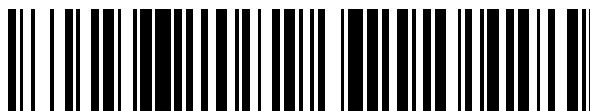


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 656**

51 Int. Cl.:

C07D 249/04 (2006.01)

C07F 17/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2006** **E 06815970 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015** **EP 1943004**

54 Título: **Cicloadición catalizada por rutenio de alquinos y azidas orgánicas**

30 Prioridad:

30.09.2005 US 722488 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.09.2015

73 Titular/es:

**THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (100.0%)
10550 NORTH TORREY PINES ROAD
LA JOLLA, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**FOKIN, VALERY;
JIA, GUOCHEN y
SHARPLESS, K. BARRY**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 544 656 T3

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).

DESCRIPCIÓN

Cicloadición catalizada por rutenio de alquinos y azidas orgánicas.

5 **Campo de la invención:**

La presente invención se refiere a procesos sintéticos para la fabricación de 1,2,3-triazoles. Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización de rutenio para catalizar una cicloadición de alquinos y azidas orgánicas para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos y 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituidos.

10 **Antecedentes**

La cicloadición dipolar de Huisgen de azidas orgánicas y alquinos es la ruta más directa hacia los 1,2,3-triazoles (Huisgen, R., en: *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A. Ed.; Wiley: Nueva York, 1984). Sin embargo, debido a la elevada energía de activación (aprox. 24-26 kcal/mol), estas cicloadiciones son muy lentas, incluso a una temperatura elevada y un calentamiento prolongado (80-120°C durante 12-24 horas), con lo que se forman mezclas de regioisómeros. El descubrimiento de que el Cu(I) cataliza de forma eficiente y regioespecífica las cicloadiciones de alquinos terminales y azidas, proporcionando 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos en condiciones suaves, ha sido un avance muy celebrado (Rostovtsev, V. V.; y otros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 41, 2596; Tomoe, C. W.; y otros, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3057). El documento WO 03/101972 describe una ligación regioselectiva por química clic de azidas y alquinos terminales catalizada por cobre para formar triazoles. La cicloadición catalizada por Cu(I) de azida-alquino (CuAAC), tal vez la reacción de tipo clic más potente (Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today*, 2003, 8, 1128) hasta la fecha, ha encontrado rápidamente muchas aplicaciones en la química, la biología y la ciencia de los materiales (Horne, W. S.; y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15366; Manetsch, R.; y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 12809; Link, A. J.; y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 10598; Zhou, Z.; Fahmi, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 8862; Lewis, W. G.; y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 9152; Wu, P.; Feldman, A. K.; y otros, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2004, 43, 3928; Meng, J. C.; y otros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1255; Opsteen, J. A.; van Hest, J. C. M. *Chem. Commun.* 2005, 57; Punna, S.; y otros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 2215).

La CuAAC no proporciona un acceso selectivo a los regioisómeros complementarios de los 1,2,3-triazoles 1,4-disustituidos. Aunque los triazoles 1,5-disustituidos y los triazoles 1,4,5-trisustituidos pueden sintetizarse mediante la reacción de acetiluros de bromomagnesio con azidas orgánicas (Krasinski, A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Org. Lett.* 2004, 6, 1237), este método carece del alcance y la conveniencia del proceso CuAAC. Se necesita, pues, un procedimiento para sintetizar triazoles 1,5-disustituidos y triazoles 1,4,5-trisustituidos mediante una "fusión" catalizada por rutenio de azidas orgánicas con alquinos.

El documento Chang, C.-W. y Lee, G.-H: *Organometallics* 2003, 22, 3107 se refiere a la síntesis de complejos triazolato y tetrazolato de rutenio mediante cicloadiciones 1,3-dipolares de complejo azido de rutenio con alquinos y alquenos, y a la alquilación regioespecífica de triazolatos.

Son bien conocidas las transformaciones catalíticas de los alquinos mediadas por complejos de rutenio, y se han documentado pruebas de la intermediación de complejos acetiluro, vinilideno y rutenametalacíclicos de rutenio (II) (Naota, T.; y otros, *Chem. Rev.* 1998, 98, 2599; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Acc. Chem. Res.* 1999, 32, 311; Trost, B. M.; y otros, *Chem. Rev.* 2001, 101, 2067). Se necesitan, pues, complejos de rutenio que puedan utilizarse en reacciones de cicloadición de azida-alquino.

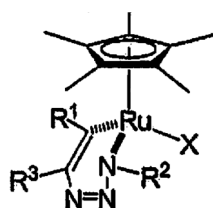
Características de la invención

En la presente memoria, se da a conocer un procedimiento catalítico adecuado que utiliza rutenio para la síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos y 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituidos a partir de azidas orgánicas y alquinos. El procedimiento catalítico no se limita a los alquinos terminales. Junto con el proceso CuAAC, estas transformaciones permiten la preparación selectiva de los dos regioisómeros de los 1,2,3-triazoles, heterociclos que últimamente se han popularizado como medio para establecer conexiones fiables y estables en la síntesis orgánica, la química medicinal y la ciencia de los materiales.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para la formación de un 1,2,3-triazol 1,5-disustituido o un 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido. En la primera fase del procedimiento, se mezcla en un disolvente un primer compuesto, que presenta un grupo acetileno, con un segundo compuesto, que presenta un grupo azida, con el fin de formar una mezcla de reacción. En un modo preferente de la primera etapa, el primer y el segundo compuestos se mezclan en equivalentes iguales. En otro modo preferente de la primera etapa, el primer compuesto se mezcla en un ligero exceso con el segundo compuesto. En otro modo preferente de la primera etapa, la concentración del primer y segundo compuestos está comprendida entre 0,01 M y 1 M. En otro modo preferente de la primera etapa, la concentración del primer y segundo compuestos está comprendida entre 0,07 M y 0,15 M. En otro modo preferente de la primera etapa, el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por: benceno, tolueno, THF y dioxano. Luego, en la segunda etapa del procedimiento, se pone en contacto la mezcla de reacción de la primera etapa con una determinada cantidad de catalizador de rutenio suficiente para catalizar la formación del

1,2,3-triazol 1,5-disustituido o el 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido. El catalizador de rutenio incluye uno o más ligandos, y uno de los ligandos del mismo es un anión pentametilciclopentadienilo. Los catalizadores de rutenio preferentes se seleccionan de entre el grupo constituido por $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$, $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$ y $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$. En otro modo preferente de la segunda etapa, la concentración mínima de catalizador de rutenio está comprendida entre el 1% y el 5% en moles. En otro modo preferente de la segunda etapa, la mezcla de reacción se agita durante un tiempo suficiente para que el compuesto azida reaccione completamente. En otro modo preferente de la segunda etapa, la temperatura de la reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo. En otro modo preferente de la segunda etapa, la mezcla de reacción se agita con calentamiento externo en un grado suficiente para provocar el reflujo de la solución. Opcionalmente, el procedimiento puede incluir también una tercera etapa, en la que el 1,2,3-triazol 1,5-disustituido o el 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido formado en la segunda etapa se separa de la mezcla de reacción.

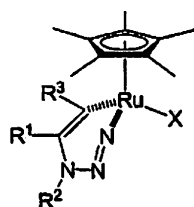
En la presente memoria, también se da a conocer un complejo químico representado por la siguiente estructura:



(Fórmula I)

En la fórmula I, R_1 se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, bencilo, propargilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alquildiarilsililo, dialquilarilsililo, trialkilestannilo, triarilsililo y cicloalqueno; R_2 se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, bencilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alquildiarilsililo, dialquilarilsililo, trialkilestannilo, triarilsililo y cicloalqueno; R_3 se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, bencilo, propargilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alquildiarilsililo, dialquilarilsililo, trialkilestannilo, triarilsililo y cicloalqueno; y X se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende haluro, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo y cianuro. En una forma de realización preferente de la fórmula I, X es cloruro. En otra forma de realización preferente de la fórmula I, R_3 es hidrógeno.

En la presente memoria, también se da a conocer un complejo químico representado por la siguiente estructura:



(Fórmula II)

En la fórmula II, R_1 se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, bencilo, propargilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alquildiarilsililo, dialquilarilsililo, trialkilestannilo, triarilsililo y cicloalqueno; R_2 se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, bencilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alquildiarilsililo, dialquilarilsililo, trialkilestannilo, triarilsililo y cicloalqueno; R_3 se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende hidrógeno, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, bencilo, propargilo, cicloalquilo, trialkilsililo, alquildiarilsililo, dialquilarilsililo, trialkilestannilo, triarilsililo y cicloalqueno; y X se selecciona de entre el grupo de radicales que comprende haluro, sulfonato de alquilo, sulfonato de arilo y cianuro. En una forma de realización preferente de la fórmula II, X es cloruro. En otra forma de realización preferente de la fórmula II, R_3 es hidrógeno.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 ilustra una cicloadición catalizada por Ru de azida de bencilo y fenilacetileno, así como las relaciones de regioisómeros obtenidas con diferentes catalizadores.

La figura 2 ilustra una tabla que muestra el alcance de la reacción con diversas azidas y alquinos.

La figura 3 ilustra que una reacción con acetilenos internos es posible en estas condiciones, obteniéndose 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituidos.

La figura 4 ilustra los productos intermedios en el ciclo catalítico.

La figura 5 ilustra las reacciones necesarias para producir el 1,4-regioisómero y el correspondiente 1,5-regioisómero de 1,2,3-triazoles mediante la cicloadición de azida/alquino.

Descripción detallada

En la presente memoria, se caracteriza la reacción de azida de bencilo con fenilacetileno en presencia de diversos complejos de rutenio. En estos cribados, una mezcla de azida de bencilo y fenilacetileno (1:1,5 equivalentes, respectivamente) en benceno se calentó a 80°C durante 4 horas en presencia del 5% en moles de un complejo de rutenio. El análisis de la mezcla de reacción resultante se llevó a cabo por RMN de ^1H . Tal como se observa en la figura 1, los complejos de Ru(II), en efecto, catalizan la formación de 1,2,3-triazoles, observándose que la actividad catalítica y la regioselectividad dependen sensiblemente del entorno de ligandos que rodea el centro catalítico de rutenio.

Así, en presencia del complejo de acetato, $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$, la azida se consumió completamente y se formó el producto de triazol 1,4-disustituido 1b, junto con pequeñas cantidades de dímeros y oligómeros de fenilacetileno.

Complejos como el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ y el $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ fueron bastante ineficaces: en su presencia, menos del 20% de azida de bencilo reaccionó con el fenilacetileno para dar el triazol 1,4-disustituido 1b.

En cambio, el catalizador $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ dio lugar al 50% de conversión de los reactivos en una mezcla de triazoles 1,5-disustituidos y 1,4-disustituidos 1a y 1b en una relación de aproximadamente 5,8:1. Un simple cambio al análogo de pentametileno, el $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, dio lugar a la formación únicamente del 1,5-regioisómero 1a, con una conversión completa. Las reacciones con otros complejos $[\text{Cp}^*\text{Ru}]$, tales como $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$, $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$ y $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$, dieron resultados similares a los obtenidos con $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$. Este regiocontrol basado en el $[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$ resulta útil, ya que no se han publicado trabajos que describan la síntesis catalítica de triazoles 1,5-disustituidos a partir de alquinos terminales y azidas (Mocharla, V. P.; y otros, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 116; Dondoni, A.; y otros, *Org. Lett.* 2004, 6, 2929; Wroblewski, A. E.; Glowacka, ID EST *Tetrahedron Asymmetry*, 2004, 15, 1457; Liu, J.; y otros, *J. Org. Chem.* 2004, 69, 6273).

Para evaluar el alcance de este nuevo procedimiento catalizado por rutenio con respecto al componente alquino, se llevaron a cabo reacciones de azida de bencilo con diversos alquinos terminales. Análogamente, se estudió la reactividad de azidas representativas con fenilacetileno. Típicamente, las reacciones se llevaron a cabo con un 1% en moles de catalizador $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ con una concentración comprendida entre 0,07 M y 0,15 M de los componentes en benceno a reflujo. Se confirmó que la azida de bencilo se había consumido al final de la reacción mediante análisis de RMN de ^1H de la mezcla de reacción final. Los resultados son fáciles de evaluar a través de los ejemplos que se presentan en la figura 2. Así, los alquinos tanto aromáticos como alifáticos reaccionaron con la azida de bencilo, obteniéndose los correspondientes 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos. Los alquinos con grupos funcionales hidroxilo y aldehído (entradas 5,6 y 7) también participaron fácilmente en la reacción. Análogamente, las variaciones en el entorno estérico que rodea el alquino, por lo menos en la medida representada por los casos considerados en la presente memoria, no tuvieron ningún efecto sobre la regioselectividad del proceso.

En cambio, la naturaleza del componente azida parece tener un efecto considerable en el resultado de la reacción, tanto en términos de regioselectividad como de eficiencia catalítica. Los productos de 1,5-triazol se obtuvieron con unos rendimientos excelentes a partir de azidas alifáticas primarias, tales como azida de fenitilo (entrada 8) y ω -azidobutanol (entrada 9), pero en cambio, a partir de azidas terciarias, tales como azida de terc-butilo y azida de 1-adamantilo (entrada 10), tras 6 horas se obtuvieron triazoles con rendimientos modestos. Sin embargo, con un aumento de la carga de catalizador (5% en moles) y del tiempo de reacción se obtuvo una mejora de los rendimientos. Por último, se puso de manifiesto que las reacciones de las azidas de arilo (entrada 11) eran pobres en general. Se veían dificultadas por conversiones bajas y por la formación de una notable cantidad de subproductos, especialmente cuando se intentaron aplicar condiciones más duras.

Un breve examen del efecto del disolvente, la temperatura y la concentración de los reactivos, puso de manifiesto que el benceno, el tolueno, el THF y el dioxano funcionan igual de bien. Los disolventes próticos tenían un efecto perjudicial sobre el rendimiento y sobre la regioselectividad. Así, la azida de bencilo reaccionó con el fenilacetileno con una velocidad significativamente menor en isopropanol a reflujo (5 h, 2% en moles de $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, 70% de conversión), y se formó una mezcla de los productos regioisoméricos 1a y 1b (7:1). En la mayoría de los casos, la concentración de azida y alquino se puede variar entre 0,01 M y 1 M sin observar ningún efecto significativo sobre la conversión y la regioselectividad. Análogamente, las reacciones pueden llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre la temperatura ambiente y 80°C. Por ejemplo, la azida de bencilo se convirtió casi cuantitativamente en los triazoles correspondientes cuando se dejó reaccionar con un ligero exceso de $\text{Ph}_2\text{C}(\text{OH})\text{C}\equiv\text{CH}$ o $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ en benceno a temperatura ambiente durante 24 horas en presencia de un 5% en moles de $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$.

Las estructuras de los nuevos triazoles son totalmente coherentes con sus datos de ^1H , ^{13}C NMR y EM. Además, las estructuras de estado sólido de 1a, 6a y 7a también han sido confirmadas por los estudios de difracción de rayos X.

Dado que los acetiluros de Cu(I) parecen ser los intermediarios benefactores en la CuAAC (Himo, F. ; y otros, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 210; Rodionov, V. O.; et al: Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2210), esta transformación se limita a alquinos terminales. El sistema Cp^{*}Ru, en un contraste afortunado, es activo también con los alquinos internos. Por ejemplo, cuando se sometió una mezcla de difenilacetileno y azida de bencilo (1:1,1 equivalentes, 0,15 M) a reflujo en benceno en presencia de aproximadamente el 1% en moles de Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ durante 2 horas, la azida de bencilo se convirtió en el triazol 12 (Figura 3). La reacción no catalizada era muy lenta y sólo se detectaron trazas de triazol incluso tras 24 horas a reflujo.

Dado que tanto los alquinos terminales como los alquinos internos participan en la catálisis, la participación de los acetiluros de rutenio es poco probable (y ni siquiera es posible en el último caso). Por supuesto, la ciclotrimerización de los alquinos es bien conocida y, en el caso específico del Cp^{*}RuCl(COD), se ha demostrado que procede a través de rutenaciclopentadienos (Kirchner, K. ; y otros, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11721; Yamamoto, Y.; y otros, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12413). Por consiguiente, en la presente memoria se da a conocer el hecho de que los anillados de triazol catalizados por Ru recién descubiertos representan una derivación simple y temprana de la secuencia de oligomerización de alquinos habitual. Es decir, el acoplamiento oxidativo de un alquino y una azida sobre rutenio da lugar, inicialmente, a un rutenaciclo de seis miembros (figura 4; A es más probable que B), que a continuación experimenta una eliminación reductiva, obteniéndose el producto de triazol aromático.

Procedimientos experimentales

Todas las manipulaciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno, utilizando técnicas estándar de Schlenk, a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos de las RMN de ¹H y ¹³C se expresan con respecto al TMS. Los espectros de masas se recogieron en un espectrómetro Finnigan TSQ 7000.

Procedimiento general para cicloadiciones catalizadas por Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂.

Una mezcla de azida, alquino y Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ en un disolvente orgánico (20 ml) se agitó (ya sea a reflujo o a temperatura ambiente) durante un determinado período. El progreso de la reacción se controló por RMN de ¹H o CG. En la mayoría de las reacciones, la azida de bencilo se había consumido completamente al final de la reacción. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en gel de sílice. El fenilacetileno sin reaccionar y trazas de subproductos se eluyeron en primer lugar con hexano, seguido por hexano/éter 1/1. A continuación, el producto puro de triazol 1,5-disustituido o 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido se obtuvo mediante elución con éter o cloroformo.

1-bencil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (1a).

Azida de bencilo (0,400 g, 3,00 mmol), fenilacetileno (0,500 ml, 4,55 mmol), Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 2 horas; rendimiento, 0,56 g (80%).

Azida de bencilo (0,200 g, 1,50 mmol), fenilacetileno (0,300 ml, 2,73 mmol), Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, tetrahidrofurano; temperatura de reacción, 65°C; tiempo de reacción, 3 horas; rendimiento, 0,26 g (74%).

Azida de bencilo (0,100 g, 0,751 mmol), fenilacetileno (0,150 ml, 1,37 mmol), Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (30 mg, 0,038 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, temp. ambiente; tiempo de reacción, 24 horas; rendimiento, 0,13 g (75%). EM-IE: m/z 236 [M+1].

1-bencil-5-(2-naftil)-1H-1,2,3-triazol (2a)

Azida de bencilo (0,400 g, 3,00 mmol), 2-etinilnaftaleno (0,503 g, 3,31 mmol), Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 4 horas; rendimiento, 0,80 g (93%). EM-IE: m/z 285 [M⁺].

1-bencil-5-butil-1H-1,2,3-triazol (3a).

Azida de bencilo (0,340 g, 2,55 mmol), 1-hexino (0,580 ml, 5,05 mmol), Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (50 mg, 0,063 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 3 horas; rendimiento, 0,45 g (82%). EM-IE: m/z 216 [M+1].

1-bencil-5-(terc-butil)-1H-1,2,3-triazol (4a).

Azida de bencilo (0,400 g, 3,00 mmol), 3,3-dimetil-1-butino (0,556 ml, 4,51 mmol), Cp^{*}RuCl(PPh₃)₂ (50 mg, 0,063 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 4 horas; rendimiento, 0,54 g (83%). EM-IE: m/z 216 [M+1].

4-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)benzaldehído (5a).

Azida de bencilo (0,200 g, 1,50 mmol), 4-etinilbenzaldehído (0,200 g, 1,54 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 2 horas; rendimiento, 0,32 g (81%). EM-IE: m/z 264 [M+1].

2-(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-2-ol (6a).

Azida de bencilo (0,400 g, 3,00 mmol), 2-metil-3-butin-2-ol (0,290 ml, 3,00 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 2,5 horas; rendimiento, 0,63 g (96%). EM-IE: m/z 218 [M+1].

(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-5-il)difenilmetanol (7a).

Azida de bencilo (0,400 g, 3,00 mmol), 1,1-difenil-2-propin-1-ol (0,688 g, 3,31 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 4 horas; rendimiento, 0,89 g (87%).

Azida de bencilo (0,200 g, 1,50 mmol), 1,1-difenil-2-propin-1-ol (0,344 g, 1,65 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (60 mg, 0,75 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, temp. ambiente; tiempo de reacción, 24 horas; rendimiento, 0,43 g (83%).

Azida de bencilo (0,200 g, 1,50 mmol), 1,1-difenil-2-propin-1-ol (0,344 g, 1,65 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (12 mg, 0,015 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 4 horas; rendimiento, 0,39 g (75%). La reacción se llevó a cabo en aire. EM-IE: m/z 342 [M+1].

1-fenetil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (8a).

Azida de fenetilo (148 mg, 1 mmol), fenilacetileno (113 mg, 1,1 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0,01 mmol, 1% en moles). Disolvente: THF, 10 ml, 60°C, 2 horas. Producto blancuzco obtenido con un rendimiento del 89% (221 mg). EMIS: m/z 250, [M+H].

3-(5-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)propan-1-ol (9a).

3-azidopropanol (101 mg, 1 mmol), fenilacetileno (113 mg, 1,1 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0,01 mmol, 1% en moles). Disolvente: THF, 10 ml, 60°C, 2 horas. Se obtuvo un producto microcristalino blanco con un 82% de rendimiento (167 mg). EMIS: m/z 204, [M+H].

1-adamantil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (10a).

1-azidoadamantano (177 mg, 1 mmol), fenilacetileno (113 mg, 1,1 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (8 mg, 0,01 mmol, 1% en moles). Disolvente: THF, 10 ml, 60°C, 12 horas. Producto obtenido en forma de polvo de color blancuzco con un 52% de rendimiento (145 mg). EMIS: m/z 280, [M+H].

1-tolil-5-fenil-1H-1,2,3-triazol (11a).

Azida de 4-tolilo (133 mg, 1 mmol), fenilacetileno (113 mg, 1,1 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (16 mg, 0,02 mmol, 2% en moles). Disolvente: THF, 10 ml, 60°C, 6 horas. Producto ligeramente amarillo obtenido con un 51% de rendimiento (120 mg). EMIS: m/z 236, [M+H].

1-bencil-4,5-difenil-1H-1,2,3-triazol (12).

Azida de bencilo (0,400 g, 3,00 mmol), difenilacetileno (0,588 g, 3,30 mmol), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (25 mg, 0,031 mmol). Disolvente, benceno; temperatura de reacción, 80°C; tiempo de reacción, 2 horas; rendimiento, 0,75 g (80%). EM-IE: m/z 312 [M+1].

Reacciones catalizadas por $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ (ejemplos de referencia).

Una mezcla de azida, fenilacetileno y $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ se sometió a reflujo en 20 ml de benceno durante 4 horas. El progreso de la reacción se controló por RMN de ^1H . La azida se había consumido completamente al final de la reacción, tal como se confirmó por RMN. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice. El fenilacetileno sin reaccionar y los subproductos se eluyeron en primer lugar con hexano, seguido por hexano/éter 2/1. A continuación, se obtuvo el triazol 1,4-sustituido puro por elución con hexano/éter 1/1.

Reacciones catalizadas por $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ (ejemplos de referencia).

Una mezcla de azida de bencilo (0,200 g, 1,50 mmol), fenilacetileno (0,250 ml, 2,25 mmol) y $\text{CpRu}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}$ (54,54 mg, 0,0751 mmol) se sometió a reflujo en 20 ml de benceno durante 8 horas. El progreso de la reacción se controló por RMN de ^1H . La azida se había consumido completamente al final de la reacción, tal como se confirmó por RMN. El disolvente se eliminó al vacío y el producto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. El fenilacetileno sin reaccionar y los subproductos se eluyeron en primer lugar con hexano, seguido por hexano/éter 2/1. A continuación, se obtuvieron los triazoles 1,4/1,5-sustituídos mezclados al 1:5,8 por elución con hexano/éter 1/1.

Descripción detallada de las figuras:

La figura 1 muestra la cicloadición catalizada por Ru de azida de bencilo y fenilacetileno, así como las relaciones de regioisómeros obtenidas con diferentes catalizadores. Los catalizadores se cribaron en las siguientes condiciones, 5% en moles de complejo de rutenio, azida de bencilo (1,0 equivalentes), fenilacetileno (1,5 equivalentes), benceno, reflujo, 4 horas. La actividad catalítica y la regioselectividad observadas dependen sensiblemente del entorno de ligandos que rodea el centro de rutenio. Así, en presencia del complejo de acetato, $\text{Ru}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$, la azida se consumió completamente y se formó el producto de triazol 1,4-disustituído 1b, junto con pequeñas cantidades de dímeros y oligómeros de fenilacetileno. Complejos como el $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ y el $\text{RuHCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ fueron bastante ineficaces: en su presencia, menos del 20% de azida de bencilo reaccionó con el fenilacetileno para dar el triazol 1,4-disustituído 1b. En cambio, el catalizador $\text{CpRuCl}(\text{PPh}_3)_2$ dio lugar al 50% de conversión de los reactivos en una mezcla de triazoles 1,5-disustituídos y 1,4-disustituídos 1a y 1b en una relación de aproximadamente 5,8:1. Un simple cambio al análogo de pentametil, el $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, dio lugar a la formación únicamente del 1,5-regioisómero 1a, con una conversión completa. Las reacciones con otros complejos $[\text{Cp}^*\text{Ru}]$, tales como $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$, $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$ y $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$, dieron resultados similares a los obtenidos con $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$.

La figura 2 es una tabla que muestra el alcance de la reacción con diversas azidas y alquinos. La reacción se llevó a cabo en una escala de 1-3 mmol a 80°C con 1-2,5% en moles de $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ en benceno como disolvente, a menos que en la tabla se indique lo contrario. La concentración de los componentes del benceno en reflujo estaba comprendida entre 0,07 M y 0,15 M. Los alquinos aromáticos y alifáticos reaccionaron bien con el sustrato de azida de bencilo, dando rendimientos dentro del intervalo del 81-94%. La presencia de grupos hidroxilo y aldehído en el alquino no afectó a la reacción. Los grupos de la azida tuvieron un gran efecto sobre la eficiencia de la reacción. La azida terciaria, azida de adamantilo, reaccionó lentamente con el fenilacetileno, tal como se observa por el largo tiempo de reacción y el bajo rendimiento. La azida de arilo dio un rendimiento bajo. La reacción con las azidas de arilo mostró conversiones bajas y formación de una notable cantidad de subproductos, especialmente cuando se intentaron aplicar condiciones más duras.

La figura 3 muestra que una reacción con acetilenos internos es posible en estas condiciones. Se sometió una mezcla de difenilacetileno y azida de bencilo (1:1,1 equivalentes, 0,15 M) a reflujo en benceno en presencia de aproximadamente el 1% en moles de $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ durante 2 horas y la azida de bencilo se convirtió totalmente en el triazol 12.

La figura 4 ilustra los productos intermedios propuestos en el ciclo catalítico. La ciclotrimerización catalizada por rutenio de los alquinos es bien conocida y, en el caso específico del $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$, se ha demostrado que procede a través de rutenaciclopentadienos (Kirchner, K.; y otros, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 11721; Yamamoto, Y.; y otros, J. Am. Chem. Soc. 2003, 125, 12413). Por consiguiente, los anillados de triazol catalizados por Ru recién descubiertos representan una derivación simple y temprana de la secuencia de oligomerización de alquinos habitual. Es decir, el acoplamiento oxidativo de un alquino y una azida sobre rutenio puede dar lugar, inicialmente, a un rutenaciclo de seis miembros (A es más probable que B), que a continuación experimenta una eliminación reductiva, obteniéndose el producto de triazol aromático.

La figura 5 ilustra las reacciones necesarias para producir el 1,4-regioisómero y el correspondiente 1,5-regioisómero de 1,2,3-triazoles mediante la cicloadición de azida/alquino. La reacción catalizada por cobre da los 1,4-regioisómeros a través de un intermedio de acetiluro de cobre, y la variante catalizada por rutenio da el correspondiente 1,5-regioisómero por un mecanismo que, probablemente, se parece a la ciclotrimerización de los alquinos. Ambas reacciones proceden con excelentes rendimientos con una variedad de sustratos.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un 1,2,3-triazol 1,5-disustituido o un 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido, que comprende las etapas siguientes:
 - (i) mezclar en un disolvente un primer compuesto, que presenta un grupo acetileno, con un segundo compuesto, que presenta un grupo azida, para formar una mezcla de reacción; y
 - (ii) poner en contacto la mezcla de reacción con una determinada cantidad de catalizador de rutenio suficiente para catalizar la formación del 1,2,3-triazol 1,5-disustituido o el 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido, en el que el catalizador de rutenio incluye uno o más ligandos y uno de los ligandos en el catalizador de rutenio es un anión pentametilciclopentadienilo;en el que, si el primer compuesto es un acetileno terminal, el producto será un 1,2,3-triazol 1,5-disustituido y, si el primer compuesto es un acetileno interno, el producto será un 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el primer y segundo compuestos se mezclan en equivalentes iguales.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración del primer y segundo compuestos está comprendida entre 0,01 M y 1 M.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración del primer y segundo compuestos está comprendida entre 0,07 M y 0,15 M.
5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el disolvente se selecciona de entre el grupo constituido por benceno, tolueno, tetrahidrofurano y dioxano.
6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador de rutenio se selecciona de entre el grupo constituido por $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, $[\text{Cp}^*\text{RuCl}_2]_2$, $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{NBD})$ y $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{COD})$.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la concentración mínima de catalizador de rutenio está comprendida entre el 1% y el 5% en moles.
8. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura de la reacción está comprendida entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.
9. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende la siguiente etapa adicional:
 - (iii) separar el 1,2,3-triazol 1,5-disustituido o el 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido formado en la etapa (ii) a partir de la mezcla de reacción.
10. Utilización de un catalizador de rutenio que incluye uno o más ligandos, en el que uno de los ligandos del catalizador de rutenio es un anión pentametilciclopentadienilo, para catalizar una cicloadición de alquinos y azidas orgánicas para la síntesis de 1,2,3-triazoles 1,5-disustituidos o 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituidos, en la que, si el alquino es un alquino terminal, el producto será un 1,2,3-triazol 1,5-disustituido y, si el alquino es un alquino interno, el producto será un 1,2,3-triazol 1,4,5-trisustituido.

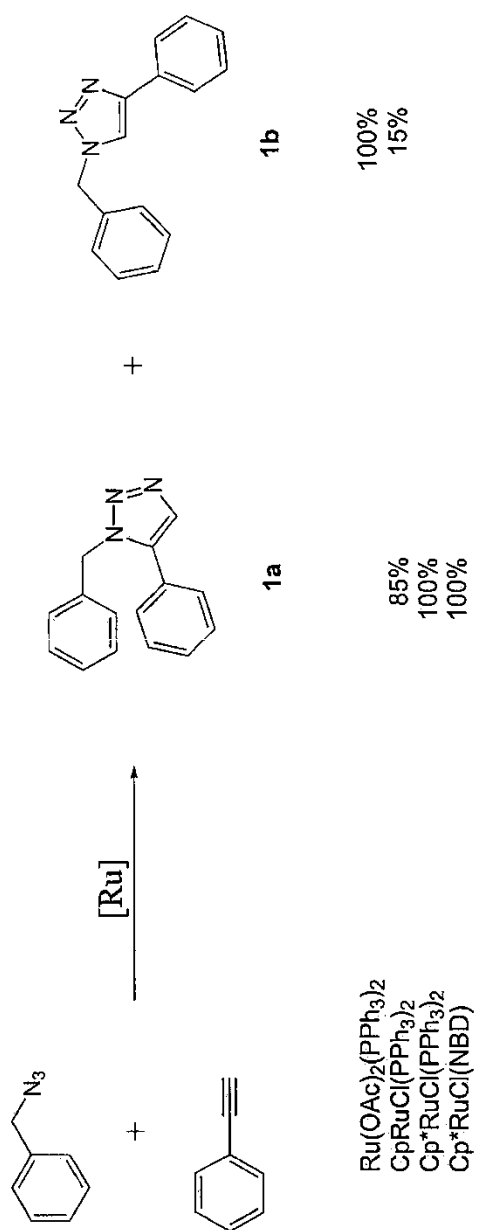


Figure 1

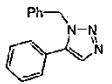
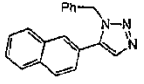
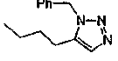
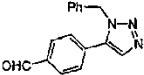
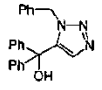
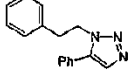
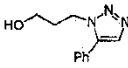
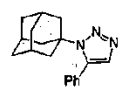
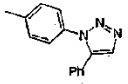
Entrada	Producto	Tiempo de reacción, n	rendimiento, %
1	 1a	2	80
2	 2a	4	93
3	 3a	3	82
4	 4a	4	82
5	 5a	2	81
6	 6a	2.5	94
7	 7a	4	87
8	 8a	2 (THF, 60 °C)	89
9	 9a	2 (THF, 60 °C)	82
10	 10a	12 (THF, 60 °C)	54
11	 11a	6 (THF, 60 °C)	32

Figura 2

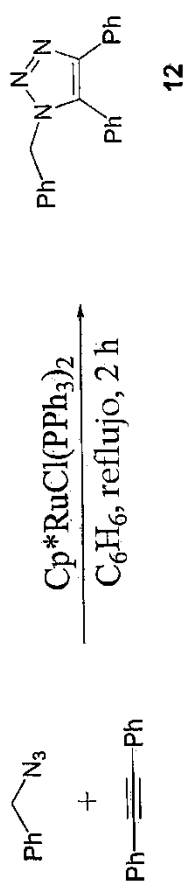


Figura 3

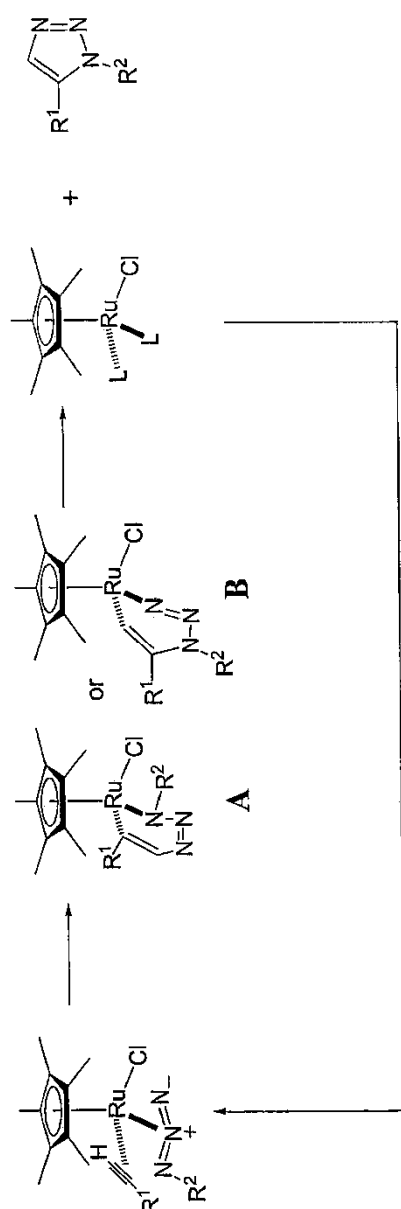


Figura 4

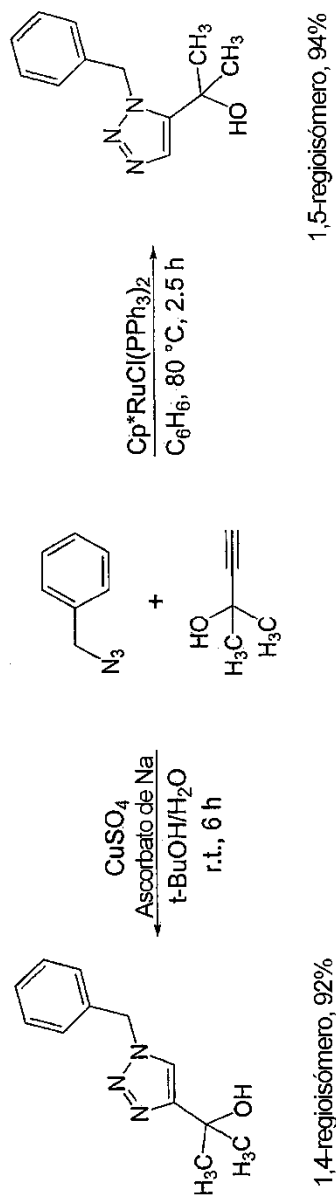


Figura 5