectividad 1,4- frente a 1,5- han tenido varios éxitos (P. Zanirato, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 11991, 2789-2796; D. J. Hlasta, *et al*., J. Org. Chem. 1994,59, 6184-6189; C. A. Booth, *et al*., Tet. Lett. 1998,39, 6987-6990; S. J. Howell, *et al*., Tetrahedron 2001,57, 4945-4954; W. L. Mock, *et al*., J. Org. Chem., 1989,54, 5302-5308; W. L Mock Top. Curr. Chem. 1995,175,1-24; J. Chen, *et al*.. Org. Lett. 2002,4,327-329; J. W. Wijnen,*et al*.,Tet. Lett. 1995,36, 5389-5392; M. P. Repasky, *et al*., Faraday Discuss. 1998, 110, 379-389).

En un informe, la síntesis regioselectiva de peptidotriazoles catalizada con cobre (I) se consiguió en disolventes orgánicos usando azidas libres y acetilenos terminales unidos a un soporte sólido. (C. W. Torne, *et al*., J. Org. Chem. 2002, 67,3057). Los reactivos no eran equimolares. Un informe anterior desveló la formación, en presencia de cobre (I), de un triazol, en forma de un subproducto de bajo rendimiento, a partir de un reactivo bifuncional que tenía un grupo acetileno y una azida generada *in situ* (G. L'abbe, Bull. Soc. Chim. Beig. 1984,93, 579-592).

Compendio

La presente invención se define por las reivindicaciones adjuntas.

Un aspecto de la invención se refiere a un proceso para catalizar una reacción de ligación de química modular entre un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto azida para formar un producto que tiene 1,2,3-triazol 1,4-disustituido. Más particularmente, la reacción de ligación de química modular se cataliza por una adición de Cu(II) en presencia de un agente reductor para reducir dicho Cu(II) en Cu(I), *in situ*, estando presente dicho Cu(I) en cantidad catalítica. Los agentes reductores preferidos incluyen ascorbato, cobre metálico, quinona, hidroquinona, vitamina K_1, glutatión, cisteína, Fe^{2+}, $Co^{2'}$ y un potencial eléctrico aplicado. Otros agentes reductores preferidos incluyen metales seleccionados entre el grupo que consiste en Al, Be, Co, Cr, Fe, Mg, Mn, Ni y Zn.

En otro aspecto de la invención, se realiza una reacción de ligación de química modular entre un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto azida para formar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido en una solución acuosa, estando presentes el primer y segundo reactivos en cantidades equimolares y catalizándose la reacción con una cantidad catalítica de cobre (I). En otro aspecto de la invención, una reacción de ligación de química modular entre un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto azida para formar un resto 1,2,3-triazol 1,4-disustituido se cataliza por una cantidad catalítica de cobre (I) mientras que el primer y segundo reactivos están presentes en cantidades equimolares. En una modalidad preferida de este aspecto de la invención, la reacción de ligación de química modular se realiza en una solución acuosa.

La presente invención es útil cuando el primer y segundo reactivos son tóxicos o costosos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso en dos etapas para derivatizar una molécula que contiene amina con un triazol para formar un derivado de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido de la molécula que contiene amina. En la primera etapa de este proceso, la molécula que contiene amina se derivatiza para formar un alquino terminal. Después, el producto de la primera etapa se liga con una molécula que contiene azida mediante la adición de la molécula que contiene azida en presencia de una cantidad catalítica de Cu para formar un derivado de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido de la molécula que contiene azida.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de un solo paso para producir un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido polivalente. En este proceso, un núcleo de poliazida se derivatiza mediante la adición de una molécula que tiene un alquino terminal en presencia de una cantidad catalítica de Cu(I) para formar el 1,2,3-triazol 1,4-disustituido.

Otro aspecto de la invención se refiere a un proceso de un solo paso para producir un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido polivalente. En este proceso, un núcleo de polialquino se derivatiza mediante la adición de una molécula que contiene azida en presencia de una cantidad catalítica de Cu(I).

Breve descripción de las figuras

La Figura 1A ilustra una cicloadición de Huisgen no catalizada de la técnica anterior de azidas y alquinos terminales.

La Figura 1B ilustra una ligación regioselectiva catalizada con cobre de azidas y alquinos terminales.

La Figura 2 ilustra el mecanismo propuesto para la ligación catalizada con cobre por etapas de azidas y alquinos terminales y compara este mecanismo con una cicloadición directa.

Las Figuras 3A y 3B ilustran una tabla que muestras la síntesis de [1,2,3]-triazoles 1,4-disustituidos catalizada con Cu^{I} en presencia de ascorbato. Todas las reacciones se realizaron en agua con t-butanol como codisolvente, 0,25-0,5 M en reactivos, con 1% en moles de $CuSO_4$ y 10% en moles de ascorbato sódico, y se completaron en 12-24 horas.

La Figura 4 ilustra la ligación regioselectiva catalizada con cobre de azidas y alquinos terminales empleando Cu (0) como agente reductor para reducir Cu (2) en Cu (1).

La Figura 5 ilustra el uso de plasma humano como disolvente para la reacción. Con azida 100 mM y acetileno 200 mM, la reacción se completa en 12-14 horas. Con azida 2 mM y acetileno 4 mM, la reacción se completa aproximadamente al 80% después de 48 horas.

Debe apreciarse que la reacción no disminuye en plasma, sino que simplemente se ralentiza. A pesar de la alta concentración de proteínas y de la unión de Cu a la proteína, la reacción se desarrolla bien.

La Figura 6 ilustra un procedimiento ejemplar en dos etapas para derivatizar moléculas que contienen amina, por ejemplo, eritromicina, con triazoles. El procedimiento es aplicable a cualquier molécula que contenga amina.

La Figura 7 ilustra un proceso de un solo paso que usa catálisis de Cu para derivatizar núcleos de poliazida para producir triazoles polivalentes.

La Figura 8 ilustra un proceso de un solo paso que usa catálisis de Cu para derivatizar núcleos de polialquino para producir triazoles polivalentes.

Descripción detallada

El proceso es experimentalmente sencillo y parece tener un enorme alcance. Aunque pueden usarse una gran diversidad de fuentes de cobre (I) directamente (vide *infra*), se desvela que el catalizador se prepara mejor *in situ* por reducción de sales de Cu II, que son menos costosas y normalmente más puras que las sales de Cu I ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$ sirve perfectamente). Como reductor, se ha demostrado que son excelentes el ácido ascórbico y/o el ascorbato sódico, ya que permiten la preparación de un amplio espectro de productos de 1,2,3-triazol 1,4-disustituidos con altos rendimientos y pureza a 0,25-2% en moles de carga de catalizador. Para una revisión de reacciones de ácido L-ascórbico con metales de transición, véase M. B. Davies Polyhedron 1992, 11, 285-321 y referencias citadas en ese documento; las propiedades redox del ácido ascórbico se resumen en C. Creutz inorg. Chem. 1981, 20, 4449. La reacción parece ser muy permisiva y no requiere ninguna precaución especial. Se desarrolla hasta que se completa en 6 a 36 horas a temperatura ambiente en una diversidad de disolventes, incluyendo t-butanol acuoso o etanol y, de forma muy importante, agua con un codisolvente no orgánico. No es necesario disolver los materiales de partida en el disolvente de reacción. La reacción parece desarrollarse tan eficazmente como se mantenga una agitación adecuada. Aunque la mayoría de los experimentos se realizaron a un valor de pH casi neutro, la catálisis parece desarrollarse bien a valores de pH que varían de aprox. 4 a 12. El proceso catalítico es muy robusto e insensible a parámetros de reacción habituales.

La reacción entre fenil propargil éter y bencilazida en presencia de 5% en moles de ascorbato sódico y 1% en moles de sulfato de cobre (II) en una mezcla 2:1 de agua/t-butanol formó el producto de triazol 1,4-disustituido con un rendimiento de 91% después de agitar durante 8 horas a temperatura ambiente en un vial de escintilación tapado, pero por lo demás no se hizo ningún esfuerzo para excluir el oxígeno [ec. (2)]. La regioquímica del producto se estableció por experimentos NOE y se confirmó por el análisis cristalográfico por rayos X.

Por comparación, la reacción térmica (pura, 92ºC, 18 h) entre estos sustratos da los dos regioisómeros en una proporción de 1,6:1 en favor del isómero 1,4-, como se ilustra en la Figura 1A.

El alcance de esta síntesis de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido catalizada con cobre se pone de manifiesto parcialmente por los ejemplos de las Figuras 3A y B; debe apreciarse especialmente la carencia de interferencia de grupos funcionales. Estos 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos se obtienen usando un procedimiento que generalmente implica poco más que la agitación de los reactivos y la retirada por filtración de los productos puros.

En esta transformación participan fácilmente azidas primarias, secundarias, terciarias y aromáticas, sustituidas de forma diversa. La tolerancia a las variaciones en el componente de acetileno también es excelente.

En ciertos aspectos de la presente invención, también pueden usarse directamente sales de cobre (I), por ejemplo CuI, $CuO^Tf \cdot C_6H_6$ y $[Cu(NCCH_3)_4]$ PF_6, en ausencia de un agente reductor. Normalmente, estas reacciones requieren acetonitrilo como codisolvente y un equivalente de una base de nitrógeno (por ejemplo, 2,6-lutidina, trietilamina, diisopropiletilamina o piridina). Sin embargo, normalmente se observó la formación de subproductos indeseados, principalmente diacetilenos, bis-triazoles y 5-hidroxitriazoles. Para un compendio reciente de las reacciones de complejos de cobre (I) con dioxígeno, véanse S. Schindler Eur. J. Inorg. Chem. 2000, 2311-2326 y A. G. Blackman, W. B. Tolman en Structure and Bonding, B. Meunier, Ed., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2000, vol. 97, p. 179-211. Esta complicación con el uso directo de especies de Cu^I se minimizó cuando se usó 2,6-lutidina, y la exclusión del oxígeno mejoró adicionalmente la pureza y el rendimiento del producto. Por ejemplo, el propiolato de etilo y la bencilazida formaron el 1,4-triazol correspondiente con un rendimiento de 55% cuando se usó este procedimiento, pero sólo se obtuvo una cantidad traza del producto se obtuvo con 1 equiv. de trietilamina y sin exclusión del oxígeno. Aunque una gran diversidad de componentes de acetileno y azida reaccionan fácilmente en el sistema de acetonitrilo, se prefiere el aún más fiable y simple sistema acuoso de Cu^{II}/ascorbato (con o sin codisolventes y tampones/aditivos de amina).

En la Figura 2 se ilustra una propuesta mecanística para el ciclo catalítico. Ésta comienza, sin nada de extraordinario, con la formación del acetiluro de cobre (I) i (G. van Koten, J. G. Noltes en Comprehensive Organometallic Chemistry, G. Wilkinson, Ed., vol. 2, capítulo 14, Pergamon Press, 1982,720). Tal como se esperaba, no se observa ninguna reacción con los alquinos internos. En la presente memoria se desvela que los extensos cálculos teóricos funcionales de densidad ofrecen una prueba convincente que desaprueba fuertemente, en aproximadamente 12-15 kcal, la cicloadición [2+3] coordinada (B-directa) y apunta a una secuencia de anillación por etapas (B1 → B2 → B3), que se desarrolla a través del intermedio de 6 miembros que contiene cobre iii (M. P. Doyle, *et al*., en Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds Wiley (New York), 1997, 163-248). Por lo tanto, el término "ligación" se emplea en la presente memoria para denotar la cicloadición [2+3] por etapas catalizada con cobre (I).

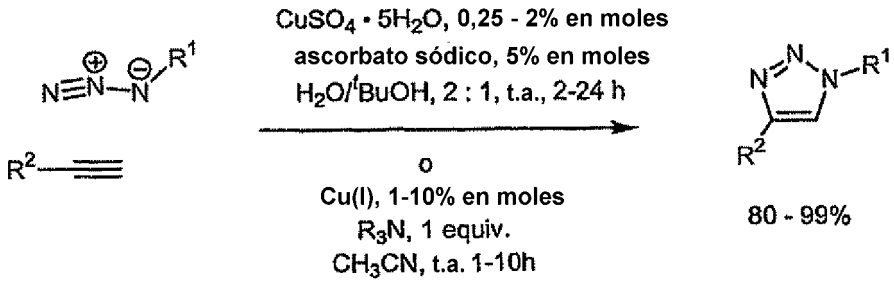
La transformación catalizada con Cu^I descrita en la presente memoria - un proceso simple y de alto rendimiento para realizar la "fusión" que conduce a una conexión de triazol térmica e hidrolíticamente estable - es una adición ideal para la familia de reacciones "modulares". El proceso muestra un amplio alcance y proporciona productos de [1,2,3]-triazol 1,4-disustituidos con excelentes rendimientos y con una regioselectividad casi perfecta. La reactividad de acetiluros de cobre (I) con azidas orgánicas se desvela en la presente memoria como efectivamente imparable.

Este nuevo proceso catalítico ofrece un nivel de selectividad sin precedentes, fiabilidad y alcance para los intentos de síntesis orgánica que dependen de la creación de enlaces covalentes entre diversos componentes básicos. En las Figuras 6-8 se ilustran diversos proyectos aplicados que destacan las capacidades del proceso.

Procedimiento experimental

Procedimiento general que se ejemplifica para la síntesis de 17-[1-(2,3-dihidroxipropil)-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-estradiol. Se suspendieron 17-etinil estradiol (888 mg, 3 mmol) y (S)-3-azidopropano-1,2-diol (352 mg, 3 mmol) en 12 ml de una mezcla 1:1 de agua/t-butanol. Se añadió ascorbato sódico {0,3 mmol, 300 μl de una solución 1 M recién preparada en agua), seguido de sulfato de cobre (II) pentahidrato (7,5 mg, 0,03 mmol, en 100 μl de agua). La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente durante una noche, momento en el que se aclaró y el análisis por TLC indicó el consumo completo de los reactivos. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de agua, se enfrió en hielo y el precipitado de color blanco se recogió por filtración. Después de lavar con agua fría (2 x 25 ml), el precipitado se secó al vacío para proporcionar 1,17 g (94%) del producto puro en forma de un polvo de color blanquecino. P.f. 228-230ºC.

Análisis elemental calculado: C 64,02%, H 7,71%, N 9,74%; encontrado: C 64,06%, H 7,36%, N 9,64%.



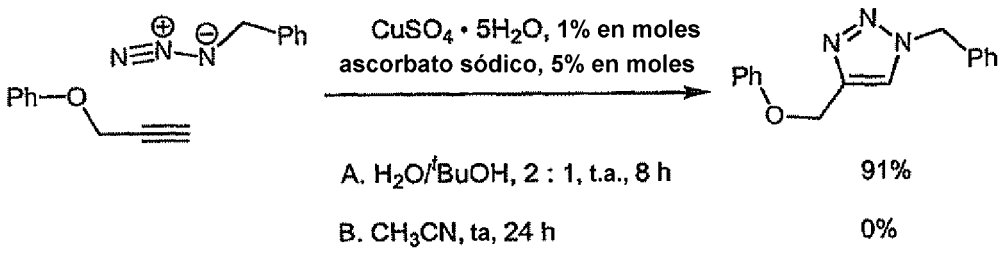
Efecto del medio reductor

Cu(I) se oxida muy fácilmente para dar Cu(II) - principalmente con oxígeno, pero incluso oxidantes más moderados pueden producir este efecto. Además, Cu(I) media el acoplamiento oxidativo de acetilenos y otras especies de organocobre, lo que conduce a rendimientos reducidos y a productos contaminados. Todos estos problemas pueden evitarse con el uso de un agente reductor moderado. Pueden usarse varios agentes reductores: ascorbato, hidroquinona, otras quinonas (tales como vitamina K_1), limaduras/alambre de cobre, glutatión, cisteína, Fe^{2+}, Co^{2+}, etc. Virtualmente, puede emplearse cualquier reductor que no sea tan potente como para reducir rápidamente le Cu(II) en Cu(0).

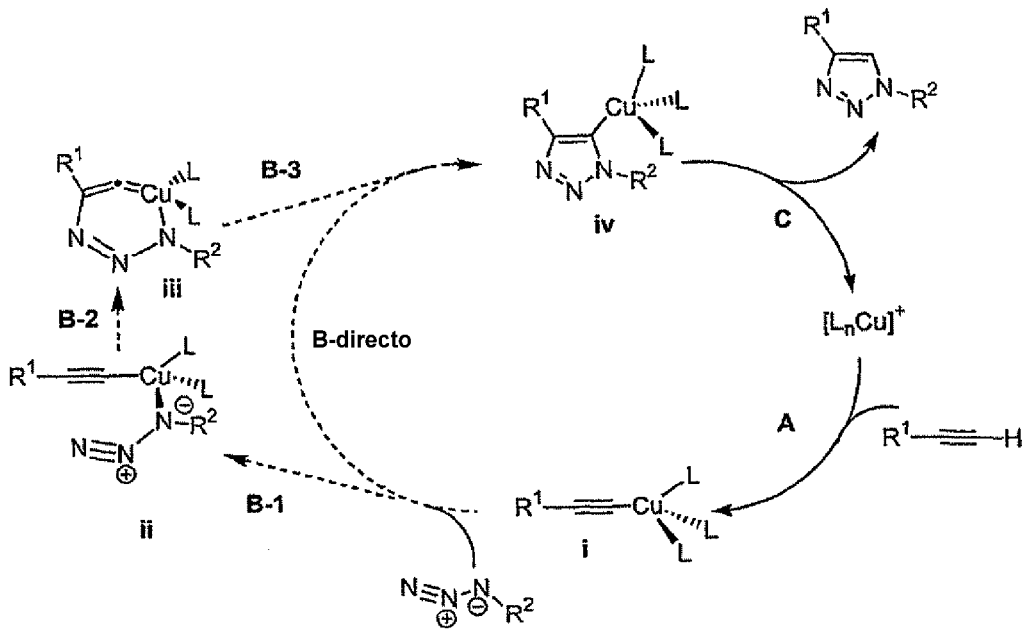
Ligandos: Efecto de Acetonitrilo

No existen metales en soluciones “desnudas” - siempre hay ligandos presentes en la esfera de coordinación, sus moléculas disolventes o ligandos “designadores”. Los ligandos tienen un profundo efecto sobre la reactividad del centro de metal, así como las propiedades red/ox del metal: (a) pueden estabilizar un cierto estado de oxidación del metal, por ejemplo, Cu(I) es la forma deseable en nuestro caso, y (b) de forma importante, pueden mantener la especie catalítica en la solución, haciendo de esta manera que esté disponible de forma constante para la catálisis. Estos dos requisitos deben satisfacerse para que una combinación metal/ligando sea útil en la catalización de una cicloadición de transformación deseada, o ligación, en el presente caso.

Las transformaciones orgánicas mediadas con cobre se han estudiado durante 70 años, y la bibliografía sobre este objeto es bastante extensa. Una lección importante de la técnica anterior es que los cianuros y/o nitrilos son algunos de los mejores ligandos para el Cu(I), que normalmente está termocoordinado, formando complejos tetrahédricos. De hecho, el acetonitrilo se coordina con el Cu(I) tan fuertemente que el complejo $[Cu(CH_3CN)_4]^+PF6^-$ es una preparación de Cu(I) insensible a oxígeno disponible en el mercado (es decir, este Cu(I) es *arreactivo).* Esta “sobreestabilización” es claramente una desventaja cuando la *reactividad* es nuestro objetivo. La reacción que se indica a continuación ilustra este punto. Cuando se emplean mezclas de agua/alcohol como disolventes (debe apreciarse que los dos son ligandos débiles para Cu(I)), la reacción se completa en menos de 6 h. Sin embargo, cuando se usa acetonitrilo como disolvente, no se observa ninguna reacción incluso después de 24 horas en condiciones idénticas.



Para explicar este fenómeno, vuélvase al mecanismo de la reacción. Para que se desarrolle la ligación, la azida debe coordinarse con el cobre (etapa B1) y debe retirarse un ligando de la esfera de coordinación del metal, y en caso de un acetonitrilo fuertemente coordinado, esta etapa se desaprueba.



Por lo tanto, para conseguir una ventana de reactividad útil, deberían elegirse o diseñarse ligandos que no se unan al metal relativamente bien, mantenerlos en el estado correcto de oxidación y en solución (es decir, no agregados al punto de formación de un precipitado polimérico), pero que al mismo tiempo puedan salir del centro de metal para permitir la formación del intermedio ii, que es una etapa necesaria en la secuencia catalítica. Para usar el ejemplo cuestión, la adición de una amina, tal como trietilamina o 2,6-lutidina al sistema de acetonitrilo descrito anteriormente, soluciona el problema de reactividad - el producto se forma con rendimiento cuantitativo después de aprox. 8 h.

Los ligandos preferidos incluyen cianuros, nitrilos, isonitrilos, aminas primarias o secundarias, carboxilatos, haluros, alcoholes y tioles. El cloruro es el haluro preferido y mejor empleado a 1-5 M. También puede emplearse ligandos polivalentes que incluyen uno o más grupos funcionales seleccionados entre nitrilo, isonitrilo, amina primaria o secundaria, carboxilato, alcohol y tiol.

Catálisis de ligación, reacción con un Recipiente Metálico

También pueden usarse recipientes metálicos como fuente de especie catalítica para catalizar la reacción de ligación. Por ejemplo, puede emplearse un recipiente de cobre (Cu^o) para catalizar la reacción. Para suministrar lo iones necesarios, la solución de reacción debe hacer contacto físico con una superficie de cobre del recipiente. Como alternativa, la reacción puede realizarse en un recipiente no metálico, y los iones de metal catalíticos pueden suministrarse por el contacto de la solución de reacción con un alambre de cobre, virutas de cobre u otras estructuras. Aunque estas reacciones pueden tardar mucho en completarse, el procedimiento experimental es extremadamente simple. Por ejemplo, el bis-triazol mostrado en la entrada 2 (Figura 3A) se obtuvo con rendimiento cuantitativo después de agitar los componentes de azida y acetileno correspondientes durante 24 h con aprox. 2 g de limaduras de metal cobre. Las limaduras se retiraron al final de la reacción y el producto puro de color blanco se recogió por filtración simple.

Agentes Reductores Alternativos

Pueden emplearse metales como agentes reductores para mantener el estado de oxidación del catalizador de Cu (I) o de otros catalizadores de metal. Los agentes reductores metálicos preferidos incluyen Cu, Al, Be, Co, Cr, Fe, Mg, Mn, Ni y Zn. Como alternativa, puede emplearse un potencial eléctrico para mantener el estado de oxidación del catalizador.

Sal de Cu(I) usada directamente

Si se usa directamente sal de Cu(I), no es necesario ningún agente reductor, pero debería usarse acetonitrilo o uno de los otros ligandos indicados anteriormente como disolvente (para evitar la oxidación rápida del Cu(I) en Cu (II)) y debería añadirse un equivalente de una amina (para acelerar la reacción que en otro caso sería extremadamente lenta - *vide supra*). En este caso, para alcanzar mejores rendimientos y una mayor pureza del producto, el oxígeno debería excluirse. Por lo tanto, normalmente se prefiere el procedimiento de ascorbato (o cualquier otro reductor) sobre le procedimiento sin reducción. El uso de un agente reductor es procedimentalmente simple, y forma productos de triazol con excelentes rendimientos y con alta pureza.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido que comprende la siguiente etapa: catalizar a reacción de ligación de química modular entre un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto azida para formar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido, estando la reacción de ligación de química modular catalizada con una adición de Cu(II) en presencia de un agente reductor para reducir dicho Cu(II) en Cu(I), *in situ*, estando presente dicho Cu(I) en una cantidad catalítica.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente reductor se selecciona entre el grupo que consiste en ascorbato, quinona, hidroquinona, vitamina K_1, cobre metálico, glutatión, cisteína, Fe^{2+}, Co^{2+} y un potencial eléctrico aplicado.

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el agente reductor es un metal seleccionado entre el grupo que consiste en Cu, Al, Be, Co, Cr, Fe, Mg, Mn, Ni y Zn.

4. Un proceso para preparar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido que comprende la siguiente etapa: catalizar una reacción de ligación de química modular entre un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto azida para formar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido, realizándose la reacción de ligación de química modular en una solución acuosa con el primer y segundo reactivos presentes en cantidades equimolares y estando catalizada la reacción con una cantidad catalítica de cobre (I).

5. Un proceso para preparar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido que comprende la siguiente etapa: catalizar una reacción de ligación de química modular entre un primer reactivo que tiene un resto alquino terminal y un segundo reactivo que tiene un resto azida para formar un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido, estando catalizada la reacción de ligación de química modular con una cantidad catalítica de cobre (I), estando presentes dichos primer y segundo reactivos en cantidades equimolares.

6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la reacción de ligación de química modular se realiza en una solución acuosa.

7. Un proceso de derivatización en dos etapas de una molécula que contiene amina con un triazol para formar un derivado de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido de la molécula que contiene azida, comprendiendo el proceso las siguientes etapas:

Etapa A: derivatizar la molécula que contiene amina para formar un alquino terminal, y

Etapa B: ligar el producto de dicha Etapa A con una molécula que contiene azida mediante la adición de la molécula que contiene azida en presencia de una cantidad catalítica de Cu(I) para formar un derivado de 1,2,3-triazol 1,4-disustituido de la molécula que contiene azida.

8. Un proceso de un solo paso para producir un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido polivalente, comprendiendo el proceso la siguiente etapa: derivatizar un núcleo de poliazida mediante la adición de una molécula que tiene un alquino terminal en presencia de una cantidad catalítica de Cu(I) para formar el 1,2,3-triazol 1,4-disustituido.

9. Un proceso de un solo paso para producir un 1,2,3-triazol 1,4-disustituido polivalente, comprendiendo el proceso la siguiente etapa: derivatizar un núcleo de polialquino mediante la adición de una molécula que contiene azida en presencia de una cantidad catalítica de Cu(I).

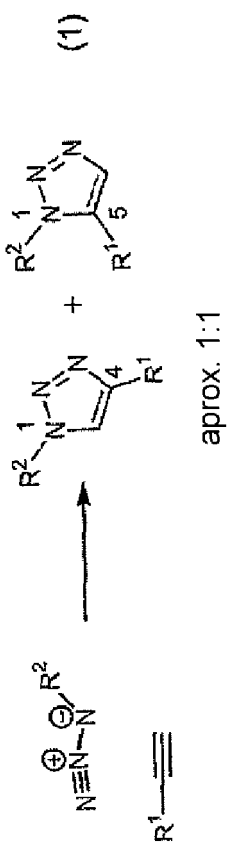


Figura 1A

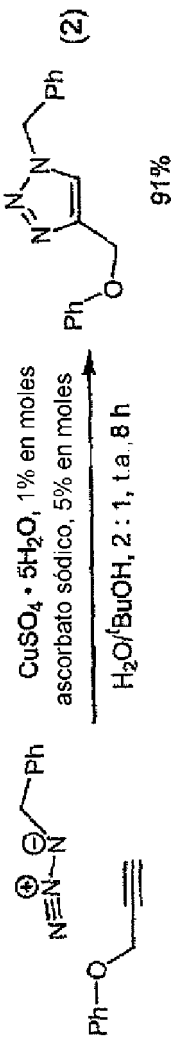


Figura 1B

Figura 2

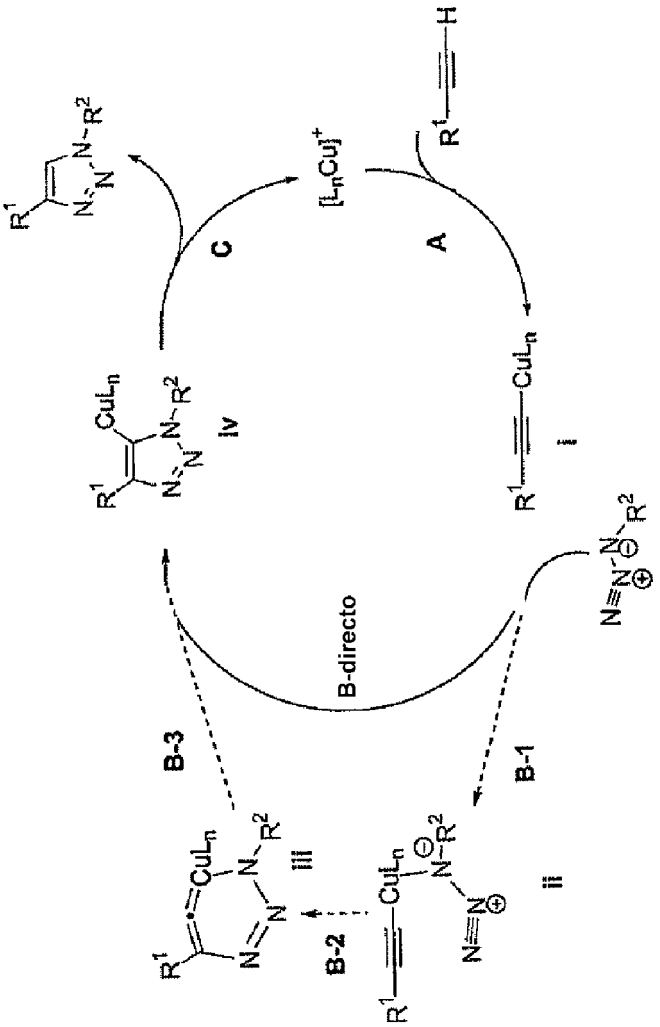


Figura 3A

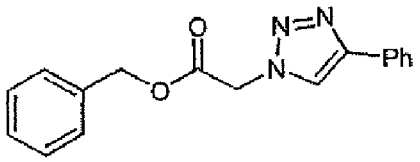
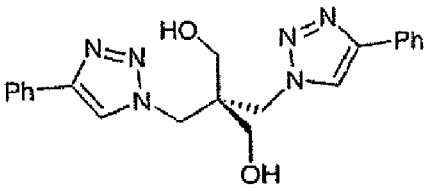
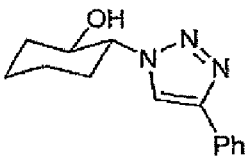
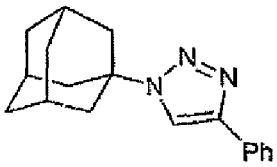
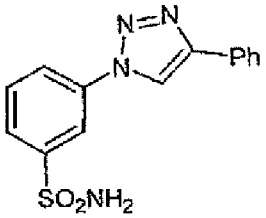
Entrada	Producto	rendimiento, %
1		94
2		93
3		82
4		84
5		92

Figura 3B

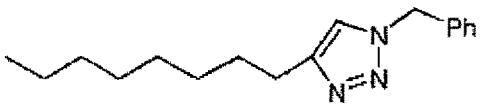
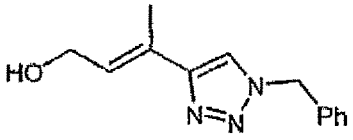
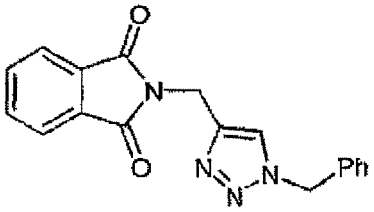
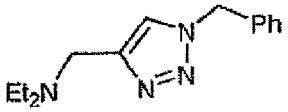
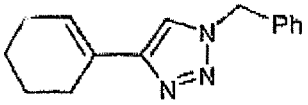
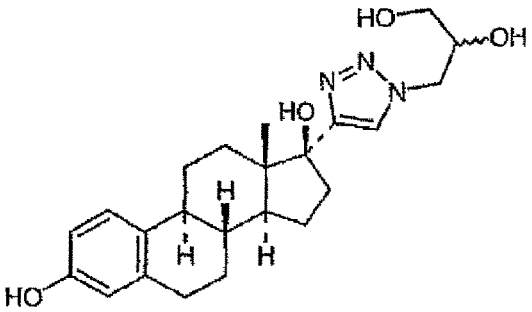
Entrada	Producto	rendimiento, %
6		92
7		84
8		88
9		90
10		80
11		94

Figura 4

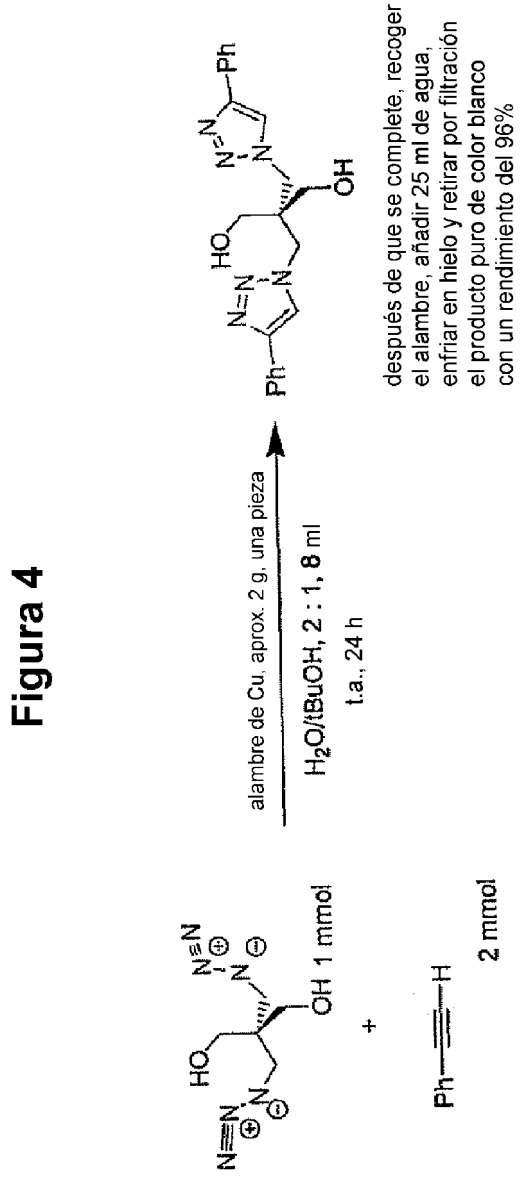

alambre de Cu, aprox. 2 g, una pieza
H2O/tBuOH, 2 : 1, 8 ml
t.a., 24 h
después de que se complete, recoger el alambre, añadir 25 ml de agua, enfriar en hielo y retirar por filtración el producto puro de color blanco con un rendimiento del 96%
1 mmol
2 mmol

Figura 5

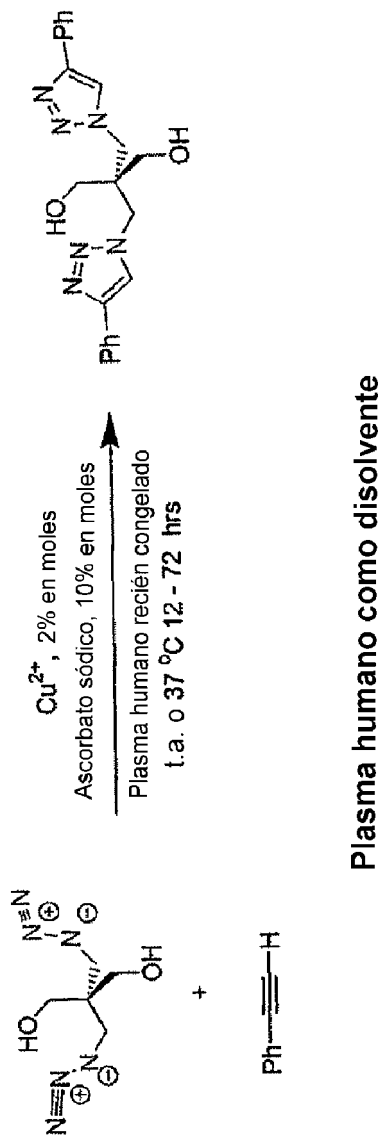
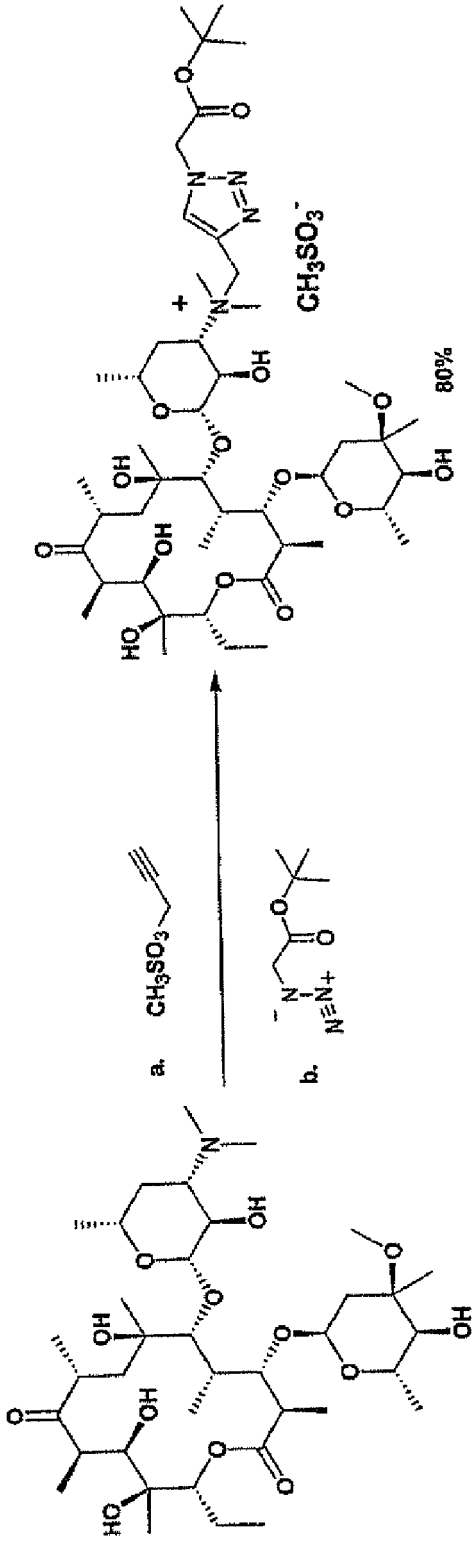
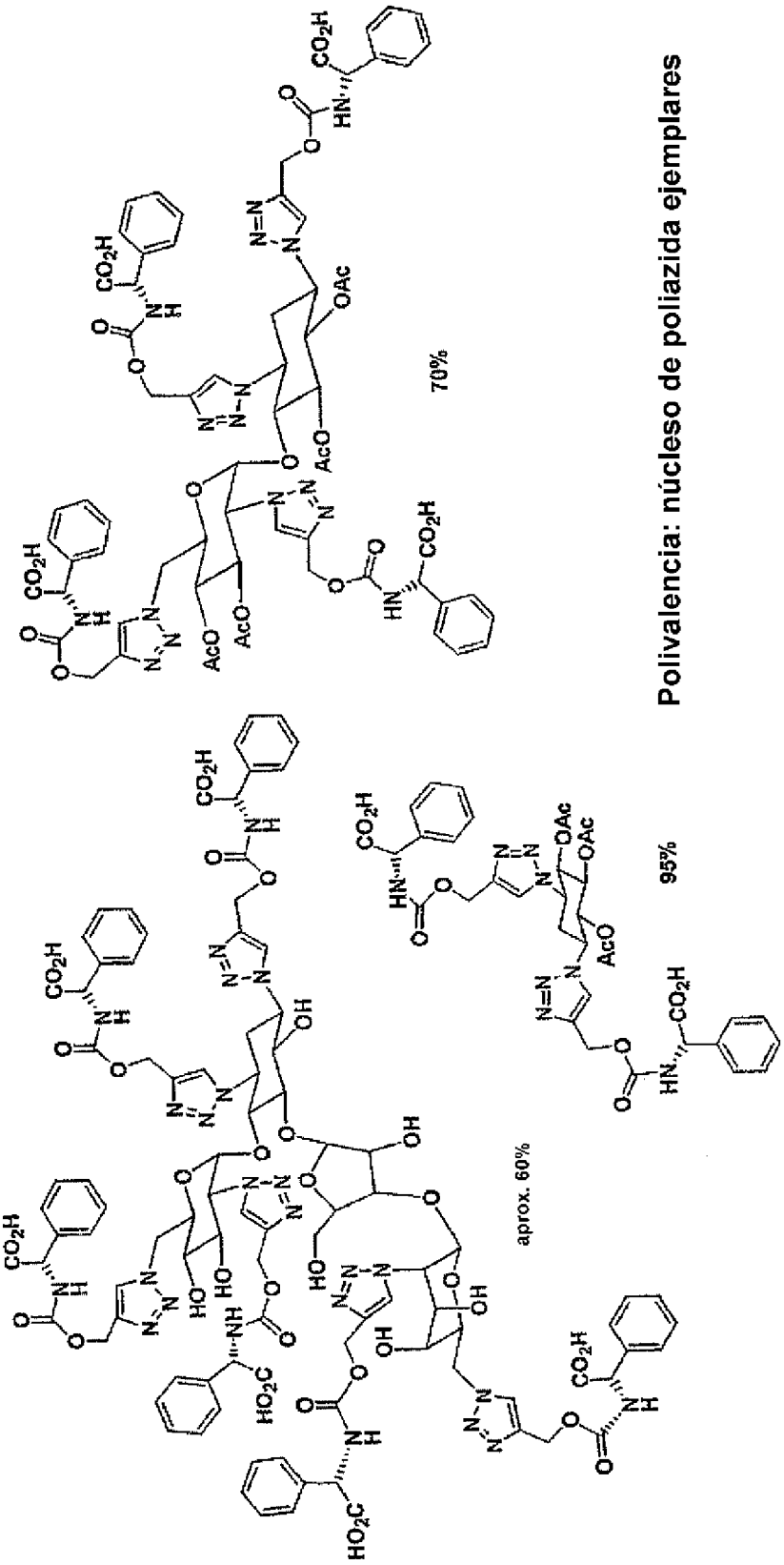

Cu2+, 2% en moles
Ascorbato sódico, 10% en moles
Plasma humano recién congelado
t.a. o 37 °C 12 - 72 hrs
Plasma humano como disolvente

Figura 6



Derivatización fácil de moléculas complejas: Eritromicina

Figura 7


70%
95%
aprox. 60%
Polivalencia: núcleso de poliazida ejemplares

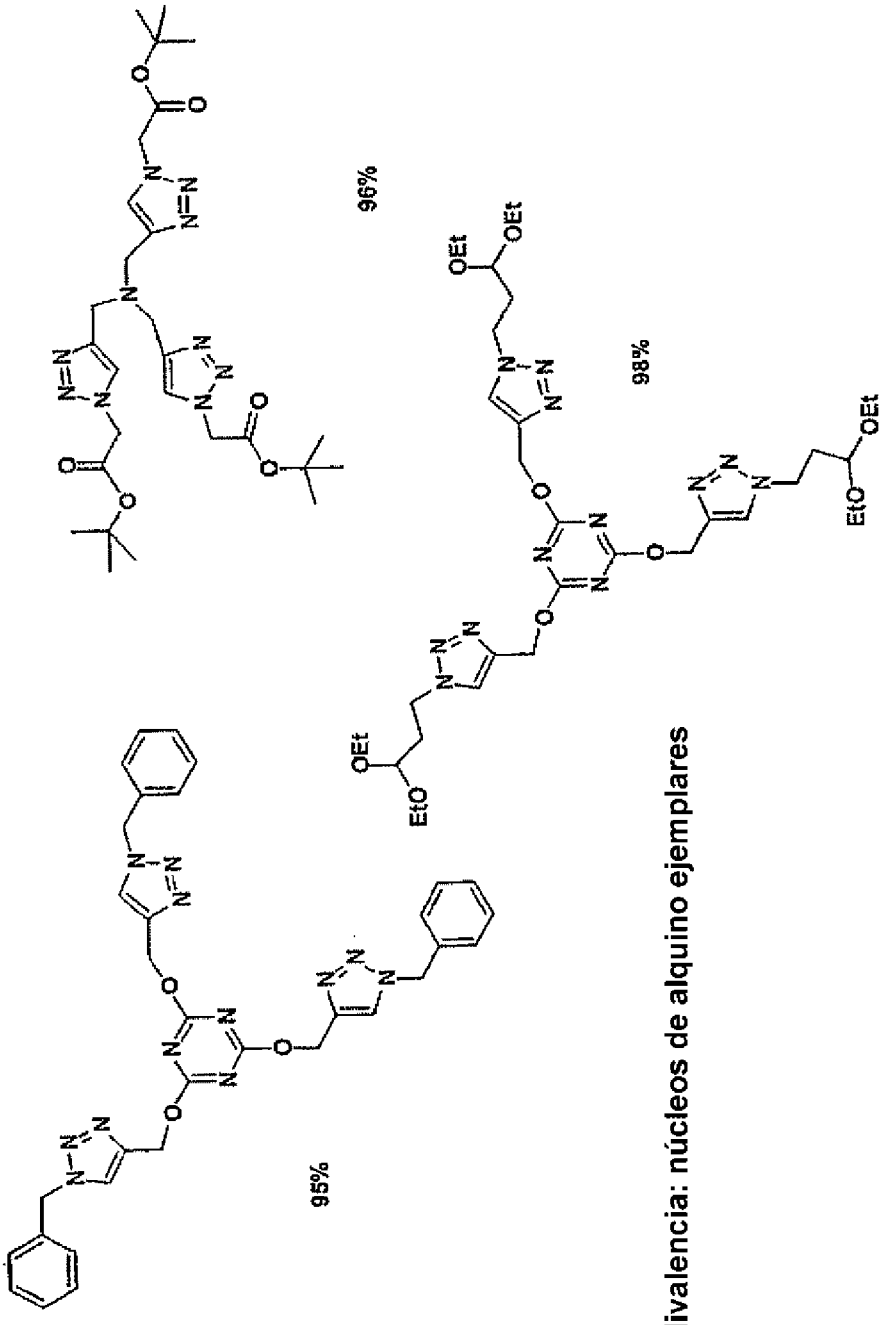



Figura 8