



**Universidad de Santiago de Compostela
Facultad de Farmacia
Unidad de Química Combinatoria
Instituto de Farmacia Industrial**

Tesis Doctoral

**SÍNTESIS Y APLICACIONES DE NUEVOS SISTEMAS
CATALÍTICOS SOPORTADOS SOBRE MATRICES
POLIMÉRICAS**

**Paula María Díz Martínez
Santiago de Compostela
Septiembre 2015**

D. EDDY SOTELO PÉREZ, PROFESOR TITULAR y D. ALBERTO COELHO COTÓN, PROFESOR CONTRATADO DOCTOR, AMBOS DEL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA DE LA UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,

Informan:

Que la memoria titulada ***SÍNTESIS Y APLICACIÓN DE NUEVOS SISTEMAS CATALÍTICOS SOPORTADOS SOBRE MATRICES POLIMÉRICAS***, que para optar al Grado de Doctora en Farmacia presenta PAULA MARIA DIZ MARTINEZ, fue realizada bajo nuestra dirección en el Instituto de Farmacia Industrial de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela y hallándose concluida, autorizamos su presentación a fin de que pueda ser juzgada por el tribunal correspondiente.

Y para que conste, expedimos el presente informe en Santiago de Compostela, a 2 de Septiembre de 2015.

Fdo.: Eddy Sotelo Pérez

Fdo.: Alberto Coelho Cotón

SÍNTESIS Y APLICACIONES DE NUEVOS SISTEMAS CATALÍTICOS SOPORTADOS SOBRE MATRICES POLIMÉRICAS

Memoria que para optar al Grado de Doctor en Farmacia presenta,

Dña. Paula María Díz Martínez

Santiago de Compostela, Septiembre de 2015



Agradecimientos

Con estas líneas me gustaría dar las gracias a todas las personas que en algún momento me ayudaron y me animaron para que esta tesis doctoral saliese adelante.

En primer lugar quiero agradecerle al Dr. Eddy Sotelo Pérez que me diese la oportunidad de entrar a formar parte de su grupo de investigación, gracias por la confianza y por tu empeño en que esta tesis fuese una realidad.

Al Dr. Alberto Coelho Cotón por ayudarme desde el primer momento con este trabajo y que en esta última etapa ha sido fundamental, sin su inestimable ayuda esta tesis no habría sido posible, mil gracias por ello.

A los dos gracias por hacer este proyecto una realidad y por ser, sin duda, los mejores directores de tesis que podría tener.

A Álvaro Gil y a Paula Pernas del Instituto de Cerámica por el estudio y desarrollo de las nanopartículas utilizadas en este trabajo, muchas gracias por vuestro trabajo.

A lo largo de estos años he tenido la suerte de compartir laboratorio con diferentes compañeros y no quisiera olvidarme de ninguno de ellos. En primer lugar quiero darle las gracias al Dr. Abel Crespo que fue con quien comencé mi aventura en el laboratorio, gracias por tu paciencia ya que todos los comienzos son duros. Al Dr. Abdelaziz El Maatougui por ser un gran compañero y estar siempre dispuesto a echar una mano. Al Dr. Jhonny Azuaje por ayudarme siempre que lo he necesitado, sobre todo con la espectroscopia. Al Dr. Vicente Yaziji por estar siempre ahí para lo que hiciese falta. A Carlos Carbajales por su ayuda y ánimo que ya falta menos futuro doctor.

Ahora les toca el turno a las chicas del laboratorio. A Cristina Val por ser una gran compañera de laboratorio y mejor amiga. No puedo tampoco olvidarme de Hilda y Belén con las que compartí grandes momentos en el laboratorio. Gracias a la Dr. Beatriz Pita por los consejos que me dio durante su estancia y su buen humor.

A todos los que han formado parte en algún momento de este maravilloso grupo quiero darles las gracias, por los buenos momentos vividos, por las risas (que han sido muchas), por las grandes imitaciones realizadas (sois unos fenómenos) y en definitiva por hacer agradable el trabajo diario. Muchas gracias a todos de corazón.

También quiero agradecer a toda la gente del departamento de Química Orgánica de los grupos de Cristian, Xerardo, Olga y Eugenio por estar siempre dispuestos a ayudar. En especial me gustaría agradecer a Xosé su colaboración y su buena disposición siempre.

Haber podido realizar esta tesis no sería posible sin el constante apoyo de familia y amigos.

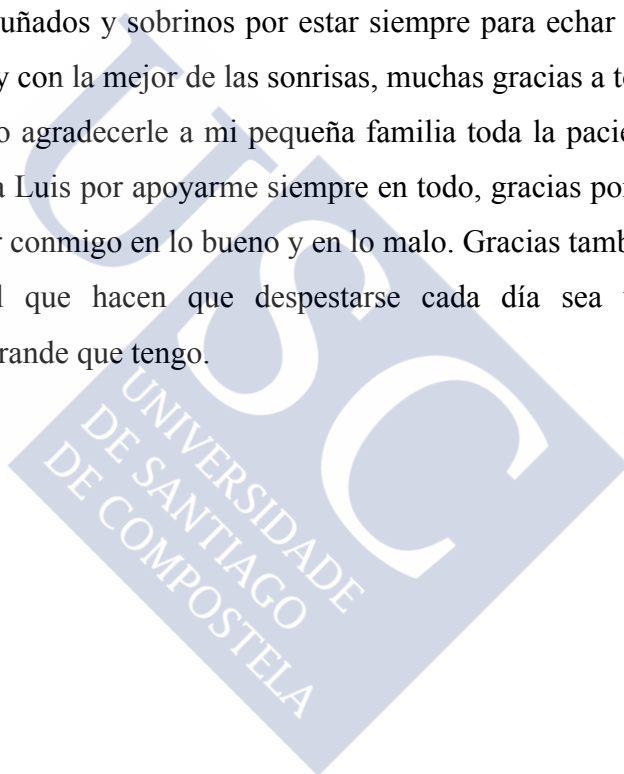
En primer lugar me gustaría dar las gracias a mi padre porque nunca ha dejado de creer en mí, siempre ha estado a mi lado para darme ánimo y no me ha dejado caer en ningún momento; muchas gracias papá.

A mi hermana sin la que no podría haber llegado hasta aquí, gracias por hacerme la vida más fácil porque sin tu apoyo esta y muchas otras cosas no serían posibles; soy consciente de lo mucho que has hecho por todos y te doy las gracias por ello, eres la mejor.

A mis dos ángeles, que me cuidan y me protegen siempre.

A mis suegros, cuñados y sobrinos por estar siempre para echar una mano sin condiciones, sin horarios y con la mejor de las sonrisas, muchas gracias a todos.

Por último quiero agradecerle a mi pequeña familia toda la paciencia que han tenido conmigo. Gracias a Luis por apoyarme siempre en todo, gracias por ayudarme a seguir adelante y por estar conmigo en lo bueno y en lo malo. Gracias también a mis dos soles, Cristina y Daniel que hacen que despestarte cada día sea una aventura maravillosa, sois lo más grande que tengo.





ÍNDICE

1. Introducción	3
1.1 Importancia de la catálisis. Catálisis homogénea–catálisis heterogénea.....	3
1.1.1 Las reacciones catalizadas por metales de transición en la industria farmacéutica.....	6
1.2 Química “ <i>clic</i> ” o <i>Click Chemistry</i> (CC).....	7
1.2.1 Características de las reacciones <i>clic</i>	9
1.2.2 Tipos de reacciones <i>clic</i>	10
1.2.3 Aplicaciones de las reacciones <i>clic</i>	11
1.2.3.1 Catálisis con cobre: Reacción de cicloadición dipolar (CuAAC) o reacción de Huisgen.....	12
1.2.3.1.1 Mecanismo de la reacción de Huisgen.....	14
1.2.3.1.2 Sistemas catalíticos frecuentemente utilizados en CuAAC.....	17
1.3 Otras reacciones catalizadas por Cobre (I).....	22
1.3.1 Reacción de Ullmann.....	22
1.3.1.1 Fuentes de cobre.....	25
1.3.1.2 Mecanismo de la reacción de Ullmann.....	26
1.3.1.3 Papel de ligandos.....	27
1.3.2 Reacción de Sonogashira.....	28
1.3.2.1 Mecanismo y condiciones de reacción.....	30
1.4 Reactivos poliméricos soportados.....	31
1.4.1 Concepto de reactivos soportado.....	31
1.4.2 Ventajas e inconvenientes. Tipos y aplicaciones.....	32
1.4.3 Aplicaciones de los reactivos soportados en Química Combinatoria.....	33
1.4.4 Bases soportadas.....	34
1.4.5 Reactivos oxidantes soportados.....	37
1.4.6 Catalizadores soportados heterogéneos empleados en las reacciones de Huisgen, Sonogashira y Ullmann.....	38
1.5 Catalizadores heterogéneos a escala nanométrica: nanopartículas.....	46
1.5.1 Clasificación y caracterización de los nanomateriales.....	47
1.5.2 Evolución del interés en los nanomateriales.....	48
1.5.3 Caracterización de las nanopartículas.....	50
1.5.4 Importancia de las nanopartículas en catálisis.....	51
1.5.4.1 Nanopartículas basadas en cobre y aplicaciones en	

catálisis.....	52
1.5.4.1.1 Catalizadores heterogéneos a escala nanométrica para la reacción de Huisgen.....	52
1.5.5 Síntesis de nanopartículas. Encapsulamiento de catalizadores a escala nanométrica.....	57
1.5.5.1 Química Sol-gel para la obtención de sílices mesoporosas.....	57
2. Objetivos.....	61
3. Parte Experimental.....	65
3.1 Polymer Supported 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene as Polyvalent Ligands in the Copper-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition.....	67
3.2 Copper-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition Under Oxidative Conditions: Polymer-Assisted Assembly of 4-Acyl-1-Substituted-1,2,3-Triazoles.....	135
3.3 Sol-Gel Entrapped Cu in a Silica Matrix: An Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for Huisgen and Ullmann Intramolecular Coupling Reactions.....	171
4. Discusión de los resultados.....	211
4.1 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno soportado sobre polímeros como ligando polivalente en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen catalizada por cobre (CuAAC).....	213
4.1.1 Antecedentes y objetivos del trabajo.....	216
4.1.2 Preparación de los catalizadores soportados PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu.....	217
4.1.3 PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu como sistemas catalíticos para la reacción de Huisgen. Optimización de las condiciones de reacción.....	219
4.1.4 Estrategia multicomponente para la reacción de Huisgen.....	220
4.1.5 Estrategia multicomponente empleando la secuencia Huisgen + Sonogashira.....	222
4.1.6 Reciclabilidad, leaching y evaluación del tipo de catálisis.....	228
4.1.7 Conclusiones.....	230

4.2 Cicloadición 1,3-Dipolar de Huisgen catalizada por cobre bajo condiciones oxidantes: Síntesis de 4-acil-1,2,3-triazoles-1-sustituidos asistida por polímeros.....	231
4.2.1 Antecedentes y objetivos del trabajo.....	234
4.2.2 Optimización de condiciones de reacción.....	236
4.2.3 Estrategia multicomponente empleando la secuencia Huisgen + Oxidación y obtención de la quimioteca de 4-Acil-1,2,3-triazoles.....	241
4.2.4 Compartimentalización de los reactivos soportados (método de <i>Tea bags</i>).....	242
4.2.5 Conclusiones.....	243
4.3 Atrapamiento Sol-Gel de Cobre en matriz de Sílica: Eficiente nanocatalizador heterogéneo para las reacciones de Huisgen y Ullman.....	245
4.3.1 Antecedentes y objetivos del trabajo.....	249
4.3.2 Diseño y síntesis del catalizador SiO ₂ -Cu.....	250
4.3.3 Caracterización del catalizador SiO ₂ -Cu.....	251
4.3.4 Estudio de la actividad catalítica.....	253
4.3.5 Estudio de la reciclabilidad.....	255
4.3.6 Estudio del leaching.....	256
4.3.7 Conclusiones.....	258
5. Conclusiones Generales.....	259
6. Publicaciones.....	263

Relación de abreviaturas empleadas en la presente memoria

AFM	Microscopía de Fuerza Atómica
Ar	Aromático
API	Principio Activo Farmacéutico
BEMP	2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro1,3-diazaphosphonine
CC	Química Clic
CuAAC	Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition
DBN	1,5-diazabicyclo [4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-ene
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMF	Dimetilformamida
DMP	Dess–Martin periodinano
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDS	Espectroscopia de rayos-X de energía dispersiva
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EPR	Resonancia Paramagnética Electrónica
eq	Equivalentes
Et	Etilo
FDA	Administración de Drogas y Alimentos Americana
FT-IR	Transformada de Fourier de Infrarrojos
g	Gramos
h	Horas
ICP	Plasma de Acoplamiento Inductivo
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
IR	infrarrojo
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada
M	Molar
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
mg	Miligramos
mL	Mililitros

mmol	Milimoles
MVS	Metal vapour synthesis
MOF	Marcos Metal-Orgánicos
MS	Espectrometría de masas
NPS	Nanopartículas
NPMs	Nanopartículas metálicas
P.f.	Punto de fusión
PEI	Polietilénimina
ppm	Partes por millón
PS	Poliestireno
Rto	Rendimiento
SEM	Microscopia Electrónica de Barrido
Si	Sílica
STM	Microscopio de Efecto Túnel
T ^a	Temperatura
TBD	1,5,7-triazabicyclo [4.4.0]dec-5-ene
TBTA	Tris[(1-bencil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil]amina
TEA	Trietilamina
TEM	Microscopía Electrónica de Transmisión
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametil-piperidin-1-oxil
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Fina
TMG	Tetrametilguanidina
TMEDA	Tetrametiletildiamina
TMS	Trimetilsilano
WD-XRF	Wavelength Dispersive X-ray Fluorescence
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono



1. Introducción

1. Introducción

1.1 Importancia de la catálisis. Catálisis homogénea vs catálisis heterogénea.

Según la definición original de Jakob Berzelius (1835), la catálisis es una habilidad de las sustancias para exaltar, por mero contacto, la afinidad latente de los reactivos para producir una reacción, que de otra forma no tendría lugar. Por consiguiente, un catalizador se define como una especie que aumenta la velocidad de una reacción sin consumirse en el proceso. Para ello, el catalizador interactúa con los reactivos suministrando a la reacción un camino con una energía de activación significativamente menor que la correspondiente a la misma reacción sin catalizar.¹

En un proceso catalítico, el catalizador se transforma y recupera su forma original de manera que actúa de forma cíclica. Un catalizador efectivo puede pasar por muchos ciclos antes de su desactivación, produciendo en cada uno de ellos, una molécula del producto deseado.² Teóricamente, un catalizador ideal no se consumiría, pero esto no ocurre en la práctica. En el caso de reacciones competitivas, se puede dar el caso de que la actividad del catalizador disminuya (desactivación), por lo que, finalmente, debe ser regenerado o reemplazado.

Los catalizadores pueden influir en la selectividad de las reacciones químicas. Esto significa que utilizando sistemas catalíticos diferentes, a partir de un mismo material de partida pueden obtenerse productos completamente diferentes. Industrialmente, el control selectivo de la reacción es, a menudo, más importante que la actividad catalítica. En las últimas décadas, gran parte de los procesos de la industria química conllevan la utilización de catalizadores, demostrando la importancia industrial de la catálisis.

El diseño de catalizadores altamente activos y selectivos para la producción de compuestos de alto valor añadido ha experimentado un importante auge en las últimas décadas, como consecuencia de la concienciación de la sociedad en temas medioambientales, la búsqueda de nuevos procesos y metodologías más eficientes

¹ Robertson AJB. *Catalysis in Chemistry*. 1972. London, Methuen Educational Ltd.

² Bond GC. *Heterogeneous Catalysis. Principles and applications*. 1990. New York, Oxford Science Publications. 14, Hagen J. *Industrial Catalysis: A practical Approach*. 1999. Weinheim, Wiley-VCH.

(benignas con el medioambiente) y a la necesidad de la mejora de procesos químicos, tanto desde el punto de vista económico como desde el punto de vista de la actividad y selectividad de los catalizadores.

En función de la fase en la que se produce el proceso, podemos distinguir dos grandes tipos de catálisis:

Catálisis homogénea: Este tipo de catálisis tiene lugar cuando los reactivos y el catalizador se encuentran en la misma fase, sea líquida o gaseosa. En la catálisis homogénea se tiene un acceso más fácil al mecanismo de reacción y por consecuencia se puede dominar mejor el proceso catalítico correspondiente. Otra ventaja no menos despreciable de este tipo de catálisis es la ausencia de efectos de envenenamiento, tan frecuentes en el caso de la catálisis heterogénea y que obliga a tratamientos costosos de eliminación de impurezas. Uno de los inconvenientes de la catálisis homogénea es la dificultad de separar el catalizador del medio reaccionante, lo que conlleva un mayor coste que el de los procesos heterogéneos.

Catálisis heterogénea: En este tipo de catálisis, el catalizador está presente en la reacción en una fase diferente a la de los reactivos. Generalmente el catalizador es un sólido y los reactivos están en fase líquida o gaseosa. El denominado sitio activo es muy importante en la catálisis heterogénea. Cuando una reacción ocurre, estando los reactivos en fase líquida o gaseosa y el catalizador en fase sólida, generalmente no es toda la superficie del sólido la que tiene acción efectiva sobre la reacción química: la reacción se desarrolla sobre puntos o regiones específicas del sólido, que son activas (la velocidad de reacción, en casos ideales es directamente proporcional al número de sitios). La separación más simple y completa del catalizador del producto provoca que la catálisis heterogénea sea más atractiva económicamente. Uno de los inconvenientes que presentan los catalizadores heterogéneos es la desactivación, que puede originarse por sinterizado de la superficie, envenenamiento irreversible provocado por alguna sustancia o ensuciamiento provocado por la deposición de carbón u otras sustancias.

Si realizamos una comparativa de los dos tipos de procesos podríamos destacar las siguientes diferencias:

- **Procesos de catálisis homogénea:**

- Baja actividad, dado que el número de centros activos por unidad de volumen de reactor es relativamente bajo.
- Operación a temperaturas medias para preservar la función del catalizador.
- Dificultades en la separación del catalizador del medio de reacción (misma fase).

- **Procesos de catálisis heterogénea:**

- Elevada actividad, ya que el número de centros activos que puede exponerse a los reactivos por unidad de volumen de reactor es más elevado.
- Temperatura de operación no está limitada por las características del disolvente, lo que permite incrementar la velocidad de reacción.
- Facilidad de separación de productos y catalizador ya que las fases son diferentes.

De acuerdo con la literatura,³ los catalizadores heterogéneos pueden estar compuestos por metales o moléculas sobre un determinado soporte y en los que las partículas metálicas pueden:

- 1) No sufrir *leaching* (desprendimiento de partículas metálicas). Estos catalizadores están considerados como verdaderamente heterogéneos (Figura 1, A).
- 2) Desprenderse y no interaccionar en el proceso de reacción (Figura 1, B).
- 3) Desprenderse y liberarse al medio de reacción y participar en el proceso de reacción pero como un catalizador homogéneo, produciendo productos colaterales. (Figura 1, C).

- | | |
|-------------|---------------------|
| ● Reactivo | ● Catalizador |
| ● Productos | ○ Medio de reacción |
| ● Productos | |

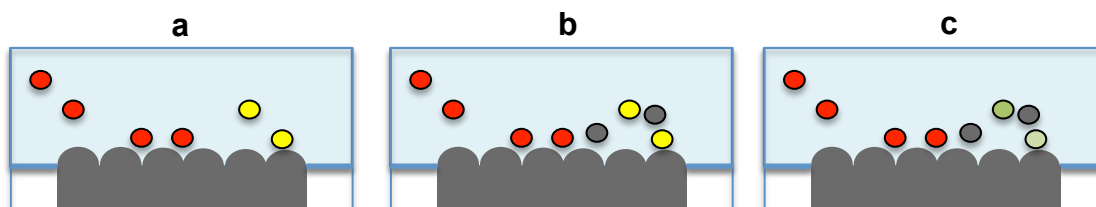


Figura 1.1⁴: Diferentes situaciones que pueden ocurrir en una reacción en presencia de un catalizador heterogéneo durante un proceso catalítico.

³ Pinel, C.; Noël, S.; Pan, K.; Luo, C.; Djakovitch, L. Synthesis of New Ligands for the Preparation of Combined of the Homogeneous and Heterogeneous Catalysts. *Catalysis of Organic Reaction 22 Conference*; Prunier, M. L. Ed; CRC Press, 2009, 185–192.

⁴ Representación readaptada de Pinel, C y colaboradores. (referencia 3).

1.1.1 Las reacciones catalizadas por metales de transición en la industria farmacéutica.

La industria farmacéutica es una de las más potentes del mundo, con un mercado global que superó los 825 mil millones de dólares en 2012. Esta industria tiene un papel central en el mantenimiento de la salud humana y animal, pero simultáneamente produce entre 25 y 100 kg de residuos por kilogramo de ingrediente activo (*Active Pharmaceutical Ingredient: API*) fabricados. Las API son generalmente estructuras relativamente complejas que requieren entre 4 y 7 pasos síntesis para su preparación (cada uno con sus etapas correspondientes de purificación y controles analíticos). Por otra parte, la singularidad del producto que venden las compañías farmacéuticas (fármacos) impone estrictas medidas de regulación relativas a la seguridad (y pureza) de los productos de uso clínico. La química sintética moderna se enfrenta al reto de desarrollar procedimientos sintéticos más convergentes, eficientes y respetuosos con el medio ambiente, y este reto es (si cabe) más importante en el campo farmacéutico.

Las reacciones catalizadas por metales de transición son uno de los pilares más importantes de la química sintética moderna y han avanzado considerablemente en los últimos 40 años. Sin embargo, su papel no era clave hasta que aparecieron las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. En el año 2010 el premio Nobel en Química fue otorgado a los investigadores Richard Heck (EE.UU.), Eiichi Negishi (EE.UU.) y Akira Suzuki (Japón), por sus valiosos aportes en el desarrollo de un tipo específico de reacciones para la formación de enlaces carbono-carbono: las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio. La creciente demanda de nuevas sustancias para el desarrollo de medicamentos, materiales y/o compuestos biológicamente activos ha hecho de este descubrimiento una importante herramienta para los químicos, dándoles la capacidad de atender a estas necesidades creando moléculas complejas de utilidad industrial. Este tipo de reacciones permiten formular estrategias sintéticas nuevas y eficientes, que acortan el número de etapas de síntesis requeridas para la preparación de moléculas complejas. Los catalizadores metálicos (metales de transición, principalmente, en forma de complejos organometálicos) son elementos claves en el desarrollo de la catálisis. Sin embargo, a pesar de ser un tipo de química versátil, hay una gran limitación con respecto a su amplia aplicación en la industria farmacéutica, debido a la alta toxicidad de los metales de transición utilizados como catalizadores en estas transformaciones. La figura 1.1.1 muestra las

concentraciones máximas de residuos metálicos tolerados por las agencias reguladoras (FDA y EMEA) en los APIs de uso en seres humanos. Estas restricciones hacen imposible el uso de muchas reacciones para la síntesis industrial de fármacos. En consecuencia, existe una gran demanda de procedimientos que permitan reacciones catalizadas por metales de transición en la síntesis de fármacos y, al mismo tiempo, garanticen la ausencia de trazas de metales en APIs preparadas. Esta problemática requiere nuevas soluciones, una de ellas es el desarrollo de una nueva química más sostenible y más limpia en un futuro próximo.

Metal	Concentración (ppm)	
	Oral	Parenteral
Pt, Pd, Ir, Rh, Ru, Os	5	0.5
Mo, V, Ni, Cr	10	1
Cu, Mn	15	1.5
Zn, Fe	20	2

Figura 1.1.1: Límites de niveles permitidos de metales en los medicamentos de acuerdo con la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos.⁵

En este contexto, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos soportados sobre estructuras poliméricas (como las que aborda la presente memoria) se propone como una estrategia capaz de combinar la eficiencia y la convergencia de los métodos catalíticos con los niveles de seguridad requeridos por cualquier API utilizado en clínica (metales traza). Por otro lado, la capacidad de reciclar los sistemas catalíticos y la reducción del número de pasos de síntesis aportan un valor añadido desde este punto de vista económico y medioambiental, que se aprecia especialmente en la producción de medicamentos genéricos.

1.2. Química clic o *click chemistry* (CC).

En el ámbito del descubrimiento de fármacos, al igual que en otros campos, la química se enfrenta al reto de la sostenibilidad.⁶ Es requisito indispensable conjugar la disponibilidad de grandes quimiotecas (diversas, exclusivas y de calidad), y la premura que exigen estos proyectos, con la utilización de metodologías preparativas más eficientes y respetuosas con el medio ambiente. Hacer frente a este reto pasa, inequívocamente, por asumir una actitud más crítica en relación con la idoneidad de las

⁵ Thayer, A. *Chem. Eng. News* **2005**, *83*, 55–58.

⁶ Anastas, P. T., Warner, J. C. **1998**. "*Green Chemistry Theory and Practice*". Nueva York, Oxford University Press.

metodologías sintéticas disponibles. Por ejemplo, valorar la eficiencia de una reacción química considerando no sólo factores intrínsecos (rendimiento, selectividad, economía de átomos, etc.), sino también la influencia de factores extrínsecos (simplicidad experimental, tiempo de ejecución, economía del proceso, respeto del medio ambiente etc.).⁸ En el caso que nos ocupa, priorizando la utilización de aquellas transformaciones que, siendo respetuosas con el medio ambiente, sean más eficientes y versátiles en la generación de moléculas activas, o viceversa.

La introducción de criterios de selección entre las reacciones químicas empleadas en química médica no es una estrategia nueva, sino que es una idea que ha ido madurando progresivamente en la comunidad científica. Esta filosofía, unida a la preocupación medioambiental y la búsqueda de la eficiencia, fue el eje argumental empleado por Sharpless para introducir el concepto de Química Clic ^{7,8} (*Click Chemistry*). En palabras de Sharpless, y considerando el enorme espacio químico disponible, la búsqueda de moléculas activas debe estar restringida a aquellas moléculas que sean fáciles de preparar, ya que la oportunidad de identificar moléculas potentes mediante estas estrategias es, al menos tan alta, como cuando se siguen las metodologías convencionales. Sobre esta base, Sharpless establece los requisitos deseables en este tipo de transformaciones: deben ser modulares y robustas, producir altos rendimientos y subproductos no tóxicos, ser experimentalmente sencillas y utilizar precursores fácilmente disponibles, entre otras características.

Evidentemente, la adopción de criterios de discriminación positiva hacia aquellas transformaciones mejor posicionadas para desarrollar proyectos de química médica no implica renunciar al potencial que ofrecen el resto de transformaciones, sobre todo si estas producen moléculas de interés o constituyen la alternativa más racional en la preparación de una molécula determinada. En la práctica lo que sugiere esta estrategia es que se deberían priorizar aquellas transformaciones más versátiles, eficientes y respetuosas con el medio ambiente en la búsqueda *de novo* durante las etapas preliminares de los programas de descubrimiento de fármacos. El notable eco que ha suscitado en la comunidad científica la *Química Clic*, que ha encontrado

⁷ Hartmuth, C., Kolb, M. G., Finn, K., Sharpless, K. B. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2001**, *40*, 2004–2021.

⁸ Kolb, H. C., Finn, M. G., Sharpless, K. B. *Angew Chem Int Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.

innumerables aplicaciones incluso más allá del ámbito de la investigación biomédica,⁹ es una demostración inequívoca del éxito de su planteamiento. Esta notoriedad ha fomentado una incipiente ola de reflexión acerca de la importancia de identificar y explotar otras estrategias que puedan compartir la filosofía que subyace en este concepto.

1.2.1 Características de las reacciones *clic*.

La CC ha permitido acelerar el proceso de descubrimiento de fármacos gracias a la utilización de reacciones prácticas y muy fiables.

Una reacción se puede considerar dentro del grupo de *Reacciones Clic* cuando cumple los siguientes requisitos¹⁰:

- La reacción debe ser modular, esto es, que los reactivos funcionan como bloques que se ensamblan de forma sencilla para obtener los productos de reacción.
- La reacción debe mostrar un amplio alcance y debe ser reproducible.
- Los productos se deben obtener con un alto rendimiento.
- En caso de obtención de productos secundarios de reacción estos deben ser separados o aislados con métodos sencillos no cromatográficos, como por ejemplo la recristalización o una simple filtración.
- La reacción debe ser estereoespecífica pero no necesariamente enantioselectiva.
- La reacción debe tener la suficiente fuerza termodinámica para su finalización y que no sea necesario un aporte extra de energía.
- Las condiciones de reacción deben ser sencillas y ocurrir en presencia de agua y oxígeno¹¹.
- Los productos de partida deben ser asequibles y fácilmente disponibles.
- Las reacciones podrán llevarse a cabo sin disolventes o con disolventes inocuos y fáciles de manejar¹².
- Los compuestos obtenidos serán de fácil aislamiento.
- Los productos obtenidos deben ser estables en condiciones fisiológicas.

⁹ Thirumurugan, P., Matosiuk, D., Jozwiak, K. *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 4905–4979.

¹⁰ Kolb, H. C., Sharpless, K. B. *Drug Discov. Today*, **2003**, *8*, 1128–1137.

¹¹ Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.

¹² Bouillon, C., Meyer, A., Vidal, S., Jochum, A., Chevolut, Y., Cloarec, J. P., Praly, J. P., Vasseur, J. J., Morvan, F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4700–4702.

En muchos casos se utiliza agua¹³ como disolvente, lo que facilita que las especies orgánicas reaccionen de una forma más rápida ya que la constante de velocidad de reacción se vea aumentada¹⁴. En ocasiones, tanto las especies activas como los productos finales son insolubles en agua, lo que hace que la reacción sea más rápida. Esto se debe a que las moléculas orgánicas que no consiguen solvatare bien tienen una energía libre más alta, lo que las hace más reactivas y contribuye a aumentar la velocidad de reacción¹⁵.

Las reacciones *clic* son generalmente exotérmicas y el agua es un buen disolvente ya que es capaz de absorber el calor de la reacción gracias a su gran capacidad calórica además de su elevado punto de ebullición. Estos dos parámetros también son claves para poder llevar a cabo los procesos a gran escala sin olvidar, por supuesto, que es un disolvente inocuo y de bajo coste.

1.2.2 Tipos de reacciones *clic*.

La formación de enlaces carbono-heteroátomo se puede realizar mediante cicloadición de especies insaturadas (ver esquema 1.2.2.1), como la cicloadición 1,3-dipolar¹⁶ o reacciones tipo Diels-Alder¹⁷, reacciones de apertura nucleófila de anillos (especialmente de heterociclos electrófilos tensionados como los epóxidos, aziridinas¹⁸, sulfatos cíclicos, sulfamidatos cíclicos, iones aziridinio y episulfonio), química del carbono de tipo no aldólico (formación de ureas, tioureas, heterociclos aromáticos, oximas, hidrazonas o amidas), o adiciones a enlaces carbono-carbono múltiples, en especial de tipo oxidativo como epoxidación¹⁹, dihidroxilación²⁰, aziridinación o adición de haluros de sulfenilo²¹ e incluso adiciones de Michael (esquema 1.2.2.2).

¹³ Gholami, M. R., Yangjeh, A. H. *J. Chem. Res.*, **1999**, 3, 226–227.

¹⁴ Li, C. J., Chan, T. H. *Organic Reactions in Aqueous Media*, Ed. Wiley, New York, **1997**.

¹⁵ Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 219–225.

¹⁶ Huisgen, R. en “*1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*”. Padwa, A., ed. Wiley, New York **1984**, 1–176.

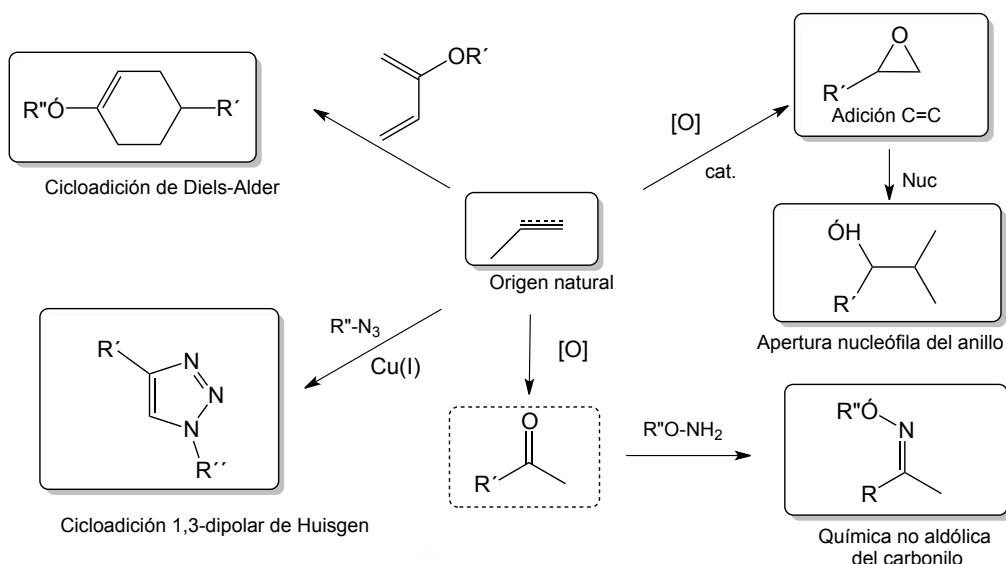
¹⁷ (a) Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3558–3588. (b) Tietze, L. F.; Kettischau, G. *Top. Curr. Chem.* **1997**, 189, 1.

¹⁸ Osborn, H. M. I., Sweeney, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 1693–1715.

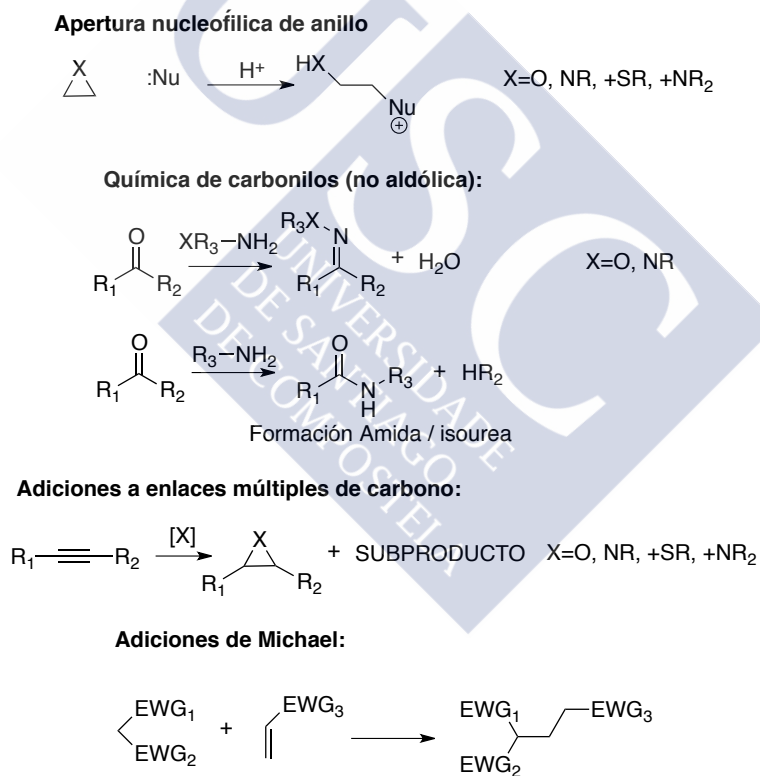
¹⁹ Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3991–3994.

²⁰ Goossen, L. J., Liu, H., Dress, K. R., Sharpless, K. B. *Angew. Chem.*, **1999**, 111, 1149–1152.

²¹ Kühle, E. *Synthesis*, **1970**, 11, 561–580.



Esquema 1.2.2.1: Tipos de reacciones clic a partir de alquenos y alquinos.



Esquema 1.2.2.2: Otros tipos de reacciones clic.

1.2.3 Aplicaciones de la *Click Chemistry* (CC).

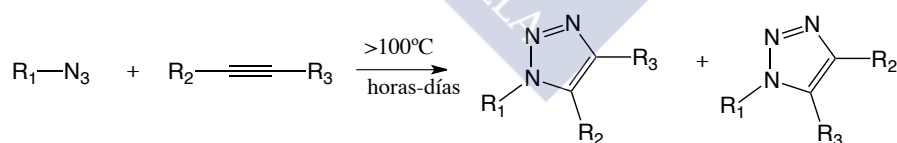
La importante repercusión que la filosofía CC ha tenido en la comunidad científica ha propiciado la aplicación de este tipo de transformaciones, es especial de la reacción de Huisgen, en diversas ramas como por ejemplo en el estudio de unión entre

ligando-receptor, estudio de inhibidores enzimáticos, química clic *in situ*, etc En los siguientes apartados centraremos nuestra atención en los aspectos más significativos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar (CuAAC) o reacción de Huisgen.

1.2.3.1 Catálisis con cobre: Reacción de cicloadición dipolar (CuAAC) o reacción de Huisgen.

Dentro del grupo de reacciones químicas que tienen el estatus de *click chemistry* destaca la versión catalítica de la cicloadición 1,3- dipolar de Huisgen o CuAAC (*copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition*). Esta reacción fue descrita por primera vez por *Huisgen* en 1960 y constituye la ruta más eficaz para sintetizar 1,2,3-triazoles bajo condiciones de reflujo en disolventes como tolueno o tetracloruro de carbono y tiempos de reacción entre 12 y 60 horas.

La reacción tiene lugar entre un alquino terminal y una azida orgánica (esquema 1.2.3.1) obteniéndose como producto final, y en un solo paso, un heterociclo de cinco miembros (1,2,3-triazol) La reacción se conoce desde hace más de un siglo,²² aunque fueron Huisgen y sus colaboradores²³ los que la estudiaron más exhaustivamente. Bajo condiciones clásicas la reacción no es regioespecífica,^{24,25} (obteniéndose los derivados 1,4- y 1,5-disustituídos en una proporción muy similar), es lenta y requiere elevadas temperaturas para obtener unos rendimientos aceptables. Teniendo en cuenta todos estos inconvenientes es lógico que durante muchos años no haya sido una reacción muy utilizada.



Esquema 1.2.3.1: Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos.

²² Michael, A. *J. Prakt Chem.* **1893**, 48, 94.

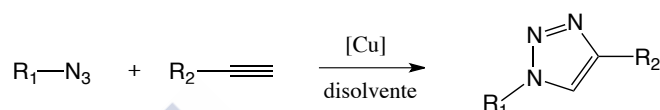
²³ Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565–598.

²⁴ Gothelf, K. V., Jorgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863-909.

²⁵ Mulzer, J. *Org. Synth. Highlights*, **1991**, 77–95.

Los grupos de Sharpless²⁶ y Fokin (Estados Unidos) y de Meldal²⁷ (Dinamarca) descubrieron simultánea e independientemente que la catálisis con cobre modificaba la reacción desde el punto de vista cualitativo y cuantitativo:

- La reacción ocurre a una mayor velocidad²⁸ (aumenta aprox. 10⁷ veces) y esto ocurre a temperatura ambiente.
- El rendimiento de la reacción mejora notablemente, rondando el 90-100%.
- La reacción es regioespecífica, formándose exclusivamente el 1,2,3-triazol-1,4-disustituído (Esquema 1.2.3.2).



Esquema 1.2.3.2: Cicloadición alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC).

La reacción tolera una amplia variedad de grupos funcionales y proporciona los 1,2,3-triazoles sin necesidad de una elaboración y purificación compleja, lo que refuerza los principios de la CC.

Desde que se descubrió el papel decisivo que tiene el cobre en la transformación se pueden encontrar numerosos ejemplos²⁹ en la bibliografía acerca de las condiciones en las que se ha estudiado esta reacción, que han sido muy variadas, sobre todo en lo referente a las posibles especies activas de cobre. Además del cobre se ha estudiado la influencia de otros catalizadores³⁰ como Ag(I), Pd(0/II), Pt(II), Au(I/III) y Hg(II) en la formación del 1,4-triazol, pero no se han conseguido grandes logros en

²⁶ Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *41*, 2596–2599.

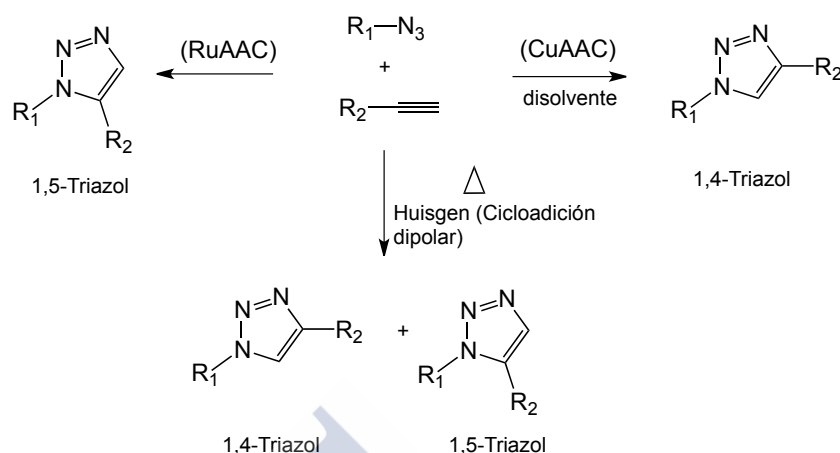
²⁷ Tornøe, C. W., Christensen, C., Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

²⁸ a) Appukkuttan, P., Dehaen, W., Fokin, V. V., Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2006**, *6*, 4223–4225. b) Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodlemen, L., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

²⁹ a) Tron, G. C., Pirali, T., Billington, R. A., Canonico, P. L., Sorba, G., Genazzani, A. *A. Med. Res. Rev.*, **2008**, *28*, 278–308. b) Lutz, J. F., Zarafshani, Z. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 958–970. c) Moses, J. E., Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249–1662. d) Fokin, V. V. *ACS Chem. Biol.* **2007**, *2*, 775–778. e) Johnson, J. A., Koberstein, J. T., Finn, M. G., Turro, N. J. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1052–1072. f) Bock, V. D., Hiemstra, H., Van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68. g) Wu, P., Fokin, V. V. *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 7–17. h) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.

³⁰ Hein, J. E., Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.

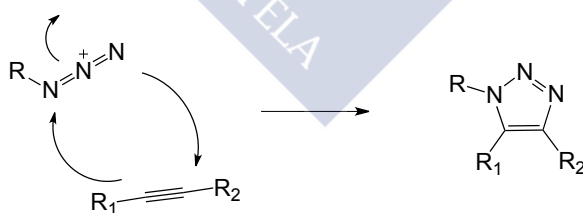
este campo. Merece la pena destacar el papel del Ru (II)³¹ como sistema catalítico, que conduce a la obtención del 1,2,3-triazol-1,5-disustituído (Esquema 1.2.3.3).



Esquema 1.2.3.3: Regioselectividad en la cicloadición 1,3-dipolar alquino-azida.

1.2.3.1.1 Mecanismo de la reacción de Huisgen.³²

Pocas reacciones han sido estudiadas con tanto detalle como la CuAAC. En la reacción de Huisgen dos electrones π del dipolarófilo (alquino) y 4 electrones π del compuesto dipolar (azida) participan en una reacción pericíclica concertada. La adición es estereoconservativa (suprafacial) y es similar a la cicloadición $[2_s+4_s]$ de Diels Alder. Muchos autores no siguen las recomendaciones de la IUPAC y utilizan la nomenclatura de cicloadición $[2+3]$ para esta reacción ya que tienen en cuenta el número de átomos implicados (esquema 1.2.3.1.1).



Esquema 1.2.3.1.1

³¹ a) Zhang, L., Chen, X., Xue, P., Sun, H. H., Williams, I. D., Sharpless, K. B., Fokin, V. V., Gia. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999. b) Majireck, M. M., Weinreb, S. M. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8680–8683; c) Boren, B. C., Narayan, S., Rasmussen, L. K., Zhang, L., Zhao, H., Lin, Z., Jia, G., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8923–8930.

³² Hein, J. E., Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.

La función catalítica del Cu (I) se puede explicar por las interacciones π y σ que se establecen con el alquino terminal y el cambio de ligando en la esfera de coordinación, sobre todo en condiciones acuosas. La azida orgánica actúa como ligando y la activación nucleofílica del alquino junto con la activación electrofílica de la azida conduce a la formación del primer enlace C-N.

El ciclo catalítico (esquema 1.2.3.1.2) que se propone para esta reacción se basa en los precedentes sobre la inserción de Cu (I) en alquinos terminales³³ y la falta de reactividad de los alquinos internos en esta reacción.³⁴ Se ha propuesto la formación del complejo acetiluro de cobre **2** como inicio del proceso catalítico. En disolventes orgánicos, la formación de este complejo requiere la disociación endotérmica del ligando y sin embargo en disolución acuosa la formación del acetiluro de cobre es exotérmica, lo que justifica el aumento de velocidad de reacción observado en agua.³⁵ Asimismo, los cálculos teóricos indican que la coordinación del cobre reduce considerablemente el pKa del alquino permitiendo así la desprotonación del acetileno en sistemas acuosos sin la adición de una base.³⁶ Después de la formación del acetiluro de cobre **2**, el desplazamiento de un ligando por parte de la azida genera un complejo acetiluro de cobre-azida como la especie **3**. La formación de un complejo con la azida activa promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno N3 sobre el carbono C4 del acetiluro generando así el metalociclo **4**.³⁷ De esta forma la azida queda posicionada favorablemente para la contracción transanular siguiente generando el metalociclo triazol-cobre **5**, el cual evoluciona por un proceso ácido-base³⁸ con moléculas de disolvente liberando el producto **6** y el catalizador para iniciar un nuevo ciclo. Los

³³ Mykhalichko, B. M., Temkin, O. N., Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *69*, 957–984.

³⁴ a) Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V. V., Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599, y referencias citadas. b) Tornøe, C. W. Christensen, C. Meldal, M., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

³⁵ Darensbourg, D. J., Lee, W.-Z., Adams, M. J., Yarbrough, J. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2811–2822, y referencias citadas.

³⁶ Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

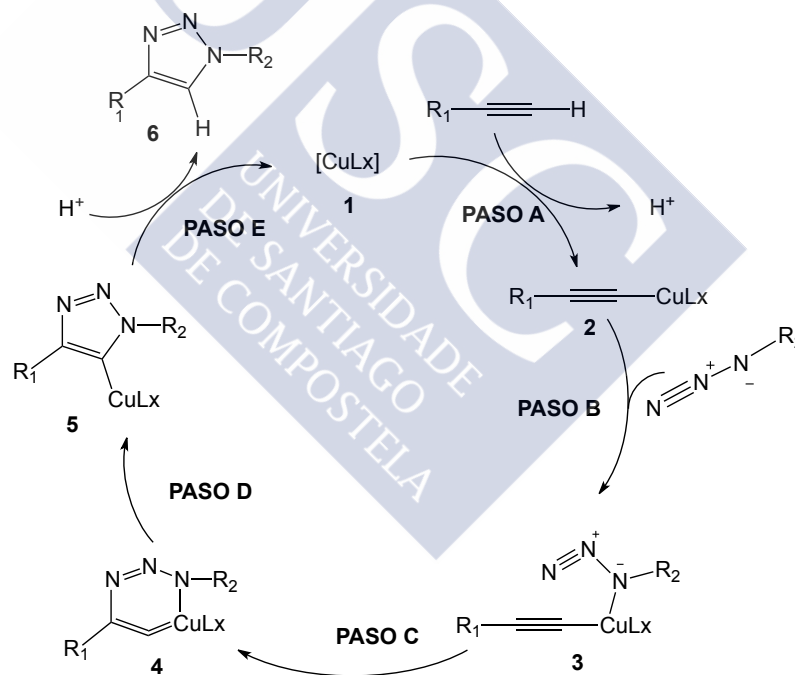
³⁷ Diez, J., Gamasa, M. P., Gimeno, J., Lastra, E., Aguirre, A., García-Granda, S. *Organometallics* **1993**, *12*, 2213–2220, y referencias citadas.

³⁸ a) Himo, F., Lovell, T., Hilgraf, R., Rostovtsev, V. V., Noodleman, L., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216. b) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998–15999.

estudios mecanísticos también sugieren que los intermedios triazol-cobre **4** o **5** pueden tener una vida media significativa aún en disolución acuosa.³⁹

Estudios cinéticos demuestran que el proceso sigue una catálisis de segundo orden en el cobre.^{31a} El papel del segundo átomo de cobre no está del todo claro; podría actuar activando la función azida o en una posterior complejación del acetiluro de cobre **2**, lo que aumentaría la reactividad hacia la ciclación debido a la disminución de la densidad de carga en el acetileno y orientando adecuadamente al sustrato.²⁷

Recientemente se han descubierto procesos catalíticos análogos a temperatura ambiente empleando sales de otros metales tales como Ru, Ni, Pb y Pt.⁴⁰ Merece la pena destacar que algunos de estos nuevos catalizadores, en especial los de Ru, favorecen la formación del triazol 1,5-disustituído en lugar del 1,4- obtenido mediante la catálisis con Cu(I).



Esquema 1.2.3.1.2: Ciclo catalítico propuesto para la CuAAC.

³⁹ Wu, P., Feldman, A. K., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Scheel, A., Voit, B., Pyun, J., Fréchet, J. M. J., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928–3932.

⁴⁰ Ramachary, D. B. Barbas III, C. F., *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331.

1.2.3.1.2 Sistemas catalíticos frecuentemente utilizados en CuAAC.

Teniendo en consideración el objetivo de la presente memoria, haremos un análisis breve pero exhaustivo de los principales aspectos claves en la CuAAC. Como ya se ha comentado anteriormente se han estudiado un gran abanico de posibilidades en lo referente a las condiciones de la reacción de cicloadición. Esto demuestra que es una reacción robusta y que es compatible con diferentes grupos funcionales, disolventes y aditivos, independientemente de la naturaleza de la especie catalítica. La elección del sistema catalítico viene determinada por los requisitos de la reacción y se pueden encontrar diversas combinaciones efectivas.

- **Sales de Cu (I):** (yoduros, bromuros, cloruros, acetatos) y complejos de coordinación como $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ⁴¹, $(\text{EtO})_3\text{P}\cdot\text{CuI}$ ⁴², $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ ⁴³. Estos complejos han mostrado un buen resultado en disolventes orgánicos en los que las sales de cobre no tienen buena solubilidad. Generalmente se requiere de la presencia de una base (TEA, DIPEA, etc) que funciona como ligando del cobre y ayuda a estabilizar los intermedios. Por otro lado, el CuI a pesar de ser una de las sales más utilizadas, presenta el inconveniente de que el cobre en el estado de oxidación (I) es termodinámicamente inestable y se oxida con mucha facilidad a Cu (II), que es una especie no deseada en la reacción porque dificulta la cicloadición debido a su carácter oxidante. Como consecuencia, en la reacción se forman una serie de subproductos procedentes de acoplamientos oxidativos. (esquema 1.2.3.1.2, A). Por este motivo y para prevenir la oxidación del Cu (I) (ya sea como catalizador libre o estabilizado con un ligando amina) lo mejor es realizar la reacción en atmósfera inerte. Además, el CuI, bajo determinadas condiciones puede llevar a la formación de 1-iodoalquinos y consecuentemente a la aparición de 5-iodotriazoles⁴⁴.

⁴¹ Rostovtsev, V. V., Green, L. G., Fokin, V.V., Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.

⁴² Perez-Balderas, F., Ortega-Muñoz, M., Morales-Sanfrutos, J., Hernandez-Mateo, F., Calvo-Flores, F. G., Calvo-Asin, J. A., Isac-García, J., Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951–1954.

⁴³ a) Malkoch, M., Schleicher, K., Drockenmuller, E., Hawker, C. J., Russell, T. P., Wu, P., Fokin, V.V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678. b) Wu, P., Feldman, A. K., Nugent, A. K., Hawker, C. J., Scheel, A., Voit, B., Pyun, J., Fréchet, J. M. J., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928 - 3932.

⁴⁴ Hein, J. E., Tripp, J. C., Krasnova, L. B., Sharpless, K. B., Fokin, V. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8081–8021.

- **Sales de Cu (II):** Si no es factible trabajar en condiciones libres de oxígeno existe la posibilidad de utilizar un *agente reductor suave* como el ascorbato sódico que reduce *in situ* las sales de Cu(II), generando la especie reactiva [Cu(I)] en el medio de reacción y produciendo el triazol deseado con un buen rendimiento.⁴⁵ El ascorbato fue introducido por Sharpless y colaboradores y es una buena alternativa para evitar trabajar en condiciones libres de oxígeno. Para generar *in situ* el Cu (I) se utiliza un exceso de ascorbato (10 equivalentes respecto al cobre), utilizando como disolvente una mezcla de *t*BuOH/H₂O. Las sales de Cu(II) y sus complejos de coordinación no son catalíticamente activos en este tipo de transformaciones pero funcionan como excelentes agentes oxidantes de compuestos orgánicos⁴⁶ (como alcoholes, aminas, aldehídos, tioles y fenoles entre otros) generando la especie reactiva de Cu(I) en el proceso. El Cu(II) puede catalizar el acoplamiento oxidativo con el acetileno⁴⁷ en la conocida Reacción de Glaser.⁴⁸

Una de las sales más utilizadas es el sulfato de cobre (CuSO₄) que es una sal muy estable y económicamente más asequible. Este es el método más utilizado para generar los 1,2,3-triazoles en disolución acuosa, con rendimientos generalmente cuantitativos y elevada pureza sin necesidad de adicionar ligando u otros aditivos y permitiendo trabajar en presencia de oxígeno (Esquema 1.2.3.1.2, C).

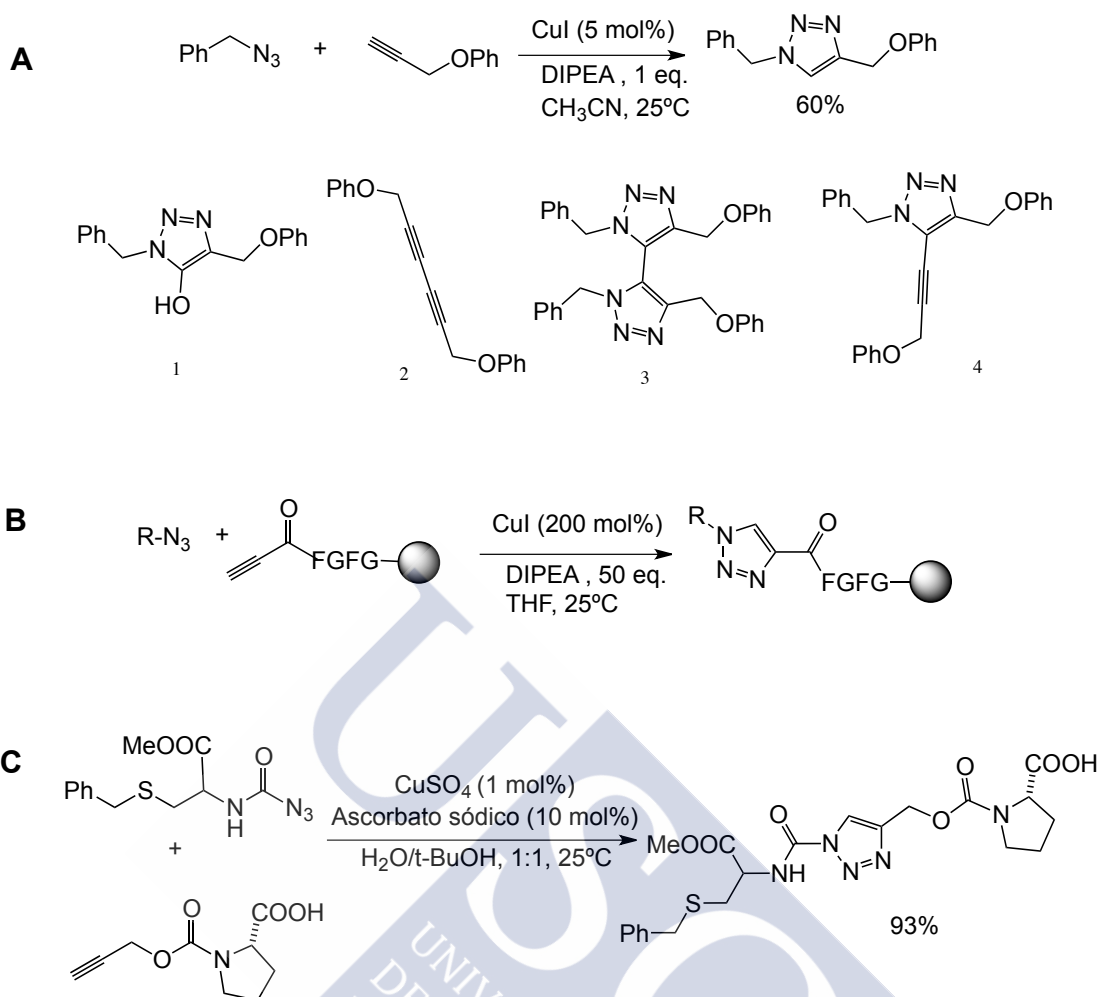
Sin presencia de ascorbato sódico, la reacción de Huisgen llevada a cabo en presencia de oxígeno puede estar plagada de productos colaterales (esquema 1.2.3.1.2, A) (dependiendo la formación de estos de la fuente de cobre utilizada, la base y disolventes), a no ser que el alquino se encuentre soportado (esquema 1.2.3.1.2, B). Otra alternativa es que sea la azida la que se una al soporte sólido pero en este caso la formación del triazol no se ve favorecida.

⁴⁵ a) Angell, Y., Burgess, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649–3651. b) Gerard, B., Ryan, J., Beeler, A. B., Porco, J. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6405–6411.

⁴⁶ Nigh, W. G. *Oxidation in Organic Chemistry*, ed W. S. Trahanovsky, Academic Press, New York, **1973**, Part B, 1–95.

⁴⁷ Siemsen, P., Livingston, R. C., Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed* **2000**, *39*, 2632–2657.

⁴⁸ Carl Glaser *Annalen der Chemie und Pharmacie*, **1870**, *154*, 137.



Esquema 1.2.3.1.2: (a) Productos colaterales en la reacción CuAAC catalizada por sales de cobre (I) en presencia de oxígeno; (b) CuAAC con alquinos inmovilizados se evita la formación de productos colaterales de oxidación pero requiere un exceso grande de catalizador. Las reacciones con azida inmovilizada no funcionan; (c) CuAAC en disolución en presencia de ascorbato sódico.

- **Cu (II)/Cu (0):** También se pueden generar cantidades catalíticas de Cu (I) en la reacción a partir de una mezcla de Cu (II) y Cu (0)⁴⁹. Este es un método sencillo que consiste en introducir una pequeña cantidad de cobre metálico (alambre) en el medio de reacción y someterlo a agitación durante 12-48 horas⁵⁰. El cobre (I) se obtiene como consecuencia de la desproporción del cobre. Como disolventes se pueden utilizar disoluciones acuosas de alcoholes como el MeOH, EtOH, *t*-BuOH y también DMSO.

⁴⁹ a) Wang, Q., Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V.V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192–3193; b) Diaz, D. D.; Punna, S.; Holzer, P.; McPherson, A. K.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Pol. Sci. A: Pol. Chem.* **2004**, *42*, 4392–4403.

⁵⁰ Appukkuttan, P., Dehaen, W., Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.

Se puede añadir el sulfato de cobre para acelerar la reacción pero en la mayoría de los casos no es necesario ya que la superficie del alambre de cobre suele estar oxidada y presentar óxido de cobre que es suficiente para iniciar el ciclo catalítico. Este método requiere tiempos de reacción más largos que cuando se emplea el ascorbato, pero conduce a un triazol de elevada pureza y con una muy baja contaminación de cobre. La metodología es sencilla y apropiada para la síntesis de alto rendimiento y generación de quimiotecas de interés biológico.^{44,51}

- **Otros sistemas catalíticos.** En la bibliografía también se recogen ejemplos de catalizadores heterogéneos de Cu(0) como nanoclusters⁵², nanopartículas de óxido de cobre⁵³ y nanopartículas sobre carbono⁵⁴ (nanoparticles adsorbed onto charcoal) que muestran una buena actividad catalítica. Este tipo de sistemas serán descritos en el apartado 1.5 de la presente memoria.

- **Ligandos auxiliares.** La utilización del ascorbato no siempre resulta útil, ya que a veces no funciona bien cuando las concentraciones de productos son muy bajas como por ejemplo en aplicaciones biológicas como la bioconjugación. Para solucionar este problema se han utilizado ligandos como la tris [(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metilamina] o TBTA⁵⁵ que aceleran notablemente la velocidad de reacción y estabilizan el Cu(I). Otro aspecto importante es el atrapamiento de los iones de Cu que hay libres en disolución, evitando así que contaminen los productos finales.

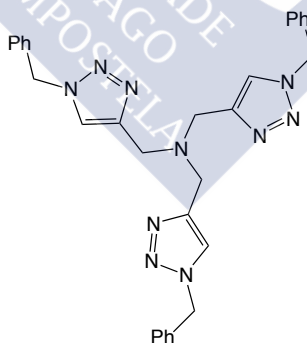


Figura 1.2.3.1.2.1. Estructura química del TBTA.

⁵¹ Moorhouse, A. D., Moses, J. E. *Synlett* **2008**, 2089–2092.

⁵² Pachon, L. D., Van Maarseveen, J. H., Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811–815.

⁵³ Molteni, G., Bianchi, C. L., Marinoni, G., Santo, N., Ponti, A. *New J. Chem.* **2006**, 30, 1137–1139.

⁵⁴ Lipshutz, B. H., Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8235–8238.

⁵⁵ Rodinov, O. V., Presolski, S. I., Diaz, D. D., Fokin, V. V., Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12705–12712.

Otro ligando que hay que destacar es la fenantrolina sulfonada (figura 1.2.3.1.2.2), que es una alternativa al uso de TBTA y que además es soluble en agua. Un estudio del grupo de Finn⁵⁶ ha demostrado que este compuesto es más eficiente en la síntesis de moléculas pequeñas, aunque presenta el inconveniente de que aumenta la sensibilidad del cobre a la oxidación por lo que requiere un control exhaustivo de las condiciones de reacción.

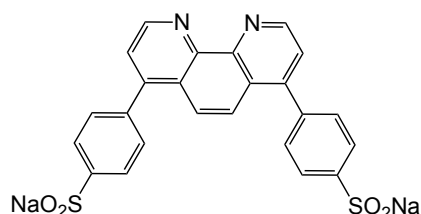


Figura 1.2.3.1.2.2. Fenantrolina sulfonada.

Una explicación para la eficacia de los ligandos antes descritos, tales como TBTA y otros ligandos tridentados relacionados es que ellos se comportan como donadores débiles estabilizando el sistema catalítico. La posible estructura de un complejo reactivo está representado en la figura 1.2.3.1.2.3. Estos ligandos también pueden llevar a cabo la delicada misión de proporcionar suficiente densidad electrónica al metal para promover la catálisis, manteniendo estable el estado de oxidación del cobre (I).

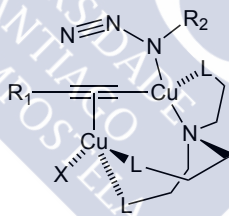


Figura 1.2.3.1.2.3. Estructura propuesta para el complejo reactivo.

⁵⁶ Lewis, W. G., Magallon, F. G., Fokin, V. V., Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152–9153.

1.3 Otras reacciones catalizadas por cobre (I).

1.3.1 Reacción de Ullmann.

El potencial del cobre en química organometálica es bien conocido, particularmente por su capacidad para unirse a alquinos terminales, formando acetiluros. Es muy apreciado en reacciones como el acoplamiento de Sonogashira y la reacción de cicloadición con azidas (química clic). Aunque estas son sus aplicaciones más comunes, junto con los procesos de oxidación (tales como los procesos de oxidación del CO a CO₂ en agua para la producción de hidrógeno⁵⁷ y la oxidación de metano a metanol),⁵⁸ el cobre también es capaz de catalizar reacciones de arilación de muchas especies nucleófilas (Esquema 1.3.1.1). Los grupos arilo más comunes en estas reacciones provienen de haluros de arilo (especialmente yoduros) o ácidos borónicos (acoplamiento Chan-Lam)⁵⁹, aunque existen otros que han sido utilizados con éxito, y que se puede encontrar en una revisión reciente de Thomas.⁶⁰

Además de estas transformaciones, los recientes progresos en la activación de C-H catalizada por cobre,⁶¹ han abierto nuevas oportunidades para la funcionalización de arenos sustituidos, que son más baratos y ofrecen mayor disponibilidad comercial y menor impacto ambiental⁶². Este capítulo introductorio se centrará en la reacción de

⁵⁷ Chen, C. S., Lai, Y. T., Lai, T. W., Wu, J. H., Chen, C. H., Lee, J. F., Kao, H. M. *ACS Catal.*, **2013**, *3*, 667–677.

⁵⁸ Alayon, E. M. Nachtegaal, M. Ranocchiari, M. Van Bokhoven, J. A. *Chem Commun*, **2012**, *48*, 404–406.

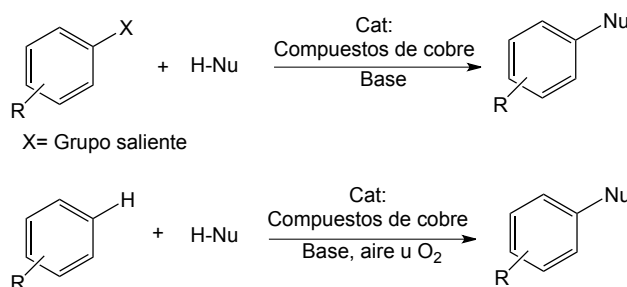
⁵⁹ Sanjeeva, Rao, K. Wu, T.S. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 7735–7754.

⁶⁰ Ley, S. V., Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5400–5449.

⁶¹ a) Kuhl, N., Hopkinson, M. N., Wencel-Delord J., Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10236–10254. b) Yamaguchi, J., Yamaguchi, A. D., Itami, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8960–9009. c) Cho, S. H., Kim, J. Y., Kwak, J., Chang, S. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 5068–5083. d) Shi, Z., Zhang, C., Tang, C., Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 3381–3430. e) Mousseau, J. J., Charette, A. B. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *46*, 412–424. f) Li, B. J., Shi, Z. J. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 5588–5598. g) Chen, D. Y. K., Youn, S. W. *Chem.–Eur. J.*, **2012**, *18*, 9452–9474. h) Wencel-Delord, J., Droge, T., Liu, F., Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4740–4761. i) Campbell, A. N., Stahl, S. S. *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 851–863.

⁶² a) Ueda, S., Nagasawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 6411–6413. b) Wendlandt, A. E., Suess, A. M., Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2011**, *50*, 11062–11087. c) Huang, P.-C., Parthasarathy, K., Cheng, C. H. *Chem.–Eur. J.*, **2013**, *19*, 460–464. d) Mao, Z., Wang, Z., Xu, Z., Huang, F., Yu, Z., Wang, R. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3854–3857. e) Zhang, G., Miao, J., Zhao, Y., Ge, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 8318–8321. f) Nishino, M., Hirano, K., Satoh, T., Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6993–6997. g) Li, L., Yu, P., Cheng, J., Chen, F., Pan, C. *Chem. Lett.*,

Ullmann (Esquema 1.3.1.1), es decir, las reacciones de arilación catalizadas-Cu en el se emplean los haluros de arilo.



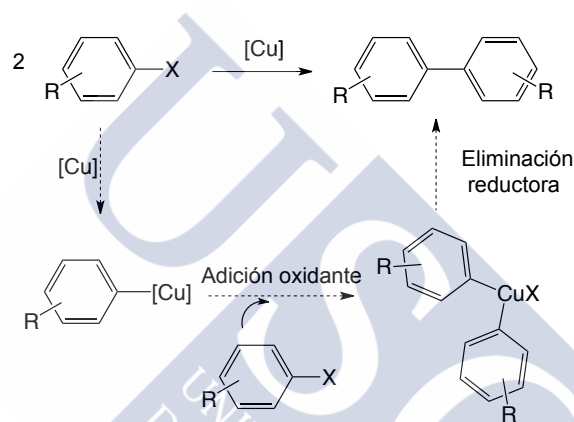
Esquema 1.3.1.1

En comparación con otras metodologías catalíticas, los acoplamientos catalizados por cobre poseen algunos inconvenientes. A pesar de todos los esfuerzos puestos en la investigación hasta el momento, los procesos mediados por Cu aún no han llegado a los altos niveles de eficiencia y versatilidad que caracterizan la química del Pd. Por otra parte, las reacciones de acoplamiento basados en Cu son en cierta medida impredecibles, ya que los mecanismos no son todavía completamente conocidos. Sin embargo, la catálisis de cobre muestra algunas ventajas interesantes sobre el Pd u otros metales. En primer lugar, el cobre es mucho más barato que la mayoría de los metales utilizados en la catálisis y ha atraído por ello un gran interés de la industria. La gama de nucleófilos empleados para las arilaciones de Ullmann ha aumentado considerablemente, y hoy en día la formación de enlaces N-, O-, S-, P- y C-arilo son fácilmente accesibles a través de estos procesos. Tales enlaces se pueden encontrar en muchos compuestos orgánicos bioactivos,⁶³ así como en química de materiales.⁶⁴ El alcance de las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Cu está aumentando, complementando las metodologías de Pd.⁶⁵ Por último, en muchos casos, las reacciones

2012, *41*, 600–602. h) Liu, Q., Wu, P., Yang, Y., Zeng, Z., Liu, J., Yi, H., Lei, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 4666–4670. i) Zhao, J., Wang, Y., He, Y., Liu, L. Zhu, Q. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 1078–1081. j) Wang, X., Jin, Y., Zhao, Y., Zhu, L., Fu, H. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 452–455. k) Wang, M., Fa, T., Lin, Z. *Organometallics*, **2012**, *31*, 560–569. l) Brasche, G., Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1932–1934.
⁶³ a) Evano, G., Blanchard N., Toumi, M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054–3131. b) Evano, G. Toumi M. and Coste, A. *Chem. Commun.*, **2009**, 4166–4175.
⁶⁴ a) Bender, T. P., Graham, J. F., Duff, J. M. *Chem. Mater.*, **2001**, *13*, 4105–4111. b) Goodbrand, H. B., Hu, N.-X. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 670–674.
⁶⁵ a) Fischer, C., Koenig, B. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 59–74. b) Beletskaya, I. P., Cheprakov, A. V. *Organometallics*, **2012**, *31*, 7753–7808.

catalizadas por Cu funcionan bien sin ningún tipo de ligando, y cuando estos son necesarios, por lo general son estructuralmente simples y baratos.

En 1901, Fritz Ullmann observó que los compuestos de Cu eran capaces de catalizar la formación de biarilos través de acoplamiento de dos moléculas de haluros de arilo.⁶⁶ Esta reacción sentó las bases de lo que ahora llamamos "reacción clásica de Ullmann". El mecanismo generalmente aceptado para esta reacción implica la formación de un intermedio de organocuprato a partir de una molécula de haluro de arilo, que luego reacciona con una segunda molécula a través de una adición oxidante, generando el producto final después de la eliminación reductora (Esquema 1.3.1.2).⁶⁷



Esquema 1.3.1.2

Pocos años después del descubrimiento de la reacción clásica de Ullmann, la misma metodología fue aplicada (por el propio Ullmann) para la síntesis de N-aril aminas (con cantidades estequiométricas de Cu) y éteres,⁶⁸ y en 1906 fue publicada la primera síntesis catalizada por cobre de aril-amidas por Irma Goldberg⁶⁹ (Esquema 1.3.1.3). Goldberg dio a conocer también una arilación catalítica de aminas en el mismo año. Casi 30 años después, en 1929, William Hurtley publicó el acoplamiento entre el ácido bromobenzoico y compuestos β -dicarbonílicos mediada por el Cu o $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ [Esquema 1.3.1.3 (d)].⁷⁰

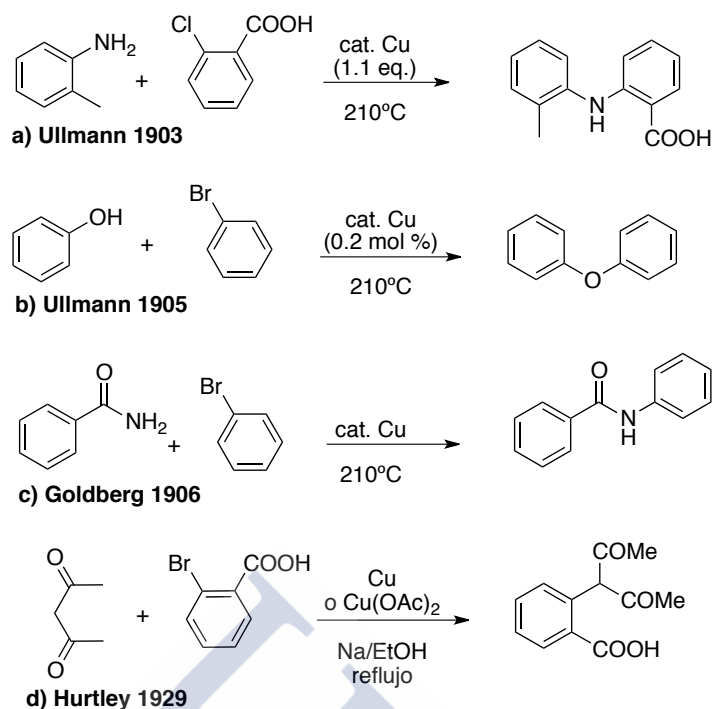
⁶⁶ Ullmann F., Bielecki, J. *Chem. Ber.*, **1901**, 34, 2174–2185.

⁶⁷ a) Fanta, P. E. *Synthesis*, 1974, 9–21. b) Cohen T., Cristea, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 748–753.

⁶⁸ a) Ullmann, F. *Chem. Ber.*, **1903**, 36, 2382–2384. b) Ullmann F., Sponagel, P. *Chem. Ber.*, **1905**, 38, 2211–2212.

⁶⁹ Goldberg, I. *Chem. Ber.*, **1906**, 39, 1691–1692.

⁷⁰ Hurtley, W. R. H. *J. Chem. Soc.*, **1929**, 1870–1873.



Esquema 1.3.1.3

A pesar de estos primeros e impresionantes ejemplos, las reacciones mediadas por Cu generalmente requerían condiciones severas (alta temperatura, bases fuertes, largos tiempos de reacción y cantidades estequiométricas de reactivos de cobre), y eran a menudo necesarios sustratos aromáticos pobres en electrones y disolventes polares de alto punto de ebullición.

1.3.1.1 Fuentes de cobre.

Durante años se han utilizado muchas fuentes de cobre diferentes [Cu(0), Cu(I) y Cu(II)] para catalizar reacciones de tipo Ullmann, especialmente sales y óxidos que suelen funcionar bien para la arilación de nucleófilos.⁷¹ Esto sugirió que diferentes especies de Cu podrían ser formadas durante la reacción. Dado que el Cu(I) parecía llevar a cabo estas transformaciones a velocidades de reacción ligeramente más altas, Weingarten propuso en 1964 que las especies Cu(I) podrían proporcionar un intermedio común.⁷² y en efecto se demostró que las especies de Cu(II) utilizadas como catalizadores podrían reducirse a Cu(I). Investigaciones posteriores parecen demostrar que, en efecto, las especies activas pueden ser de Cu(I) independientemente de la fuente

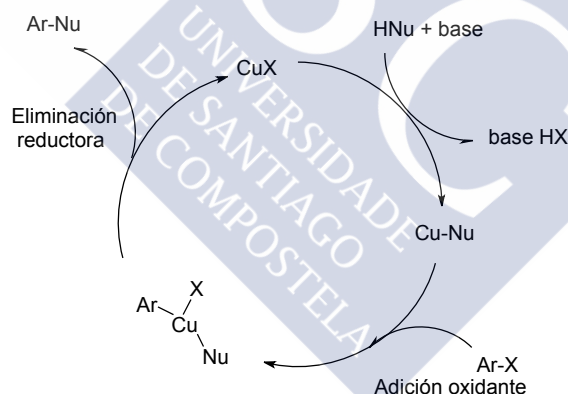
⁷¹ Lindley, J. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1433–1456.

⁷² Weingarten, H. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3624–3626.

inicial de cobre, las cuales pueden ser generadas a partir de procesos de oxidación/reducción *in situ*.

1.3.1.2 Mecanismo de la reacción de Ullmann.

El análisis de la bibliografía permite concluir que el mecanismo exhaustivo de las reacciones Ullmann es todavía incierto. Es probable que el mecanismo realmente varía en función de los sustratos (algunos sustratos tienden más que otros a experimentar transformaciones radicalas), los ligandos (neutros o aniónicos pueden influir de muchas maneras sobre las especies iniciales Cu en disolución) y las condiciones de reacción (dependiendo de la reacción, se obtienen mejores resultados bajo aire o atmósfera inerte). Además, es sabido que el cobre forma complejos con oxígeno molecular, ampliando así la variabilidad de las especies en disolución,⁷³ por lo que los compuestos de cobre son capaces de promover transformaciones tanto radicalarias como no radicalarias. El mecanismo generalmente aceptado conlleva un ciclo catalítico que implica etapas de adición oxidante-eliminación reductora después de la coordinación del nucleófilo (Esquema 1.3.1.2).



Esquema 1.3.1.2: El aislamiento de sales de Cu(III) hace que los mecanismos sugeridos para esta reacción resulten algo intrigantes.

⁷³ Fukuzumi S., Karlin, K. D. *Coord. Chem. Rev.*, **2013**, 257, 187–195.
Cramer C. J., Tolman, W. B. *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 601–608.

La introducción de ligandos en las reacciones de Ullmann hizo posible el uso de condiciones de reacción mucho más suaves (normalmente 80-100 °C), utilizando cantidades de Cu y ligando en el rango de 5-20% con respecto al sustrato.

Las síntesis de estructuras heterocíclicas es una de las aplicaciones más interesantes de los acoplamientos de Ullmann. Sus variantes intermolecular, intramolecular o tándem son altamente apreciadas en química heterocíclica.⁷⁷

Entre los primeros núcleos heterocíclicos sintetizados mediante la reacción de Ullman se encuentran los benzotiazoles, benzoxazoles y benzimidazoles. El primer ejemplo de la catálisis de cobre en la síntesis de benzotiazoles a partir de *o*-yodotioanilidas fue reportado por Bowman en 1982.⁷⁸ Después de esta primera publicación, han sido descritos muchos ejemplos de síntesis de benzotiazoles, benzoxazoles y benzimidazoles a través de procesos analógicos.⁷⁹

1.3.2 Reacción de Sonogashira.

La reacción de Sonogashira⁸⁰ es, probablemente, el mejor ejemplo de catálisis cooperativa entre cobre y paladio. A pesar de que las representaciones mecanísticas de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio presentan procesos relativamente sencillos, este tipo de transformaciones son extraordinariamente complejas. A esta complejidad mecanística contribuyen, de manera importante, los numerosos reactivos presentes en el medio de reacción, la gran variedad de especies de organopaladio que se pueden formar, así como la estructura y estabilidad relativa de estos intermedios.

⁷⁷ a) Liu Y., Wan, J. P. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6873–6894. b) Xu, R., Wan, J. P. Mao, H., Pan, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 15531–15533. c) Sang, P., Yu, M., Tu, H., Zou J., Zhang, Y. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 701–703. d) Sreenivas, D. K., Ramkumar, N., Nagarajan, R. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 3417–3423. e) Cai, Q., Yan, J., Ding, K. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 3332–3335. f) Evano, G., Blanchard, N., Toumi, M. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054–3131.

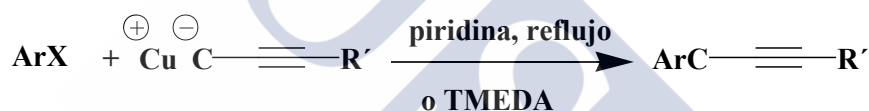
⁷⁸ Bowman, R., Heaney, H., Smith, P. H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5093–5096.

⁷⁹ a) Minami, T., Isonaka, T., Okada, Y., Ichikawa, J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7009–7015. b) Evindar G., Batey, R. A. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 133–136. c) Joyce, L. L., Evindar G., Batey, R. A. *Chem. Commun.*, **2004**, 446–447. d) Altenhoff G., Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1661–1664. e) Evindar G., Batey, R. A. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 1802–1808. f) Wang, J., Peng, F., Jiang, J.-l., Lu, Z. J., Wang, L.-Y., Bai, J., Pan, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 467–470. g) Saha, P., Ramana, T., Purkait, N., Ali, M. A., Paul R., Punniyamurthy, T. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 8719–8725. h) Peng, J., Ye, M., Zong, C., Hu, F., Feng, L., Wang, X., Wang Y., Chen, C. *J. Org. Chem.*, **2010**, *76*, 716–719.

⁸⁰ Sonogashira, K., Tohda, Y., Hagihara, N., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *50*, 4467–4470.

Otro aspecto importante a tener en consideración es el hecho de que estas transformaciones transcurren a través de ciclos catalíticos (los cuales conllevan diferentes procesos) a lo largo de los cuales el metal cambia de estado de oxidación. El paladio existe en dos estados de oxidación estables, el estado (+2) y el estado cero (0) y es el fácil intercambio entre estos estados de oxidación el responsable de la química tan amplia que ofrece el paladio en Química Organometálica.

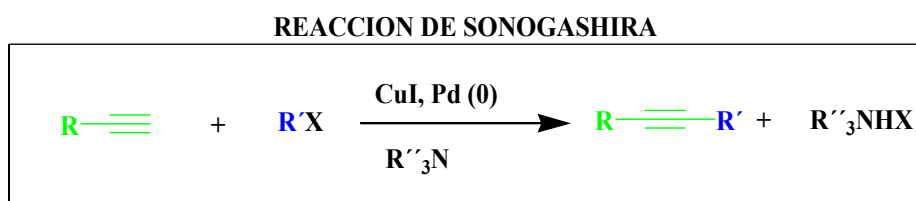
La reacción de Sonogashira es el acoplamiento (catalizado por paladio) de acetilenos terminales con electrófilos orgánicos. La *reacción de Stephens-Castro*⁸¹ (reacción de acoplamiento de acetiluros de cobre con haloarenos en piridina) puede ser considerada formalmente como el embrión de la reacción de Sonogashira. Esta transformación tiene importantes limitaciones prácticas, derivadas de la dificultad de preparación de los acetiluros de cobre, o la incompatibilidad con diferentes grupos funcionales.



Reacción de Stephens-Castro

Esquema 1.3.2.1: La reacción de Stephens-Castro es considerada un precedente precursor de la reacción de Sonogashira.

La *reacción de Sonogashira* es la versión catalizada por paladio de la *reacción de Stephens-Castro*. Adicionando cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) y CuI como cocatalizador, Sonogashira y sus colaboradores acoplaron satisfactoriamente alquinos terminales con haluros de vinilo y arilo, en presencia de una amina alifática bajo condiciones suaves.⁸²



Esquema 1.3.2.2: Reacción de acoplamiento de Sonogashira.

⁸¹ Stephens, R. D., Castro, C. E., *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313–3315.

⁸² a) Ratovelomana, V. Linstrumelle, G., *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 917. b) Ratovelomana, V. Linstrumelle, G., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 315–318.

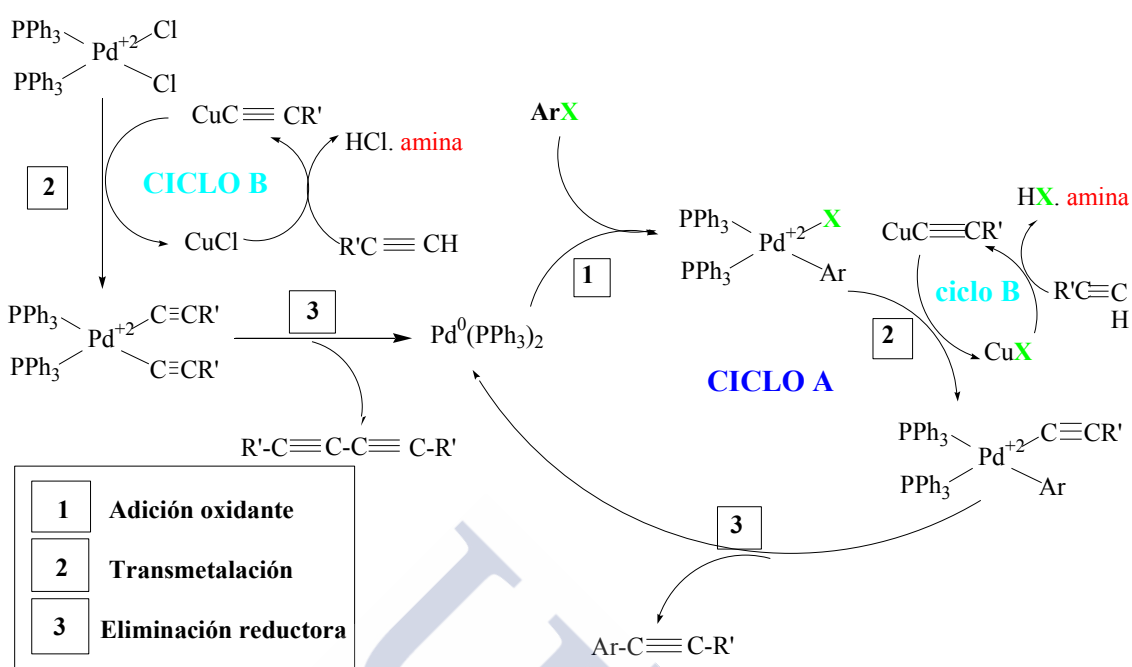
1.3.2.1 Mecanismo y condiciones de reacción.

En el esquema 1.3.2.3 se representa el mecanismo ampliamente aceptado de la reacción de Sonogashira. En este tipo de acoplamiento se emplea, muy frecuentemente, cloruro de bis-trifenilfosfina-paladio (II) $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ como fuente de paladio en presencia de una base (dietilamina o trietilamina). Durante la reacción una especie catalíticamente activa, el complejo coordinativamente insaturado de 14 electrones, $\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_2$, se genera por eliminación reductora del complejo de Pd(II)-diacetileno producido a partir de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ y el acetileno terminal.⁸³ El $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ se emplea también, pero el exceso de fosfina imposibilita con frecuencia el acoplamiento. En muchos casos han sido usados acetato de paladio $[\text{Pd}(\text{AcO})_2]$, dibencilidén acetoni-paladio(0) $[\text{Pd}(\text{dba})_3]$ o dicloro-bis-acetonitril-paladio-(II), $[\text{Pd}_2\text{Cl}_2(\text{CNCH}_3)_2]$ más dos equivalentes de fosfina terciaria, la cual es reducida catalíticamente *in situ* a complejos activos de 14 electrones, Pd^0L_2 . El orden de reactividad para los haluros orgánicos es yoduro de vinilo \approx bromuro de vinilo $>$ yoduro de arilo $>$ cloruro de vinilo \gg bromuro de arilo.

El CuI es un co-catalizador efectivo, que permite que la reacción transcurra a temperatura ambiente. Por otra parte, algunas publicaciones demuestran el papel fundamental de la naturaleza de la amina⁸⁴. Se ha especulado que las especies de alquínil cobre, las cuales dan lugar a una transmetalación más rápida, son generadas durante la reacción con la ayuda de la amina. La amina alifática sirve también como agente reductor para regenerar el Pd (0).

⁸³ a) Sonogashira, K., Yatake, T., Tohda, Y., Takahashi, S., Hagihara, N. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 291 – 292. b) Farina, V. *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, vol. 12, (E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, eds: Pergamon, Oxford, UK, **1995**, 222.

⁸⁴ Houpis, I. N., Choi, W. B., Reider, P. J., Molina, A., Churchill, H., Lynch, J., Volante, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9355–9358.



Esquema 1.3.2.3: Ciclo mecanístico propuesto para la reacción de Sonogashira.

1.4 Reactivos poliméricos soportados.

1.4.1 Concepto de reactivos soportado.

Un *reactivo soportado* consiste en un grupo funcional o agrupamiento de átomos unido a una matriz de naturaleza polimérica (ya sea orgánica ó inorgánica) mediante un espaciador y son de gran interés en el campo de la química sintética, debido a sus importantes aplicaciones⁸⁵.

El rápido desarrollo de la síntesis orgánica de alto rendimiento para la preparación de moléculas orgánicas de bajo peso molecular, es un tema de suma importancia en los programas de descubrimiento y desarrollo de fármacos. Entre las diferentes modalidades desarrolladas destacan la síntesis en fase sólida⁸⁶, la síntesis en disolución (parelelo), la síntesis en fase fluorosa,⁸⁷ química de flujo y combinaciones de estas.

⁸⁵ Bhalay, G., Dunstan, A., Glen, A. *Synlett*, **2000**, *12*, 1846–1859.

⁸⁶ a) Löber, S., Rodríguez-Loaiza, P., Gmeiner, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1753–1755. b) Löber, S., Gmeiner, P. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8699–8702. c) Bettinetti, L.; Löber, S.; Hübner, H., Gmeiner, P. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 309–316.

⁸⁷ Ley, S. V., Baxendale, I. R., Brusotti, G., Caldarelli, M., Massi, A., Nesi, M. **2002**, *57*, 321–330.

El descubrimiento de compuestos eficaces es de vital importancia para la industria farmacéutica y esta ha sido una de las principales causas del auge de la química combinatoria y de la síntesis en fase sólida. Pero la química en fase sólida se ve limitada principalmente por dos factores. En primer lugar por el reducido número de protocolos validados, ya que muchas veces la síntesis en disolución necesita de una adaptación antes de ser implementada en fase sólida. En segundo lugar, el *Linker*, que es el fragmento encargado de fijar las moléculas orgánicas al soporte sólido, limita la diversidad estructural de la quimioteca. Los reactivos soportados nos permiten combinar las ventajas de la síntesis en disolución y en fase sólida.

Un reactivo soportado puede:

- a) Participar directamente en una transformación, bien como reaccionante o catalizador:

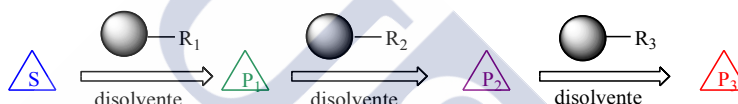


Figura 1.4.1.1

- b) Reaccionar con el exceso de uno de los reactivos (y capturarlo). Permite atrapar o rescatar de manera selectiva algún subproducto de reacción. En este caso el soporte sólido en cuestión actúa como un *scavenger*⁸⁸ o “secuestrador”. Esta propiedad también posibilita el trabajo en condiciones más seguras (olores, toxicidad, etc).

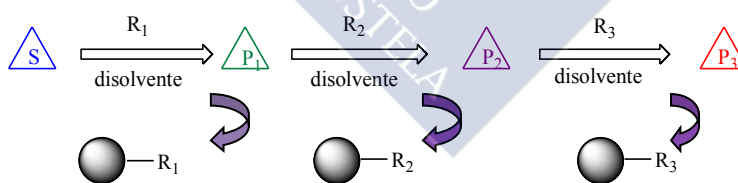


Figura 1.4.1.2

1.4.2 Ventajas e inconvenientes. Tipos y aplicaciones.

El diseño y preparación de reactivos poliméricos constituye una de las líneas más interesantes en el campo de las reacciones soportadas. Respecto a sus homólogos en

⁸⁸ a) Thompson, L. A. *Curr. Opin. Chem.* **2000**, *4*, 324–337. b) Kobayashi, S. *Curr. Opin. Chem.* **2000**, *4*, 338–345. c) Kirschning, A., Monenschein, H., Wittenberg, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 650–679. d) Booth, R. J.; Hodges, J. C.J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882–4886. e) Kaldor, S. W., Siegel, M. G., Dressman, B. A., Hahn, P.J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7193–7196.

disolución, los reactivos soportados presentan una serie de ventajas e inconvenientes cuyo balance hará que su uso sea más o menos viable.

Entre las ventajas que presentan los reactivos poliméricos pueden destacarse:

- Facilidad para separar el catalizador del medio de reacción.
- Posibilidad de regeneración del reactivo, lo cual, aunque suponga un mayor consumo de tiempo, resulta mucho más rentable económicamente.
- Menor toxicidad que sus homólogos en disolución y por otra parte disminución de vertidos tóxicos.
- En muchas ocasiones un aumento en la selectividad de la reacción.
- Posibilidad de adaptarlos a procesos de flujo continuo (*Flow Chemistry*).⁸⁹

En cuanto a los inconvenientes, aunque casi siempre se compensan con las ventajas anteriores, podemos citar:

- Mayor coste respecto a sus homólogos en disolución y capacidad de carga limitada.
- Menor reactividad por problemas de difusión de los reactivos.
- Las reacciones en la que se utilizan suelen ser más lentas que sus análogas homogéneas.
- Dificultad de análisis de las especies poliméricas.
- Dificultad de separar impurezas unidas al polímero.

De esta manera, el hecho de que un catalizador polimérico se utilice o no a escala industrial depende en gran medida de su coste económico y propiedades. Si el producto obtenido en la reacción es de gran valor añadido, el uso de reactivos y/o catalizadores poliméricos puede resultar rentable. De ahí el creciente uso de resinas en la industria farmacéutica.

1.4.3 Aplicaciones de los reactivos soportados en Química Combinatoria

La Química Combinatoria es una disciplina cuyo objetivo es la síntesis de un gran número de moléculas diversas que pueden obtenerse al mismo tiempo de manera efectiva. Una de las claves de la Química Combinatoria es el diseño de la síntesis de las quimiotecas, de manera que un rango de moléculas análogas puedan prepararse utilizando condiciones de reacción similares. Estas nuevas moléculas pueden

⁸⁹ McQuade, D. T., Seeberger P. H. *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6384–6389.

sintetizarse según dos estrategias principales: **Química en fase sólida** o **Química en disolución**.

En este ámbito, resulta particularmente interesante el empleo de reactivos soportados y scavengers.⁹⁰ Esta aproximación está permitiendo llevar a cabo la síntesis de grandes quimiotecas especialmente importantes en las fases iniciales del descubrimiento de fármacos. Se sintetizan simultáneamente varios compuestos con un esqueleto común. De esta manera pueden prepararse cientos (incluso miles) de compuestos en un tiempo récord, frente a los métodos químicos tradicionales. La gran ventaja de la Química Combinatoria es su rapidez y por tanto su mayor eficiencia y economía frente a la Química Orgánica clásica que emplea síntesis lineales.

Debido a la importancia que han tenido en el desarrollo del trabajo experimental de esta memoria, analizaremos a continuación el papel de las bases y de los agentes oxidantes soportados sobre diferentes matrices poliméricas y su aplicación en síntesis.

1.4.4 Bases soportadas.

Si tenemos en consideración la importancia de la catálisis básica en síntesis orgánica es posible entender el interés que han despertado las bases soportadas en este ámbito. Diferentes marcas comerciales ofrecen una amplia colección de bases ancladas sobre diferentes polímeros. Las bases soportadas más utilizadas son la *N*-metilmorfolina, la *N,N*-diisopropiletilamina, y la 4-dimetilaminopiridina que pueden sustituir sus análogos en disolución con poco o ningún efecto sobre la cinética de la reacción.

Los biciclos monoméricos de guanidina, como la 1,5,7-triazabicyclo [4.4.0] dec-5-ene (TBD) son bases fuertes bien conocidas en síntesis orgánica, incluyéndose en el grupo de las superbases. La PS-TBD⁹¹ se ha usado en la esterificación de ácidos carboxílicos y como base durante las reacciones de compuestos con metileno activo.

⁹⁰ Ley, S. V., Baxendale, I. R., Bream, R. N., Jackson, P. S., Leach, A. G., Longbottom, D. A., Nesi, M. Scott, J. S., Storer, R. I., Taylor, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3815–4195.

⁹¹ Mohan, R., Morrissey, M. M., Xu, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 7337–7340.

A continuación se muestran las bases soportadas más frecuentemente empleadas en química orgánica.

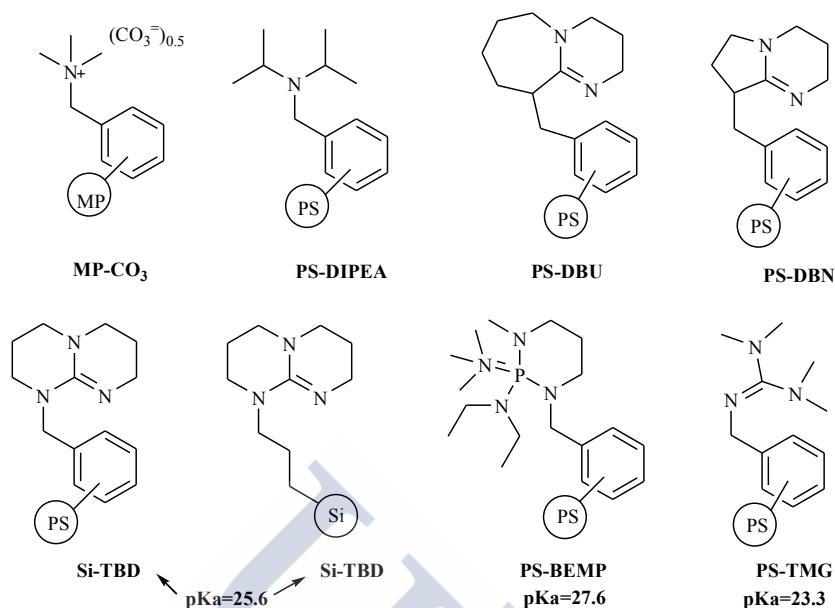


Figura 1.4.4.1: Ejemplos de las principales y más utilizadas bases soportadas sobre soportes poliméricos.

En el desarrollo de este trabajo hemos elegido la TBD (1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene) como base de referencia, su estructura y reactividad ($pK_a = 25.6$) se adapta a las requerimientos de las reacciones que se pretenden estudiar y está disponible comercialmente sobre matrices poliméricas, además su precio es más asequible que otras superbases como la PS-BEMP ($pK_a = 27.6$).

La TBD puede estar enlazada a dos tipos de soportes poliméricos a los que se une mediante un enlace covalente. Estos polímeros se pueden clasificar en dos tipos:

- Polímero orgánico: Típicamente poliestireno (PS-TBD). Este polímero se hincha en función de la polaridad del disolvente. Teniendo como principal desventaja, que en presencia de disolventes muy polares, se contrae y como consecuencia los grupos funcionales no quedan expuestos evitando así que transcurra la reacción.
- Polímero inorgánico: Típicamente sílice (Si-TBD). La sílice es un polímero inerte y no se hincha con el disolvente, los grupos funcionales están expuestos tanto en disolventes polares como apolares. Además es estable mecánicamente.

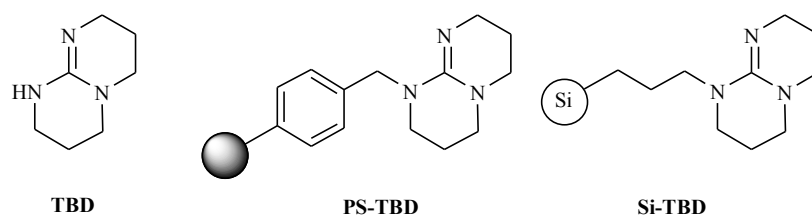


Figura 1.4.4.2

Estas bases soportadas presentan las siguientes ventajas:

- Actúan como ligandos efectivos de metales de transición, especialmente especies catalíticas de cobre. Además, la matriz polimérica inmoviliza eficazmente al metal, funcionando así como secuestrador (*scavenger*) del cobre evitando que este se concentre en la mezcla de reacción.
- Funcionan como un reactivo más en la reacción, generando el medio básico imprescindible para la transformación.
- El reactivo soportado se puede separar del medio de reacción mediante una simple filtración.
- Es posible reciclar la base soportada mediante un proceso de lavado con diferentes disolventes.

Como se ha expuesto anteriormente, la TBD soportada puede formar quelatos estables con el cobre, que puede actuar como catalizador de la reacción de Huisgen. En este punto existen dos posibilidades respecto a cuándo se carga la resina con el cobre:

- El cobre se puede adicionar a la reacción como otro reactivo más y es en el medio de reacción donde se va a producir el secuestro del cobre por parte de la PS-TBD.
- La otra posibilidad es cargar previamente la base soportada con el cobre. De esta forma se consigue mejorar la dispensación, al incorporar dos reactivos en uno a la reacción, lo que supone una ventaja a la hora de realizar reacciones en paralelo.

Por lo tanto, la utilización de la TBD soportada sobre un polímero (poliestireno o sílice) ofrece una serie de ventajas tanto intrínsecas (rango de basicidad, capacidad quelante de cobre) como extrínsecas (“*work up*” de las reacciones más sencillo ya que se separa por simple filtración, reusabilidad del polímero tras un sencillo protocolo de lavado, posibilidad de miniaturización de las reacciones, adaptabilidad a la Química Combinatoria, etc).

1.4.5 Reactivos oxidantes soportados.

La oxidación de alcoholes a compuestos carbonílicos es una de las transformaciones clave en la síntesis orgánica, debido a la diversidad de productos que pueden obtenerse.

En la figura 1.4.5.1 se recogen algunos ejemplos de los oxidantes soportados sobre poliestireno que están actualmente disponibles por parte de diferentes compañías de productos químicos y que son los más habitualmente empleados para llevar a cabo oxidaciones. Destacan las sales de amonio con iones clorito,⁹² permanganato,⁹³ crómico⁹⁴, osmio,⁹⁵ perrutenato⁹⁶ y sales de piridinio.⁹⁷ Recientemente, las sales de oxoamonio sobre soportes poliméricos han su utilidad y versatilidad como agentes oxidantes.⁹⁸ A diferencia de los ejemplos anteriores, las sales de oxoamonio no contienen metales pesados⁹⁹ y no requieren oxidantes adicionales¹⁰⁰. Los intermedios reactivos derivados de 4-alcoxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-óxido (4-TEMPO)¹⁰¹ también se han utilizado para oxidar alcoholes, con excelente pureza y rendimiento. Por otra parte, la química de los compuestos de yodo hipervalentes se ha estudiado ampliamente. En particular, los peryodinanos [los reactivos de yodooxígeno y yodo (v)] se emplean ampliamente en la oxidación de alcoholes sensibles y complejos.

⁹² Takemoto, T., *Synlett*, **2001**, *10*, 1555–1556.

⁹³ Chacko, A. Mathew, B. *J. Appl. Polym. Sci.*, **2003**, *90*, 3708–3717.

⁹⁴ a) Cainelli G., Cardillo, G., Orena, M., Sandri, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6737–6738. b) Wade, L. G., Stell, L. M., *J. Chem Educ.*, **1980**, *57*, 438. c) Cardillo, G., Orena, M., Sandri, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3985–3986.

⁹⁵ a) Cainelli, G., *Synthesis*, **1989**, 45–47. b) Fretcher, J. M. J., Warnock, J., Farrall, M. *J. J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2618–2621. c) Bergbreiter, D. E., Chendran, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4792–4793.

⁹⁶ a) Hinzen, B., Ley, S. V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1997**, 1907–1908. b) Hinzen, B., Ley, S. V., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1998**, 1–4. c) Hinzen, B., Ley, S. V. *Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1997**, 1907–1908.

⁹⁷ Fretcher, J. M. J., Darling, P., Farrall, M. J. X. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1728–1730.

⁹⁸ Kerr, W., Brown, D. S., Campbell, E., Kerr, W. J., Lindsay, D. M., Morrison, A., J., Pike, K. G., Watson, S. P. *Synlett*, **2000**, *11*, 1573–1576.

⁹⁹ a) Gardillo, G., Orena, M., Sandri, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 3985–3988; b) Hinzen, B., Ley, S. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997**, 1907–1910;

¹⁰⁰ a) Bolm, C., Pey, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1795–1796; b) Sourkouni-Argirusi, G. Kirschning, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3781–3784.

¹⁰¹ Kerr, W., Brown, D. S., Campbell, E., Kerr, W. J., Lindsay, D. M., Morrison, A., J., Pike, K. G., Watson, S. P. *Synlett*, **2000**, *11*, 1573–1576.

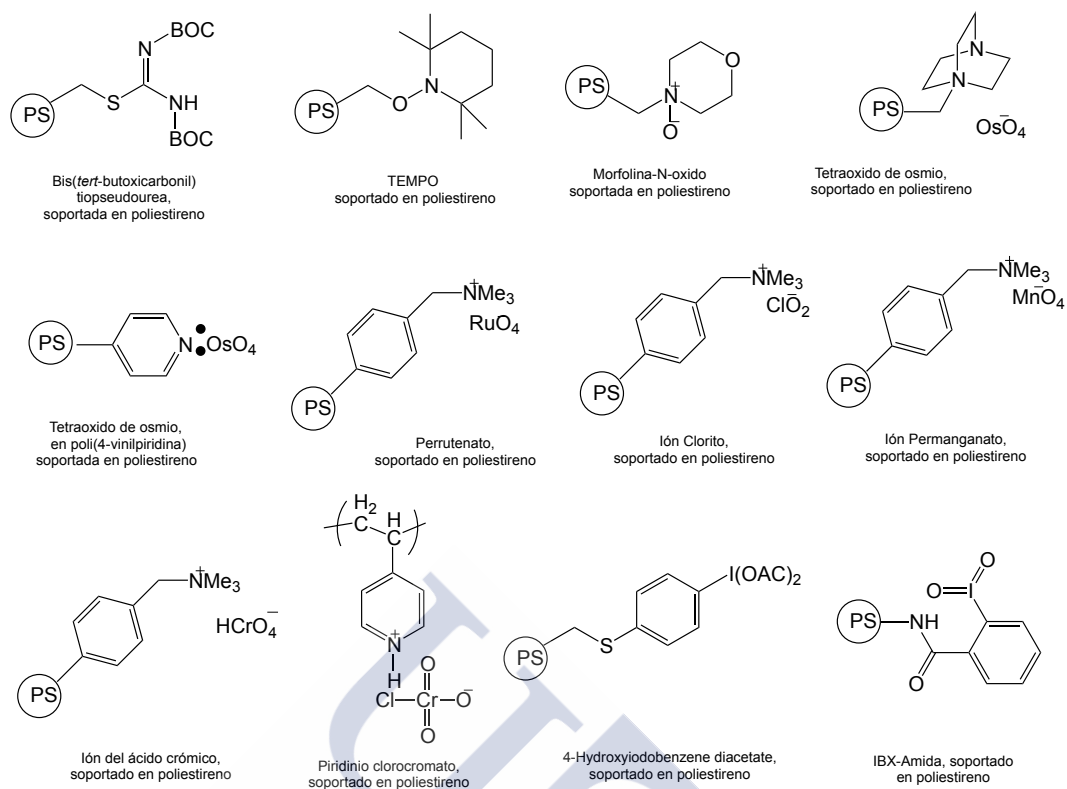


Figura 1.4.5.1: Ejemplos de reactivos oxidantes soportados sobre poliestireno.

Las propiedades oxidantes del ácido *o*-yodoxibenzoico 1(1-hidroxi-(1*H*) benzo-1,2-iodoxol-3-ona-1-óxido, IBX, **1** figura 1.4.5.2) fueron identificadas desde el siglo XIX.¹⁰² Sin embargo, sus aplicaciones prácticas se vieron obstaculizadas por su escasa solubilidad en disolventes orgánicos. Fue Dess Martin quien desarrolló una versión soluble de IBX, 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1*H*)-ona **2**, DMP, (figura 1.4.5.2), su producto de acetilación, conocido comúnmente como el peryodinano de Dess-Martin (DMP)¹⁰³, que ha demostrado ser un oxidante suave muy útil en condiciones homogéneas.

1.4.6 Catalizadores soportados empleados en reacciones de Huisgen, Sonogashira y Ullmann.

En los últimos años ha crecido enormemente el interés por la preparación de catalizadores derivados de metales de transición, soportados sobre matrices poliméricas. Los metales más empleados para esos trabajos son el cobre y el paladio. En el caso de las reacciones de Huisgen y Ullmann el objetivo es, por lo general, la estabilización de

¹⁰² Hartman, C., Mayer, V., *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1727–1732.

¹⁰³ Dess, D. B., Martin, J. C., *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4155–4156.

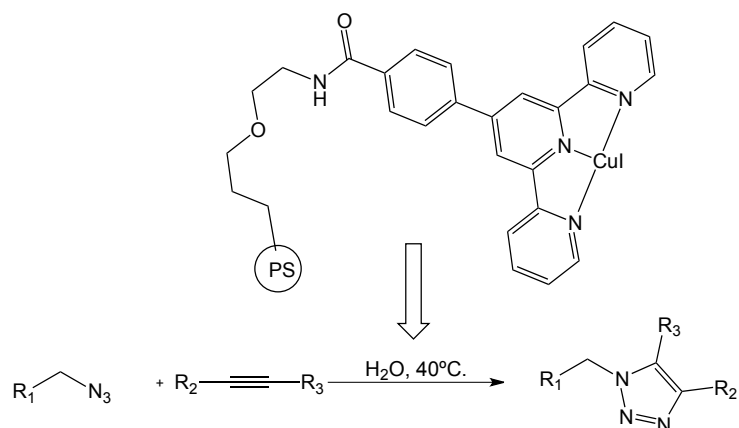
especies de Cu(I) ya que se considera que estas transformaciones requieren ese estado de oxidación, mientras que las especies de cobre (II) generan por el contrario una serie de reacciones colaterales (homoacoplamiento de alquinos, reacción de Glaser). De forma análoga, en la reacción de Sonogashira se prefieren los catalizadores de Pd(0) o complejos de Pd(II) junto con especies de Cu(I). Existen otros reactivos soportados interesantes que se han utilizado como las fosfinas soportadas (para la reacción de Sonogashira), pero los mayores esfuerzos se han concentrado en fijar la especie metálica sobre el soporte polimérico, con el fin de evitar contaminación de las mezclas de reacción y consecuentemente aparición de trazas de metal en los productos finales.

El desarrollo de sistemas catalíticos soportados sobre matrices poliméricas experimentó grandes avances en las últimas décadas, destacando los reactivos basados en matrices poliméricas orgánicas (particularmente poliestireno) que contienen grupos quelantes de metales. No obstante el desarrollo de matrices inorgánicas, particularmente soportes de sílice, ha ganado mucho terreno por las ventajas descritas en el apartado 1.4.4.

A continuación describiremos algunos ejemplos recientes de reactivos de cobre y paladio soportados sobre polímeros para estas tres reacciones:

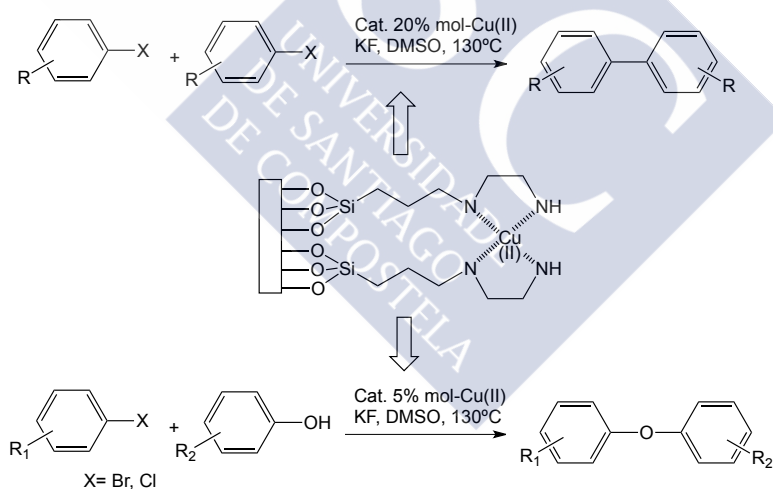
En el campo de los catalizadores de cobre soportados sobre matrices orgánicas, un buen ejemplo es el descrito por Suzuka, basado en complejos de cobre y 2,2'-bipiridinas soportadas sobre poliestireno, que se mostraron eficaces catalizadores de la reacción de cicloadición de Huisgen en agua (SEGURO QUE ES EN AGUA?)(Esquema 1.4.6.1).¹⁰⁴

¹⁰⁴ Suzuka, T., Kawahara, Y., Ooshiro, K., Nagamine, T., Ogihara, K., Higa, M. *Heterocycles*, **2012**, 85, 615–626.



Esquema 1.4.6.1

Por su parte, Wu y Wang desarrollaron un catalizador de cobre (II) soportado sobre una matriz híbrida (orgánica-inorgánica). Dicho catalizador consiste en un quelato de Cu(II) y el grupo 3-(2-aminoetil)propilo funcionalizado sobre sílica inmovilizando cobre (II) (esquema 1.4.6.2) que se utilizó para la reacción de Ullmann clásica con yoduros de arilo, bromuros y cloruros en presencia de fluoruro de potasio en DMSO.¹⁰⁵ Este catalizador también fue empleado para obtener éteres (Esquema 1.4.6.2).¹⁰⁶



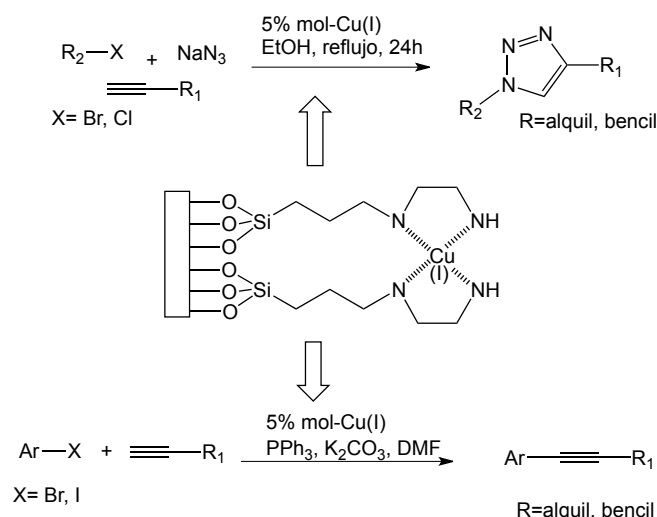
Esquema 1.4.6.2

Estos investigadores también describieron complejos de Cu(I) de esa matriz polimérica para la reacción Sonogashira¹⁰⁷ (Esquema 1.4.6.3) y la cicloadición 1,3-dipolar de alquinos terminales y haluros de alquilo con azida de sodio (Esquema 1.4.6.3).

¹⁰⁵ Q. Wu, L. Wang, *Synthesis*, **2008**, 2007–2012.

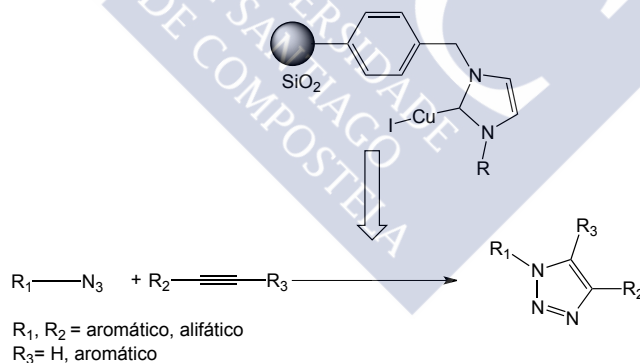
¹⁰⁶ Miao, T.; Wang, L. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 95–99.

¹⁰⁷ Zhang, L., Li, P., Wang, L. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 282–285.



Esquema 1.4.6.3

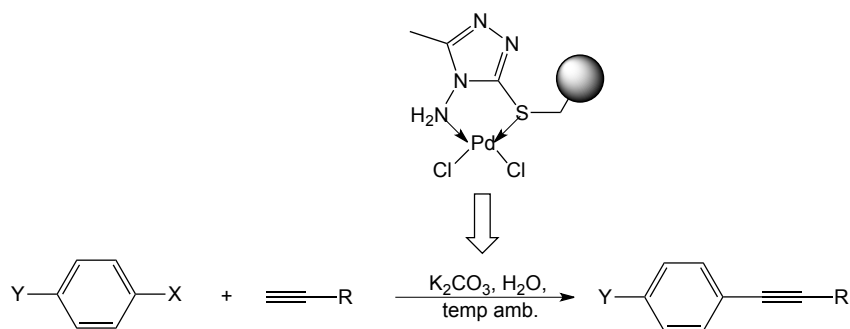
Otro ejemplo de inmovilización de especies de cobre (I) sobre soportes inorgánicos (sílice) fue descrito por Li y colaboradores, dichos autores han desarrollado con éxito un sistema catalítico versátil y altamente eficiente para la cicloadición de Huisgen de azidas orgánicas y alquinos orgánicos mediante el uso de un catalizador que contiene un anillo de imidazol como grupo quelante (Esquema 1.4.6.4). Las reacciones pueden llevarse a cabo a temperatura ambiente y sin disolvente.



Esquema 1.4.6.4

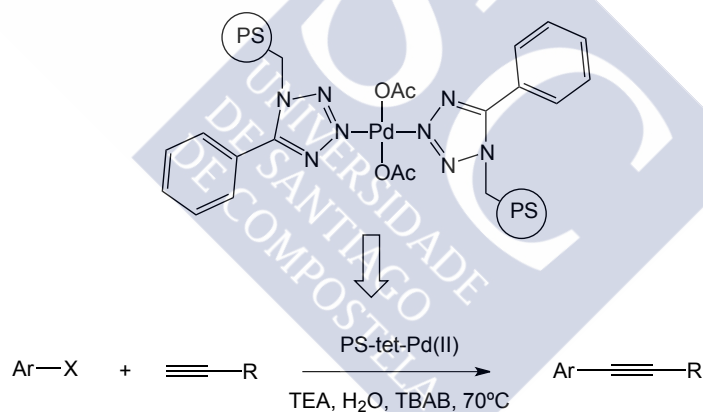
En cuanto a catalizadores de paladio soportados, Bakherad describió reacciones de Sonogashira empleando una resina que contiene 4-amino-5-metil-3-tio-1,2,4-triazol-paladio(II) soportado sobre poliestireno, bajo condiciones aeróbicas y en agua (Esquema 1.4.6.5).¹⁰⁸

¹⁰⁸ Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Jajarmi, S. *J. Organomet. Chem.* **2013**, 724, 206–212 .



Esquema 1.4.6.5

Otra alternativa para inmovilizar paladio (II) ha sido descrita muy recientemente por Nasrollahzadeha,¹⁰⁹ y consistente en la síntesis de un complejo de paladio (II) soportado sobre un nanopolímero, [PS-tet-Pd (II)] usando un protocolo simple (Esquema 1.4.6.6). PS-tet-Pd (II) demostró ser un catalizador heterogéneo útil en la reacción de Sonogashira sin fosfina ni cobre, en agua. El catalizador puede ser recuperado de la mezcla de reacción por filtración y reutilizado varias veces sin ninguna pérdida significativa de la actividad catalítica.

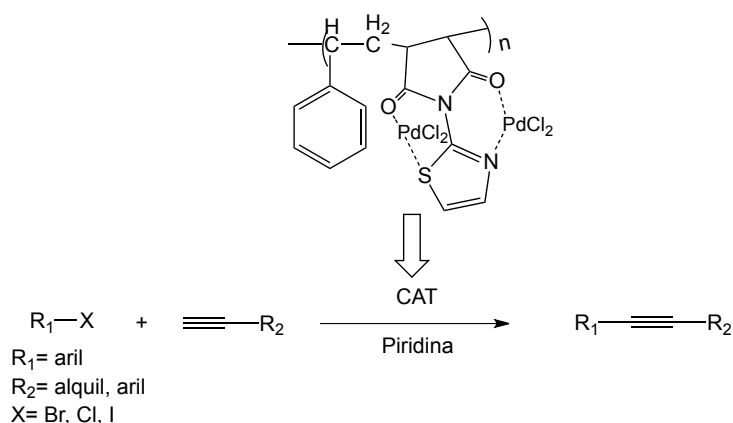


Esquema 1.4.6.6

Otro ejemplo de acoplamiento de Sonogashira con un catalizador de paladio soportado sobre un polímero es el poli (anhídrido estireno-co-maleico) modificado con 2-aminotiazol, que en presencia de piridina, permitió la síntesis de diversos alquinos de forma limpia y eficiente (Esquema 1.4.6.7).¹¹⁰

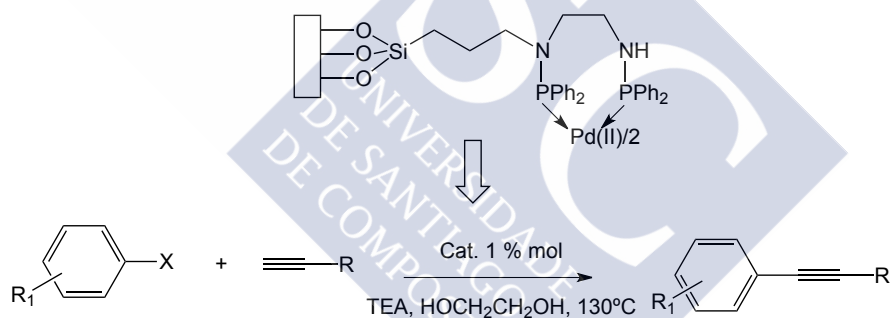
¹⁰⁹ Nasrollahzadeha, M., Khalajb, M., Ehsani, A. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 5298–5301.

¹¹⁰ Heravia, M. M., Hashemia, E., Beheshtihaa, Y. S. Ahmadib, S., Hosseinnejad, T., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2014**, *39*, 474–82.



Esquema 1.4.6.7

Sobre la base de la matriz descrita en el esquema 1.4.6.2, Zhang desarrolló un complejo de paladio (II) inmovilizado que cataliza la reacción de Sonogashira libre de cobre. Diversos alquinos terminales se hicieron reaccionar con yoduros y bromuros de arilo en presencia del gel de sílice del ácido 3-[*N,N*-bis(difenilfosfino)aminopropilo] funcionalizado con el catalizador de paladio (Esquema 1.4.6.8), con buenos rendimientos.¹¹¹



Esquema 1.4.6.8

Otro sistema heterogéneo muy prometedor basado en paladio lo constituye una familia llamada Pd-EnCat (Figura 1.4.6.1),¹¹² que consta de varios sistemas catalíticos encapsulados en matrices de poliureas (desarrollados por el Profesor Steve Ley de la Universidad de Cambridge), la cual mostró multitud de aplicaciones.

¹¹¹ Zhang, L. Y., Wang, L. *Chin. J. Chem.*, **2008**, *26*, 1601–1606.

¹¹² <http://www.leygroup.ch.cam.ac.uk/research/medicinal-chemistry-2/metal-catalysis-encats>

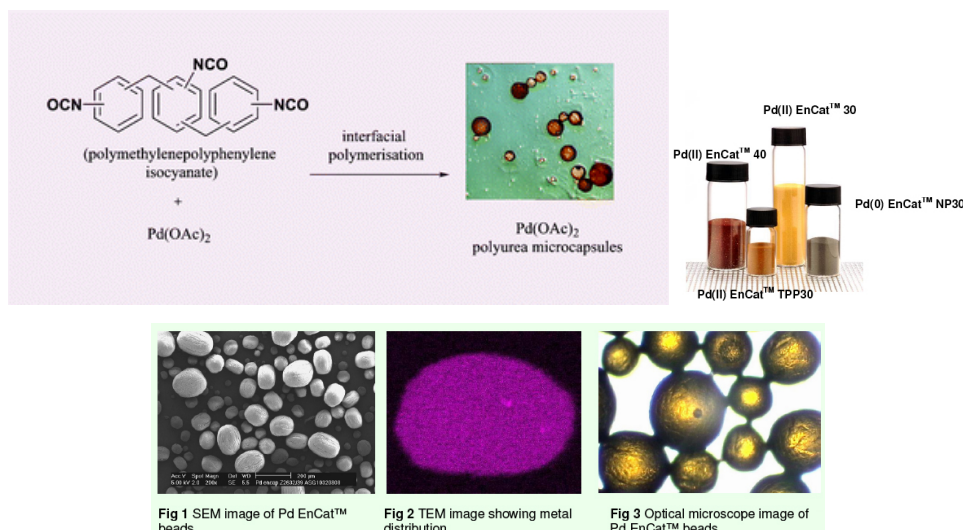


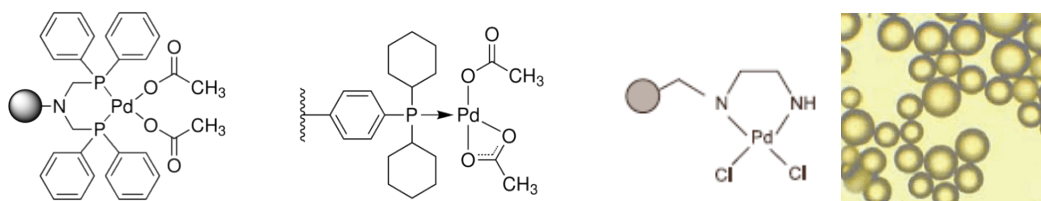
Figura 1.4.6.1: Pd-EnCat, polímeros basados en matrices de poliurea.

Alrededor de una docena de catalizadores de la familia Pd-EnCat se comercializan hoy en día. Sin embargo la principal limitación de este tipo de polímeros para su aplicación en la industria farmacéutica deriva de su comportamiento como catalizadores homogéneos, se ha demostrado que durante la reacción, especies catalíticamente activas de metal pasan a la disolución, con la consiguiente contaminación de los productos de reacción. Además de este problema, su síntesis es complicada y los reactivos de poliestireno tienen una cinética muy variable (como consecuencia de la variable difusión de los reactivos en el polímero), son mecánicamente inestables, tienen una baja carga (metal) y están limitados a determinados disolventes debido a su hinchado (*swelling*). Por estas razones, los soportes basados en matrices poliméricas inorgánicas han resurgido recientemente, especialmente los sistemas catalíticos basados en sílice. Como muestra del gran interés en este tipo de catalizadores, dos nuevas series de SiliaCat (Figura 1.4.6.2)¹¹³ están comercialmente disponibles para la reacción de Sonogashira y reacciones de acoplamiento de Suzuki. El sistema SiliaCat S-Pd¹¹⁴ proporciona altos rendimientos de productos de reacción.

¹¹³ <http://www.silicycle.com/products/siliacat-heterogeneous-catalysts>

¹¹⁴ <http://www.silicycle.com/products/siliacat-heterogeneous-catalysts/r510-100>

a)



b)

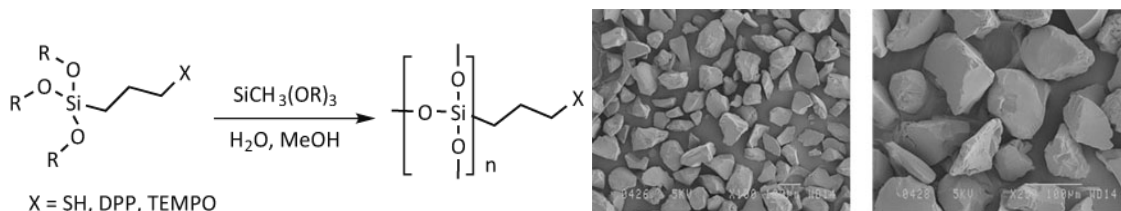


Figura 1.4.6.2: a) Ejemplos de reactivos soportados que contienen matrices orgánicas (PE, PEG, etc) y su apariencia en el microscopio. b) Reactivos compatibles basados en matrices de sílice. SiliaCat dopado con metales.

Estos dos ejemplos ponen en valor la importancia del soporte inorgánico (sílice) en comparación con las matrices orgánicas (poliestireno y poliurea). Sin embargo, tal y como hemos descrito en este apartado, la preparación de estos sistemas requieren el uso de procedimientos sintéticos relativamente complejos, derivados de la necesidad de incorporar enlazadores (*linkers*) y grupos funcionales. Además tienen una capacidad de carga limitada, limitaciones que conllevan que resulten considerablemente más caros, por lo que la investigación en la búsqueda de materiales más simples y más fáciles de preparar es muy intensa.

1.5 Catalizadores heterogéneos a escala nanométrica: nanopartículas.

Los términos nanotecnología, nanociencia, nanopartículas, nanomateriales o nanoestructuras han ganado gran relevancia durante las últimas dos décadas. Nanociencia y Nanotecnología, que significan ciencia básica y ciencia aplicada respectivamente, tienen su fundamento en el estudio de los fenómenos ocurridos a escala nanométrica y en los llamados nanomateriales, constituyendo un nuevo dominio científico que ha surgido para el diseño, fabricación y aplicación de nuevas estructuras o materiales. Mediante esta nueva ciencia se puede comprender desde un punto de vista fundamental la relación entre las propiedades físicas y/o químicas de los materiales y las dimensiones de los mismos.

El desarrollo de la nanotecnología se produce a partir de las propuestas de Richard Feynman (figura 1.5), quién es considerado el padre de la "nanociencia", premio Nóbel de Física, quién en 1959 propuso fabricar productos en base a un reordenamiento de átomos y moléculas. El gran físico escribió un artículo que analizaba cómo los ordenadores operando con átomos individuales podrían consumir muy poca energía y conseguir velocidades asombrosas.¹¹⁵



Figura 1.5. Richard Feynman, Premio Nobel de Física en 1959.

Estos conceptos se han trasladado al campo de la Química, donde los procesos catalíticos heterogéneos de reacciones orgánicas sobre sólidos inorgánicos a escala nanométrica minimizan el uso de materias primas y el consumo de energía, y nos permiten la obtención selectiva de productos minimizando el impacto ambiental generado. La catálisis heterogénea con nanopartículas puede considerarse, consecuentemente, una actividad clave y prioritaria para una Química Sostenible (*Green Chemistry*).

¹¹⁵ Feynman, R. P., *Int. J. Theor. Physics*, **1982**, *21*, 467–488.

1.5.1 Clasificación y caracterización de nanomateriales.

La Agencia Americana de Medioambiente clasifica los nanomateriales en 4 grandes grupos:

a) Nanomateriales basados en carbono

Estos nanomateriales están compuestos mayoritariamente por carbono y suelen adoptar formas como esferas huecas, elipsoides o tubos. Los nanomateriales de carbono con forma elipsoidal o esférica se conocen como fulerenos¹¹⁶, mientras que los cilíndricos reciben el nombre de nanotubos de carbono. Estos materiales tienen muchas aplicaciones, incluido el desarrollo de recubrimientos y películas mejoradas, materiales más ligeros y resistentes, así como diversas aplicaciones en el campo de la electrónica.

b) Nanomateriales Basados en metales

Estos nanomateriales incluyen los puntos cuánticos (*quantum dots*),¹¹⁷ nanopartículas de oro¹¹⁸ y plata¹¹⁹ y óxidos metálicos como el dióxido de titanio.¹²⁰

c) Nanomateriales basados dendrímeros¹²¹

Se trata de polímeros de tamaño nanométrico contruidos a partir de unidades ramificadas. La superficie de un dendrímero tiene numerosos extremos de cadena, que se pueden adaptar para desempeñar funciones químicas específicas. Esta propiedad se puede utilizar también para la catálisis. Además, debido a que los dendrímeros tridimensionales contienen cavidades interiores en las que se pueden introducir otras moléculas, pueden ser útiles para la administración de fármacos.

d) Nanomateriales basados Compuestos o *Composites*

Los materiales compuestos combinan las nanopartículas con otras nanopartículas o con materiales de mayor tamaño. Sistemas, como la arcilla a nanoescala, sirven de aditivos a numerosos productos, desde piezas de automóviles a materiales de empaquetado, para mejorar sus propiedades mecánicas, térmicas, protectoras, etc. Los nanomateriales compuestos incluyen pues, entre otros, a los materiales porosos con tamaños de poros del orden de los nanómetros. *Un* material poroso es aquel que posee una red de poros conectados. Materiales naturales como las arcillas, tejidos biológicos

¹¹⁶ Filipone, S., Margto, E. E., Martin-Domenech, A., Martin, N. *Adv Organomet. Chem and Cat.*, **2014**, 459–472.

¹¹⁷ http://www.sciencedaily.com/terms/quantum_dot.htm

¹¹⁸ Manolis Stratakis, Hermenegildo Garcia, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 4469–4506.

¹¹⁹ Tran, Q. H., Nguyen, V. Q., A.-T., Le, *Adv. Nat. Sci.: Nanosci. Nanotechnol.* **2013**, *4*, 033001–033021.

¹²⁰ Chen, X., Mao, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2891–2959.

¹²¹ <http://www.dendrimerweb.com>

(huesos), rocas y otros materiales sintéticos, entre los que se incluyen óxidos metálicos, membranas y carbones, pueden considerarse materiales porosos. Dichos materiales se caracterizan atendiendo a su porosidad (macro-, meso- y/o microporosidad o combinaciones entre ellas) así como por sus propiedades físico-químicas, que dependen principalmente de sus constituyentes. Los materiales porosos se clasifican según la IUPAC,¹²² de la siguiente manera:

- Materiales microporosos: Aquellos que presentan un diámetro de poro inferior a 20 Å.
- Materiales mesoporosos: Aquellos que presentan un diámetro de poro comprendido entre 20 y 500 Å.
- Materiales macroporosos: Aquellos que presentan un diámetro de poro superior a 500 Å.

1.5.2 Evolución del interés de los nanomateriales.

Las zeolitas¹²³ (sólidos cristalinos microporosos) han sido durante muchas décadas uno de los materiales porosos más importantes, tanto a nivel científico como industrial. Destacan sus aplicaciones como catalizadores, en la industria petroquímica, como intercambiadores de iones en detergentes o como tamices moleculares en separaciones. Por este motivo, las zeolitas han tenido un gran impacto en ciencia de materiales, siendo el eje central de numerosas investigaciones y patentes. En su momento de mayor auge, la ciencia de las zeolitas fue responsable de 3-4% de todas las nuevas publicaciones en ciencias de materiales durante más de dos décadas, siendo uno de los temas más importantes en este campo durante los años 80 y 90 (Figura 1.5.2 – datos obtenidos de la base de datos SciFinder). A partir de los años 90, el número de nuevas publicaciones en el campo de los materiales zeolíticos comenzó a descender. El descubrimiento de nuevas clases de materiales porosos, como los materiales silíceos mesoporosos o las redes metal-orgánicas (MOF)¹²⁴, aumentó la diversificación dentro del campo de los materiales porosos, ofreciendo nuevas perspectivas y estimulando el interés científico y el número de publicaciones centradas, mayoritariamente, en

¹²² Sing, K. S. W., Everett, D. H., Haul, R. A. W., Moscou, L., Pierotti, R. A., Rouquerol J., Siemieniewska, T. *Pure Appl. Chem.*, **1985**, 57, 603–619.

¹²³ Yilmaz, B., Müller, U. *Topics in Catal.*, **2009**, 52, 888–895.

¹²⁴ a) James, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 276–288. b) Kitagawa, S., Kitaura, R., Noro, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2334–2375.

materiales con tamaños de poro en el orden de la nanoescala destinados a superar las limitaciones impuestas por los pequeños poros de las zeolitas. No obstante, las paredes silíceas de estos materiales no presentan ninguna ordenación y se encuentran repletas de defectos estructurales procedentes de la hidrólisis de la fuente de sílice y su posterior condensación. Esta condensación no es completa por lo que quedan átomos de silicio unidos a grupos OH, denominados grupos silanol, en las paredes. Por tanto, los materiales mesoestructurados se diferencian de las zeolitas fundamentalmente en el hecho de que las paredes de sus poros no son cristalinas, sino que están constituidas por sílices que no tiene orden a nivel atómico, de modo que el orden en estos materiales se encuentra relacionado con la disposición de los poros (ordenamiento mesoscópico).

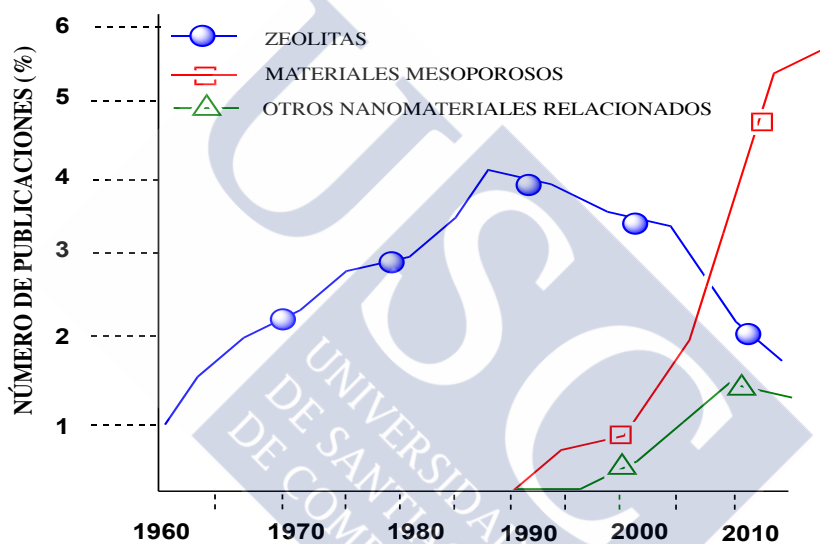


Figura 1.5.2: Evolución del interés histórico de diferentes nanomateriales.

Los nanomateriales son pues una nueva clase de materiales (ya sean cerámicos, metales, semiconductores, polímeros, o bien, una combinación de estos), en donde, al menos, una de sus dimensiones es inferior a 100 nm.

Mientras que un material en el orden micrométrico aún presenta propiedades similares a las de un sólido másico (“*bulk*”), en las nanopartículas, debido a su tamaño reducido de unos cuantos nanómetros, sus propiedades pueden cambiar de forma notable. Dichas propiedades, a su vez, pueden diferir con respecto al mismo material con dimensiones de sólido másico, de las moléculas y de los átomos. Hay que tener en cuenta que en el presente ámbito, algunas características pueden variar en función del tamaño de los materiales.

Así, según sus tamaños, las partículas se dividen en:

- Partículas gruesas: $> 10 \mu\text{m}$.
- Partículas finas: $\sim 1 \mu\text{m}$.
- Nanopartículas: $< 0.1 \mu\text{m}$.

1.5.3 Caracterización de las nanopartículas

Según la propiedad a analizar, se utilizan diferentes técnicas de caracterización:

-Tamaño y morfología: Los métodos de preparación de nanopartículas ofrecen la posibilidad de preparar partículas con un tamaño perfectamente definido. Dentro del campo de la catálisis está plenamente demostrado que la actividad de las partículas de un catalizador metálico soportado depende muchísimo del tamaño y de la forma de dichas partículas, ya que, a mayor superficie expuesta de la especie catalíticamente activa, la actividad del catalizador será claramente superior. Así pues, en términos prácticos resulta muy interesante tener las partículas del catalizador con el menor tamaño posible a lo que, en la preparación de catalizadores heterogéneos, se ha dedicado históricamente una gran cantidad de esfuerzos. Es muy frecuente por lo tanto el empleo de técnicas como la Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM), la Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) o la Microscopía de Efecto Túnel (STM).

-Propiedades químicas/cristalinas: Se emplean técnicas como la Espectrofotometría Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR), Resonancia Magnética Nuclear (NMR), Difracción de Rayos X (XRD) y Espectroscopía de Plasma de Acoplamiento Inductivo (ICP).

-Propiedades superficiales: Se utiliza la determinación del área BET, Espectroscopía Fotoelectrónica de Rayos X (XPS), Espectroscopía de Electrones Auger o Microscopía de Fuerza Atómica (AFM).

-Estructuras en compuestos: Se recurre al TEM y mapeado de los diferentes elementos del compuesto.

1.5.4 Importancia de las nanopartículas en catálisis.¹²⁵

Durante los siglos pasados, los factores que determinaban el desarrollo de procesos industriales se caracterizaban por una alta eficiencia, unida a unos bajos costes, sin ningún tipo de consideración para con el medio ambiente. Sin embargo, en el siglo actual, la preocupación acerca de los efectos nocivos que estas prácticas están causando en la naturaleza ha ido en aumento y se han establecido leyes para regular y controlar estos efectos adversos. Además, nos encontramos ante un escenario de hipercompetición económica con unas normativas de seguridad cada vez más estrictas, que están causando un cambio radical en la industria química y sus principales clientes, empresas tales como la farmacéutica y la cosmética. Por ejemplo, en la industria farmacéutica, la aparición de medicamentos genéricos (con la consiguiente necesidad de las compañías farmacéuticas de desarrollar métodos de síntesis más eficientes y económicos) aumenta la presión para desarrollar una química más sostenible.

Los catalizadores sólidos capaces de llevar a cabo procesos sintéticos de alto rendimiento y bajo impacto son muy demandados. Esto, en la práctica, excluye a los catalizadores heterogéneos tradicionales que durante décadas han sido preparados por heterogeneización de superficie. Es deseable por lo tanto, procesar un material catalítico que sea físicamente uniforme con respecto a la distribución de los componentes y su porosidad, y con una distribución de tamaño de partículas que maximicen la densidad. El ensamble de partículas fuertemente dispersadas interactuando y en suspensión requiere un control total sobre fuerzas existentes entre partículas. Las nanopartículas monodispersas y coloides proveen este potencial.¹²⁶

Un campo con cada vez mayores aplicaciones en las metodologías de Química Combinatoria es la ciencia de los materiales (en particular en el campo de los materiales catalíticos). Este tipo de metodologías permiten la miniaturización y la paralelización de experimentos, simplificando así las tareas laboriosas de síntesis, y especialmente el estudio y la identificación de condiciones óptimas para llevar a cabo reacciones. Es importante tener en cuenta la complejidad de los mecanismos de las reacciones catalizadas por metales de transición, que usualmente requieren la optimización de

¹²⁵ Zhou, B., Hermans, S., Somorjai, G. A. *Nanotechnology in Catalysis*. 2004. Ottawa, Springer Science.

¹²⁶ Evans, A. G. *J. Am. Ceram. Soc.* **1982**, 65, 497–501.

varios parámetros experimentales: disolvente, temperatura, cantidad de catalizador, presencia de aditivos, etc. Además, los catalizadores se pueden utilizar para el desarrollo de reactores miniaturizados. La miniaturización facilita la optimización y el ensayo de reacciones "en paralelo", lo que permite un mejor control de las reacciones y sus rendimientos. Por lo tanto, las tecnologías que permiten la miniaturización y automatización se encuentran entre los más populares en el sector industrial. En este entorno, la capacidad de estructurar los materiales en tres dimensiones está jugando un papel trascendental en el desarrollo de nuevos materiales micro y nanoestructurados en diversos campos tecnológicos como la fotónica, los biomateriales, ingeniería de tejidos, sistemas microelectromecánicos, etc. Del mismo modo, el desarrollo de estructuras y dispositivos estructurados tales como nanopartículas con una alta área superficial, porosidad, tamaño específico y forma controlada, estabilidad mecánica y una consistencia adecuada para su reutilización es de gran interés en la catálisis química.

1.5.4.1 Nanopartículas basadas en cobre y aplicaciones en catálisis.

Existen numerosas revisiones que abordan la síntesis y preparación de nanopartículas para diferentes usos dentro del ámbito de la catálisis. En esta memoria no detallaremos estos aspectos como tal, sino que nos centraremos en el análisis de aquellas nanopartículas de diferente naturaleza que contienen cobre y que han sido aplicadas a las síntesis de Ullmann o Huisgen como catalizadores.

1.5.4.1.1 Catalizadores heterogéneos a escala nanométrica para la reacción de Huisgen.

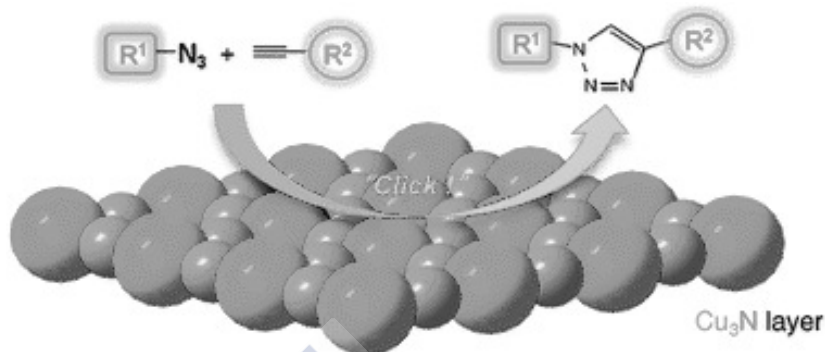
Existen numerosos ejemplos que describen la síntesis de nanopartículas basadas en cobre para esta transformación, en muchos casos consistentes en materiales metálicos sobre un soporte inorgánico que las retiene y/o las recubre. Menos frecuentes son los ejemplos en los que las partículas de cobre están insertadas dentro del soporte. A continuación describiremos algunas de las más ingeniosas y estrategias prácticas de preparación de nanopartículas de cobre para llevar a cabo la reacción de Huisgen.

a) Soporte de SiO_2 con partículas de Cu incrustadas en la superficie.

El material descrito por Byoung Se Lee y colaboradores consiste en nanopartículas de nitrato de cobre empleadas en la reacción de Huisgen. Esta reacción

heterogénea catalizada por Cu_3N posee una cinética de reacción comparable a la homogénea catalizada por complejos CuI solubles. Dado que el Cu_3N no es citotóxico, el catalizador ofrece ventajas significativas sobre los complejos de CuI solubles.

a)



b)

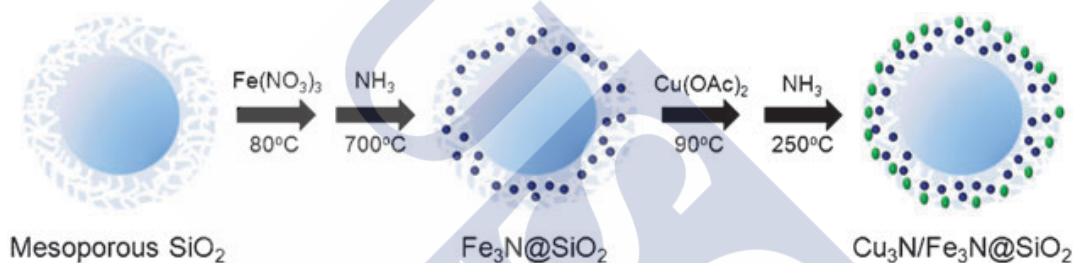
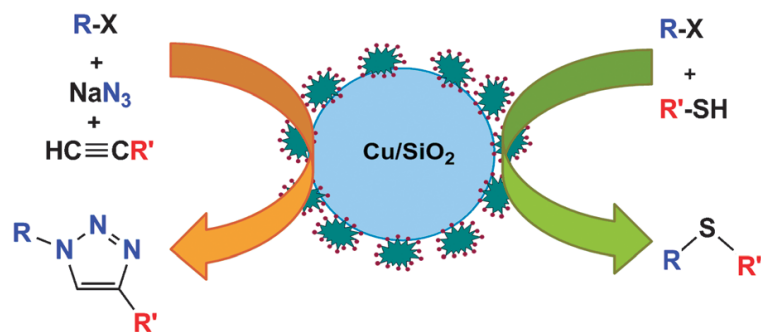


Figura 1.5.4.1.1.1: a) CuAAC catalizada por nanopartículas de Cu_3N . b) Esquema de reacción para la síntesis de un microesferas de sílice $\text{SiO}_2 @$ de $\text{Cu}_3\text{N} / \text{Fe}_3\text{N}$. Esferas de color azul oscuro y óvalos verdes representan nanopartículas de Fe_3N y Cu_3N incrustadas en cavidades mesoporosas de una esfera de sílice.

Otro ejemplo ha sido descrito por Veerakumar y colaboradores, que han descrito la síntesis de nanopartículas de sílice modificadas por una poliamina [polietilenimina (PEI)] mediante el método sol-gel utilizando como soporte SiO_2 para las nanopartículas de cobre. Este nanocatalizador heterogéneo posee alta actividad catalítica para la síntesis de series de 1,2,3-triazoles-1,4-disustituidos y tioéteres.

a)



b)

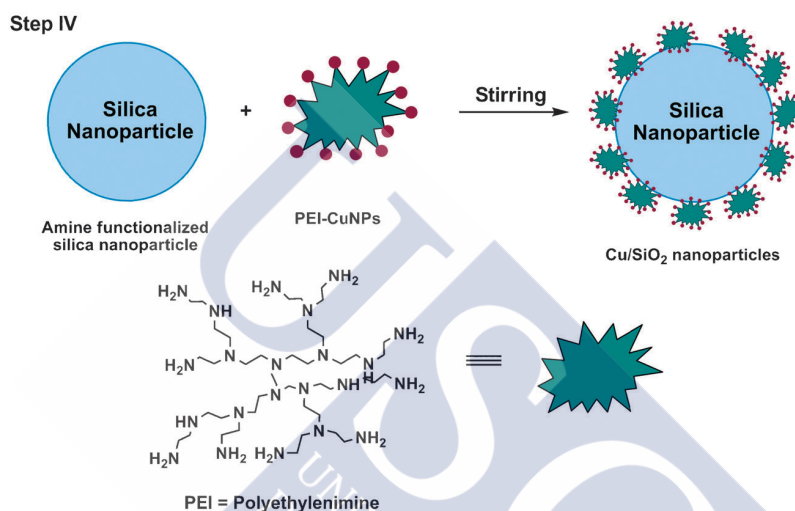


Figura 1.5.4.1.1.2: a) Aplicaciones de las nanopartículas de cobre sobre sílica en las reacciones de Huisgen y Ullmann. b) Preparación de las nanopartículas de cobre en cuatro pasos de síntesis. La poliamina utilizada fue la polietilenimina (PEI).

b) Utilización de un polímero como soporte

Kumar y colaboradores describieron las ventajas de nanopartículas de cobre soportadas sobre un polímero guar-gum (Cu / GG), un catalizador heterogéneo simple, de bajo coste, y especialmente eficiente en distintas transformaciones.¹²⁷ Actualmente está bien establecido que los polímeros son excelentes materiales huésped para la preparación de nanopartículas metálicas. Los polímeros actúan como un agente de recubrimiento de superficie cuando las nanopartículas están incrustadas o encapsuladas en un polímero. La estructura de Guar-gum es muy compleja y tiene varios grupos hidroxilo que pueden unirse eficazmente a clústeres metálicos. Así que esta propiedad

¹²⁷ Kumar, A., Aerry, S., Saxena, A., Mozumdar S. *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1298–1301.

del Guar-gum puede ser explotada para la estabilización de nanopartículas de cobre generadas *in situ*.

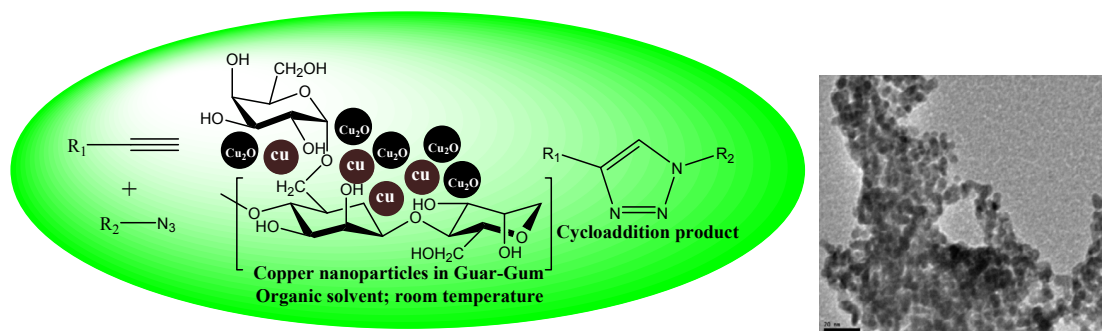


Figura 1.5.4.1.1.3: Estructura e imagen TEM de nanopartículas de cobre sobre polímero guar-gum (Cu / GG).

c) Nanopartículas basadas en óxidos de cobre.

Otro tipo de nanopartículas muy estudiadas son las basadas en óxidos de cobre. Los avances recientes en la síntesis de nanopartículas de CuO (NPS) y su aplicación a la cicloadición [3+2] de azidas con alquinos terminales se recogen en una revisión reciente de Woo y colaboradores.¹²⁸ Las NPs porosas de CuO, Cu₂O, y NPs porosas de CuO sobre acetileno negro, así como los nanoreactores basados en un copolímero hidrofílico de bloque soluble en agua han demostrado excelente eficacia en la reacción de Huisgen (Figura 1.5.4.1.1.4).

¹²⁸ Woo, H., Kang, H., Kim, A., Jang, S., Park, J. C., Park, S., Kim, B.-S., Song, H., Park, K. H. *Molecules* **2012**, *17*, 13235–13252.

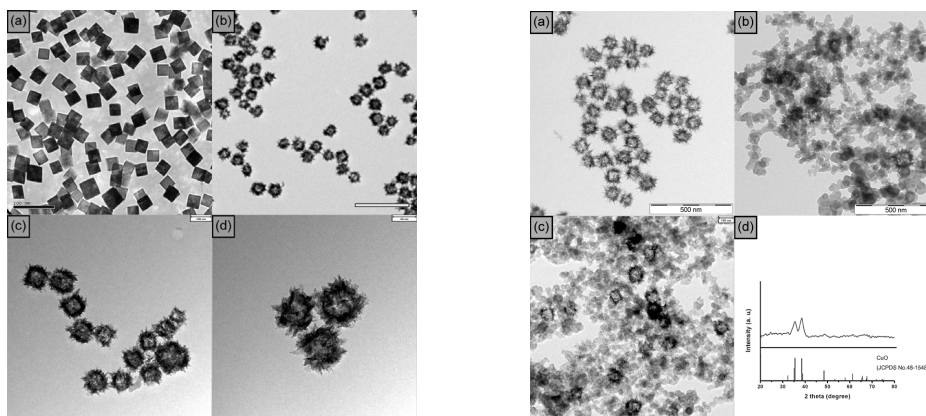


Figura 1.5.4.1.1.4 Izquierda: Imágenes de TEM (a) nanocubos de Cu_2O ; (b) nanopartículas porosas de CuO ; (c) nanopartículas porosas de CuO después de la reacción clic. (d) Ampliación de las nanopartículas porosas de CuO . La escala representa 200 nm, 200 nm, 100 nm, 50 nm, respectivamente (a–d). **Derecha:** Imágenes TEM de (a) nanopartículas porosas de CuO ; (b) nanopartículas porosas de CuO sobre acetileno negro; (c); y tras 5 ciclos de reacción. (d) espectro XRD de nanopartículas porosas de CuO sobre acetileno negro. La escala representa 500 nm, 500 nm, 100 nm, respectivamente (a–c).



1.5.5 Síntesis de nanopartículas. Encapsulamiento de catalizadores a escala nanométrica.

Entre las aplicaciones más prometedoras (poco exploradas) de las nanopartículas inorgánicas coloidales destaca la posibilidad de utilizarlos como catalizadores y / o aditivos en la industria química. El uso de nanopartículas funcionalizadas como catalizadores y / o aditivos en procesos químicos ofrece ventajas significativas en comparación con los catalizadores disponibles en la actualidad y contribuye a la promoción de un área de gran interés en la industria química: el desarrollo de procesos de síntesis más limpios.

1.5.5.1 Química sol-gel para la obtención de sílices mesoporosas.

Los primeros catalizadores organometálicos atrapados físicamente en una matriz de sílice sol-gel (que contiene Rh, Pt y Co para catálisis de transferencia de hidrógeno) fueron descritos por Avnir y colaboradores en 1993.¹²⁹ Más tarde otros sistemas catalíticos requirieron atención como las lipasas atrapadas en silicato modificado orgánicamente (ormosil) descubierto por Reetz¹³⁰ en 1995 y que eran los únicos silicatos sol-gel disponibles entonces, gracias un salto en la eficiencia de encapsulación y comercializados por Fluka®. Los catalizadores organometálicos atrapados físicamente en una matriz de sílice sol-gel se obtienen generalmente mediante el proceso sol-gel, o la encapsulación física de especies activas dentro de una matriz de organosilice poroso.

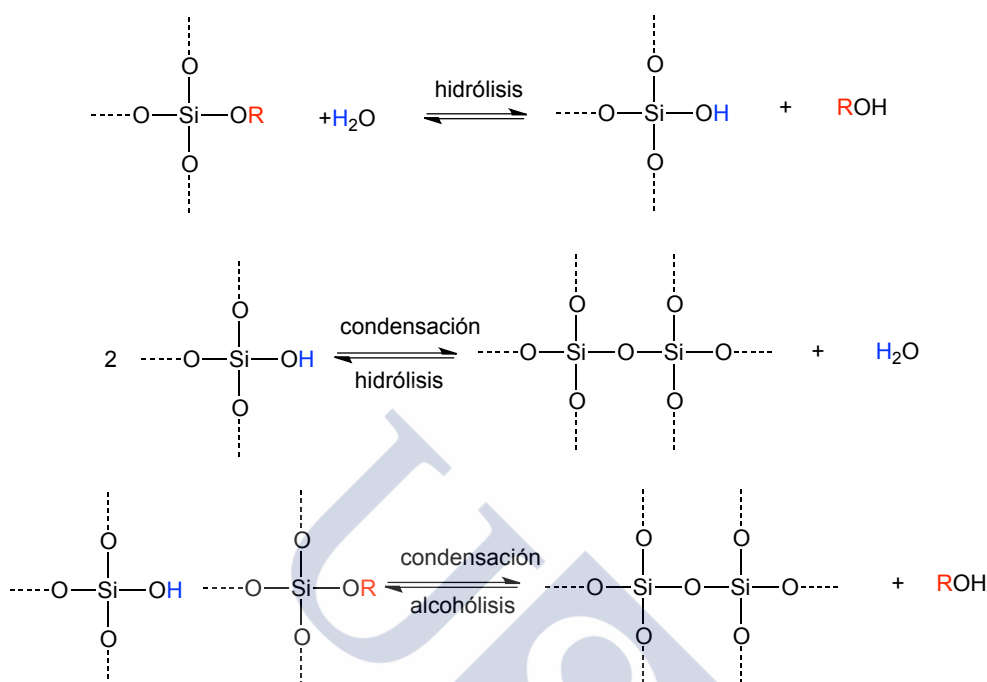
Un proceso sol-gel implica la creación de una red sólida a través de sucesivas reacciones de policondensación en un medio líquido. Generalmente, los precursores de la red sólida suelen ser alcóxidos del tipo $M(OR)_n$ donde M puede ser Si, Ti, Zr, Al, etc. y R un grupo alquilo. Una vez iniciada la reacción de hidrólisis del alcóxido, las sucesivas etapas de hidrólisis y condensación ocurren simultáneamente. De esta forma, la viscosidad de la disolución se va incrementando gradualmente, desde una suspensión coloidal de partículas muy pequeñas (1-100 nm) hasta formar una red rígida de gel.¹³¹

¹²⁹ Rosenfeld, A., Avnir D., Blum, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 583–584.

¹³⁰ Reetz, M. T., Zonta, A., Simpelkamp J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 301–303.

¹³¹ Fernández-González, A. Guardia, L. *Anal. Quim.*, **2007**, *103*, 14–22.

En el caso de la sílice, la química sol-gel supone en general la hidrólisis y posterior condensación de alcoxisilanos mediante los tres pasos de reacción básicos que se indican a continuación (Esquema 1.5.5.1):



Esquema 1.5.5.1: Procesos químicos operantes en la síntesis sol-gel.

Las reacciones de hidrólisis y poli-condensación se inician en numerosos sitios dentro de la suspensión de $\text{Si}(\text{OR})_4$ en H_2O conforme tiene lugar la mezcla. Cuando un número suficiente de enlaces Si-O-Si interconectados se forman en una región, éstos interaccionan cooperativamente para formar partículas coloidales. Con el tiempo, las partículas coloidales y las especies de sílice condensada se enlazan entre sí para formar una red tridimensional. Condiciones de reacción tales como la temperatura, el tiempo de reacción, el pH, la proporción y concentración de los reactivos así como la presencia de los catalizadores, determinan el desarrollo del proceso sol-gel.

Estos materiales se mantuvieron como una curiosidad química durante la década 1995-2005, a pesar de su impresionante nivel de rendimiento. Esto puede ser explicado por un déficit en los métodos de caracterización de nanopartículas y por la limitada capacidad para hacer más pruebas para encontrar nuevas aplicaciones. Los catalizadores obtenidos por el método sol-gel se componen de silicatos dopados con materiales heterogéneos que ofrecen una serie de ventajas sobre los catalizadores homogéneos, incluyendo una mayor facilidad de síntesis y producción simple, así como una mayor

capacidad de escalado. Los catalizadores (atrapados o inmovilizados) obtenidos por el método sol-gel (Figura 1.5.5.1) reducen los contaminantes residuales y permiten la recuperación completa y el reciclaje del catalizador.

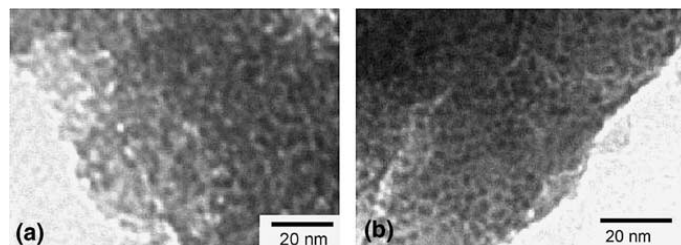


Figura 1.5.5.1: Nanopartículas funcionalizadas con complejos organometálicos. Imágenes TEM de nanopartículas de SiO₂/TEG/Pd obtenidos por el método sol-gel.¹³²



¹³² N. Kim, M. S., Kwon, C. M., Park, J., *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 7057–7059.



2. Objetivos del trabajo

2.1 OBJETIVOS

El objetivo general de esta Tesis Doctoral ha sido el diseño y síntesis de nuevos sistemas catalíticos heterogéneos eficaces, polivalentes, resistentes y reutilizables que contienen cobre para ser empleados en diferentes transformaciones de la Química Orgánica [reacciones de Cicloadición 1,3-Dipolar-Alquino-Azida catalizadas por Cu (CuAAC), reacciones de Sonogashira o reacciones de Ullmann].

Un objetivo clave en esta memoria ha sido la determinación de las propiedades físicas (forma y tamaño), químicas (composición química y niveles de carga de metal) y catalíticas de los catalizadores sintetizados. Como parte del estudio de la actividad catalítica, nos hemos propuesto conocer aspectos importantes como el tipo de catálisis (homogénea o heterogénea) que tiene lugar con cada material.

El estudio se ha estructurado en tres etapas, con cuyo desarrollo se han querido lograr los siguientes objetivos específicos:

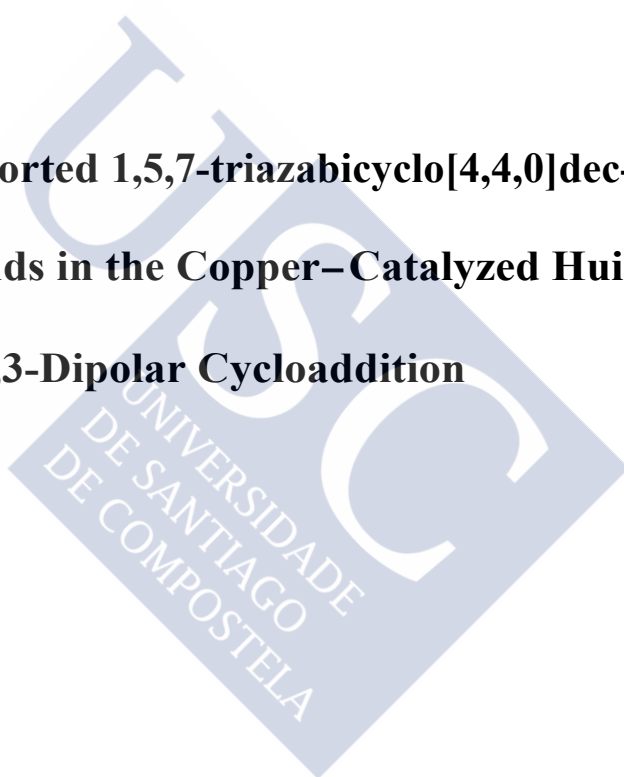
- Diseño y síntesis de un reactivo soportado constituido por una base (TBD, 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno) anclada sobre diferentes soportes poliméricos (poliestireno o sílice) y que quelata especies de cobre. Concretamente se pretendió el estudio de la actividad catalítica y su polivalencia en reacciones de Huisgen y Sonogashira, así como en reacciones Huisgen+Sonogashira, en procesos multicomponente en one-pot.
- Estudio de la actividad catalítica de PS-TBD-Cu en reacciones de Huisgen en condiciones oxidantes.
- Diseño y síntesis de nanopartículas que encapsulan especies de cobre mediante el método Sol-Gel. Estudio de su actividad catalítica en reacciones de Huisgen (CuAAC), Sonogashira y Ullmann.



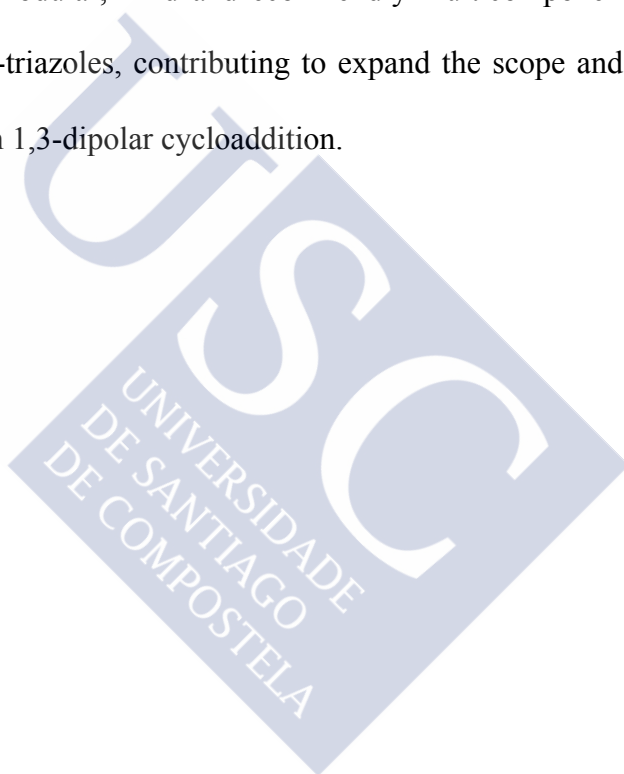
3. Parte Experimental

**3.1. Polymer Supported 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene as
Polyvalent Ligands in the Copper–Catalyzed Huisgen**

1,3-Dipolar Cycloaddition



Abstract: New supported catalysts for the Huisgen's [3+2] azide-alkyne cycloaddition have been prepared by immobilization of copper species on commercially available polymeric matrixes incorporating the 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) template. The synergic exploitation of the exceptional copper chelating ability and basicity profile of the TBD framework, in addition to ensure effective immobilization and stabilization of copper species allows the implementation of three-component strategies. The new catalytic systems enabled the development of regioselective, efficient, modular, mild and eco-friendly multicomponent synthesis of diversely decorated 1,2,3-triazoles, contributing to expand the scope and versatility of the Cu-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition.



Introduction

The recent advances in metal-catalyzed [Cu(I)^[1,2] or Ru(II)^[3]] alkyne-azide cycloadditions have led to the evolution of the classical Huisgen reaction^[4] into a highly efficient transformation that is able to deliver libraries of either 1,4- or 1,5-disubstituted 1,2,3-triazoles under mild conditions. In particular, the Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC)^[5] (Figure 1) – by virtue of its regioselectivity, experimental simplicity, reliability and excellent functional selectivity – has emerged as the flagship of click chemistry,^[6] a new synthetic paradigm of remarkable practical and ecological significance that has found extensive applications in diverse research areas.^[7] Whereas Cu(I) catalysis guarantees regioselectivity, wide substrate scope and tremendous acceleration of the reaction, the inherent thermodynamic instability of Cu(I) species generally imposes strict experimental conditions, which usually require the use of ligands that accelerate the reaction,^[5] thus minimizing the formation of undesired byproducts [probably due to shielding of the Cu(I) species from interactions that lead to degradation]. Most of these shortcomings have been elegantly surmounted by the *in situ* generation of the Cu(I) species,^[5] either by comproportionation of Cu⁰ and Cu^{II} or reduction of copper(II) salts [e.g. copper(II) sulfate pentahydrate] by using a sacrificial reducing agent, typically sodium ascorbate. Although alkyne-azide cycloaddition is effectively catalyzed under “ligand-free” conditions,^[5] in which solvent molecules or bases serve as ligands to the metal, the wide-ranging applications of CuAAC have stimulated the development of a plethora of new Cu(I)-stabilizing ligands^[5,8] as well as catalytic systems^[5,9] that can preserve the reliability of the transformation during the assembly of diverse molecules.

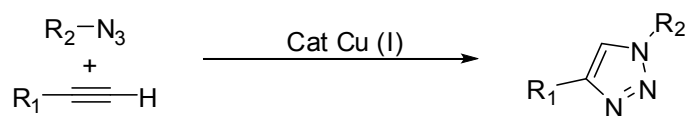


Figure 1. Cu^I-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition

The synthetic and environmental connotations make the development of new heterogeneous catalytic systems for CuAAC constitute a topic of great conceptual and practical interest.^[10] In particular, the use of new catalysts that consist of a copper salt bound to a functionalized polymeric matrix through chelation has recently been described.^[11-14] The pioneering reports described the use of an Amberlist resin (**I**, Figure 2) and these provided proof of concept.^[11] However, the relatively weak coordination of copper to the support resulted in facile leaching of the metal and its oxidation. This problem required a subsequent copper-scavenging step^[12] and reduced the overall activity and selectivity of the catalyst. In an effort to overcome these drawbacks, Fokin^[14] recently described the four-step immobilization of tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazil-4-yl)methyl]amine (TBTA), a highly effective ligand for CuAAC,^[15] onto a TentaGel resin (**II**, Figure 2) and its successful application to the synthesis of 1,2,3-triazoles.

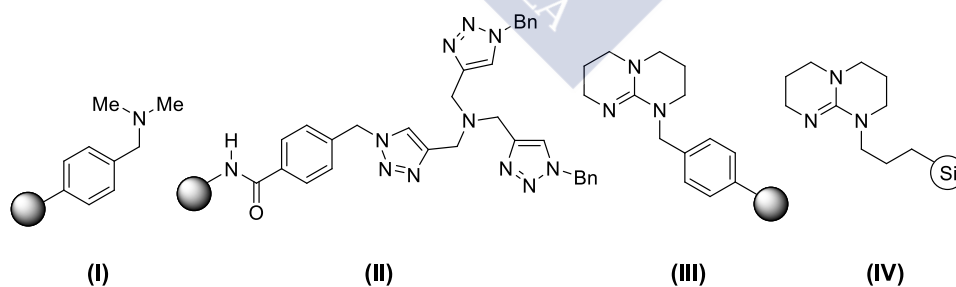


Figure 2. Representative polymeric matrix employed in CuAAC

The unique profile exhibited by CuAAC led us to exploit this reliable transformation in several library generation programs. In the course of these studies it

was envisioned that the use of a commercially available polymer-supported guanidine superbase [e.g. PS-TBD (**III**) or Si-TBD (**IV**), Figure 2] for this transformation could, in addition to offering the excellent chelating profile required to immobilize and stabilize catalytically active copper species, also facilitate the implementation of three-component strategies.

We describe here the development of efficient and operationally simple transformations that allow the rapid assembly of diverse libraries of 1,2,3-triazoles from simple and readily available starting materials. The processes, which exemplify the synergic exploitation of successful concepts of modern organic synthesis (e.g. click chemistry, supported reagents and multicomponent reactions), are noteworthy for a number of reasons: they are regioselective, efficient, mild, eco-friendly and, at the same time, address the availability of structurally diverse azides while avoiding their manipulation. As a result, this approach contributes to expanding the scope and versatility of the Cu(I)-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition.

Results and discussion

A preliminary analysis of a range of commercially available polymer-supported bases showed the potential advantages of the use of those incorporating the 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene (TBD) scaffold (Figure 2). This choice relied on the well-documented availability of TBD to act as an effective ligand for copper species by chelation.^[16] This template, in addition to stabilizing catalytically active copper species by shielding them from interactions that lead to degradation (and so minimizing the formation of side-products), would guarantee exceptional efficacy as copper scavengers.

This would in turn prevent significant leaching of the metal from the polymeric matrix to the reaction media. Another two issues were considered when making this choice: (1) the basic profile ($\text{Pka} \approx 24$)^[17] exhibited by these reagents could be exploited in the implementation of three-component reactions and (2) the commercial availability of TBD-supported reagents from different suppliers^[18] and their availability on two different polymeric matrixes (polystyrene and silica) would facilitate the optimization of experimental protocols under diverse conditions (i.e. in organic or aqueous media). At the outset of the project the new catalytic systems (Figure 3) were obtained by fixation of the metal on the selected supported bases. The immobilization experiments were carried out at room temperature using 1.0 g of the corresponding resin (**III** or **IV** Figure 2) and variable amounts of copper(I) iodide as the metal source in 30 mL of either DMF or CH_3CN (see experimental part). After 24 h of orbital stirring the green resin was filtered off, washed and dried in vacuum.^[19] These experiments afforded heterogeneous catalytic systems (Figure 3) that incorporated variable copper loadings (0.12%, 0.21% and 0.28% for PS-TBD and 0.17 % and 0.30 % for Si-TBD) as quantified by wavelength dispersive X-ray fluorescence spectrometry (WD-XRF).^[20] It is noteworthy that similar immobilization experiments with either DMF or acetonitrile did not reveal significant differences (X-ray fluorescence) in the copper loadings of the heterogeneous catalytic systems obtained, despite the different coordination abilities of the solvents employed.

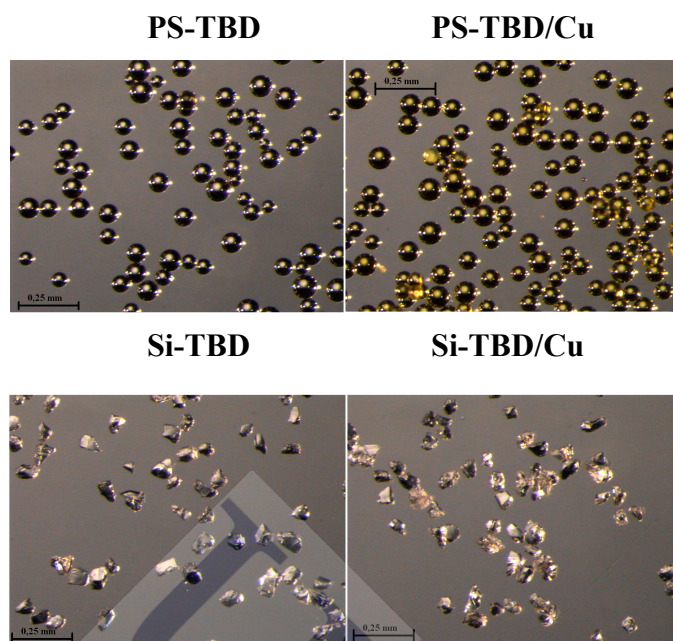


Figure 3. Photomicrographs of the starting polymer-supported bases and the new copper heterogeneous catalyst systems.

Once the polymer-supported copper reagents were available, their effectiveness as catalysts in Huisgen's 1,3-dipolar cycloaddition was evaluated with two model substrates (Scheme 1) utilizing the organic azides **1a–b** and terminal acetylenes **2a–b** (Table 1). In these studies equimolar amounts of the reactants were treated with the heterogeneous catalysts at different copper loadings. The reactions were subjected to orbital stirring at 40 °C for the required time (8–24 h) and the effect of a range of solvents [CH_2Cl_2 , CH_3CN and DMF for PS-TBD/Cu and DMF and *t*-BuOH- H_2O for Si-TBD/Cu] on the reaction outcome was also investigated.

A summary of the most salient results of these experiments is given in Table 1, with the reported yields being the mean of at least two experiments in which freshly prepared catalysts were used that were obtained in independent syntheses. It can be seen

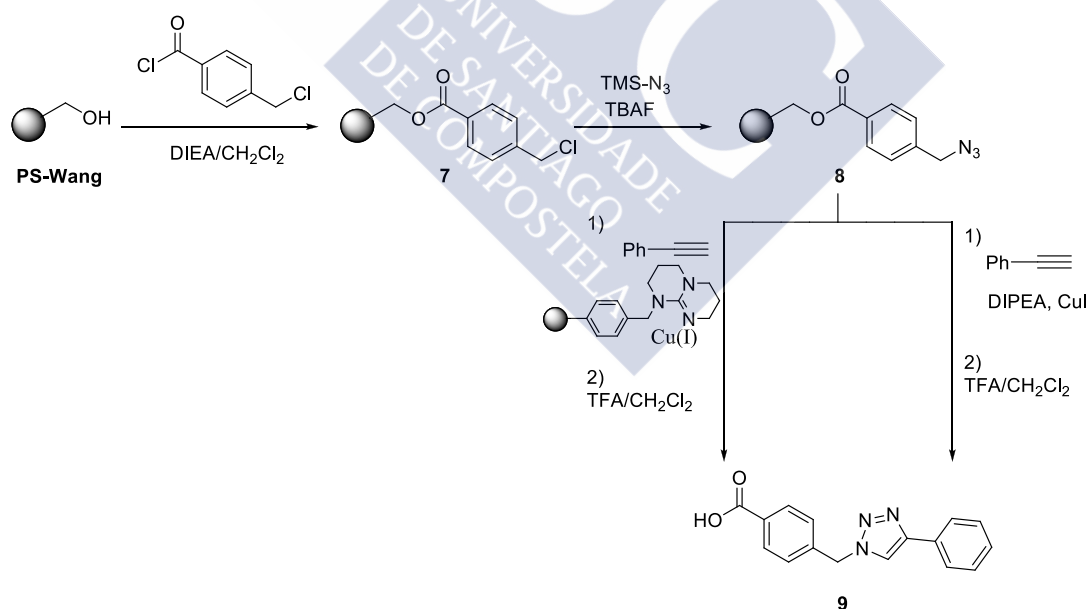
A comparison of these preliminary experiments reveals that the differences between the supported catalytic systems employed (i.e. polymeric matrix or loading levels) were not clearly reflected in the reaction outcome (yields or reaction times). In particular, the claimed intrinsic advantages of silicas over polystyrene resins (i.e. no swelling or solvent compatibility)^[21] were not observed, most probably due to the fact that the latter can swell sufficiently in the solvents tested. Two equivalents of the supported catalytic system (ca. 3 mol% Cu) are able to produce complete transformation of the reactants under mild conditions in reasonable reaction times. Reduced loading of the catalyst (i.e. 1.5 mol% Cu) was acceptable to obtain complete conversion, albeit with a longer time, for example 8–12 h with 3 mol% Cu versus 36 h with 1.5 mol% for >99% conversion at 40 °C in DMF. In a similar way, the effect of the solvent does not appear to be particularly critical. Two protocols (with CH₂Cl₂ and DMF as solvents) with PS-TBD/Cu were optimized for library production purposes.

A comparison of the effectiveness of the preformed heterogeneous polymer-supported Cu catalysts with respect to the simultaneous addition of copper(I) iodide and PS-TBD or Si-TBD to the model reactions revealed that the use of the preloaded catalysts guaranteed quantitative consumption of reactants in shorter reaction times (ca. 10 h). These results, in conjunction with the easier implementation of parallel automated synthetic protocols, highlight the advantage and potential for the use of preformed catalytic systems. The recyclability of the supported catalytic systems was also examined for the model reactions in dichloromethane (Scheme 1) at two different levels. Firstly, it was verified that, once washed and dried *in vacuo*, the heterogeneous catalytic systems recovered from a reaction can be reused at least five times in new cycloaddition experiments without dramatic yield loss (being the average yield for the targeted structures as follow: **3**: 81%, **4**: 75%, **5**: 70%, **6**: 56%) and generate products

with purities similar to those obtained in the first run. Secondly, the possibility of completely regenerating the reactivity profile and appearance of the original supported bases (**III** or **IV**) was also experimentally confirmed by removing the metallic species by incubating the recovered heterogeneous catalytic system with a highly efficient copper chelant such as tetramethylethylenediamine (TMEDA, 15% in CH₂Cl₂).^[22]

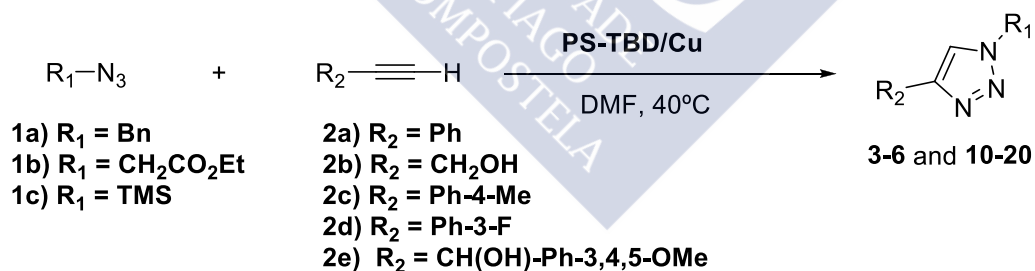
In addition to its catalytic efficacy and recyclability, the leaching of metal to the reaction media is a key issue to be considered during the development of heterogeneous catalytic systems for CuAAC. To challenge our supported reagents in this regard, and in order to obtain evidence as to whether this is a true heterogeneous catalyst or if the migration from the polymeric matrix produces active homogeneous copper species, a three-phase test^[23] was designed (Scheme 2). In such an experiment the immobilized catalyst is exposed to soluble reagents and reagents bound to a solid support, if an active catalyst leaches from the immobilized media it will result in conversion of the resin-bound reagent. With this aim the supported benzyl azide **8** was prepared (Scheme 2). The 4-Benzyloxybenzyl alcohol polystyrene-bound (1.25 mmol/g, Wang resin) was chosen as the alternative support due to its rapid and efficient cleavage protocol. Firstly, 4-(Chloromethyl)benzoyl chloride was tethered to Wang resin under basic conditions and subsequently incubated with trimethylsilyl azide and TBAF (Scheme 2) generating the polymer-bound reactive 1,3-dipolar compound **8**. The immobilized azide (**8**) was then subjected to 1,3-dipolar cycloaddition (Scheme 2) utilizing phenylacetylene (**2a**) as dipolarophile and one of the herein described catalysts (PS-TBD/Cu, copper loading: 0.12%). In a parallel experiment, the supported azide **8** and **2a** were reacted in presence of DIPEA and copper(I) iodide (Scheme 2). After 24 h at room temperature complete conversion of **8** is observed, affording both experiments (after appropriate work-up and cleavage) the 4-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzoic acid (**9**). These

findings correlate with the results obtained during the determination of copper in two representative 1,2,3-triazoles of the series (compounds **3** and **6**). Inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) analysis confirmed the presence of copper traces in the 1,2,3-triazoles **3** and **6** (15.0863 ppb \pm 0.2538 and 12.7517 ppb \pm 0.1183 respectively). These evidences unequivocally confirm that soluble copper species are involved in the catalytic cycle of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition when employing PS-TBD-Cu, while the observed negligible release of copper to the reaction media being most probably consequence of the excellent chelating properties of the TBD framework (which confers an exceptionally efficient scavenging ability to the support). These attributes make the new catalyst reported here useful in reactions aimed at the preparation of pharmaceutical agents, where the fate of the metal catalyst and ancillary ligands is of particular interest.



Scheme 2. Tree-phase test to evaluate the copper leaching with PS-TBD/Cu

Having established the feasibility of the proposed method for the model systems, and also having identified a set of optimal experimental conditions to perform the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition with the prepared catalysts, the robustness and scope of the developed methodology was briefly assessed by employing a set of assorted reactive precursors (Scheme 3). We were pleased to observe that simply mixing a range of commercially available organic azides (**1a–c**) and acetylenes (**2a–e**) with PS-TBD/Cu under the conditions described in Scheme 3 led to smooth cycloaddition to afford the desired 1,2,3-triazoles. A representative selection of compounds obtained is depicted in Figure 4. It can be seen that the reaction allows the preparation of not only 1,4-substituted 1,2,3-triazoles (**3–6** and **10–15**) but also 4-substituted 1*H*-1,2,3-triazoles (**16–20**) when trimethylsilyl azide (**1c**) is employed as the azide partner. The purity of the crude isolated adducts was generally greater than 95%, as judged by LC-MS analysis, and compounds that did not reach this level were purified by simple preparative chromatography. The complete analytical and spectroscopic data for all compounds described are included in the supporting information.



Scheme 3. Synthesis of representative 1,2,3-triazoles employing PS-TBD/Cu

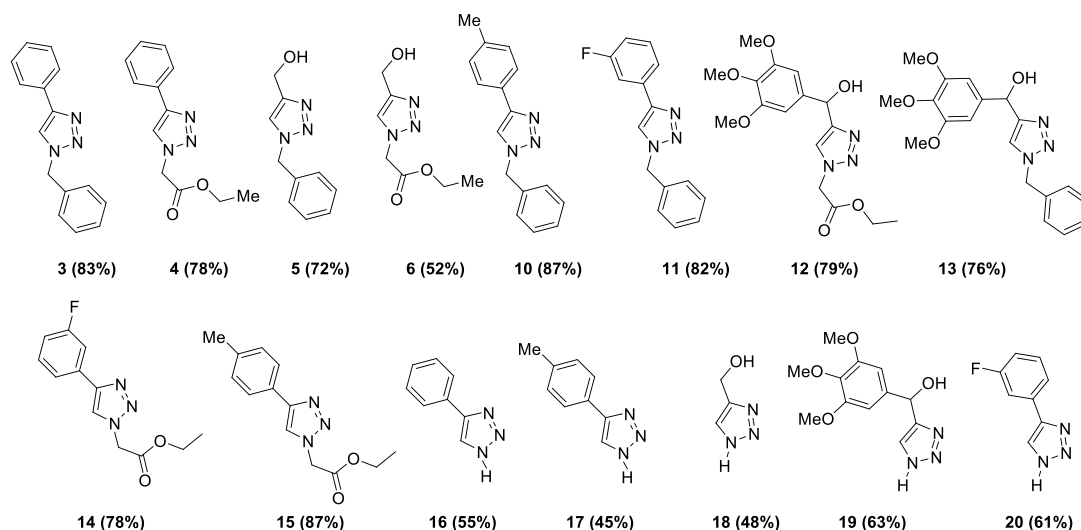


Figure 4. Representative 1,2,3-triazoles obtained employing optimized conditions

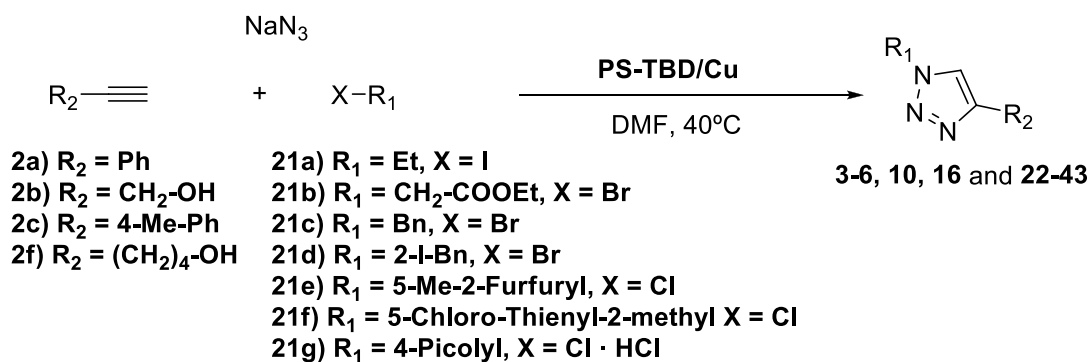
Encouraged by the results described above we initiated a program to develop multicomponent transformations to enable the rapid assembly of complex and diverse structures incorporating the 1,2,3-triazole backbone. The designed sequences (Schemes 4–7) exploit the advantages derived from the dual role (base and catalyst) of these heterogeneous polymer-supported catalysts. A serious limitation for the extensive application of the copper-mediated Huisgen cycloaddition in drug discovery programs arises from the relatively low abundance of structurally diverse collections of commercially available organic azides. Several authors have overcome this drawback by developing three-component transformations.^[24,25] In these approaches the dipolarophile is captured by an organic azide that is generated *in situ* from the appropriate halide or epoxide and sodium azide. This strategy has been elegantly combined with the use of non-conventional heating modes (e.g. microwave energy).^[25] Based on previous findings it was anticipated that the exploitation of the dual role (catalyst and base) exhibited by the heterogeneous catalytic systems described here would facilitate the development of a general, simple and mild three-component procedure to prepare libraries of 1,2,3-triazoles.

Preliminary exploration of the feasibility of the three-component reaction revealed that only slight modifications of the previously optimized experimental protocol (Scheme 3) were required to verify that, in the presence of PS-TBD/Cu, phenylacetylene (**2a**), sodium azide and benzyl bromide (**21c**) are smoothly converted to 1-benzyl-4-phenyl-1,2,3-triazole (**3**) in satisfactory yield. Investigation of the reaction conditions showed that the optimal alkyne/halide/sodium azide ratio was 1.0:1.0:1.1 and that the use of DMF as the reaction medium is critical for the success of the three-component reaction. It should be noted that, in a clear contrast with the results obtained for the alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition (which required the use of 3 mol% of copper), a higher level of supported TBD/catalyst (ca. 4.5 mol% Cu) was required to achieve complete conversion in the three-component version of the Huisgen reaction while maintaining the mild experimental conditions (40 °C) and reasonable reaction times (8–16 h). Since the optimal amount of copper and base required for the efficient catalysis of the Huisgen reaction had been determined (Table 1), it was evident that the more demanding requirements of the heterogeneous catalysts in the three-component reaction was a consequence of the need to achieve sufficient base to address both the nucleophilic displacement of the halide and the copper-catalyzed Huisgen cycloaddition. Such a hypothesis was investigated experimentally by simultaneously employing two equivalents of heterogeneous copper catalyst (ca. 3.0 mol% of copper) and one equivalent of PS-TBD. Nonetheless, in order to facilitate the implementation of synthetic methodologies amenable to parallel approaches it was decided to employ three base equivalents of the heterogeneous copper catalyst (ca. 4.5 mol% of copper).

Having optimized the performance of the catalytic system and established the other experimental conditions, the scope of the three-component reaction on a number

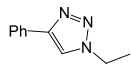
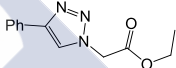

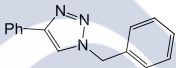

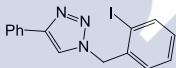
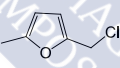
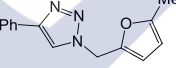
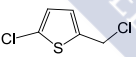
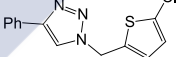
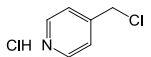
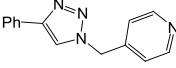
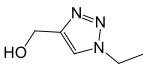
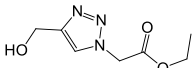

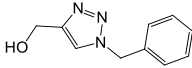

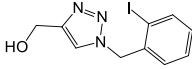
of assorted substrates was examined (Scheme 4). It can be seen from the results in Table 2 that the reaction is broadly successful to both variable components (i.e. alkynes and halides) and is not influenced by the electronic and steric variations of the reacting substrates. Significant structural variation is well tolerated in the halide, as exemplified by a range of alkyl, benzyl and heteroaryl halides, including the sterically hindered 2-iodobenzyl bromide (**21d**, Table 2, compounds **23**, **28**, **33** and **40**). With respect to the dipolarophile, reactions of aliphatic acetylenes were slightly slower compared to those of aryl acetylenes, although the corresponding 1,2,3-triazoles were still isolated in satisfactory yields.

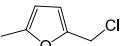
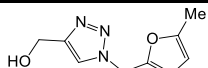
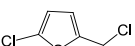
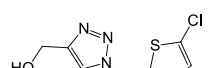
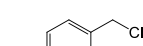
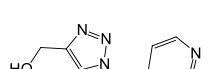
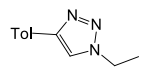
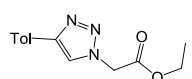

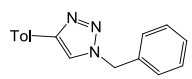

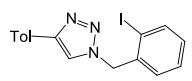
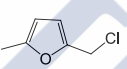
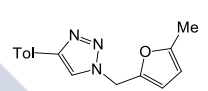
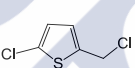
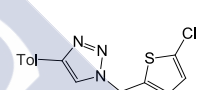

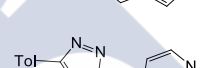
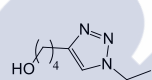
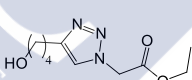

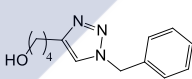

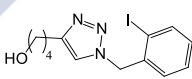
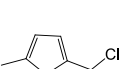
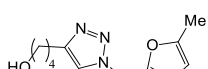
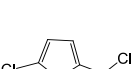
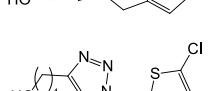

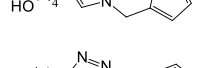
An additional attractive feature of this transformation is that allows the direct use of protonated halides (e.g. compound **21g**, Table 2, compounds **26**, **31**, **36** and **43**), although for this substrate the use of an additional equivalent of base was required. As previously demonstrated, the heterogeneous catalyst is recyclable and its activity is retained after five reaction cycles. The information contained in Table 2 enables the scope of this mild and highly efficient procedure to be evaluated, exemplifying its contribution in terms of rapid access to hitherto unexplored diversity spaces. This simple method preserves the versatility of the previous multicomponent approaches while eliminating the need to isolate organic azides and employ equipment not yet available in all research laboratories (e.g. microwave reactors).



Scheme 4. Three-component synthesis of 1,2,3-triazoles employing PS-TBD/Cu

Table 2. Representative 1,2,3-triazoles obtained employing optimized conditions

<i>Comp.</i>	<i>Alkyne</i> (2a-d)	<i>Alkylating agent</i> (16a-g)	<i>Product</i> (3-7, 17-39)	<i>Yield</i> (%)
22	Ph-≡	I-Et		75
4	Ph-≡	Br-CH ₂ -COOEt		83
3	Ph-≡			86
23	Ph-≡			78
24	Ph-≡			82
25	Ph-≡			86
26	Ph-≡			71
27	OH-CH ₂ -≡	I-Et		41
6	OH-CH ₂ -≡	Br-CH ₂ -COOEt		47
5	OH-CH ₂ -≡			71
28	OH-CH ₂ -≡			64

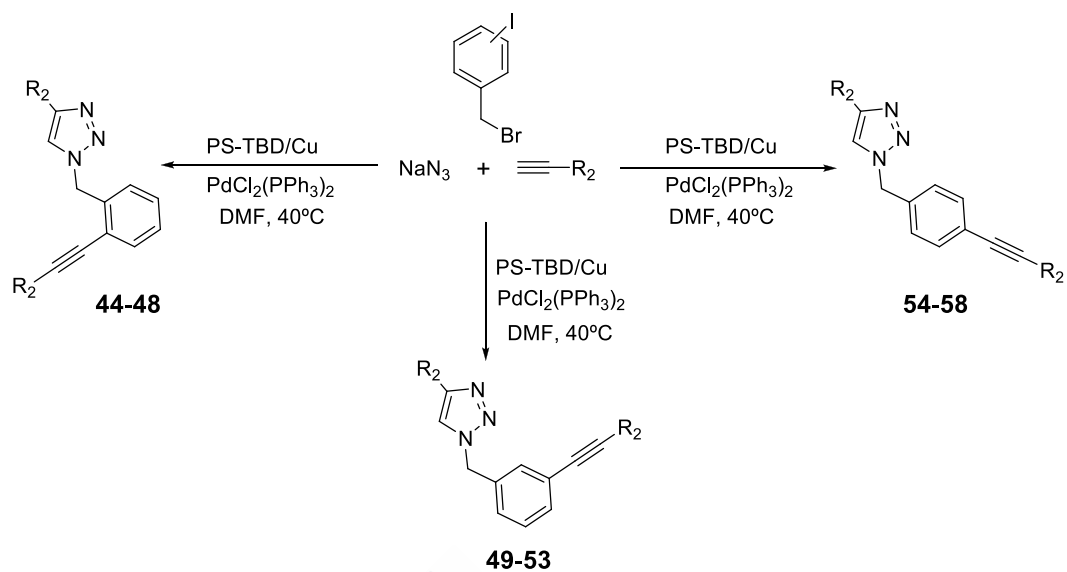
29	OH-CH ₂ -≡			69
30	OH-CH ₂ -≡			80
31	OH-CH ₂ -≡			87
32	4-Me-Ph-≡	I-Et		90
15	4-Me-Ph-≡	Br-CH ₂ - COOEt		83
10	4-Me-Ph-≡			80
33	4-Me-Ph-≡			79
34	4-Me-Ph-≡			81
35	4-Me-Ph-≡			74
36	4-Me-Ph-≡			70
37	OH-(CH ₂) ₄ -≡	I-Et		35
38	OH-(CH ₂) ₄ -≡	Br-CH ₂ - COOEt		29
39	OH-(CH ₂) ₄ -≡			74
40	OH-(CH ₂) ₄ -≡			62
41	OH-(CH ₂) ₄ -≡			81
42	OH-(CH ₂) ₄ -≡			88
43	OH-(CH ₂) ₄ -≡			86

Despite the advantages of the three component reaction described above, one inherent shortcoming of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition is that it provides 1,2,3-triazoles that incorporate only two diversity points. An attempt was made to further demonstrate the potential of the supported catalytic systems documented here to improve the versatility of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition by assembling more complex structures (Scheme 5). The structure and reactivity profile of the reagents obtained [which consist of a catalytically active copper species immobilized on a highly effective chelating/stabilizing basic residue (TBD) attached to a polymeric matrix (polystyrene or silica)] suggests a wide range of potential applications for these catalytic systems in diverse copper-catalyzed transformations,^[26] some of which are currently being explored in our group. As part of these studies it was planned to carry out the simple assembly of highly functionalized 1,2,3-triazoles (**44–58**) by combining the Huisgen cycloaddition with another reaction that requires Cu(I) catalysis (e.g. a Sonogashira cross-coupling reaction).^[27]

The success achieved on employing 2-iodobenzyl bromide in the three-component Huisgen cycloaddition (Table 2, compounds **23**, **28**, **33** and **40**) suggested the possibility of further increasing the complexity of the target molecule by exploiting the reactivity of the iodo-substituent present in the benzylic residue of the heterocycle. As proof of concept of this strategy the development of a new transformation to combine a copper-mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition and a Sonogashira reaction was evaluated (Scheme 5). Such a sequence would require the inclusion of a palladium catalyst in the reaction medium, while the heterogeneous supported reagent (PS-TBD/Cu) would provide the catalytically active copper species as well as the basic conditions required for both transformations.

The feasibility of the planned transformation was evaluated with different experimental conditions, reactants and base ratios for the reaction of phenylacetylene (**2a**), sodium azide and the sterically hindered 2-iodobenzyl bromide (**21d**) with a homogeneous palladium complex $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$. A set of optimal experimental conditions is shown in Scheme 5 and these employ 2.1 equivalents of the acetylenic compound, 1.1 equivalents of the iodobenzyl halide, 1.2 equivalents of sodium azide, 3 equivalents of PS-TBD/Cu (ca. 4.5 mol% of Cu), 3 mol% of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, and 2 equivalents of PS-TBD at 40 °C. Under these conditions the sequence proceeded smoothly and complete conversion was achieved to afford, after the appropriate work-up and chromatographic purification, 2-(benzyl-2'-phenylethynyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole (**44**).

The satisfactory results obtained for the model compound led us to evaluate the general applicability of the transformation for a range of representative acetylenes (**2**) and (2-, 3- or 4-) iodobenzyl bromides (**21 d, h, i**) (Figure 5). It was found (Figure 5) that compounds **44–58** were generally isolated in satisfactory yields and with complete regioselectivity, a highly remarkable result on considering that during the assembly of these polyfunctional molecules 4 new bonds are formed in an operationally simple and highly convergent one-pot process. A unique feature of this simple transformation is that it expands the scaffold diversity. As can be seen in Figure 5, this transformation allows the acetylenic partner (**2**) to be incorporated at position 4 or on the benzylic moiety of the heterocyclic backbone, generating two different structural residues with distinct functional diversities (R_2 or $\text{R}_2\text{-}\equiv$) depending on the reaction involved in the scaffold assembly (Huisgen or Sonogashira, Scheme 5).



Scheme 5. Three-component synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles

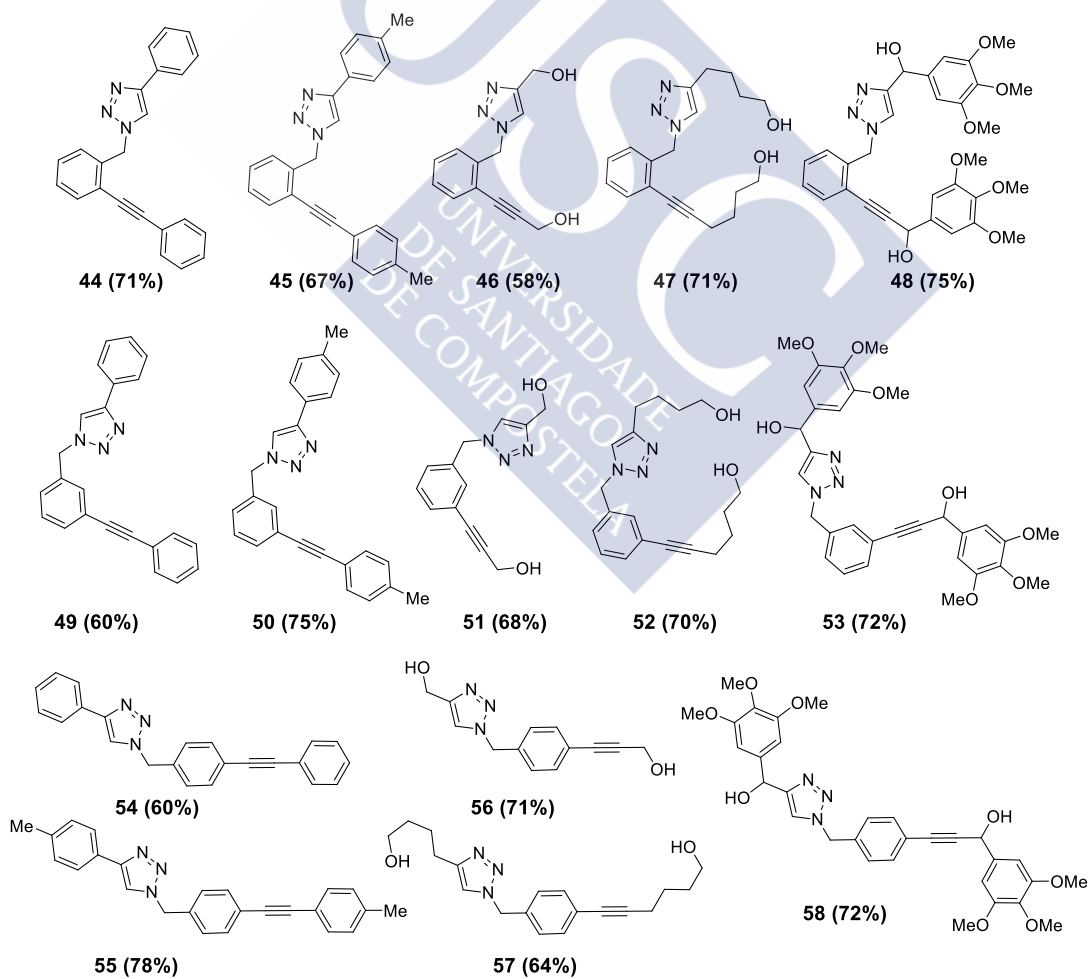
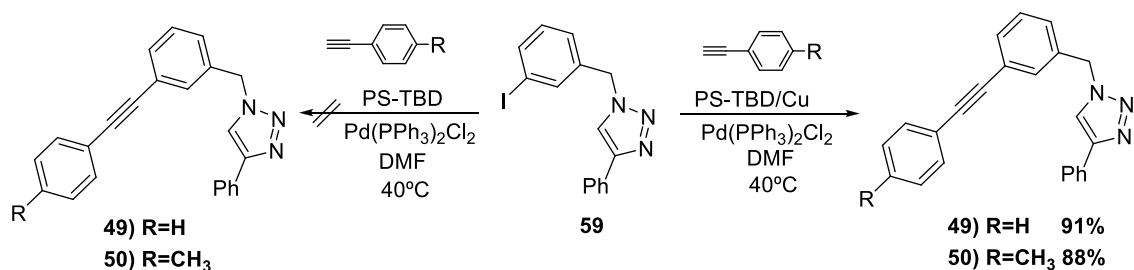


Figure 5. Representative 1,2,3-triazoles obtained by the three-component reaction

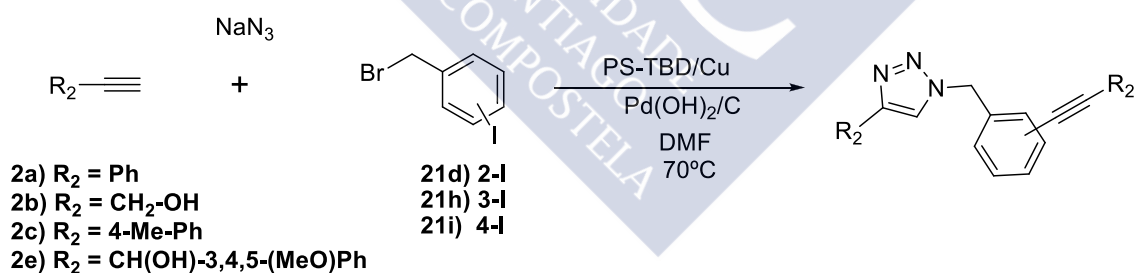
The availability of a pure sample of 1-(3-iodobenzyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole (**59**) enabled unequivocal evidence to be obtained regarding the preferential synthetic pathway operating during the sequence. Evidence of the intermediacy of this compound during the reaction of phenylacetylene, sodium azide and 3-iodobenzyl bromide was obtained by TLC and HPLC-MS analysis of the reaction mixture, as well as by quenching and work up of the transformation after 4 hours, which led to the isolation of 1,2,3-triazole **59** (45%) as compared with an authentic sample prepared as described in Scheme 3. This result confirmed a sequence that involves the initial azidation of the starting iodobenzyl bromide, its capture by the dipolarophile and then the alkylation of the reactive iodo-substituent on the benzylic moiety through a Sonogashira cross-coupling reaction.

The key role played by the supported copper species during the last step of the sequence (i.e. the Sonogashira alkylation process) was validated, therefore ruling out a thermal process, by submitting 1-(3-iodobenzyl)-4-phenyl-1,2,3-triazole (**59**) to the Sonogashira cross-coupling reaction with phenylacetylene or 4-tolylacetylene (Scheme 6). Conversion was not observed when the reactions were carried out with 3 mol% of the palladium catalyst $[Pd(PPh_3)_2Cl_2]$ and 3 equivalents of PS-TBD in absence of copper, even on prolonged heating. In contrast, successful formation of the derivatives **49** and **50** was observed on performing the same transformations with the new heterogeneous catalytic system (PS-TBD/Cu).



Scheme 6

Having confirmed the feasibility of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition/Sonogashira sequence (Scheme 5), and in order to challenge the versatility of the supported catalysts (PS-TBD/Cu), we wondered if it would be possible to replace the homogeneous catalyst [Pd(PPh₃)₂Cl₂] employed in the three-component transformation described above with other palladium sources (e.g. a heterogeneous catalyst). The Pearlman's catalyst [Pd(OH)₂/C],^[28] (an heterogeneous palladium catalyst that has proven its ability to generate active palladium homogeneous species during cross-coupling reactions)^[28] was selected to test the viability of the transformation.



Scheme 7. Synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles using Pearlman's catalyst

<i>Iodobenzyl derivative</i>	<i>R₂</i>	<i>Product</i>	<i>Yield (%)</i>
21d	Ph	44	70
21h	Ph	49	78
21i	Ph	54	73
21d	CH ₂ OH	46	69
21h	CH ₂ OH	51	73
21i	CH ₂ OH	55	77
21i	4-Me-Ph	56	75
21h	CH(OH)-3,4,5(MeO)Ph	53	70
21i	CH(OH)-3,4,5(MeO)Ph	58	68

As shown in Scheme 7, the viability of the transformation was examined in the reaction of some alkynes (**2**), sodium azide and the three regioisomeric (2-, 3-, or 4-) iodobenzylbromides (**21d, h, i**) using the previously optimized experimental conditions (e.g. reagent ratios and solvent). During these studies the catalyst loading (5–20 mol%) and the temperature of the reaction (40–100 °C) were the main variables assessed. As usual when working with Pd(OH)₂/C,^[28] it was verified that relatively high temperatures were required for the alkynylation process to advance – otherwise the corresponding 4-phenyl-1-(iodobenzyl)-1,2,3-triazoles would be isolated. Gratifyingly, it was found that a catalyst loading of 20 mol% and a temperature of 70 °C led to smooth and regioselective reaction to give the desired alkynyl 1,2,3-triazoles in satisfactory yields (Scheme 7). These findings not only validate the feasibility of the designed sequence using a more economical palladium source, but also document the efficient and rapid assembly of complex structures by exploiting the advantages derived from the use of two different catalytic systems. This approach is currently being explored in our group for the development of new synthetic strategies.

Conclusions

In summary, we have documented the use of structurally simple, robust and recyclable heterogeneous copper catalysts that contribute to expanding the reliability and scope of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition. The use of these catalysts facilitates the implementation of high-throughput synthetic methodologies while the exceptional efficacy of the TBD framework as copper scavenger guarantees negligible copper leaching. The exploitation of the dual role of the new catalytic systems enabled the development of regioselective, convergent, operationally simple and efficient three-component transformations that allow the rapid assembly of complex 1,2,3-triazoles.

Further work is in progress in our laboratories to develop new multicomponent transformations based on the reactivity profile of PS-TBD/Cu(I).

Experimental Section

Commercially available starting materials and reagents were purchased and used without further purification from freshly opened containers. Polymer supported 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) was purchased from different commercial sources. Polystyrene supported TBD (PS-TBD) was purchased from Fluka (2.6 mmol/g), Aldrich (2.6 mmol/g) and Merck (2.9 mmol/g), while Si-TBD was purchased from Aldrich (0.7 mmol/g). All solvents were purified and dried by standard methods. Organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄. The reactions were monitored by TLC with 2.5 mm Merck silica gel GF 254 strips, purified compounds each showed a single spot. Unless stated otherwise, UV light and/or iodine vapour were used for detection of compounds. The synthesis, isolation and purification of all compounds were accomplished using the equipment routinely available in laboratories for parallel synthesis. A PLS (6×4) Organic Synthesiser or sealed tubes were used for compound preparation. Isolation of precipitated/triturated products was performed in a 12-channel vacuum manifold from Aldrich. Chromatographic purification was carried out on preparative TLC. Compounds synthesised were characterised by spectroscopic and analytical data. Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus and are uncorrected. The NMR spectra were recorded on a Bruker AM300 MHz (¹H) and 75 MHz (¹³C) and XM500 spectrometers. Chemical shifts are given as δ values against tetramethylsilane as internal standard and *J* values are given in Hz. Unless otherwise quoted, NMR spectra were recorded in CDCl₃. Mass spectra were obtained on a Varian MAT-711 instrument. High-resolution mass spectra (HRMS) were

obtained on an Autospec Micromass spectrometer. Fluorescence Analysis was performed on a X-ray fluorescence spectrometer with Molybdenum anode. Elemental analyses were performed on a Perkin-Elmer 240B apparatus. Inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) analysis of compounds **3** and **6** was performed on a Varian 820-MS spectrometer (after microwave-assisted digestion of the samples).

Representative procedure for the immobilization of copper species on polystyrene supported TBD (PS-TBD). To a dissolution of CuI (5 mg, 9 mg or 18 mg) in 35 mL of MeCN was added 1.0 g of PS-TBD (2.6 mmol/g loading) and the suspension was vigorously stirred under orbital stirring at room temperature for 24h. The resulting green supported base was filtered through a fritted syringe and washed (MeCN, DMF, CH₂Cl₂) and dried in vacuum for 8 h at room temperature.

Representative procedure for the immobilization of copper species on silica supported TBD (Si-TBD). To a dissolution of 18 mg of CuI in 35 mL of MeCN was added 1.0 g of Si-TBD (loading 0.7 mmol/g) and the suspension was vigorously stirred under orbital stirring at room temperature for 24h. The resulting green supported base was filtered through a fritted syringe and washed (H₂O and MeOH) and dried in vacuum for 8 h at room temperature.

Representative procedure for the azide-alkyne cycloaddition. To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.172 mmol) and the organic azide (0.189 mmol) in DMF (3 mL) or *t*-BuOH/H₂O (3 mL) was added the corresponding supported catalyst [PS-TBD/Cu (0.344 mmol) or Si-TBD/Cu (0.344 mmol)]. The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 40°C, until reactions reached completion (8-12 hours), the polymer supported catalyst was filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily

residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

Representative Procedure for the Three-Component Reactions that Involve Alkylation + Cycloaddition Reaction. To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.172 mmol), sodium azide (0.189 mmol), and the corresponding alkyl halide (0.172 mmol), in DMF (3 mL) was added the PS-TBD/Cu (0.344 mmol). The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 40°C, until reactions reached completion (8-16 hours), the polymer supported catalyst was filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

Representative Procedure for the Three-Component Reaction that Involves Alkylation + Cycloaddition + Sonogashira Cross Coupling (Method A). To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.517 mmol), sodium azide (0.189 mmol), the corresponding alkyl halide (0.172 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (0.006 mmol) in DMF (3 mL) was added PS-TBD/Cu (0.517 mmol) and PS-TBD (0.344 mmol). The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 40°C, until reactions reached completion (12-24 hours), the polymer supported catalyst was filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

Representative Procedure for the Three-Component Reaction that Involves Alkylation + Cycloaddition + Sonogashira Cross Coupling (Method B). To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.517 mmol), sodium azide (0.189 mmol), the corresponding alkyl halide (0.172 mmol) and Pd(OH)₂/C (12 mg, 20% mmol of Pd) in DMF (3 mL) was added PS-TBD/Cu (0.517 mmol). The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 70°C, until reactions reached completion (12-24 hours), the heterogeneous catalysts were filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

Representative procedure for the synthesis of polymer supported benzyl azide 8. To a 50 mL glass fritted reaction vessel was added Wang resin (4.0 g, 1.25 mmol/g, 5.0 mmol). The resin was firstly washed with dry dichloromethane (2x 30 mL) and then suspended in dry dichloromethane (30 mL). To the resin slurry was added diethylisopropylamine (30 mmol) and the vessel submitted to orbital stirring for 5 minutes before 4-(chloromethyl)benzoyl chloride (25 mmol) was added in one portion. The resulting slurry was stirred for 24 hours at room temperature. The resin was filtered, successively washed with dichloromethane (2x 40 mL), methanol (2x 30mL) and tetrahydrofuran (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature. Tetrabutylammonium fluoride (50 mmol) and trimethylsilyl azide (50 mmol) were added to the resin in dichloromethane (15 mL) and the resulting slurry was stirred for 24 hours at room temperature. The resin was filtered, successively washed with

tetrahydrofuran (3x 40 mL), methanol (2x 30mL) and dichloromethane (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature.

Evaluation of the copper leaching with PS-TBD-Cu. To the supported benzyl azide **8** (2 g, 2.5 mmol) in dichloromethane (20 mL) were added phenylacetylene (20 mmol) and 0.60 g of the polymer supported copper catalyst (PS-TBD/Cu, 0.12 %) and the resulting slurry was submitted to orbital stirring for 48 hours. The resin was filtered, successively washed with dichloromethane (2x 40 mL), methanol (2x 30mL) and dichloromethane (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature. To the previously obtained resin suspended in dichloromethane (15 mL) was added trifluoroacetic acid (3.0 mL) and the resulting slurry stirred at room temperature for 2 hours, then filtered and washed with dichloromethane (3x 15 mL). The combined filtrates were concentrated and the obtained residue examined by different analytical and spectroscopic methods enabling the identification of compound **9**.

Supporting Information Available: Detailed experimental procedures and spectroscopic information for all compounds described.

Acknowledgments: Part of this work was financially supported by the Fondo Europeo de Desarrollo Social (FEDER) and the Galician Government (project: PGIDIT06PXIB203299PR). E. Sotelo is the recipient of a Consolidation Group Research Grant from the Conselleria de Educación (Xunta de Galicia). E. Sotelo and A. Coelho are research fellows of the Isidro Parga Pondal program (Xunta de Galicia, Spain).

References

- [1] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Medal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057–3064.
- [2] V. V. Rostovtset, L.G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596–2599.
- [3] a) L Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998–19999. b) M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8680–8683. c) B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 8923–8930.
- [4] a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.*, **1893**, *48*, 94. b) R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, *75*, 604, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, *2*, 633. c) R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions–Introduction, Survey, Mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. (Ed.: A. Padwa), Wiley: New York, **1984**, pp. 1–176. d) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357–369.
- [5] a) P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 7–17. b) V. D. Bock, H. Hiemstra, H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51–68. c) G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.*, **2008**, *28*, 278–308.
- [6] K. B. Sharpless, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [7] For representative examples see: a) H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discovery Today*, **2003**, *8*, 1128–1137. b) K. B. Sharpless, R. Manetsch, *Expert Opinion on Drug Discovery*, **2006**, *1*, 525–538. c) M. Whiting, J. C. Tripp, Y. C. Lin, W. Lindstrom, A. J. Olson, J. H. Elder, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 7697–7710. d) X. Ning, J. Guo, M. Wolfert, G. J. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1–44. e) M. Whitting, J. Muldoon, Y. C. Lin,

- S. M. Silverman, W. Lindstrom, A. J. Olson, H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, J. H. Elder, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1435–1439. f) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, P. R. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1053–1057. g) P. Wu,, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3928–3932. h) D. Fournier, R. Hoogenboom, U. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, **2007**, *36*, 1369–1380. i) J. F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 1018–1025. j) H. Nandivada, X. Jiang, J. Lahann, *Adv. Mater.*, **2007**, *19*, 2197–2208.
- [8] For representative examples see: a) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12705–12712. b) K. Tanaka, C. Kageyama, K. Fukase, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6475–6479. c) W. M. Xu, X. Huang, E. Tang, *J. Comb. Chem.*, **2005**, *7*, 726–733. d) K. D. Bodine, D. Gin, M.S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1638–1639. e) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853–2855. f) F. Reck, F. Zhou, M. Girardiot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsay, M. B. Gravestock, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 499–506. g) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y. H. Lim, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 12696–12704.
- [9] For representative examples see: a) F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernandez-Mateo, F. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asin, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1951–1954. b) M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu, V. V. Fokin, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 3663–3678. c) P. Wu, A. K. Feldman,

- A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. M. Frechet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 3928–3832.
- [10] For representative examples see: a) S. Chassaing, M. Kumarraja, A. Souana-Sido, P. Pale, J. Sommer, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 883–886. b) T. Miao, L. Wang, *Synthesis*, **2008**, 363–368. c) I. S. Park, M. S. Kwon, Y. Kim, J. S. Lee, J. Park, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 497–500. d) M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Schreedhar, M. M. Rao, B. M. Choudary, *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2006**, *256*, 273–277. e) H. Sharghi, R. Khalifeh, M. M. Dodroodmand, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 207–218. f) B. H. Lipshutz, B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 8235–8238.
- [11] C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauvière, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1689–1692.
- [12] C. D. Smith, I. R. Baxendale, S. Lanners, J.J. Hayward, S. C. Smith, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1559–1561.
- [13] U. Sirion, Y. J. Bae, B. S. Lee, D. Y. Chi, *Synlett*, **2008**, 2326–2330.
- [14] R. Chan, V. V. Fokin, V. V., *QSAR Comb. Sci.*, **2007**, *11*, 1274–1279.
- [15] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2853–2855.
- [16] Handbook of Copper Compounds and Applications, (Ed.: Richardson, H. W.), Marcel Dekker, New York, **1997**.
- [17] a) J. L. Chiara, L. Encinas, B. Díaz, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2445–2448. b) R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 2435–2454. c) B. Giercyk, G. Wojciechowski, B. Bzezinski, E. Grech, G. Schroeder, *J. Phys. Org. Chem.*, **2001**, *14*, 691–691. d) B. Kovacevic, Z. B. Maksic, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1523–1526; e) I. Kaljurand, T.

- Rodima, A. Pihl, V. Maemets, I. Leito, I. A. Koppel, M. Mishima, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9988–9993.
- [18] TBD-supported bases from different commercial suppliers (e.g. Fluka, Aldrich, Merck and Silicycle) were tested during this study. The best results were achieved with the PS-TBD functionalized polymeric material from Fluka (ref. 90603).
- [19] In an effort to develop straightforward experimental procedures aerobic conditions were employed during the immobilization protocols, thus the occurrence of oxidation process is not excluded. New fixation experiments performed under argon atmosphere afforded supported catalysts (PS-TBD/Cu) of similar appearance and catalytic effectiveness (as evaluated in the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition for model substrates).
- [20] Diffraction Microscopic X-ray Fluorescence Analysis, (Ed.: K. H. A., Janssens, F. C. A., Adams, A., Rindby), John Wiley & Sons, **2000**. Handbook of Practical X-ray Fluorescence Analysis. (Ed.: B., Beckhoff, B., Kanngießer, N., Langhoff, R., Wedell, H., Wolff) Springer, **2006**.
- [21] www.silicycle.com, www.sigma-aldrich.com.
- [22] S. Crosignani, P. D. White, B. Linlau, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5897–5905.
- [23] a) J. Rebek, F. Gaviña, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7112-7114. b) J. Rebek, D. Brown, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 454-455. c) J. Rebek, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 723-731. d) J. D. Webb, S. MacQuarrie, K., McEleney, C. M., *J. Catal.*, **2007**, *252*, 97-109. e) S. J., Broadwater, D. T., McQuade, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2131-2134.

- [24] a) K. Kacprzack, *Synlett*, **2005**, 943–946. b) A. K. Feldman, B. Colasson, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3897–3899. c) J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Madhusudhan, D. N. Chary, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 8773–8776.
- [25] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van der Eycken, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4223–4225.
- [26] *Transition Metals for Organic Synthesis*, (Ed.: M., Beller, C., Bolm), Wiley-VCH: Weinheim, **1998**. A. de Meijere, F. Diederich, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
- [27] a) *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis* (Ed.: J., Tsuji), John Wiley and Sons, Chichester, **1995**. b) J. L. Malleron, J. C. Fiaud, J. Y. Legros, *Handbook of Palladium-Catalysed Organic Reactions*, Academic Press: San Diego, **1997**. c) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 874–992.
- [28] a) W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, *8*, 1663–1664. b) Y. Mori, S. Masahiko, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 1571–1578.

SUPPORTING INFORMATION

Polymer Supported 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene as Polyvalent Ligands in the Copper–Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition

Alberto Coelho,^{‡*} Paula Diz,[‡] Olga Caamaño[§] and Eddy Sotelo^{‡,§*}

[‡]Institute of Industrial Pharmacy (IFI) and [§]Department of Organic Chemistry.

Faculty of Pharmacy. University of Santiago de Compostela.

Santiago de Compostela. 15782-Spain.

TABLE OF CONTENTS

General Information.....	104
Copper Loading on TBD-Polymer Supported Bases	105
Analytical Determination of Copper in the New Heterogeneous Catalysts [PS-TBD/Cu and Si-TBD/Cu].....	106
General Procedure for the Azide-Alkyne Cycloaddition	108
General Procedure: Alkylation+ Cycloaddition Reactions.....	109
General Procedure: Alkylation+ Cycloaddition+ Pd Cross Coupling Reactions.....	110
General Procedure for the synthesis of supported benzyl azide 8	112
Evaluation of the Copper Leaching with PS-TBD/Cu.....	113
Analytical and Spectroscopic Data of Representative Compounds.....	114
References.....	133

General Information

Commercially available starting materials and reagents were purchased and used without further purification from freshly opened containers. Polymer supported 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD) was purchased from different commercial sources. Polystyrene supported TBD (PS-TBD) was purchased from Fluka (2.6 mmol/g), Aldrich (2.6 mmol/g) and Merck (2.9 mmol/g), while Si-TBD was purchased from Aldrich (0.7 mmol/g). All solvents were purified and dried by standard methods. Organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 . The reactions were monitored by TLC with 2.5 mm Merck silica gel GF 254 strips, purified compounds each showed a single spot. Unless stated otherwise, UV light and/or iodine vapour were used for detection of compounds. The synthesis, isolation and purification of all compounds were accomplished using the equipment routinely available in laboratories for parallel synthesis. A PLS (6 \times 4) Organic Synthesiser or sealed tubes were used for compound preparation. Isolation of precipitated/triturated products was performed in a 12-channel vacuum manifold from Aldrich. Chromatographic purification was carried out on preparative TLC. Compounds synthesised were characterised by spectroscopic and analytical data. Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus and are uncorrected. The NMR spectra were recorded on a Bruker AM300 MHz (^1H) and 75 MHz (^{13}C) and XM500 spectrometers. Chemical shifts are given as δ values against tetramethylsilane as internal standard and J values are given in Hz. Unless otherwise quoted, NMR spectra were recorded in CDCl_3 . Mass spectra were obtained on a Varian MAT-711 instrument. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on an Autospec Micro mass spectrometer. Fluorescence Analysis was performed on a X-ray fluorescence spectrometer with Molybdenum anode. Elemental

analyses were performed on a Perkin-Elmer 240B apparatus. Inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) analysis was performed on a Varian 820-MS spectrometer (after microwave-assisted digestion of the samples).

1. Immobilization of copper species on TBD-Polymer Supported Bases

Representative procedure for the immobilization of copper species on polystyrene supported TBD (PS-TBD). To a dissolution of CuI (5 mg, 9 mg or 18 mg) in 35 mL of MeCN was added 1.0 g of PS-TBD (2.6 mmol/g loading) and the suspension was vigorously stirred under orbital stirring at room temperature for 24h. The resulting green supported base was filtered through a fritted syringe and washed (MeCN, DMF, CH₂Cl₂) and dried in vacuum for 8 h at room temperature.

Representative procedure for the immobilization of copper species on silica supported TBD (Si-TBD). To a dissolution of 18 mg of CuI in 35 mL of MeCN was added 1.0 g of Si-TBD (loading 0.7 mmol/g) and the suspension was vigorously stirred under orbital stirring at room temperature for 24h. The resulting green supported base was filtered through a fritted syringe and washed (H₂O and MeOH) and dried in vacuum for 8 h at room temperature.

Analytical Determination of the copper content in the obtained polymer supported catalysts [PS-TBD-Cu and Si-TBD/Cu]

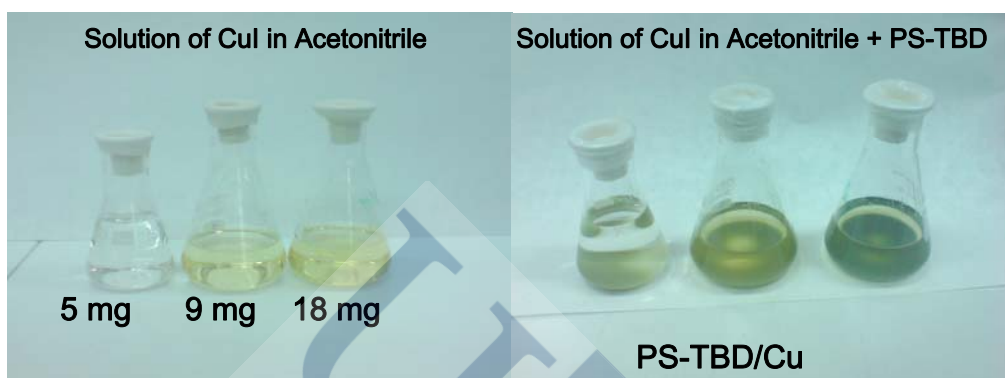
Copper loadings in the new heterogeneous catalysts were determined by X-ray fluorescence analysis by employing a X-ray fluorescence spectrometer with Molybdenum anode.

Polymeric Matrix	CuI (mg)	Zn (ppm)	Rb (ppm)	Cu (ppm)	Cu (%)
PS-TBD	5	28	0,0	1253	0.12%
PS-TBD	9	80	0,1	2155	0.21%
PS-TBD	18	36	0,2	2885	0.28%
Si-TBD	18	14	02	3218	0.32%

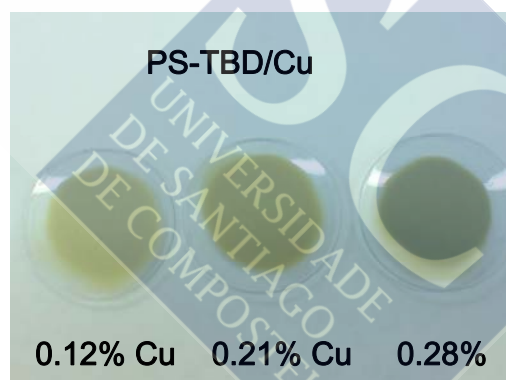


Figure 1: Loading process. A) Solution of Cu I in MeCN at different concentrations. B) PS-TBD/Cu obtained after stirring 24 h at rt. The resin turned green and the solution turned transparent. C) Photomicrographs of the starting PS-TBD and the new copper heterogeneous catalyst system [PS-TBD/Cu 0.28 % Cu].

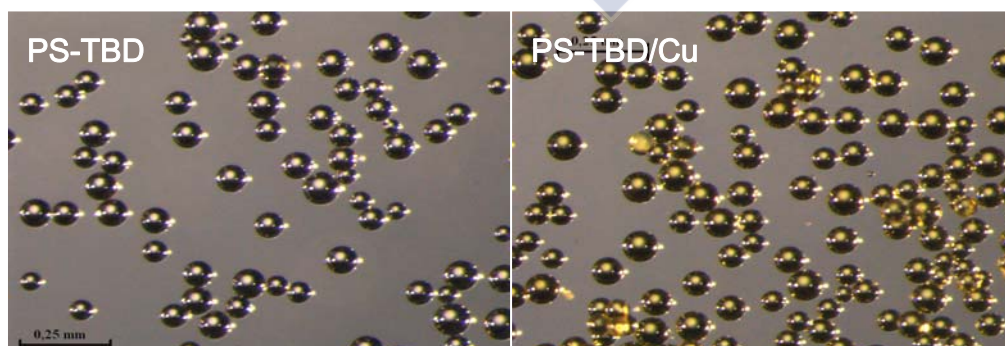
A)



B)

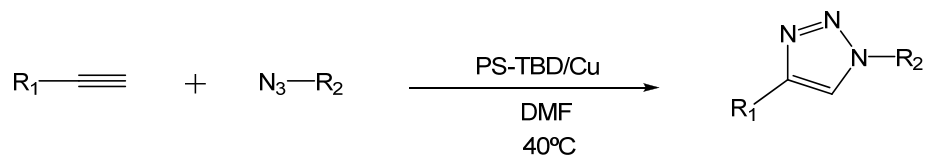


C)



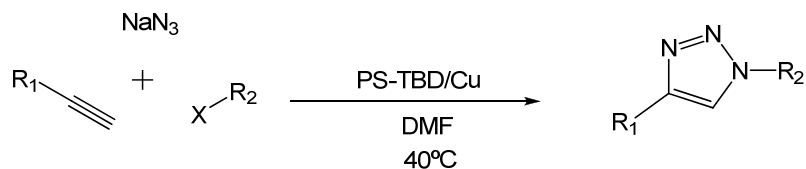
Synthesis. General Procedures

1. Representative procedure for the azide-alkyne cycloaddition:



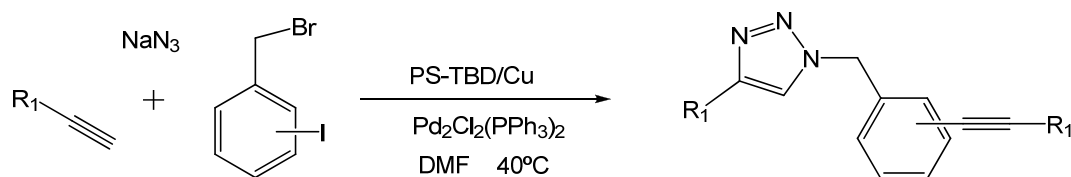
To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.172 mmol) and the organic azide (0.189 mmol) in DMF (3 mL) or *t*-BuOH/H₂O (3 mL) was added the corresponding supported catalyst [PS-TBD/Cu (0.344 mmol) or Si-TBD/Cu (0.344 mmol)]. The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 40°C, until reactions reached completion (8-12 hours), the polymer supported catalyst was filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

2. Representative Procedure for the Three-Component Reactions that Involve Alkylation + Cycloaddition Reaction:

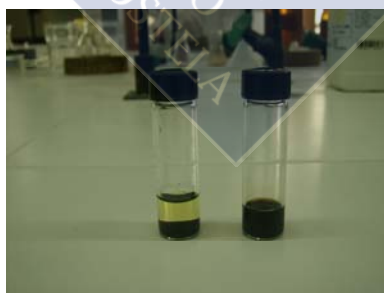


To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.172 mmol), sodium azide (0.189mmol), and the corresponding alkyl halide (0.172 mmol), in DMF (3 mL) was added the PS-TBD/Cu (0.344 mmol). The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 40°C, until reactions reached completion (8-16 hours), the polymer supported catalyst was filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

3. Representative Procedure for the Three-Component Reaction that Involves Alkylation + Cycloaddition + Sonogashira Cross Coupling (Method A):

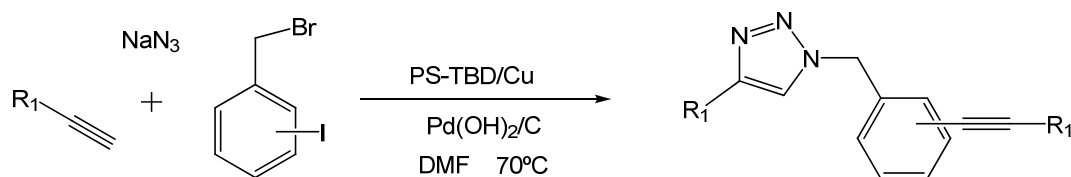


To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.517 mmol), sodium azide (0.189 mmol), the corresponding alkyl halide (0.172 mmol) and PdCl₂(PPh₃)₂ (0.006 mmol) in DMF (3 mL) was added PS-TBD/Cu (0.517 mmol) and PS-TBD (0.344mmol). The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 40°C, until reactions reached completion (12-24 hours), the polymer supported catalyst was filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.

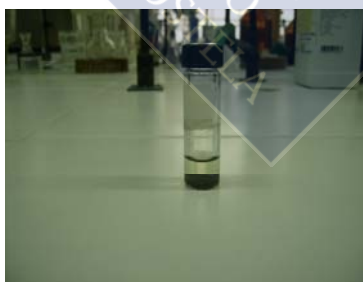


Three component Huisgen-Sonogashira reaction: Crude reaction mixtures before work up. Comparison between heterogeneous [using PdCl₂(PPh₃)₂ PS-TBD and PS-TBD/Cu, left] and “classical” Sonogashira conditions [TEA, CuI, PdCl₂(PPh₃)₂, right].

4. **Representative Procedure for the Three-Component Reaction that Involves Alkylation + Cycloaddition + Sonogashira Cross Coupling (Method B):**

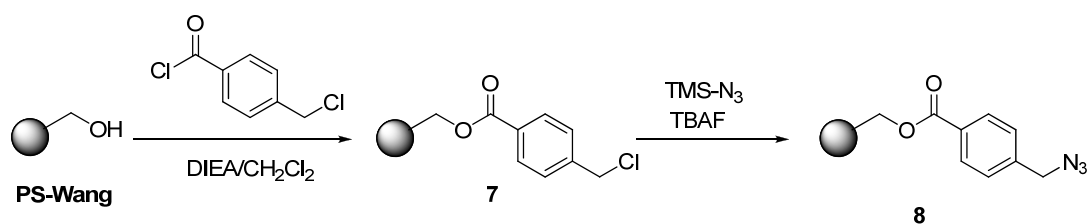


To a Kimble vial containing a mixture of the alkyne (0.517 mmol), sodium azide (0.189 mmol), the corresponding alkyl halide (0.172 mmol) and Pd(OH)₂/C (12 mg, 20% mmol of Pd) in DMF (3 mL) was added PS-TBD/Cu (0.517 mmol). The reaction mixture was submitted to orbital stirring, at 70°C, until reactions reached completion (12-24 hours), the heterogeneous catalysts were filtered off and successively washed (5 mL) with CH₂Cl₂, THF, AcOEt and MeOH. Evaporation of the solvents afforded an oily residue that upon precipitation from ether afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazole. Purification of the obtained molecules was accomplished either by recrystallization or preparative chromatography.



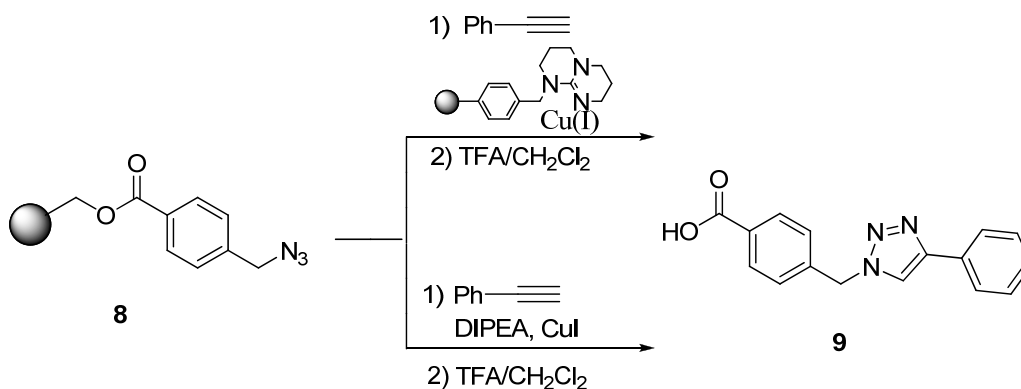
Synthesis of functionalized 1,2,3-triazoles using the Pearlman's catalyst. Three component Huisgen-Sonogashira reaction using Pd(OH)₂ and PS-TBD/Cu: Crude reaction mixture before work up.

Representative procedure for the synthesis of polymer supported benzyl azide **8**.



To a 50 mL glass fritted reaction vessel was added Wang resin (4.0 g, 1.25 mmol/g, 5.0 mmol). The resin was firstly washed with dry dichloromethane (2x 30 mL) and then suspended in dry dichloromethane (30 mL). To the resin slurry was added diethylisopropylamine (30 mmol) and the vessel submitted to orbital stirring for 5 minutes before 4-(chloromethyl)benzoyl chloride (25 mmol) was added in one portion. The resulting slurry was stirred for 24 hours at room temperature. The resin was filtered, successively washed with dichloromethane (2x 40 mL), methanol (2x 30 mL) and tetrahydrofuran (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature. Tetrabutylammonium fluoride (50 mmol) and trimethylsilyl azide (50 mmol) were added to the resin in dichloromethane (15 mL) and the resulting slurry was stirred for 24 hours at room temperature. The resin was filtered, successively washed with tetrahydrofuran (3x 40 mL), methanol (2x 30 mL) and dichloromethane (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature.

Evaluation of the copper leaching with PS-TBD-Cu. Three-phase Test.



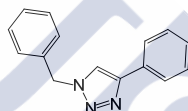
To the supported benzyl azide **8** (2.0 g, 2.5 mmol) in dichloromethane (20 mL) were added phenylacetylene (20 mmol) and 0.60 g of the polymer supported copper catalyst (PS-TBD/Cu, 0.12 %) and the resulting slurry was submitted to orbital stirring for 48 hours. The resin was filtered, successively washed with dichloromethane (2x 40 mL), methanol (2x 30mL) and dichloromethane (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature. To the previously obtained resin suspended in dichloromethane (15 mL) was added trifluoroacetic acid (3.0 mL) and the resulting slurry stirred at room temperature for 2 hours, then filtered and washed with dichloromethane (3x 15 mL). The combined filtrates were concentrated and the obtained residue examined by different analytical and spectroscopic methods enabling the identification of compound **9**.

To the supported benzyl azide **8** (2.0 g, 2.5 mmol) in dichloromethane (20 mL) were added phenylacetylene (20 mmol), DIPEA (10 mmol) and CuI (0.10 mmol) and the resulting slurry was submitted to orbital stirring for 48 hours. The resin was filtered, successively washed with dichloromethane (2x 40 mL), methanol (2x 30mL) and dichloromethane (3x 40 mL) and dried in vacuum for 8 h at room temperature. To the

previously obtained resin suspended in dichloromethane (15 mL) was added trifluoroacetic acid (3.0 mL) and the resulting slurry stirred at room temperature for 2 hours, then filtered and washed with dichloromethane (3x 15 mL). The combined filtrates were concentrated and the obtained residue examined by different analytical and spectroscopic methods enabling the identification of compound **9**.

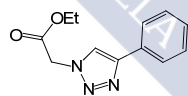
Analytical and Spectroscopic Data for Representative Compounds

1-Benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**3**)



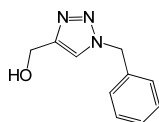
Mp 131-132°C (EtOH). (Lit. 132-133°C)¹. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.77-7.81 (m, 2H, Aromatics), 7.66 (s, 1H, H₅), 7.41-7.35 (m, 5H, Aromatics), 7.34-7.28 (m, 3H, Aromatics), 5.56 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.6, 135.1, 130.9, 129.5, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 126.1, 120.0, 54.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 235 (M⁺, 17), 206 (52), 116 (100), 91 (94), 88 (39).

Ethyl 2-(4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (**4**)



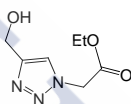
Mp 90-91°C (EtOH). (Lit. 99°C)². ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.91 (s, 1H, H₅), 7.85 (d *J* = 7.1 Hz, 2H, -Aromatics), 7.45-7.30 (m, 3H, Aromatics), 5.19 (s, 2H, -CH₂-), 4.28 (q *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH₂), 1.30 (t *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.6, 148.6, 130.7, 129.2, 128.6, 126.2, 121.3, 62.8, 51.3, 14.4. MS (70 eV) *m/z* (%): 231 (M⁺, 18), 203 (4), 146 (16), 131 (32), 116 (100), 116 (87), 102 (64), 77 (45), 58 (100).

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (5)



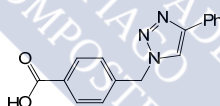
Mp 67-69°C (MeOH). (Lit. 73-75)³. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.44 (s, 1H, H₅), 7.39-7.32 (m, 3H, Aromatics), 7.31-7.23 (m, 2H, Aromatics), 5.48 (s, 2H, -CH₂), 4.72 (s, 2H, CH₂), 2.26 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.7, 135.1, 129.7, 129.4, 128.7, 122.2, 57.0, 54.8. MS (70 eV) m/z (%): 189 (M⁺, 5), 159 (6), 142 (7), 129 (9), 91 (100).

Ethyl 2-(4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (6)



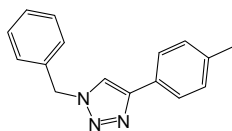
Oil. (Lit. Oil)⁴. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.59 (s, 1H, H₅), 5.05 (s, 2H, -CH₂), 4.60 (s, 2H, -CH₂), 4.08 (q $J = 7.1$ Hz, 2H, CH₂), 2.46 (bs, 1H, OH), 1.12 (t $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.6, 148.6, 123.0, 56.6, 50.7, 29.7, 14.0. MS (70 eV) m/z (%): 185 (M⁺, 2), 157 (17), 140 (14), 128 (7), 112 (33), 84 (90), 54 (100).

4-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)benzoic acid (9)



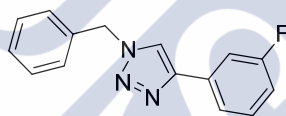
Mp 232-233°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 13.07 (bs, 1H, OH), 8.66 (s, 1H, CH), 7.96 (d $J = 8.1$ Hz, 2H, Aromatics), 7.82 (d $J = 8.1$ Hz, 2H, Aromatics), 7.46-7.34 (m, 5H, Aromatics), 5.74 (s, 2H, -CH₂). MS (70 eV) m/z (%): 280 (M⁺, 91), 231 (59), 154 (100). HRMS m/z calcd. for C₁₆H₁₃N₃O₂ (M⁺): 279.1008, found: 279.1114.

1-Benzyl-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (10)



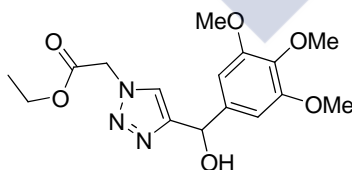
Mp 154-155°C (EtOH). (Lit. 151-152)⁵. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.67 (d *J* = 8.0 Hz, 2H, Aromatics), 7.61 (s, 1H, H₅), 7.39-7.28 (m, 5H, Aromatics), 7.20 (d *J* = 8.0 Hz, 2H, Aromatics), 5.56 (s, 2H, -CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.6, 138.4, 130.1, 129.8, 129.5, 129.1, 128.4, 128.2, 126.0, 119.5, 54.6, 21.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 249 (M⁺, 36), 220 (63), 206 (15), 179 (13), 130 (100), 91 (71). HRMS *m/z* calcd. for C₁₆H₁₅N₂ (M⁺): 249.1266, found: 249.1269.

1-Benzyl-4-(3-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazole (11)



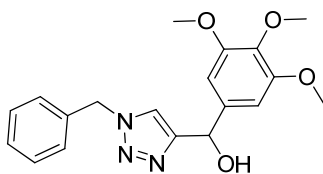
Mp 56-57°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.66 (s, 1H, H₅), 7.49-7.56 (m, 2H, Aromatics), 7.29-7.41 (m, 6H, Aromatics), 7.02 (m, 1H, Aromatic), 5.57 (s, 2H, CH₂). MS (70 eV) *m/z* (%): 253 (M⁺, 1), 224 (14), 157 (8), 134 (52), 91 (100), 65 (46). HRMS *m/z* calcd. for C₁₅H₁₂FN₃ (M⁺): 253.1015, found: 253.1021.

Ethyl 2-(4-(hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (12)



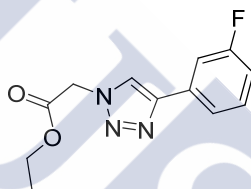
Mp 154-156°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.32 (s, 1H, CH), 6.51 (s, 2H, Aromatics), 5.77 (m, 1H, CH), 5.51 (s, 2H, -CH₂), 3.61 (s, 9H, 3xOMe), 2.89 (bs, 1H, OH). FAB⁺ (70 eV) *m/z* (%): 351 (M⁺, 43), 265 (31), 145 (100). Anal. calcd. for C₁₆H₂₁N₃O₆ C 54.69, H 6.02, N 11.96, found, C 54.81, H 6.19, N 12.21.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanol (13)



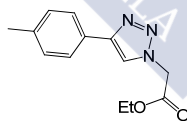
MP: 167-169°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 Hz), δ (ppm): 7.36-7.34 (m 3H, Aromatics + H₅), 7.26-7.22 (m, 3H, Aromatics), 6.47 (s, 2H, Aromatics), 5.76 (s, 1H, -CH), 5.31 (s, 2H, -CH₂), 3.63 (s, 9H, 3x-OCH₃), 2.96 (bs, 1H, OH). MS (70 eV) *m/z* (%): 355 (M⁺, 21), 169 (7), 149 (10), 91 (100). HRMS *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁N₃O₄ (M⁺): 355.1532, found: 355.1536.

Ethyl 2-(4-(4-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (14)



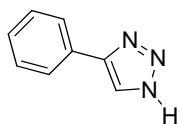
MP: 76-78°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.94 (s, 1H, H₅), 7.64-7.56 (m, 2H, Aromatics), 7.42-7.36 (m, 1H, Aromatic), 7.04 (t *J* = 4.0 Hz, 1H, Aromatic), 5.23 (s, 2H, -CH₂), 4.32 (q *J* = 7.1 Hz, 3H, -CH₃), 1.33 (t *J* = 7.1 Hz, 3H, -CH₃). MS (70 eV) *m/z* (%): 249 (M⁺, 10), 134 (28), 120 (23), 58 (100). HRMS *m/z* calcd. for C₁₂H₁₂FN₃O₂ (M⁺): 249.0913, found: 249.0915.

Ethyl 2-(4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (15)



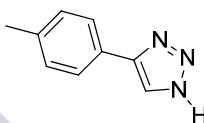
Mp 228-229°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.86 (s, 1H, H₅), 7.74 (d *J* = 8.2 Hz, 2H, Aromatics), 7.25 (d *J* = 8.2 Hz, 2H, Aromatics), 5.19 (s, 2H, -CH₂-), 4.28 (q *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 1.31 (t *J* = 7.0 Hz, 3H, -CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.2, 148.6, 138.1, 129.5, 128.6, 125.7, 120.5, 62.4, 50.9, 21.2, 14.0. MS (70 eV) *m/z* (%): 245 (M⁺, 15), 217 (9), 145 (1), 130 (100), 115 (76), 105 (47). HRMS *m/z* calcd. for C₁₃H₁₅N₃O₂ (M⁺): 245.1164, found: 245.1167.

4-Phenyl-1H-1,2,3-triazole (16)



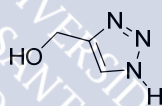
Mp 146-148°C (MeOH). (145-146) ⁶. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.2 (bs, 1H, NH), 7.82 (s, 1H, H₅), 7.66 (m, 2H, Aromatics), 7.32-7.29 (m, 3H, Aromatics). MS (70 eV) *m/z* (%): 145 (M⁺, 100), 118 (3), 89 (22).

4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (17)



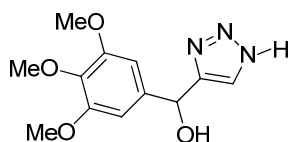
Mp 122-124°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 12.14 (bs, 1H, NH), 7.80 (s, 1H, CH), 7.50 (d *J* = 8.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.22 (d *J* = 8.1 Hz, 2H, Aromatics). MS (70 eV) *m/z* (%): 159 (M⁺, 100), 132 (29). HRMS *m/z* calcd. for C₉H₉N₃ (M⁺): 159.0796, found: 159.0981.

(1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (18)



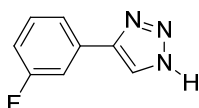
Mp 78-80°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.55 (s, 1H, CH), 4.71 (s, 2H, -CH₂-), 2.13 (bs, 1H, OH). MS (70 eV) *m/z* (%): 99 (M⁺, 58), 81 (100). HRMS *m/z* calcd. for C₃H₅N₃ (M⁺): 99.0433, found: 99.0568.

(1H-1,2,3-triazol-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanol (19)



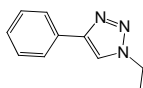
MP: 147-148°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 Hz), δ (ppm): 11.47 (bs, 1H, NH), 7.76 (s, 1H, CH), 6.57 (s, 2H, Aromatics), 5.70 (s, 1H, -CH), 3.67 (s, 9H, 3x-OCH₃), 2.88 (bs, 1H, OH). MS (70 eV) *m/z* (%): 265 (M⁺, 50), 284 (24), 127 (100). HRMS *m/z* calcd. for C₁₂H₁₅N₃O₄ (M⁺): 265.1063, found: 265.1138.

4-(3-fluorophenyl)-1H-1,2,3-triazole (20)



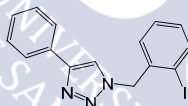
Mp 141-143°C (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 12.24 (s, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, H₅), 7.59-7.34 (m, 4H, Aromatics). MS (70 eV) m/z (%): 163 (M⁺, 27), 114 (100). HRMS m/z calcd. for $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_3$ (M⁺): 163.0546, found: 163.0775.

1-Ethyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (22)



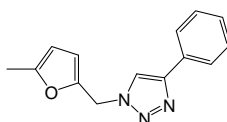
Mp 63-64°C (EtOH). (Lit. 61-62°C) ⁷. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.78-7.81 (m, 2H, Aromatics), 7.75 (s, 1H, H₅), 7.40-7.29 (m, 3H, Aromatics), 4.44-4.37 (q $J = 7.3$ Hz, 3H, $-\text{CH}_2$), 1.55 (t $J = 7.3$ Hz, $-\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 148.1, 131.1, 129.1, 128.4, 126.0, 119.4, 45.7, 15.9. MS (70 eV) m/z (%): 173 (M⁺, 41), 144 (25), 130 (56), 117 (100), 103 (16), 90 (45).

1-(2-iodobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (23)



Mp 117-119°C (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.93-7.90 (dd $J = 7.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz, 1H, Aromatic), 7.84-7.81 (dd $J = 6.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 2H, Aromatics), 7.77 (s, 1H, H₅), 7.45-7.33 (m, 4H, Aromatics), 7.18-7.03 (m, 2H, Aromatics), 5.68 (s, 2H, $-\text{CH}_2$). MS (70 eV) m/z (%): 361 (M⁺, 4), 216 (44), 205 (100), 115 (90), 89 (42). HRMS m/z calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{IN}_3$ (M⁺): 361.0075, found: 361.0078.

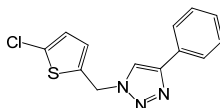
1-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (24)



Mp 122-123°C (*i*-PrOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.86 (s, 1H, H₅), 7.80-7.76 (m, 2H, Aromatics), 7.41-7.27 (m, 3H, Aromatics), 7.11 (d $J = 3.4$ Hz, 1H, Furan), 6.51 (d $J = 3.4$ Hz, 1H, Furan), 5.60 (s, 2H, CH_2), 3.86 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 151.9, 148.7, 145.5, 130.6, 129.2, 129.7, 126.1, 120.1,

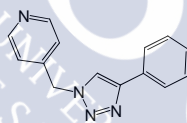
119.2, 112.3, 52.5, 47.0. MS (70 e V) m/z (%): 239 (M+, 3), 195 (50), 138 (45), 115 (100), 88 (22). Anal. calcd. for C₁₄H₁₃N₃O C 70.28, H 5.48, N 17.56, found, C 70.51, H 5.66, N 17.71.

1-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (25)



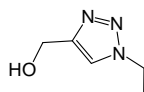
Mp 128-129°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.81-7.78 (d J = 7.0 Hz, 2H, Aromatics), 7.76 (s, 1H, -H₅), 7.42-7.28 (m, 3H, Aromatics), 6.91 (d J = 3.7 Hz, 1H, Thiophene), 6.80 (d J = 3.7 Hz, 1H, Thiophene), 5.61 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.8, 135.2, 132.1, 130.7, 129.2, 128.7, 128.0, 126.7, 126.1, 119.9, 49.1. MS (70 eV) m/z (%): 275 (M+, 10), 246 (6), 212 (13), 130 (51), 116 (100), 89 (28). Anal. calcd. for C₁₃H₁₀ClN₃S C 56.62, H 3.66, N 15.24, found, C 56.93, H 3.71, N 15.33.

4-((4-phenyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)pyridine (26)



Mp 134-135°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.61 (d J = 5.8 Hz, 2H, Aromatics), 7.82 (d J = 7.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.74 (s, 1H, H₅), 7.39-7.44 (m, 2H, Aromatics), 7.34 (d J = 7.1 Hz, 1H, Aromatics), 7.14 (d J = 5.8 Hz, 2H, Aromatics), 5.59 (s, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 150.4, 148.8, 143.6, 130.1, 128.8, 128.4, 125.7, 122.0, 119.7, 52.7. MS (70 eV) m/z (%): 236 (M+, 26), 206 (36), 180 (38), 115 (100), 88 (22). Anal. calcd. for C₁₄H₁₂N₄ C 71.17, H 5.12, N 23.71, found, C 71.32, H 5.12, N 23.71.

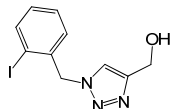
(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (27)



Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.94 (s, 1H, H₅), 4.48 (s, 2H, -CH₂), 4.33 (q J = 7.3 Hz, 2H, CH₂), 2.48 (bs, 1H, OH), 1.38 (t J = 7.3 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.6, 122.7, 55.7, 45.0, 16.1. MS (70 eV) m/z (%):

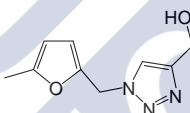
127 (M⁺, 14), 98 (2), 84 (82), 66 (100), 58 (64). HRMS m/z calcd. for C₅H₉N₃ (M⁺): 127.0745, found: 127.0748.

(1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (28)



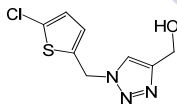
Mp 133-135°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.88 (d J = 7.9 Hz, 1H, Aromatic), 7.56 (s, 1H, H₅), 7.37-7.31 (m, 1H, Aromatic), 7.14-7.02 (m, 2H, Aromatics), 5.62 (s, 2H, -CH₂), 4.78 (d J = 6.0 Hz, 2H, -CH₂), 2.63 (t J = 6.1 Hz, 1H, OH). MS m/z (%): 316 (M⁺, 58), 231 (25), 154 (83), 137 (100). HRMS m/z calcd. for C₁₀H₁₀IN₃O (M⁺): 314.9868, found: 314.9870.

(1-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (29)



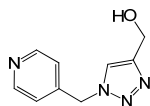
Mp 122-123°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.65 (s, 1H, H₅), 7.11 (d J = 3.5 Hz, 1H, Furan), 6.50 (d J = 3.5 Hz, 1H, Furan), 5.57 (s, 2H, -CH₂), 4.77 (s, 2H, -CH₂), 3.88 (s, 3H, -CH₃), 2.73 (bs, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 151.8, 148.8, 145.4, 122.4, 119.1, 112.3, 56.6, 52.5, 46.9. MS (70 eV) m/z (%): 193 (67), 155 (38), 139 (100), 100 (64). Anal. calcd. for C₉H₁₁N₃O₂ C 55.95, H 5.74, N 21.75, found, C 56.12, H 5.76, N 21.77.

(1-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (30)



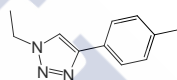
Oil. ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 7.98 (s, 1H, -H₅), 7.05 (d J = 3.8 Hz, 1H, Thiophene), 6.99 (d J = 3.8 Hz, 1H, Thiophene), 5.70 (s, 2H, -CH₂), 5.20 (bs, 1H, OH), 4.47 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.8, 137.6, 129.3, 128.3, 127.2, 122.9, 55.4, 47.7. MS (70 eV) m/z (%): 229 (M⁺, 22), 170 (17), 130 (100). Anal. calcd. for C₈H₈ClN₃S C 41.83, H 3.51, N 18.29, found, C 41.97, H 3.63 N 18.31.

(1-((pyridin-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanol (31)



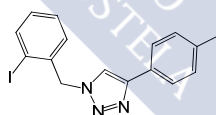
Oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.57 (d $J = 5.4$ Hz, 2H, Aromatics), 7.53 (s, 1H, -CH), 7.10 (d $J = 5.4$ Hz, 2H, Aromatics), 4.80 (s, 2H, - CH_2 -), 4.53 (s, 2H, - CH_2 -), 2.15 (bs, 1H, OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 150.4, 149.2, 143.6, 122.1, 122.0, 56.4, 52.7. MS (70 eV) m/z (%): 190 (M^+ , 4), 161 (6), 145 (9), 131 (13), 92 (100), 65 (50), 58 (74). Anal. calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$ C 56.83, H 5.30, N 29.46, found, C 57.02, H 5.34 N 29.55.

1-ethyl-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (32)



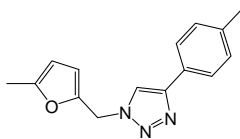
Mp 70-71°C (MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.71 (s, 1H, H_5), 7.70 (d $J = 7.9$ Hz, 2H, Aromatics), 7.22 (d $J = 7.9$ Hz, 2H, Aromatics), 4.44 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H, - CH_2), 2.36 (s, 3H, - CH_3), 1.57 (t $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 148.2, 138.2, 129.8, 128.3, 126.0, 118.9, 45.7, 21.6, 15.9. MS (70 eV) m/z (%): 187 (M^+ , 37), 144 (100), 130 (100), 103 (52), 77 (46). HRMS m/z calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$ (M^+): 187.1109, found: 187.1112.

1-(2-iodobenzyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (33)



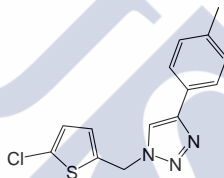
Mp 177-180°C (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.90 (d $J = 7.9$ Hz, 1H, Aromatics), 7.82-7.65 (d $J = 8.1$ Hz, 2H, Aromatics), 7.78 (s, 1H, H_5), 7.44-7.30 (m, 5H, Aromatics), 5.63 (s, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 148.6, 140.2, 138.4, 137.8, 130.8, 130.0, 129.9, 129.5, 128.0, 126.0, 119.9, 99.0, 58.8, 21.7. MS (70 eV) m/z (%): 375 (M^+ , 9), 220 (70), 130 (100), 90 (35). HRMS m/z calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{IN}_3$ (M^+): 375.0232, found: 375.0236.

1-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (34)



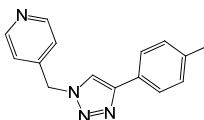
Mp 135-136°C (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.82 (s, 1H, $-\text{H}_5$), 7.68 (d $J = 8.0$ Hz, 2H, Aromatics), 7.22 (d $J = 8.0$ Hz, 2H, Aromatics), 7.12 (d $J = 3.3$ Hz, 1H, Furan), 6.51 (d $J = 3.3$ Hz, 1H, Furan), 5.61 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 3.88 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 152.0, 148.8, 145.5, 138.6, 129.9, 127.8, 126.0, 119.7, 119.2, 112.3, 52.5, 47.0, 21.6. MS (70 eV) m/z (%): 253 (M^+ , 2), 210 (20), 130 (100), 138 (23). Anal. calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$ C 71.13, H 5.97, N 16.59, found, C 71.23, H 6.06, N 16.59.

1-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (35)



Mp 155-156°C (*i*-PrOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.69 (d $J = 8.0$ Hz, 2H, Aromatics), 7.66 (s, 1H, H_5), 7.20 (d $J = 8.0$ Hz, 2H, Aromatics), 6.90 (d $J = 3.7$ Hz, 1H, Furan), 6.81 (d $J = 3.7$ Hz, 1H, Furan), 5.61 (s, 2H, $-\text{CH}_2$), 2.36 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 148.8, 138.5, 135.3, 132.1, 129.9, 128.0, 127.9, 126.6, 126.0, 119.1, 49.1, 21.6. MS (70 eV) m/z (%): 289 (M^+ , 18), 260 (7), 246 (7), 226 (15), 130 (100), 103 (15), 77 (9), 57 (6). Anal. calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{S}$ C 58.31, H 4.17, N 14.50, found, C 58.41, H 4.17, N 14.51.

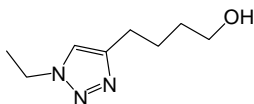
4-((4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)pyridine (36)



Mp 124-125°C (*i*-PrOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.61 (d $J = 3.7$ Hz, 2H, Aromatics), 7.69 (d $J = 8.2$ Hz, 2H, Aromatics), 7.70 (s, 1H, CH), 7.23 (d $J = 8.2$ Hz, 2H, Aromatics), 7.13 (d $J = 5.5$ Hz, 2H, Aromatics), 5.57 (s, 2H, CH_2), 2.36 (s, 3H, CH_3). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 150.5, 148.6, 143.6, 138.3, 129.5, 127.3, 125.6, 122.0, 119.4, 52.7, 21.2. MS (70 eV) m/z (%): 250 (M^+ , 45), 221 (73),

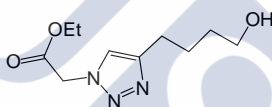
180 (52), 130 (100), 103 (34). Anal. calcd. for C₁₅H₁₄N₄ C 71.98, H 5.64, N 22.38, found, C 72.11, H 5.66, N 22.41.

4-(1-ethyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (37)



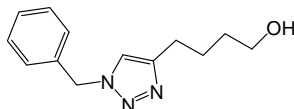
Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.05 (s, 1H, H₅), 3.91 (q *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 3.11 (t *J* = 6.2 Hz, 2H, -CH₂), 2.90 (s, 1H, OH), 2.23 (t *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂), 1.72-1.14 (m, 4H, -CH₂-), 1.04 (t *J* = 7.3 Hz, 3H, -CH₃). MS (70 eV) *m/z* (%): 169 (M+5), 149 (5), 124 (26), 110 (12), 82 (42), 73 (45), 57 (73), 54 (100). Anal. calcd. for C₈H₁₅N₃O C 56.78, H 8.93, N 24.83, found, C 56.87, H 8.99, N 24.99.

Ethyl 2-(4-(4-hydroxybutyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acetate (38)



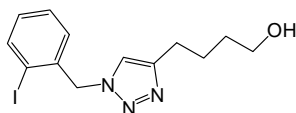
Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.42 (s, 1H, H₅), 5.11 (s, 2H, -CH₂-), 4.23 (q *J* = 7.0 Hz, 2H, -CH₂), 3.63 (t *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.78 (t *J* = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 2.18 (bs, 1H, OH), 1.80-1.40 (m, 4H, -CH₂-), 1.22 (t *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.4, 148.5, 122.1, 65.9, 62.4, 50.7, 37.8, 32.1, 27.8, 14.0. MS (70 eV) *m/z* (%): 227 (M+, 1), 182 (1), 153 (2), 138 (7), 96 (7), 84 (76), 66 (100). Anal. calcd. for C₁₀H₁₇N₃O₃ C 52.85, H 7.54, N 18.49, found, C 52.89, H 7.56, N 18.52.

4-(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (39)



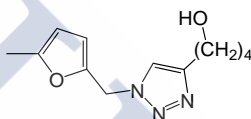
Mp 81-82°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.34 (m, 2H, Aromatics), 7.24-7.22 (m, 3H, Aromatics), 7.18 (s, 1H, H₅), 5.46 (s, 2H, -CH₂), 3.64 (t *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.73-2.70 (t *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.75-1.58 (m, 4H, 2xCH₂), 1.40 (bs, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.5, 137.5, 129.1, 128.7, 128.0, 120.6, 62.4, 54.1, 32.1, 25.4, 25.2. MS (70 eV) *m/z* (%): 231 (M+, 1), 186 (4), 144 (3), 91 (100), 65 (12). Anal. calcd. for C₁₃H₁₇N₃O C 67.51, H 7.41, N 18.17, found, C 67.59, H 7.44, N 18.22.

4-(1-(2-iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (40)



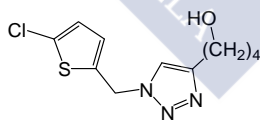
Mp 97-99°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.89 (t *J* = 8.3 Hz, 1H, Aromatic), 7.35-7.26 (m, 2H, 1H Aromatic+H₅), 7.06-7.01 (m, 2H, Aromatics), 5.57 (s, 2H, -CH₂), 3.66 (t *J* = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 2.74 (t *J* = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 1.81-1.59 (m, 5H, 2xCH₂ + OH). MS (70 eV) *m/z* (%): 357 (M⁺, 25), 216 (100), 89 (9). Anal. calcd. for C₁₃H₁₆IN₃O C 43.71, H 4.51, N 11.76, found, C 43.79, H 4.53, N 11.95.

4-(1-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) butan-1-ol (41)



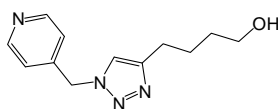
Mp 84-85°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.40 (s, 1H, H₅), 7.10 (d *J* = 3.5 Hz, 1H, Furan), 6.46 (d *J* = 3.5 Hz, 1H, Furan), 5.53 (s, 2H, -CH₂), 3.87 (s, 3H, -CH₃), 3.64 (d *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂), 2.72 (bs, 1H, OH), 2.72 (d *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂), 1.79-1.69 (m, 2H, CH₂), 1.65-1.55 (m, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 152.1, 149.0, 145.4, 121.3, 119.1, 112.1, 62.6, 52.5, 46.9, 32.5, 25.8, 25.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 235 (M⁺, 13), 140 (12), 139 (100), 111 (10), 79 (12). Anal. calcd. for C₁₂H₁₇N₃O₂ C 61.26, H 7.28, N 17.86, found, C 61.30, H 7.31, N 17.88.

4-(1-((5-chlorothiophen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (42)



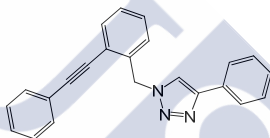
Mp 83-84°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.28 (s, 1H, H₅), 6.85 (d *J* = 3.7 Hz, 1H, furan), 6.78 (d *J* = 3.7 Hz, 1H, Furan), 5.53 (s, 2H, -CH₂), 3.64 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂), 2.71 (t *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂), 2.06 (bs, 1H, OH), 1.67-1.78 (m, 2H, -CH₂), 1.64-1.55 (m, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 149.1, 135.5, 127.7, 126.6, 120.6, 62.7, 48.9, 32.5, 30.0, 25.9, 25.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 271 (M⁺, 7), 133 (36), 131 (100), 57 (36). Anal. calcd. for C₁₁H₁₄N₃OS C 48.61, H 5.19, N 15.46, found, C 48.99, H 5.23, N 15.48.

4-(1-((pyridin-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol (43)



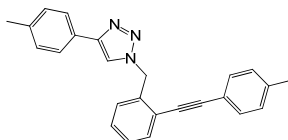
Mp 83-84°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.40 (bs, 2H, Aromatics), 7.09 (s, 1H, H₅), 6.90 (d *J* = 5.4 Hz, 2H, Aromatics), 5.33 (s, 2H, -CH₂-), 3.48 (t *J* = 6.2 Hz, 2H, -CH₂), 2.57 (t *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂), 2.12 (bs, 1H, OH), 1.64-1.52 (m, 2H, CH₂), 1.49-1.32 (m, 2H, CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 150.3, 148.8, 143.8, 121.9, 120.9, 62.1, 52.4, 31.9, 25.3, 25.1. MS (70 eV) *m/z* (%): 232 (M⁺, 18), 187 (11), 145 (10), 133 (2), 92 (100), 65 (52). Anal. calcd. for C₁₂H₁₆N₄O C 62.05, H 6.94, N 24.12, found, C 62.31, H 7.00, N 24.16.

1-(2-(2-phenylethynyl)benzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (44)



Mp 125-136°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.81-7.79 (m, 2H, Aromatics), 7.78 (s, 1H, -H₅), 7.63-7.52 (m, 3H, Aromatics), 7.40-7.27 (m, 9H, Aromatics), 5.83 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.5, 136.5, 133.0, 132.0, 131.9, 131.0, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.5, 126.1, 123.2, 122.8, 120.1, 95.5, 86.7, 53.0. MS (70 eV) *m/z* (%): 335 (M⁺,34), 300 (60), 203 (62), 189 (100), 116 (97), 57 (100). Anal. calcd. for C₂₃H₁₇N₃ C 82.36, H 5.11, N 12.53, found, C 82.44, H 5.15, N 12.54.

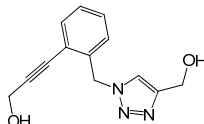
1-(2-(2-*p*-tolylethynyl)benzyl)-4-*p*-tolyl-1H-1,2,3-triazole (45)



Mp 135-136°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.75 (s, 1H, H₅), 7.68 (d *J* = 8.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.62-7.59 (m, 1H, Aromatic), 7.44 (d *J* = 8.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.39-7.26 (m, 3H, Aromatics), 7.18 (m, 4H, Aromatics), 5.82 (s, 2H, -CH₂), 2.38 (s, 3H, -CH₃), 2.35 (s, 3H, -CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.5, 139.5, 138.3, 136.4, 132.9, 131.9, 129.8, 129.7, 129.3, 129.2, 129.1, 128.2, 126.0, 123.4, 119.7, 95.7, 86.1, 53.0, 21.9, 21.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 363 (M⁺,

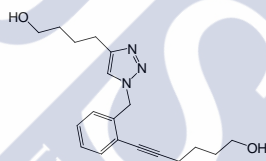
37), 334 (59), 217 (34), 203 (80), 189 (79), 130 (100), 103 (51), 77 (50). Anal. calcd. for C₂₅H₂₁N₃ C 82.61, H 5.82, N 11.56, found, C 82.67, H 5.85, N 11.89.

3-(2-((4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)prop-2-yn-1-ol (46)



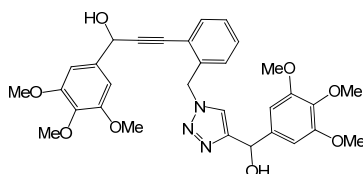
Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.54 (s, 1H, H₅), 7.47-7.44 (m, 1H, Aromatic), 7.35-7.28 (m, 3H, Aromatics), 4.72 (s, 2H, -CH₂), 4.47 (s, 2H, -CH₂), 3.20 (bs, 2H, 2x OH),. ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 136.4, 133.0, 129.8, 129.5, 129.3, 126.2, 123.1, 122.6, 94.2, 82.7, 56.8, 53.2, 51.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 243 (M⁺, 1), 168 (7), 128 (14), 115 (100), 91 (40). Anal. calcd. for C₁₃H₁₃N₃O₂ C 64.19, H 5.39, N 17.27, found, C 64.25, H 5.42, N 17.24.

6-(2-((4-(4-hydroxybutyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)hex-5-yn-1-ol (47)



Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.47-36 (m, 2H, Aromatics), 7.31-7.20 (m, 3H, 2x Aromatics+ H₅), 5.60 (s, 2H, -CH₂-), 3.63 (m, 4H, 2x -CH₂-), 2.68 (t *J* = 7.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.45 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.20 (bs, 2H, 2x OH), 1.74-1.56 (m, 8H, 4x -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.6, 141.2, 136.0, 133.1, 129.6, 129.1, 128.7, 128.1, 121.1, 96.5, 78.3, 62.5, 62.4, 53.1, 32.3, 25.8, 25.6, 25.3, 19.7. MS (70 eV) *m/z* (%): 327 (M⁺, 35), 269 (90), 186 (62), 142 (71), 128 (100), 115 (60). Anal. calcd. for C₁₉H₂₅N₃O₂ C 69.70, H 7.70, N 12.83, found, C 69.84, H 7.78, N 12.94.

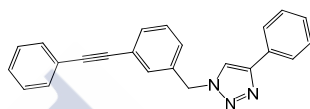
3-(2-((4-(hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (48)



Mp 73-74°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.44-7.42 (m, 1H, Aromatic), 7.36-30 (m, 4H, 3H Aromatics+ 1H₅), 6.78 (d *J* = 1.4 Hz, 2H, Aromatics),

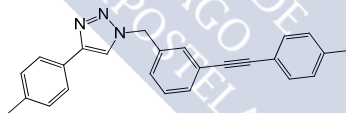
6.62 (d $J = 1.8$ Hz, 2H, Aromatics), 5.87 (s, 1H, -CH-), 5.59 (s, 2H, -CH₂-), 5.53 (s, 1H, -CH-), 3.82 (d $J = 11.4$ Hz, 9H, 3x-OCH₃), 3.76 (d $J = 12.8$ Hz, 9H, 3x-OCH₃), 2.15 (bs, 2H, 2x OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 153.3, 153.2, 137.9, 137.6, 137.3, 136.0, 132.6, 129.2, 128.9, 122.3, 121.8, 121.7, 103.7, 103.3, 95.4, 83.0, 69.0, 64.7, 60.8, 60.7, 56.1, 56.0, 52.9. MS (70 eV) m/z (%): 575 (M⁺, 10), 379 (84), 353 (65), 310 (80), 196 (100), 115 (84). Anal. calcd. for C₃₁H₃₃N₃O₈ C 64.68, H 5.78, N 7.30, found, C 64.74, H 5.82, N 7.33.

1-(3-(2-phenylethynyl)benzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (49)



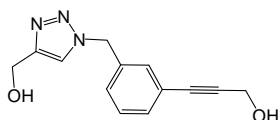
Mp 138-139°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.81 (d $J = 7.0$ Hz, 2H, Aromatics), 7.70 (s, 1H, H₅), 7.55-7.48 (m, 4H, Aromatics), 7.43-7.28 (m, 7H, Aromatics), 7.33 (m, 1H, Aromatic), 5.55 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.7, 135.4, 132.3, 132.0, 131.4, 130.8, 129.6, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.1, 126.1, 124.7, 123.2, 199.9, 90.8, 88.8, 54.2. MS (70 eV) m/z (%): 335 (M⁺, 16), 306 (22), 204 (40), 191 (75), 189 (46), 116 (100), 58 (40). Anal. calcd. for C₂₃H₁₇N₃ C 82.36, H 5.11, N 12.53, found, C 82.49, H 5.11, N 12.55.

1-(3-(2-p-tolylethynyl)benzyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (50)



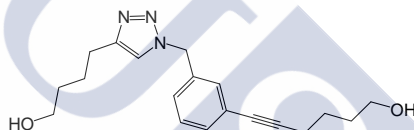
Mp 153-154°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.69 (d $J = 8.1$ Hz, 2H, Aromatics), 7.52-7.33 (m, 5H, Aromatics), 7.64 (s, 1H, H₅), 7.26-7.14 (m, 5H, Aromatics), 5.57 (s, 2H, -CH₂), 2.36 (s, 6H, -CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.8, 139.1, 138.4, 135.4, 132.2, 131.9, 131.3, 129.9, 129.5, 128.0, 128.0, 126.0, 124.9, 120.1, 119.6, 91.0, 88.2, 54.2, 21.9, 21.6. MS (70 eV) m/z (%): 363 (M⁺, 16), 334 (29), 205 (41), 189 (31), 130 (100). Anal. calcd. for C₂₅H₂₁N₃ C 82.61, H 5.82, N 11.56, found, C 82.72, H 5.81, N 11.54.

3-(3-((4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)prop-2-yn-1-ol (51)



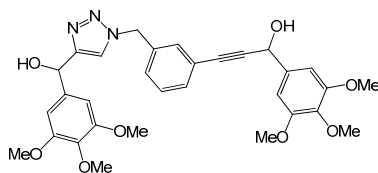
Mp 73-74°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.45 (s, 1H, H₅), 7.42 (d *J* = 7.8 Hz, 2H, Aromatic), 7.35-7.28 (m, 2H, Aromatic), 5.49 (s, 2H, CH₂), 4.78 (s, 2H, -CH₂), 4.48 (s, 2H, -CH₂), 1.81 (bs, 2H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 135.2, 132.8, 131.5, 130.1, 129.6, 128.4, 124.0, 121.9, 88.7, 83.7, 57.1, 54.1, 51.9. MS (70 eV) *m/z* (%): 243 (M⁺, 16), 214 (9), 197 (10), 184 (17), 145 (100), 128 (17), 115 (38), 91 (16). Anal. calcd. for C₁₃H₁₃N₃O₂ C 64.19, H 5.39, N 17.27, found, C 64.43, H 5.40, N 17.28.

6-(3-((4-(4-hydroxybutyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)hex-5-yn-1-ol (52)



Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.34 (d *J* = 7.6 Hz, 1H, Aromatic), 7.27 (d *J* = 7.6 Hz, 2H, Aromatic), 7.19 (s, 1H, H₅), 7.13 (d *J* = 7.6 Hz, 1H, Aromatic), 5.42 (s, 2H, -CH₂-), 3.67 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-), 3.64 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.71 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.43 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-), 1.86 (bs, 2H, 2x OH), 1.73-1.62 (m, 6H, 3x-CH₂-), 1.57 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.4, 137.8, 130.6, 129.5, 128.4, 128.0, 124.7, 123.1, 92.3, 81.2, 61.4, 61.2, 53.2, 33.0, 32.7, 26.0, 25.9, 25.3, 19.5. MS (70 eV) *m/z* (%): 327 (28), 271 (18), 187 (100), 128 (37). Anal. calcd. for C₁₉H₂₅N₃O₂ C 69.70, H 7.70, N 12.83, found, C 69.71, H 7.74, N 12.86.

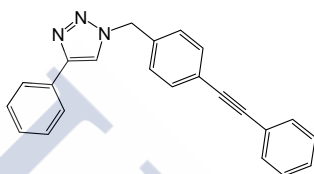
3-(3-((4-(hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (53)



Mp 77-78°C (*i*-PrOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.36 (d *J* = 7.7 Hz, 1H, Aromatic), 7.28-7.26 (m, 4H, 3x Aromatic + H₅), 7.23 (d *J* = 7.7 Hz, 1H,

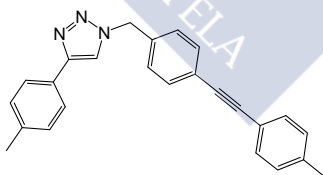
Aromatic), 6.78 (s, 2H, Aromatics), 6.62 (s, 2H, Aromatics), 5.89 (s, 1H, -CH), 5.57 (s, 1H, -CH), 5.38 (s, 2H, -CH₂), 3.82 (s, 6H, 2x -OCH₃), 3.80 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.74 (s, 6H, 2x -OCH₃), 2.15 (bs, 2H, 2x OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 153.6, 153.3, 138.2, 138.2, 137.1, 136.8, 135.3, 132.1, 131.4, 129.4, 128.4, 123.8, 104.0, 103.7, 90.6, 85.5, 69.4, 65.2, 61.2, 61.1, 56.5, 56.4, 54.0. MS (70 eV) *m/z* (%): 575 (M⁺, 47), 557 (28), 379 (100), 196 (75), 115 (86). Anal. calcd. for C₃₁H₃₃N₃O₈ C 64.68, H 5.78, N 7.30, found, C 64.69, H 5.80, N 7.33.

1-(4-(2-phenylethynyl)benzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (54)



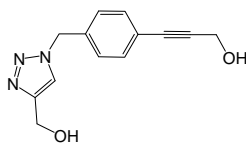
Mp 168-169°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.81 (d *J* = 7.0 Hz, 2H, Aromatics), 7.68 (s, 1H, H₅), 7.55-7.48 (m, 3H, Aromatics), 7.43-7.31 (m, 7H, Aromatics), 7.27 (d *J* = 8.3 Hz, 2H, Aromatics), 5.58 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.7, 134.9, 132.7, 132.0, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 126.1, 124.3, 123.3, 119.9, 90.8, 88.9, 54.3. MS (70 eV) *m/z* (%): 335 (M⁺, 16), 306 (22), 204 (55), 191 (75), 189 (46), 116 (100). Anal. calcd. for C₂₃H₁₇N₃ C 82.36, H 5.11, N 12.53, found, C 82.40, H 5.13, N 12.57.

1-(4-(2-p-tolylethynyl)benzyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazole (55)



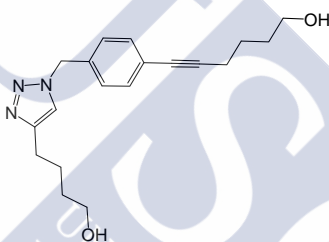
Mp 184-185°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.69 (d *J* = 8.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.63 (s, 1H, H₅), 7.53 (d *J* = 8.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.42 (d *J* = 8.0 Hz, 2H, Aromatics), 7.16 (m, 6H, Aromatics), 5.54 (s, 2H, -CH₂), 2.36 (s, 6H, -CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.8, 139.1, 138.4, 134.8, 132.6, 131.9, 129.9, 129.5, 128.3, 128.0, 126.0, 124.5, 120.2, 119.5, 91.2, 88.5, 54.3, 21.9, 21.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 363 (M⁺, 17), 334 (24), 218 (47), 205 (64), 130 (100). Anal. calcd. for C₂₅H₂₁N₃ C 82.61, H 5.82, N 11.56, found, C 82.69, H 5.89, N 11.61.

3-(4-((4-(hydroxymethyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)prop-2-yn-1-ol (56)



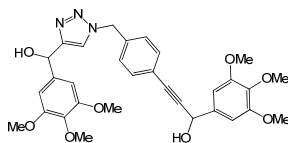
Mp 127-128°C (MeOH). ¹H-NMR (DMSO-d₆, 300 MHz), δ (ppm): 8.01 (s, 1H, H₅), 7.40 (d *J* = 8.2 Hz, 2H, Aromatics), 7.26 (d *J* = 8.2 Hz, 2H, Aromatics), 5.57 (s, 2H, -CH₂), 4.49 (s, 2H, -CH₂), 4.27 (s, 2H, -C H₃), 2.49 (t *J* = 1.7 Hz, 1H, OH), 2.10 (bs, 1H, OH). ¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75 MHz), δ (ppm): 148.3, 136.4, 131.5, 128.1, 123.0, 122.1, 90.3, 83.1, 55.0, 52.2, 49.4. MS (70 eV) *m/z* (%): 243 (M⁺, 52), 214 (36), 184 (24), 145 (76), 117 (100), 116 (83), 91 (40). Anal. calcd. for C₁₃H₁₃N₃O₂ C 64.19, H 5.39, N 17.27, found, C 64.25, H 5.40, N 17.31.

6-(4-((4-(4-hydroxybutyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)hex-5-yn-1-ol (57)



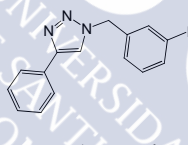
Oil. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.85 (d *J* = 7.1 Hz, 2H, Aromatics), 7.17-7.12 (m, 3H, Aromatics+ H₅), 5.43 (s, 2H, -CH₂-), 3.70-3.43 (m, 4H, -CH₂-), 2.70 (t *J* = 7.2 Hz, 2H, -CH₂-), 2.43 (t *J* = 6.3 Hz, 2H, -CH₂-), 2.10 (bs, 2H, 2x OH), 1.76-1.63 (m, 6H, -CH₂-), 1.61-1.50 (m, 2H, -CH₂-). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.5, 134.1, 132.5, 128.2, 125.0, 121.0, 92.0, 81.1, 62.7, 62.7, 54.1, 32.5, 32.2, 25.8, 25.6, 25.3, 19.6. MS (70 eV) *m/z* (%): 327 (M⁺, 100), 187 (85), 169 (81), 143 (64), 127 (72), 114 (39), 91 (48). Anal. calcd. for C₁₉H₂₅N₃O₂ C 69.70, H 7.70, N 12.83, found, C 69.96, H 7.70, N 12.82.

3-(4-((4-(hydroxy(3,4,5-trimethoxyphenyl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)phenyl)-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (58)



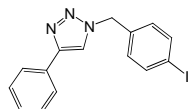
Mp 72-73°C (MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 7.36 (d $J = 7.7$ Hz, 2H, Aromatic), 7.31 (s, 1H, H₅), 7.12 (d $J = 7.7$ Hz, 2H, Aromatic), 6.79 (s, 2H, Aromatics), 6.61 (s, 2H, Aromatics), 5.89 (s, 1H, -CH), 5.58 (s, 1H, -CH), 5.41 (s, 2H, -CH₂), 3.83 (s, 6H, 2x-OCH₃), 3.79 (s, 3H, -OCH₃), 3.76 (s, 3H, -OCH₃), 3.74 (s, 6H, 2x-OCH₃), 2.90-2.87 (bs, 2H, 2x OH). $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 153.6, 153.3, 138.2, 138.2, 137.1, 136.8, 135.3, 132.1, 131.4, 129.4, 128.4, 123.8, 104.0, 103.7, 90.6, 85.5, 69.4, 65.2, 61.2, 61.1, 56.5, 56.4, 54.0. MS (70 eV) m/z (%): 575 (M⁺, 95), 559 (33), 379 (87), 196 (85), 115 (100). Anal. calcd. for C₃₁H₃₃N₃O₈ C 64.68, H 5.78, N 7.30, found, C 64.68, H 5.89, N 7.37.

1-(3-iodobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (59)



Mp 122-124°C (EtOH). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.67 (d $J = 1.7$ Hz, 1H, Aromatics), 7.85-7.69 (m, 4H, Aromatics+ H₅), 7.45-7.15 (m, 5H, Aromatics), 5.62 (s, 2H, CH₂). MS (70 eV) m/z (%): 231 (M⁺, 26), 216 (44), 205 (100), 115 (90), 89 (42). HRMS m/z calcd. for C₁₅H₁₂IN₃ (M⁺): 361.0075, found: 361.0077.

1-(4-iodobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (60)



Mp 167-169°C (MeOH). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 300 MHz), δ (ppm): 8.62 (s, 1H, H₅), 7.82 (d $J = 7.1$ Hz, 2H, Aromatics), 7.74 (d $J = 8.2$ Hz, 2H, Aromatics), 7.45-7.31 (m, 3H, Aromatics), 7.14 (d $J = 7.1$ Hz, 2H, Aromatics), 5.60 (s, 2H, CH₂). MS (70 eV) m/z (%): 231 (M⁺, 26), 206 (36), 180 (38), 115 (100), 88 (22). HRMS m/z calcd. for C₁₅H₁₂IN₃ (M⁺): 361.0075, found: 361.0079.

References:

- 1) Candelon, N., Lastecoueres, D., Diallo, A. K., ; Aran zaes, J. R., Astruc D., Vincent, J. M., *Chem. Commun.*, **2008**, 6, 741-743.
- 2) Campbell-Verduyn, L. S., Mirfeizi, L., Dier ckx, R. A., Elsinga, P. H., Feringa, B. L., *Chem. Commun.*, **2008**, 6, 741-743.
- 3) Wang, Z. X., Zhao, Z. G., *J. Het. Chem.*, **2007**, 44, 89-92.
- 4) Girard, C., Oenen, E., Aufort, M., Beauvi ere, S., Sam son, E., Herscovici, J., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1689-1692.
- 5) Iwasaki, M., Yorimitsu, H., Oshima, K., *Chemistry A European journal*, **2007**, 2, 1430-1435.
- 6) Mohareb, R. M.; Habashi, A.; Hafez, E. A. A.; Sherif, S. M. *Archiv der Pharmazie*, **1987**, 320, 776-780.
- 7) Mathew, P., Neels, A., Albrecht, M., *JACS*, **2008**, 130, 13534-13535.



**3.2. Copper–Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition
Under Oxidative Conditions: Polymer–Assisted Assembly of
4-Acyl-1-Substituted-1,2,3-Triazoles**

Abstract: We herein document the first example of a reliable copper-catalysed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition under oxidative conditions. The combined use of two polymer-supported reagents (polystyrene-1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene/Cu and polystyrene -2-iodoxybenzamide), overcomes the thermodynamic instability of copper (I) species toward oxidation, enabling to perform reliable Cu-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloadditions in the presence of an oxidant agent. This polymer-assisted pathway, not feasible under conventional homogeneous conditions, provides a direct assembly of 4-acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles, contributing to expand the reliability and scope of Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition.



Introduction

By virtue of its regiospecificity, reliability and experimental simplicity, the Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition (CuAAC)¹ has emerged as the flagship of click chemistry,² a synthetic paradigm of remarkable practical and environmental significance that has found applications in diverse areas.³ Independently, Medal⁴ and Sharpless⁵ introduced the copper-catalyzed Huisgen cycloaddition, highlighting its regiospecificity, substrate scope and tremendous acceleration of the reaction. These seminal papers proposed alternative approaches to overcome the thermodynamic instability of Cu(I), thus providing the currently established experimental procedures to perform CuAAC:¹ by employing Cu(I) salts [e.g. copper(I) iodide] in combination with ligands and/or bases, or the *in-situ* generation of Cu(I) from copper(II) salts [e.g. copper(II) sulfate pentahydrate] either by comproportionation with copper metal or employing a sacrificial reducing agent (typically sodium ascorbate) that constantly reduces Cu(II) to Cu(I) maintaining high levels of catalytically active species. The simplicity and robustness of the reaction notwithstanding, the instability of Cu(I) oxidation state generally imposes strict experimental conditions aimed to minimize the impact of oxidant species. Accordingly, reliable CuAAC's protocols employing Cu(I) halides are performed under anaerobic conditions, while those taking place under a weakly reductive reaction medium (sodium ascorbate) do not require inert atmosphere. Despite extensive practical validation of the transformation,^{1,3} the development of CuAAC's in the presence of oxidant agents remains a methodological challenge.

Although CuAAC is effectively catalyzed under "ligand-free" conditions,¹ diverse ligands, particularly some heterocyclic derivatives, have shown to preserve the reliability of the reaction in challenging applications.^{1,6} These agents stabilize Cu(I)

(shielding catalytic species from interactions that lead to degradation), thus enabling to work under aerobic conditions, reducing the catalyst loading and preventing oxidative damage of biomolecules.¹ Such a scenario has stimulated the emergence of copper-immobilized catalytic systems, and particularly of those based on polymeric matrices incorporating Cu(I)-stabilizing chelates.^{1,7}

In the context of a program to develop polymer-assisted methodologies enabling the rapid assembly of privileged structures, libraries of pharmacologically relevant 4-acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles (**5**)⁸ were required. CuAAC-based approaches targeting this chemotype (Figure 1) employ azides (**2**) and either acetylenic carbinols (**1**) or ynones (**3**) as dipolarophiles, both strategies requiring an additional oxidation step to generate the ketone function (either at the starting propynol **1** or the 1,2,3-triazolic intermediate **4**) that must necessarily be carried out as a separate step.⁸ Accordingly, we speculated on the feasibility of a direct pathway to access 4-acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles (**5**) starting from azides **2** and propynols **1** by performing CuAAC in the presence of an oxidant reagent able to selectively transform the hydroxyl group into a ketone function without affect the performance of the catalytic process. Being aware that instability of Cu(I) species precluded the viability of such a strategy employing conventional homogeneous catalysts and building upon Cohen's 'wolf and lamb' principle,⁹ which states that resins with mutually incompatible functionality do not interact with each other and may be used together to achieve one-pot transformations that would not be possible employing their soluble phase counterparts; it was reasoned that the combined use of two polymer-supported reagents¹⁰ (e.g. a heterogenized Cu(I) chelating catalytic system and a mild oxidant reagent grafted to a polymeric matrix) would enable to overcome the previously stated limitations.

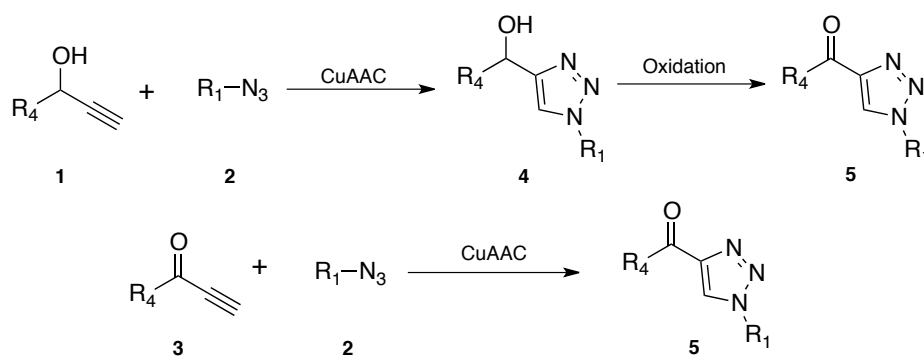


Figure 1. CuAAC-based pathways targeting 4-Acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles (**5**).⁸

Herein, we document a polymer-assisted approach enabling reliable Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloadditions under oxidative conditions. Our findings, in addition to provide an efficient, environmentally friendly and shorten pathway to access 4-acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles **5**, emphasize the potential of heterogeneous CuAACs in comparison to its homogeneous counterparts, revealing novel facets of the transformation, and, consequently, expanding its scope. To the best of our knowledge, this is the first report describing a Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition in presence of an oxidant reagent, and the implementation of such a transformation provide theoretical as well as practical connotations that go beyond the direct access to 1,2,3-triazoles **5** starting from azides (**2**) and propynols (**1**).

Results and discussion

Since the feasibility and practical interest of the proposed pathway relies heavily on the robustness and compatibility of the polymer-supported reagents employed, particularly for the CuAAC catalyst, we have focused on a comprehensive survey of candidates exhibiting not only excellent efficiency and selectivity, but also optimal performance on challenging reaction environments and the recyclability criteria. Among the plethora of heterogeneous catalysts described for CuAAC,¹¹ it became apparent that

copper chelates derived from amine-based heterocyclic ligands grafted to polymeric matrices^{6,7} were ideally suited for this application. These catalytic systems have shown to prevent oxidative dimerization pathways when performing CuAAC under oxidative environments.^{1,12} The heterocyclic moiety stabilizes catalytically active copper species, shielding them from interactions that lead to degradation, simultaneously exhibiting significant efficacy as copper scavengers. Attending to its effectiveness, robustness and polyvalent roles; the polystyrene-based 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]dec-5-ene (TBD) framework-copper chelate [Ps-TBD-Cu, (**6**)]¹³ seemed to us a good candidate for proof of concept (Figure 2). While the presence of homogeneous copper species was detected during CuAAC experiments with PS-TBD-Cu(I),¹³ negligible leaching of the metal was verified by ICP-MS analysis (of solvent and isolated products), confirming that the excellent stabilizing/chelating profile of the TBD framework guarantees that copper species remains fixed on the solid support, which would enable minimizing its exposition to oxidant agents. A search among supported reagents able to efficiently oxidize alcohols under mild conditions highlighted the tailored reactivity and selectivity profiles elicited by polymeric matrices incorporating the 2-iodoxybenzoic acid scaffold (IBX).¹⁴ Among this reagent's family, polystyrene IBX amide¹⁵ (**7**, 0.5-1.0 mmol/g) was selected (Figure 2), which is a stable (air- and moisture-tolerant) and highly efficient reagent able to rapidly (2-5 h) and selectively transform activated alcohols into the corresponding ketones or aldehydes at room temperature.^{15c}

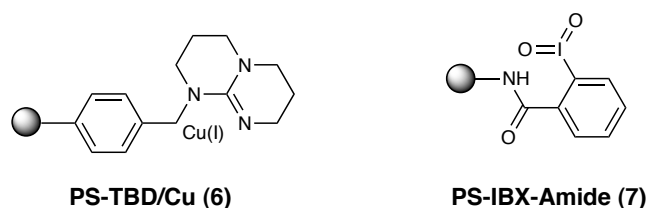
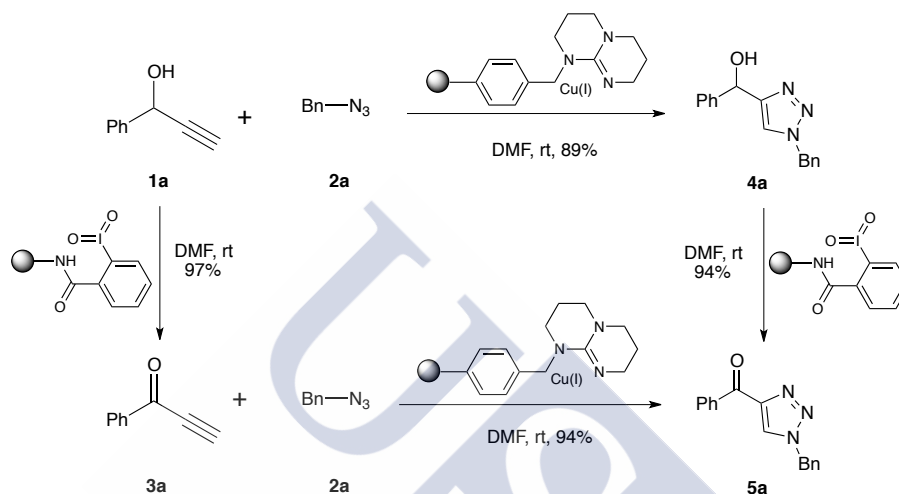


Figure 2. Structure of herein employed polymer-supported reagents.

The first stage of the study consisted in a brief verification that candidates **6** and **7** constitute highly competent supported reagents for each single step; to this end, 1-phenylprop-2-yn-1-ol (**1a**), 1-phenylprop-2-yn-1-one (**3a**) and benzyl azide (**2a**) were employed as model substrates (Scheme 1). These experiments were also aimed at exploring the key experimental parameters in order to reach proof of concept (e.g. solvent compatibility, reaction temperature, as well as the equivalents of each supported reagents required for optimal performance in reasonable reaction times). The obtained results were consistent with previous data, validating the robustness of the supported reagents (**6** and **7**) for the tested transformations [alcohol oxidation (**1a** → **3a**, **4a** → **5a**), as well as CuAAC (**1a** + **2a** → **4a**, **3a** + **2a** → **5a**)] affording 1,2,3-triazoles **4a** and **5a** in nearly quantitative yields. The optimized conditions (Scheme 1) require a slight excess of both polymer-supported reagents [2 equivalents of PS-TBD/Cu (*ca.* 3 mol% Cu) and 3 equivalents for PS-IBX-amide] to ensure a complete conversion of the reactants at room temperature in reasonable times (8-10 h for CuAAC and 2-5 h for alcohol oxidation). Although the effect of the solvent does not seem to be particularly critical (DMF, CHCl₃ and DCM are eligible), DMF was preferred for further optimization due to its generality and excellent swelling of polystyrene-based matrices. Taking into account the superior reactivity profile exhibited by electron-deficient acetylenes toward 1,3-dipolar cycloadditions,¹⁶ and particularly some precedents describing its participation in the Huisgen reaction,¹⁶ it was decided to validate the role of the polymer-supported copper catalyst within the transformation. With this aim, 1-phenylprop-2-yn-1-one (**3a**) and benzyl azide (**2a**) were combined under identical experimental conditions to those previously studied (but in absence of the catalyst). These experiments failed to afford the 4-benzoyl-1-benzyl-1,2,3-triazole (**5a**), verifying conversion levels below 10% after 48 h of reaction, which unequivocally validated that

the supported copper species (Ps-TBD/Cu) plays a key role during the observed transformation. It should be pointed that, as expected, attempts to perform the tandem process delivering **5a** under conventional homogeneous conditions [employing Dess-Martin or IBX reagents as oxidants and Cu(I) species in combination with established CuAAC ligands (e.g. DIPEA or TBTA)]¹ failed, producing complex mixtures.



Scheme 1. Polymer-assisted step-wise synthesis of 4-Acyl-1-benzyl-1,2,3-triazoles.

Equipped with robust polymer-supported candidates (**6** and **7**) putatively fulfilling the requirements of the designed pathway we have proceeded to assess the feasibility of the Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition under oxidative conditions. Equimolecular amounts (0.5 mmol) of 1-phenylprop-2-yn-1-ol (**1a**) and benzyl azide (**2a**) were added to a pre-incubated solution (DMF) containing PS-IBX-amide (3 equivalents) and PS-TBD/Cu (2 equivalents, i.e. 3 mol % Cu)¹³ and the mixture submitted to orbital stirring at room temperature under either anaerobic or aerobic conditions. Gratifyingly, it was verified the complete consumption of the reactants within 24 h, regioselectively affording 4-benzoyl-1-benzyl-1,2,3-triazole (**5a**) in excellent yields (90-92%), irrespective of performing the cycloaddition under aerobic or anaerobic atmosphere. Full conversion and high purity were observed for the transformation in the following solvents: DMF, CHCl₃ and acetonitrile.

A brief screening of the reaction to assess the effect of lowering copper loadings (1.5 and 2 mol%) revealed similar performance, albeit requiring longer reaction time (24-48 h), while a similar study for the equivalents of PS-IBX-amide confirmed that a minimum of 3 equivalents are required. An exhaustive scrutiny of the reaction mixture revealed the non-appearance of byproducts derived from oxidative coupling pathways (e.g. bis-acetylenic compounds, 5,5'-bistriazoles or 5-alkynyl-1,2,3-triazoles)¹² when performing CuAAC under oxidant conditions, thus confirming the appropriateness of the herein documented approach. The absence of bis-acetylenic compounds or enynes (derived from Glaser or Strauss reactions) suggests that, notwithstanding the presence of polymer-supported oxidant (PS-IBX amide), substantial formation of cupric species is not produced (probably due to the excellent chelating profile of the TBD framework, that scavenges copper species from solution shielding catalytic species from degradation). The polymeric nature of the catalyst could also contribute to such a chemoselective behavior, since the formation of copper acetylides on the solvated polymeric matrix thoroughly prevents the occurrence of cross-coupling reactions.¹ In a similar fashion, the non-appearance of oxidative dimeric compounds (5,5'-bistriazoles) or 5-alkynyl-1,2,3-triazoles, which are byproduct (or mostly) compounds generally afforded when performing CuAAC transformations under mild oxidative conditions,¹² should be necessarily related to: a) the use of two polymeric reagents effectively prevents capture and oxidative pathways on triazolyl copper intermediates [since both reactive species are linked to different resins], b) as recently demonstrated¹² the use of catalytic systems consisting of copper coordination complex with nitrogenated ligands inhibits oxidative dimerization exclusively affording targeted 1,2,3-triazoles.

The availability of authentic samples of 1-phenylprop-2-yn-1-ol (**3a**) and triazole **4a** enabled to detect both intermediates in the reaction mixture, which confirms that both pathways are simultaneously operating during the tandem process (Figure 3). Briefly, the CuAAC of azide (**2**) and the 1-substituted-prop-2-yn-1-ol (**1**) would afford the triazolic carbinol intermediate (**4**) that would be subsequently oxidized, thus generating the target structure (**5**). Alternatively, the oxidation of the starting 1-substituted-prop-2-yn-1-ol (**1**) would generate an ynone intermediate (**3**) that is then transformed into 4-acyl-1-benzyl-1,2,3-triazole **5**, by the CuAAC with benzyl azide.

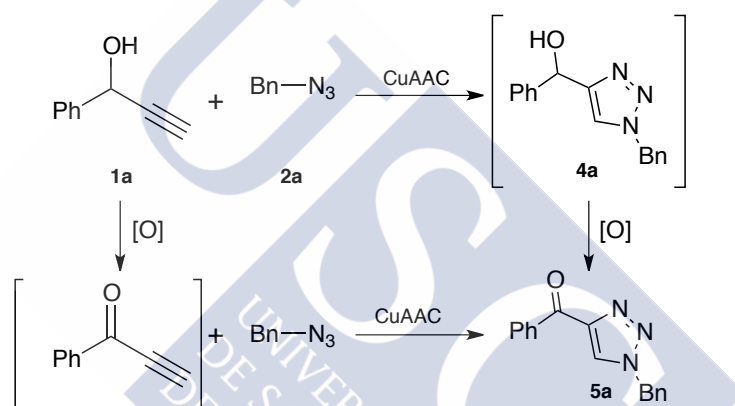
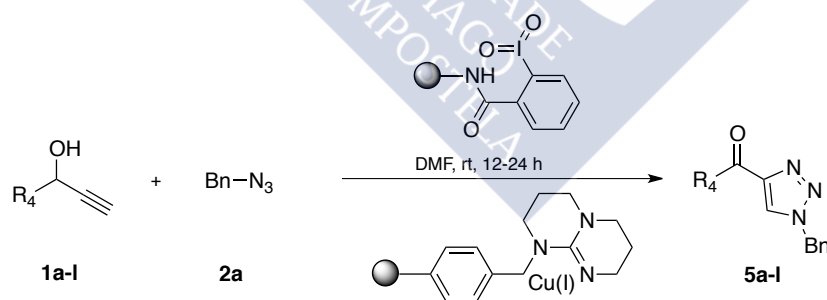


Figure 3. Alternative pathways operating

In an attempt to evaluate the importance of the supported ligand (PS-TBD/Cu) on the tandem process 1-phenylprop-2-yn-1-ol (**1a**) and benzyl azide (**2a**) were reacted under previously optimized experimental conditions (Scheme 1), but using (instead of PS-TBTA/Cu) the polymeric version of two established ligands for CuAAC (TBTA^{7a} and DIPEA¹). These experiments highlighted the supreme stabilization provided by heterocyclic ligands (TBD and TBTA), which exhibited similar reactivity and comparable yields (87-90%). Conversely, the use of PS-DIPEA/Cu produces lower yields (46%) and the concomitant formation of byproducts.

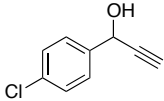
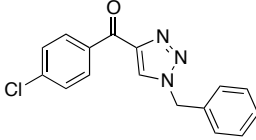
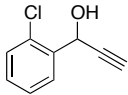
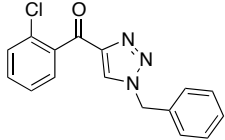
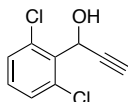
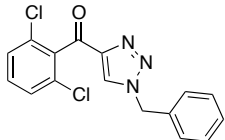
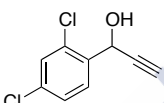
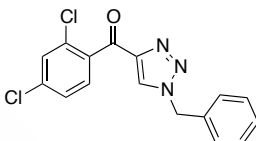
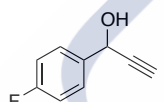
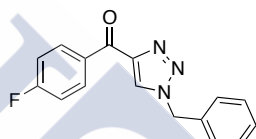
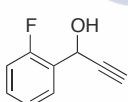
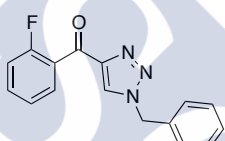
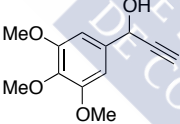
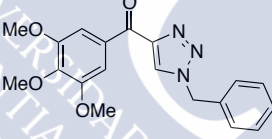
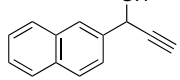
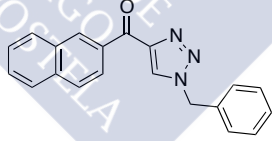
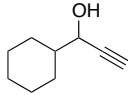
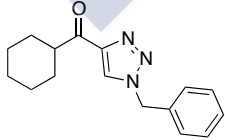

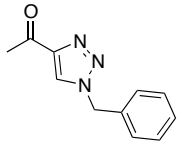

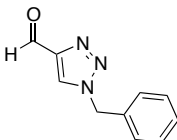
Having established the feasibility of the proposed method for the model system, a preliminary assessment of the robustness and scope of the developed methodology was performed by recurring to a set of assorted dipolarophiles (**1a-l**) and benzyl azide (**2a**). We were pleased to observe that the conditions described in Scheme 2 led to a smooth cycloaddition which exclusively affords 4-acyl-1-benzyl-1,2,3-triazoles (**5**). The structure of compounds obtained is depicted in Table 1. It can be seen that the reaction allows a thorough variation (electronic as well as steric) in the acetylenic partner, thus generating 1,2,3-triazoles incorporating diverse acyl residues at position 4 (Compounds **5a-l**). It is noteworthy to highlight that the reaction remains successful for dipolarophiles incorporating hindered aromatic residues (e.g. 2-Cl or 2,6-Cl). The use of propargyl alcohol was similarly successful, enabling the introduction of a formyl group at position 4 of the heterocycle without observing the formation of over-oxidation products. The purity of the crude isolated adducts was generally higher than 90%, as judged by LC-MS analysis, and the compounds that did not reach this level were purified by preparative chromatography.



Scheme 2. Polymer-assisted one-pot synthesis of 4-Acyl-1-benzyl-1,2,3-triazoles

Table 1. Representative 1,2,3-triazoles obtained employing optimized conditions

<i>Comp.</i>	<i>Dipolarophile (1a-l)</i>	<i>Product (5a-l)</i>	<i>Yield (%)</i>
5a			90

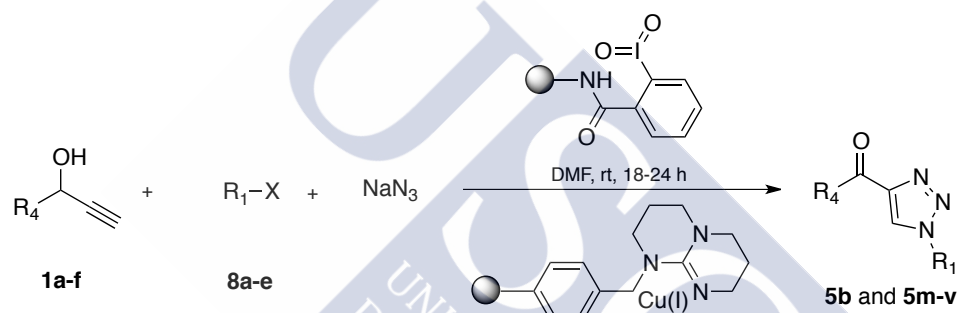
5b			89
5c			83
5d			87
5e			85
5f			88
5g			92
5h			85
5i			80
5j			92
5k			82
5l			79

A serious limitation of the copper-mediated Huisgen cycloaddition in drug discovery programs arises from the relatively low abundance of commercially available azides.¹ Such a drawback is generally overcome by developing three-component transformations¹⁷ where the dipolarophile is captured by an organic azide that is generated *in situ* from an appropriate halide and sodium azide. Encouraged by the efficiency of the new pathway herein described (Scheme 2) and to further evaluate its potential conceptual and practical connotations, we wondered if it would be possible a polymer-assisted three-component assembly of 4-Acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles (**5**), starting from acetylenic carbinols (**1**), halides (**8**) and sodium azide (Scheme 3). Such a transformation would combine, in a one-pot sequence, the *in situ* generation of the organic azide (**2**), a copper-mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition and the oxidation of the alcoholic residue [either at the starting propynol (**1**) or the heterocycle (**4**)]. While the dual role of PS-TBD/Cu [which consists of copper species immobilized on a highly effective chelating/stabilizing basic residue (TBD)] facilitates the implementation of three-component approaches,¹³ some studies describing the IBX ability to transform halides into their corresponding carbonyl compounds¹⁸ (DMSO, 65°C) anticipated a critical issue, potentially affecting the feasibility of the projected pathway (Scheme 3). To address such topic, the reaction of two representative halides (**8a-b**) with PS-IBX-amide (3-5 equivalents) in DMF was studied (at room temperature and 40°C, respectively). We were pleased to observe that halides **8a-b** remained unaltered under the evaluated conditions, even when combining a large excess (4 equivalents) of PS-IBX-amide at 40°C. These results provided solid foundations for the feasibility of the planned reaction sequence.

The feasibility of the designed polymer-assisted three-component transformation (Scheme 3) was assessed employing 1-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-ol (**1b**), sodium azide and two model halides [benzyl bromide (**8a**) and ethyl bromoacetate (**8b**)]. Process optimization involved a study covering the optimal alkyne/halide/sodium azide ratio, solvent and temperature, as well as variable equivalents of the polymeric reagents (**6** and **7**). All reactions were performed under aerobic conditions by adding the reactants to pre-incubated slurry of the polymer-supported reagents and submitting the reaction mixture to vigorous orbital stirring at room temperature. A slight excess of sodium azide, in combination with DMF as reaction medium were critical to achieve a complete conversion in reasonable reaction times (18-24 h). Once refined a few experimental parameters, it was verified that in the presence of PS-TBD/Cu (3 equivalents) and PS-IBX amide (5 equivalents) 1-(4-chlorophenyl)prop-2-yn-1-ol (**1b**), sodium azide and the selected halides are smooth and regioselectively converted to the corresponding 4-(4-chlorobenzoyl)-1-substituted-1,2,3-triazoles (**5b** and **5m**), resulting in a satisfactory yield (79 and 70% respectively, see Table 2). The reaction performs well at room temperature while the optimal alkyne, halide, azide ratio showed to be 1.0:1.0:1.5. As observed in previous experiments (Scheme 1), a scrutiny of the reaction mixture confirms excellent selectivity with absence of subproducts derived from Glaser-type homocoupling or oxidative dimerization.

Having optimized the performance of the catalytic system for the model examples, the scope of the three-component reaction on a number of assorted substrates was examined. As observed (Table 2) the reaction is not influenced by the electronic or the steric variations of the reacting substrates, being broadly successful for both variable components (i.e. dipolarophiles and halides). A significant structural variation is well

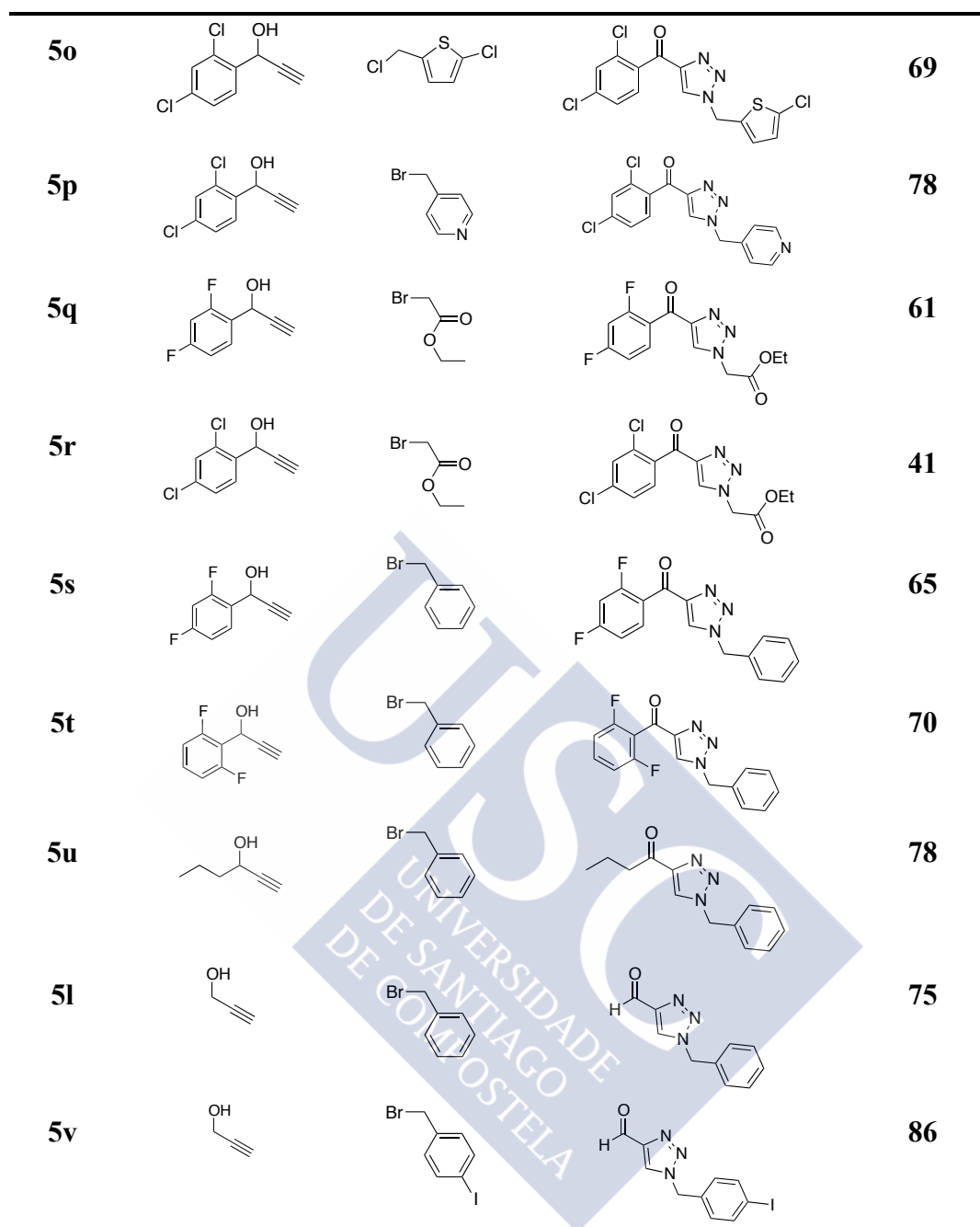
tolerated in the halide, as exemplified by a range of alkyl, benzyl and heteroaryl halides, as well as dipolarophiles (covering aliphatic and aromatic series). It should be noted that the transformation is not limited to aryl or alkylpropynols, but also tolerates propargyl alcohol as the acetylenic partner (that successfully affords carbaldehydes with somewhat satisfactory yield). The information contained in Table 2 enables the scope of this mild and efficient procedure to be evaluated, exemplifying its contribution in terms of rapid access to hitherto unexplored diversity spaces. This simple method preserves the reliability of the previously developed approach while maximize the diversity space for position 1 of the 1,2,3-triazole core.



Scheme 3. Polymer-assisted one-pot synthesis of 4-Acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles

Table 2. Representative 1,2,3-triazoles obtained employing optimized conditions

<i>Comp.</i>	<i>Dipolarophile (1b-f)</i>	<i>Halide (8a-e)</i>	<i>Product (5)</i>	<i>Yield (%)</i>
5b				79
5m				70
5n				68



The success achieved (Schemes 2 and 3) provides unequivocal validation of the reliability of the herein proposed Cu(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition under oxidative conditions. Nonetheless, a critical analysis reveals the practical implementation of the concept underexploit advantages derived from the polymeric nature of **6** and **7**. According to one of the basic principles of Green Chemistry,¹⁹ catalytic or recyclable reagents are superior to stoichiometric reagents. Thus, in addition

to its efficacy and robustness, the recyclability of polymer-supported reagents constitutes a remarkable feature, with practical and environmental connotations. Although efficiently affording targeted compounds, the experimental protocols described in Schemes 2 and 3 [consisting of the addition of reactants to a mixture of both supported reagents (**6** and **7**) in DMF] precluded the separation, regeneration and potential reuse of **6** and **7** in newer transformations; accordingly we focused on the development of practical protocols enabling to recycle and reuse **6** and **7**. The polymer-supported reagents herein employed elicit different recycling potential, while PS-TBD/Cu (**6**) can be recycled after a simple washing and drying protocol;¹³ the reuse of PS-IBX-amide (**7**) requires an oxidative activation step.^{15b} Two alternative scenarios achieving this goal were devised: the first one based on the compartmentalization of the polymer-supported reagents and the second on the implementation of a continuous-flow process. Considering its versatility and experimental simplicity, we have chosen the compartmentalization approach, in which one of the reactants (or catalysts) remains physically separated by permeable containers (e.g. membranes or capsules) guaranteeing retention of the encapsulated substrate while allowing smooth transport of solvent, reactants and products. Such a strategy has recently become an attractive approach pursuing the largely elusive goal of recycling homogeneous catalysts (i.e. functionalized dendritic catalyst systems).²⁰ According to the requirements of our reaction setup and inspired by the pioneer Houghten's "tea-bag" method,²¹ an experimental protocol was designed by confining both polymer-supported reagents in mesh bags, enabling the circulation of solvents and reactants while isolating both polymeric reagents. The practical implementation of the compartmentalization strategy is illustrated in Figure 4.

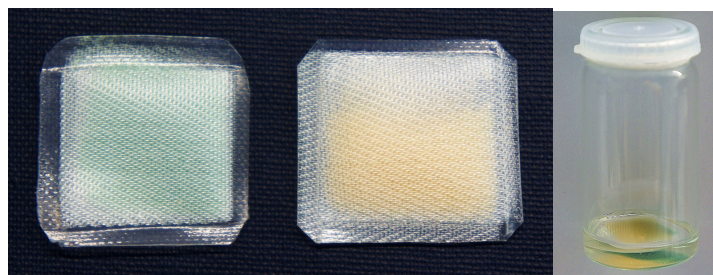


Figure 4. Illustration of the compartmentalization experiments. **A**: polypropylene mesh bag containing PS-TBD/Cu and PS-IBX-amide. **B**: Both encapsulated reagents enclosed into a vial containing a DMF solution of the reactants.

For a preliminary validation of the tea-bag compartmentalization protocol, the required amount of each polymer-supported reagent was encapsulated into polypropylene mesh bags and then placed into a vial containing a DMF solution of the model reactants [1-phenylprop-2-yn-1-ol (**1a**) and benzyl azide (**2a**)]. Subsequently, the reaction mixture was submitted to orbital stirring at room temperature. Under these conditions, the substrates (**1a** and **2a**) would migrate into the membrane bags, in which they interact with the catalytically active copper species or the oxidant and would be converted into the corresponding 1,2,3-triazole or ketone. The success of the designed pathway was confirmed 36 hours later, when it was observed that reactants (**1a** and **2a**) were thoroughly transformed into 4-benzoyl-1-benzyl-1,2,3-triazole (**5a**) with an excellent yield (84%). Notably, a similar experimental design, employing ethyl bromoacetate and sodium azide, also validated the feasibility of the compartmentalization protocol for the three-component reaction, affording comparable results (e.g. yields and reaction times).

Once the practicability of the tea bag compartmentalization approach was validated, we acknowledged that it effectively enabled the straightforward separation and recycling of both polymer-supported reagents, being possible to perform the

washing and activation (for PS-IBX amide with oxone) of the polymeric materials into the polypropylene mesh bag. The recycled polymeric materials were employed in new experiments (e.g. synthesis of compounds **5a-c** and **5m-p**) without dramatic yield loss for at least 5 reaction cycles for PS-TBD and 2 new experiments for PS-IBX amide. In addition to its catalytic efficacy and recyclability, the leaching of metal to the reaction media is a key subject to be considered during the development of novel heterogeneous catalytic systems. In an attempt to provide preliminary data on this issue the copper content on two representative 4-acyl-1,2,3-triazoles (**5a** and **5b**) was determined employing inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS)]. These experiments evidenced negligible release of copper to the products, with metal traces being in the ppb range ($11.2563 \text{ ppb} \pm 0.2141$ and $10.2869 \text{ ppb} \pm 0.15587$ respectively), which is in agreement with previous observations.¹³

In summary, we have documented the first example of a reliable copper-catalysed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition under oxidative conditions. The application of Cohen's 'wolf and lamb' principle, by combining two polymeric reagents (PS-TBD/Cu and PS-IBX amide), overcomes the thermodynamic instability of copper (I) species toward oxidation, enabling to perform reliable CuAAC not only under aerobic conditions, but also in the presence of a well-known oxidant agent. This polymer-assisted pathway, not feasible under conventional homogeneous conditions, provides a direct assembly of 4-acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles contributing to the expansion of the reliability and scope of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition under previously unexplored conditions.

Experimental Section

Commercially available starting materials and reagents were purchased and used without further purification from freshly opened containers. Polymer supported reagents (PS-TBD, 2.6 mmol/g, PS-IBX-amide, 0.5-1.0 mmol/g, PS-DIPEA, 3 mmol/g, Tentagel-TBTA, 0.17 mmol/g) were purchased from commercial sources. Acetylenic carbinols were prepared according to the literature²² or purchased from commercial sources. Organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄. The reactions were monitored by TLC and purified compounds each showed a single spot. Unless stated otherwise, UV light and/or iodine vapour were used for the detection of compounds. The synthesis and purification of all compounds were accomplished using the equipment routinely available in organic chemistry laboratories. Most of the preparative experiments were performed in coated vials on an organic synthesiser with orbital stirring. Purification of isolated products was carried out by column chromatography. Compounds were routinely characterised by spectroscopic and analytical methods. Melting points were determined on a melting point apparatus and are uncorrected. The chemical structures of the obtained compounds were characterized by nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H and ¹³C) and high-resolution mass spectra (HRMS). Unless otherwise quoted, NMR spectra were recorded in CDCl₃. Chemical shifts are given as δ values against tetramethylsilane as internal standard and *J* values are given in Hz. Inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) analysis of compounds **5a** and **5b** was performed on a Varian 820-MS spectrometer (after microwave-assisted digestion of the samples).

Representative Procedure for the Immobilization of Copper Species on Polystyrene-Supported TBD (PS-TBD). To a solution of 18 mg of CuI in 35 mL of MeCN was added 1.0 g of PS-TBD (loading 2.6 mmol /g) and the suspension was vigorously stirred under orbital stirring at room temperature for 24 h. The resulting supported catalyst was filtered through a fritted syringe, washed (DCM, diethyl ether) and dried under vacuum for 8 h at room temperature. Copper loading (0.28%) was determined by wavelength dispersive X-ray fluorescence spectrometry (WD-XRF).¹³

Representative Procedure for the Synthesis of 4-Acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles. Method A: A mixture of the acetylenic carbinol (0.189 mmol) and the organic azide (0.189 mmol) in DMF (2 mL) was added to a vial containing a slurry of the polymer-supported reagents [PS-TBD/Cu (0.378 mmol) and PS-IBX-amide (0.567 mmol)] in DMF (3 mL). The reaction mixture was submitted to orbital stirring at room temperature, until reactions reached completion (12-24 h). The polymer-supported catalysts were filtered off through a fritted syringe in a 12-channel vacuum manifold and washed with DCM and THF. The filtrate was evaporated to give a residue that afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazoles after recrystallization or chromatographic purification.

Representative Procedure for the Three Component Synthesis of 4-Acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles. Method B: A mixture of sodium azide (0.283 mmol), alkyl halide (0.189 mmol) and the corresponding acetylenic carbinol (0.189 mmol) in DMF (2 mL) was added to a vial containing a slurry of the polymer-supported reagents [PS-TBD/Cu (I) (0.567 mmol) and PS-IBX-amide (0.945 mmol)] in DMF (3 mL). The reaction mixture was submitted to orbital stirring at room temperature, until reactions

reached completion (18-24 h). The polymer-supported catalysts were filtered off through a fritted syringe in a 12-channel vacuum manifold and washed with DCM, and THF. The filtrate was evaporated to give a solid or residue that afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazoles after recrystallization or chromatographic purification.

Representative Procedure for the Synthesis of 4-acyl-1-substituted-1,2,3-triazoles. Method C (Click Chemistry in a Tea Bag):²¹ A mixture of the acetylenic carbinol (0.189 mmol) and the organic azide (0.189 mmol) in DMF (2 mL) was added to a vial containing the supported reagents encapsulated in polypropylene mesh bags [PS-TBD/Cu (I) (0.378 mmol) and PS-IBX-amide (0.567 mmol)]. The reaction mixture was submitted to orbital stirring at room temperature, until reactions reached completion (24-36 h). The bags were removed, suspended in DCM and washed with DCM and THF. The filtrate was evaporated to give a solid or residue that afforded the corresponding substituted 1,2,3-triazoles after recrystallization or chromatographic purification.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanone, 5a. White solid. Mp: 117-118 °C. (Lit: 115-116°C)²³. Method A. Yield: 90% (44 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.61 (s, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.6, 143.9, 136.5, 133.6, 133.2, 130.6, 129.3, 129.2, 128.4, 128.3, 128.2, 54.5. HRESIMS calcd for C₁₆H₁₃N₃NaO (M⁺): 286.0951 found: 286.0954.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(4-chlorophenyl)methanone, 5b. White solid. Mp: 158-160 °C. Method A: Yield: 89% (39 mg). Method B: Yield: 78% (34 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 3H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.44 (s, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 184.1, 148.2, 139.8, 134.7, 133.5, 132.1, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.3, 54.5. HRESIMS calcd for C₁₆H₁₂ClN₃NaO (M⁺): 320.0561 found: 320.0564.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-chlorophenyl)methanone, 5c. Yellow solid. Mp: 80-82 °C. Method A. Yield: 83% (36 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 5H), 7.37-7.31 (m, 2H), 5.59 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 186.9, 147.6, 145.0, 137.1, 133.4, 131.8, 130.3, 130.1, 129.2, 129.1, 128.3, 127.4, 126.4, 54.4. HRESIMS calcd for C₁₆H₁₂ClN₃NaO (M⁺): 320.0561, found: 320.0561.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2,6-dichlorophenyl)methanone, 5d. White solid. Mp: 208-210 °C. Method A. Yield: 87% (35 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 3H), 7.37-7.31 (m, 5H), 5.59 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.6, 146.9, 137.2, 133.1, 131.6, 130.9, 129.3, 129.2, 128.4, 127.9, 126.9, 54.5. HRESIMS calcd for C₁₆H₁₁Cl₂N₃NaO (M⁺): 354.0171 found: 354.0163.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2,4-dichlorophenyl)methanone, 5e. White solid. Mp: 163-164 °C. Method B. Yield: 85% (35 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.37-7.31 (m, 4H), 5.59 (s, 2H). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.9,

157.9, 138.9, 135.9, 133.3, 133.2, 131.3, 130.4, 129.4, 129.3, 128.4, 127.5, 126.9, 54.5.

HRESIMS calcd for $C_{16}H_{11}Cl_2N_3NaO$ (M^+): 354.0171 found: 354.0179.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(4-fluorophenyl)methanone, 5f. White solid.

Mp: 145-146 °C (Lit: 145-146°C)²³. Method A. Yield: 88% (41 mg). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 8.53 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 7.42-7.40 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.57 (s, 2H). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 183.7, 165.8, 148.19, 133.59, 133.3, 132.6, 129.2, 129.0, 128.3, 128.28, 115.4, 54.3. HRESIMS calcd for $C_{16}H_{12}FN_3NaO$ (M^+): 304.0857 found: 304.0861.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2-fluorophenyl)methanone 5g. White solid.

Mp: 101-102 °C. Method A. Yield: 92% (42 mg). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 8.10 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 5.59 (s, 2H). ^{13}C -MNR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 184.7, 159.4, 148.0, 133.8, 133.5, 131.2, 129.3, 129.2, 128.3, 127.3, 126.1, 124.0, 116.5, 54.5. HRESIMS calcd for $C_{16}H_{12}FN_3NaO$ (M^+): 304.0857 found: 304.0855.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)methanone, 5h.

Yellow solid. Mp: 104-106 °C. Method A. Yield: 85% (33 mg). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 8.14 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.39-7.37 (m, 3H), 7.33-7.30 (m, 2H), 5.57 (s, 2H), 3.92 (s, 9H). ^{13}C -MNR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 183.8, 162.4, 152.8, 148.6, 142.8, 133.6, 131.3, 129.1, 128.7, 128.3, 108.0, 60.9, 56.2, 54.4. HRESIMS calcd for $C_{19}H_{19}N_3NaO_4$ (M^+): 376.1268 found: 376.1268.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(naphthalen-2-yl)methanone, 5i. White solid.

Mp: 158-160 °C. Method A. Yield: 80% (34 mg). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ

(ppm): 8.88 (s, 1H), 8.34-8.21 (m, 2H), 8.05-7.87 (m, 4H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 4H), 5.63 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.3, 148.2, 135.7, 133.7, 133.4, 132.5, 130.1, 129.4, 129.2, 128.6, 128.4, 128.3, 128.1, 127.7, 126.6, 125.5, 54.5. HRESIMS calcd for C₂₀H₁₆N₃O (M+H): 314.1288 found: 314.1285.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(cyclohexyl)methanone, 5j. Yellow solid. Mp: 112-114 °C. Method A. Yield: 92% (44 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.93 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 1.97-1.94 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 3H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 2H), 1.36-1.22 (m, 1H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 198.5, 133.6, 129.3, 129.1, 128.3, 128.2, 125.7, 54.4, 46.7, 28.6, 25.9, 25.6. HRESIMS calcd for C₁₆H₁₉N₃NaO (M+): 292.1420 found: 292.1423.

1-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethanone, 5k. Yellow solid. Mp: 85-86 °C. (Lit: 90°C).²⁴ Method A. Yield: 92% (65 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.24-7.12 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 2.51 (s, 3H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 192.8, 133.5, 129.3, 129.1, 128.3, 125.1, 125.0, 54.5, 27.1. HRESIMS calcd for C₁₁H₁₁N₃NaO (M+): 224.0794 found: 224.0800.

1-Benzyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde, 5l. Colourless oil. Method A. Yield: 79% (64 mg), Method B. Yield: 75% (61 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 10.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.37-7.35 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.56 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 184.9, 148.0, 133.3, 129.3, 129.2, 128.3, 125.1, 54.5. HRESIMS calcd for C₁₀H₉N₃NaO (M+): 210.0638 found: 210.0629.

Ethyl 2-[4-(4-chlorobenzoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acetate, 5m. White solid. Mp: 163-165 °C. Method B. Yield: 70% (30 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 183.9, 165.5, 148.2, 139.9, 134.6, 132.0, 129.9, 128.7, 62.8, 50.9, 14.04. HRESIMS calcd for C₁₃H₁₂ClN₃NaO₃ (M⁺): 316.0459 found: 316.0471.

(1-((5-Chlorothiophen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)methanone, 5n. White solid. Mp: 115-116 °C. Method B. Yield: 68% (38 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.43-8.39 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.4, 148.2, 136.2, 133.6, 133.3, 132.2, 130.4, 128.3, 128.2, 127.9, 126.3, 48.7. HRESIMS calcd for C₁₄H₁₀ClN₃NaOS (M⁺): 326.0125 found: 326.0133.

(1-((5-Chlorothiophen-2-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl) (2,4-dichlorophenyl) methanone, 5o. Yellow solid. Mp: 115-116 °C. Method B. Yield: 69% (30 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 185.7, 147.6, 137.6, 135.3, 133.2, 133.1, 132.6, 131.3, 130.4, 128.4, 127.1, 126.9, 126.5, 48.9. HRESIMS calcd for C₁₄H₈Cl₃N₃NaOS (M⁺): 393.9346 found: 393.9351.

(2,4-Dichlorophenyl)(1-((pyridin-4-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methanone, 5p. Yellow solid. Mp: 125-126 °C. Method B. Yield: 78% (32 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz,

1H), 7.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 5.63 (s, 2H). ^{13}C -MNR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 185.6, 150.7, 147.7, 142.2, 137.6, 135.1, 133.0, 131.2, 130.4, 127.8, 126.9, 122.1, 53.0. HRESIMS calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$ (M+H): 333.0304 found: 333.0310.

Ethyl 2-[4-(2,4-difluorobenzoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acetate, 5q. Yellow solid. Mp: 170-171 °C. Method B. Yield: 61% (26 mg). ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.36 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 1.30 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -MNR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 185.6, 165.4, 147.6, 137.6, 135.4, 133.1, 131.3, 130.4, 129.1, 126.9, 62.8, 51.0, 14.0. HRESIMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_3\text{NaO}_3$ (M+): 318.0661 found: 318.0660.

Ethyl-2-[4-(2,4-dichlorobenzoyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl]acetate, 5r. Yellow solid. Mp: 164-166 °C. Method B. Yield: 41% (16 mg). ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.35 (s, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 6.99-6.96 (m, 1H), 6.93-6.88 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.29 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ^{13}C -MNR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 183.5, 165.4, 133.3, 131.3, 130.4, 129.0, 126.9, 111.4, 105.2, 104.9, 62.8, 50.9, 14.0. HRESIMS calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NaN}_3\text{O}_3$ (M+): 350.0070 found: 350.0069.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2,4-difluorophenyl)methanone, 5s. White solid. Mp: 118-120 °C. Method B. Yield: 65% (28 mg). ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz), δ (ppm): 8.09 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 3H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.57 (s, 2H). ^{13}C -MNR (CDCl_3 , 75 MHz), δ (ppm): 183.3,

166.6, 147.9, 133.4, 133.3, 133.1, 129.3, 129.2, 128.3, 128.0, 122.6, 111.6, 105.1, 54.5.

HRESIMS calcd for $C_{16}H_{11}F_2N_3NaO$ (M⁺): 322.0762 found: 322.0765.

(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)(2,6-difluorophenyl)methanone, 5t. Yellow solid. Mp: 92-94 °C. Method B. Yield: 70% (31 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 8.15 (s, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.02-6.96 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 188.1, 133.3, 132.6, 132.5, 132.4, 129.4, 129.3, 128.4, 126.7, 112.0, 111.8, 54.6. HRESIMS calcd for $C_{16}H_{11}F_2N_3NaO$ (M⁺): 322.0762 found: 322.0765.

1-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-one, 5u. White solid. Mp: 72-74 °C. Method B. Yield: 78% (6 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 2.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.63-1.54 (m, 2H), 0.81 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 195.2, 148.1, 133.5, 129.1, 129.0, 128.2, 125.1, 54.3, 41.2, 17.2, 13.6. HRESIMS calcd for $C_{13}H_{15}N_3NaO$ (M⁺): 252.1107 found: 252.1114.

1-(4-Iodobenzyl)-1H-1,2,3-triazole-4-carbaldehyde, 5v. White solid. Mp: 120-121°C. Method B. Yield: 86% (11 mg). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H). ¹³C-MNR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 184.8, 148.1, 138.5, 133.0, 130.0, 125.0, 95.1, 53.9. HRESIMS calcd for $C_{10}H_8N_3NaIO$ (M⁺): 335.9604 found: 335.9614.

Acknowledgments: Part of this work was financially supported by the European Regional Development Fund (ERDF) and the Galician Government (project:

PGIDIT06PXIB203299PR). E. Sotelo is the recipient of a Consolidation Group Research Grant from Conselleria de Educación (Xunta de Galicia).

Supporting Information Available: Copies of (^1H and ^{13}C) NMR spectra and HRMS for all compounds described. This material is available free of charge via the internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) a) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302. b) Medal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. c) Worrell, B. T., Malik, J. A., Fokin, V. V., *Science*, **2013**, *340*, 457.
- (2) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- (3) For representative examples see: a) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. b) Sharpless, K. B.; Manetsch, R. *Expert Opinion on Drug Discovery* **2006**, *1*, 525. c) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. *Med. Res. Rev.* **2008**, *28*, 278. d) Nandivada, H.; Jiang, X. W.; Lahann, J. *Adv. Mater.* **2007**, *19*, 2197. e) Fournier, D.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1369. f) Yan, R., Sander, K., Galante, E., Rajkumar, V., Badar, A., Robson, M., El-Emir, E., Lythgoe, M. F., Pedley, R. B., Arstad, E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 703. g) Ke, C., Smaldone, R. A., Kikuchi, T., Li, H., Davis, A. P., Stoddart, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 381. h) Budin, I., Devaraj, N. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 751.
- (4) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Medal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

- (5) Rostovtset, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.
- (6) For representative examples see: a) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853. b) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Diaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705. c) Tanaka, K.; Kageyama, C.; Fukase, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6475. d) Xu, W. M.; Huang, X.; Tang, E. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 726. e) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638. f) Reck, F.; Zhou, F.; Girardot, M.; Kern, G.; Eyermann, C. J.; Hales, N. J.; Ramsay, R. R.; Gravestock, M. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499. g) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y. H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696.
- (7) a) Girard, C.; Onen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689. b) Smith, C. D.; Baxendale, I. R.; Lanners, S.; Hayward, J. J.; Smith, S. C.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1559. c) Sirion, U.; Bae, Y. J.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Synlett* **2008**, 2326. d) Chan, T. R.; Fokin, V. V. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1274. e) Ozkal, E.; Özçubukçu, S.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 195.
- (8) a) Caliendo, G.; Fiorino, F.; Perissutti, E.; Severino, B.; Scolaro, D.; Gessi, S.; Cattabriga, E.; Borea, P. A.; Santagada, V. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2002**, *16*, 15. b) Calderone, V.; Giorgi, I.; Livi, O.; Martinotti, E.; Mantuano, E.; Martelli, A.; Nardi, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 521. c) Blass, B. E.; Coburn, K.; Lee, W.; Fairweather, N.; Fluxe, A.; Wu, S.; Janusz, J. M.; Murawsky, M.; Fadayel, G. M.; Fang, B.; Hare, M.; Ridgeway, J.; White, R.; Jackson, C.; Djandjighian, L.; Hedges, R.; Wireko, F. C.; Ritter, A. L. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**,

- 16, 4629. d) Pardin, C.; Roy, I.; Lubell, W. D.; Keillor, J. W. *Chem Biol Drug Des.* **2008**, *72*, 189.
- (9) Cohen, B. J.; Kraus, M. A.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7620.
- (10) a) Flynn, D. L.; Devraj, R. V.; Parlow, J. J. In *Solid-Phase Organic Synthesis*; Burgess, K., Ed. Polymer-Assisted Solution-Phase Methods for Chemical Library Synthesis; John Wiley: New York, 2000; pp. 149. (b) Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Bream, R. N.; Jackson, P. S.; Leach, A. G.; Longbottom, D. A.; Nesi, M.; Scott, J. S.; Storer, R. I.; Taylor, S. J. Multi-step Organic Synthesis Using Solid-Supported Reagents and Scavengers: a New Paradigm in Chemical Library Generation *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 3815.
- (11) For representative examples see: a) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Souna-Sido, A. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883. b) Miao, T.; Wang, L. *Synthesis* **2008**, 363. c) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497. d) Kantam, M. L.; Jaya, V. S.; Sreedhar, B.; Rao, M. M.; Choudary, B. M. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *256*, 273. e) Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 207. f) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235.
- (12) Angell, Y.; Burgess, K. *Angew Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649.
- (13) Coelho, A.; Diz, P.; Caamaño, O.; Sotelo, E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1179.
- (14) a) Chung, W. J.; Ki, D. K.; Lee, Y. S.; *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 9251. b) Barontini, M.; Bernini, R.; Crisante, F.; Fabrizi, G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6047. c) Satam, V.; Harad, A.; Rajule, R.; Pati, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7659. d) Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- (15) a) Zhdankin, V. V.; Kuposov, A. Y.; Netzel, B. C.; Yashin, N. V.; Ferguson, M. J.; Rempel, B. P.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2194. b)

- Lecarpentier, P.; Crosignani, S.; Linclau, B. *Molecular Diversity* **2005**, *9*, 341. c)
- Jang, H. S.; Chung, W. J.; Lee, Y. -S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3731.
- (16) a) Bastide, J.; Henri-Rousseau, O. In the Chemistry of the Carbo-Carbon Triple Bond. Ed. Patai, S. Interscience Publishers: London, 1978, 447. b) Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions—Introduction, Survey, Mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. (Ed.: A. Padwa), Wiley: New York, **1984**, pp. 1. c) Palacios, F.; Renata, A. M.; Pagalday, J. *Heterocycles* **1994**, *38*, 95. d) Katritzky, A. R.; Zhang, Y.; Singh, S. K.; Steel, P. J. *Arkivoc* **2003**, *15*, 47.
- (17) a) Kacprzack, K. *Synlett* **2005**, 943. b) Feldman, A. K.; Colasson, B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3897. c) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, G. M.; Chary, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8773. d) Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.
- (18) Moorthy, J. N.; Singhal, N.; Senapati, K. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1757.
- (19) a) Anastas, P. T.; Kirchhoff, M. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686. b) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
- (20) Gaab, M.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5450.
- (21) Houghten, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 5131.
- (22) Buzas, A., Gagosz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12614.
- (23) a) Hwang, S., Bae, H., Kim, S., Kim, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1460. b) Chassaing, S., Kumarraja, M., Sido, A. S. S., Pale, P., Sommer, J. *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 883.
- (24) a) Cuevas, F., Oliva, A. I., Pericas, M. A. *Synlett*, **2010**, 1873. b) Roque, D. R., Neill, J. L., Antoon, J. W., Stevens, E. P. *Synthesis*, **2005**, 2497.

Supporting Information for

**Copper–Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition
Under Oxidative Conditions: Polymer–Assisted Assembly of
4-Acyl-1-Substituted-1,2,3-Triazoles**

Paula M. Diz,^{1,2} Alberto Coelho,^{1,2*} Abdelaziz El Maatougui,^{1,2} Jhonny Azuaje,^{1,2}
Olga Caamaño,² Álvaro Gil,³ and Eddy Sotelo^{1,2*}

¹Center for Research in Biological Chemistry and Molecular Materials (CIQUS),
²Department of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy and ³Institute of
Ceramics. University of Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela
Spain.

Table of Contents

1. Materials and methods.....	170
2. ¹ H, ¹³ C NMR and HRMS spectra.....	CD

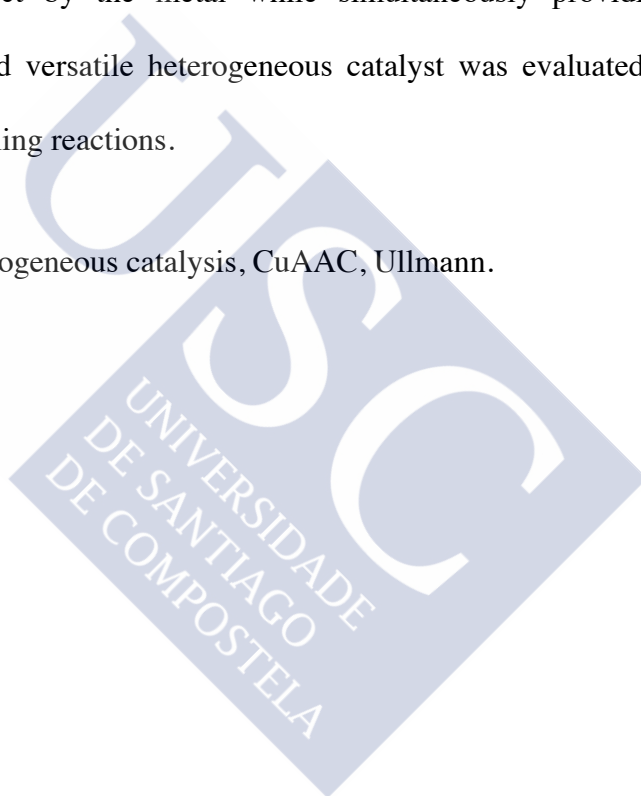
1. Materials and methods

Commercially available starting materials and reagents were purchased and used without further purification from freshly opened containers. Polymer supported reagents (PS-TBD, 2.6 mmol/g, PS-IBX-amide, 0.5-1.0 mmol/g, PS-DIPEA, 3 mmol/g, Tentagel-TBTA, 0.17 mmol/g) were purchased from commercial sources. Acetylenic carbinols were prepared according to the literature²² or purchased from commercial sources. Organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄. The reactions were monitored by TLC and purified compounds each showed a single spot. Unless stated otherwise, UV light and/or iodine vapour were used for the detection of compounds. The synthesis and purification of all compounds were accomplished using the equipment routinely available in organic chemistry laboratories. Most of the preparative experiments were performed in coated vials on an organic synthesiser with orbital stirring. Purification of isolated products was carried out by column chromatography. Compounds were routinely characterised by spectroscopic and analytical methods. Melting points were determined on a melting point apparatus and are uncorrected. The chemical structures of the obtained compounds were characterized by nuclear magnetic resonance spectroscopy (¹H and ¹³C) and high-resolution mass spectra (HRMS). Unless otherwise quoted, NMR spectra were recorded in CDCl₃. Chemical shifts are given as δ values against tetramethylsilane as internal standard and *J* values are given in Hz.

3.3. Sol-Gel Entrapped Cu in a Silica Matrix: An Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for Huisgen and Ullmann Intramolecular Coupling Reactions

Abstract: A recyclable catalytic system has been developed that comprises an inorganic polymer matrix consisting of non-functionalized silica, which encapsulates copper by direct interaction with the matrix. Cu is fixed to a silica support of nanometric dimensions by physical entrapment within a silica sol-gel matrix. Samples with different Cu loadings were studied in order to maximize and optimize the amount of entrapped Cu within the silica matrix. This entrapment limits the diffusion of the metal to the solution, thus ensuring negligible contamination of the product by the metal while simultaneously providing a stabilizing environment. This robust and versatile heterogeneous catalyst was evaluated in Huisgen and Ullmann intramolecular coupling reactions.

KEYWORDS: Sol-gel, heterogeneous catalysis, CuAAC, Ullmann.



1. Introduction

Metal-catalyzed reactions occupy a prominent place among the synthetic methods of Organic Chemistry. These transformations allow efficient access to wide range of complex structures using mild and environmentally friendly experimental conditions. Much of the progress made in this area has followed the development of the homogeneous or heterogeneous catalysts that are available today. Both catalytic systems have characteristic advantages and disadvantages. In homogeneous catalysis, the catalyst is soluble in the reaction medium and this usually results in a more efficient catalytic process and a high selectivity. However, this approach does suffer from the problems of separation of the catalyst from the reaction mixture and recycling. As a result, heterogeneous catalysis is preferred for industrial-scale processes,¹ mainly due to the ability to recover and reuse the catalyst and the avoidance of contamination of the final products by toxic transition metals used as catalysts in many fundamental reactions (e.g., coupling reactions, oxidations and hydrogenations). However, the application of this approach in areas such as pharmaceutical and agrochemical industries remains limited due to the difficulties in meeting the strict controls established by the regulatory agencies in relation to the amounts of metals in medicines and pesticides (generally low ppb range).² In addition to the aspects described above, there are other factors such as intrinsic reactivity and instability of the catalytic species that impose particular experimental conditions [e.g., Cu⁺], thus limiting the extensive application of these systems.

One of the most successful strategies in this area involves the heterogenization of the catalytic species by immobilization into organic³⁻⁶ (e.g., polystyrene or dendrimers) or inorganic⁷⁻⁸ (e.g., silica, zeolites or Al₂O₃) polymeric materials. In particular, catalysis with metal-doped

silicates is an emerging technology that is of increasing interest for the scientific community.⁹⁻¹¹ The structural features of silica make it an excellent support for catalytic applications, particularly when compared to conventional supports (e.g., organic-based polymers). Although they have been extensively employed, organic matrices have intrinsic limitations as catalyst supports. For example, their functionality can be highly dependent on the solvent (swelling) and this can seriously affect reaction rates. Moreover, these supports can only host a relatively low catalyst loading and the weak ligation of metallic species could allow some leaching of the catalytic species, particularly when highly coordinating solvents and elevated temperatures are employed. Silica supports work under a wide range of experimental conditions – in both organic and aqueous solvent systems – and they are easy to handle, do not suffer from static issues and are readily amenable to automation. In addition, silica is mechanically stable, works in any format, is easily scaled and requires little washing because it does not swell in any solvent. The entrapment of catalytic species within sol-gel silica matrixes not only permits facile recycling of the catalyst, but also provides a stabilizing environment that increases the catalytic activity. At the same time, this entrapment protects the catalyst from redox changes and incompatible chemicals, thus allowing multistep one-pot reactions to be carried out with entrapped catalysts in the presence of entrapped catalyst poisons.^{12,13} Some recent examples with $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ have highlighted the potential of this field.^{14,15}

The abundance and increasing applications of copper-catalyzed reactions demand novel active and recyclable immobilized copper(I) catalysts. Two good examples of reactions in which copper(I) plays a central role are the well-established Huisgen Copper Alkyne-Azide Cycloaddition (CuAAC)¹⁶⁻²¹ and the Ullmann reaction.²² A current trend in these transformations

is the heterogenization of the catalyst.²³⁻³⁴ While current methodologies represent major progress in this field, challenges associated with the synthesis, reactivity and leaching profiles of these catalytic systems remain partially unsolved. In particular, the long and tedious synthetic procedures generally employed for the heterogenization of copper preclude the widespread use of these conventional heterogeneous catalytic systems. However, interesting approaches have been performed in the preparation of new nanostructured copper-based systems.³⁵⁻⁴² Despite the extraordinary simplicity offered by the sol-gel method for the effective trapping of metallic species in silica,⁴³ only three studies concerning the synthesis and study of SiO₂-Cu materials have been reported.⁴⁴⁻⁴⁶ While these references provided a proof of concept, several facets of these catalytic materials remain unexplored. In particular, the optimization of the synthesis (copper loading levels), the exhaustive study of the leaching of the metal from the polymeric matrix and the extension of this approach to other transformations must be addressed. In the context of a programme aimed at the development of novel polymer-supported catalytic systems,⁴⁷⁻⁵⁰ we report here the synthesis, characterization and study of the catalytic activity of a novel catalytic system consisting of copper species entrapped within the inner pores of a non-functionalized silica matrix. The presence of copper in the silica matrix leads to a catalyst with high microporosity.^{43,51} Additionally, the inorganic matrix provides chemical, thermal and mechanical stability, which gives rise to a highly robust encapsulated nanocatalyst that displays the benefits of both homogeneous and heterogeneous catalysts. Furthermore, the material exhibits excellent catalytic activity and selectivity in different reactions and solvents, produces negligible leaching of the catalytic species to the reaction media and can be easily recovered and recycled. For these reasons, this catalyst exemplifies the concept of semi-heterogeneous catalyst.⁵²

2. Experimental section

General remarks. Commercially available reagents and starting materials were purchased and used from containers without further purification. Tetraethyl orthosilicate (TEOS, 99.0%) was purchased from Fluka. Absolute ethanol (reagent grade) and ammonia (25.0% NH₄OH solution in water) were purchased from Merck. Water was purified in a Milli-Q filtration unit from Millipore Co. and had a resistivity of 18.2 MΩ·cm. Organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄. Solvents were dried and purified by standard methods. All reactions were monitored by TLC with 2.5 mm Merck silica gel GF 254 strips and the purified compounds showed a single spot. Detection of compounds were performed by UV light and/or iodine vapour. The synthesis, isolation and purification of CuAAC compounds were accomplished using the equipment for parallel synthesis. A PLS (6 × 4) Organic Synthesiser was used for the synthesis of compounds. Ullmann reactions were performed in an Anton Paar Microwave (Monowave 300) synthesizer. Isolation of precipitated/triturated products was performed in a 12-channel vacuum manifold from Aldrich. Chromatographic purification was carried out by preparative TLC. The synthesized compounds were characterized by spectroscopic and analytical data. The NMR spectra were recorded on Bruker AM300 MHz (¹H) and 75 MHz (¹³C) and XM500 spectrometers. Chemical shifts are given as δ values against tetramethylsilane as internal standard and *J* values are given in Hz. Proton and carbon nuclear magnetic resonance spectra (¹H, ¹³C NMR) were recorded in CDCl₃. Melting points were determined on a Gallenkamp melting point apparatus and are uncorrected. EPR experiments were performed on a Bruker EMX spectrometer. Mass spectra were obtained on a Varian MAT-711 instrument. High-resolution mass spectra (HR-MS) were obtained on an Autospec Micromass spectrometer. Inductively coupled plasma mass spectroscopic (ICP-MS) analysis of compounds **3a**, **3b** and **8d**

was performed on a Varian 820-MS spectrometer (after microwave-assisted digestion of the samples). The morphology of the SiO₂-Cu catalyst was observed by Scanning Electron Microscopy (SEM, JEOL 6400) and Transmission Electron Microscopy (TEM, JEOL JEM-1011). The surface of the SEM sample was coated with gold (~200 Å thickness) prior to imaging in order to minimize charging. Energy Dispersive Spectrometry (EDS) elemental analysis of the catalyst was carried out on an Oxford INCA instrument attached to a scanning electron microscope in the scanning range 0–10 keV.

Synthesis of SiO₂-Cu catalyst. The SiO₂-Cu catalyst described here was obtained in a one-pot procedure using a modified sol-gel process by the addition of copper iodide during a hydrolysis/condensation reaction of a non-functionalized tetra-silicon alkylalkoxide. This procedure led to metal immobilization within the silica matrix, with the metal physically entrapped as the polymeric system grew. The catalyst was prepared by a modified Stöber method⁵³ as follows: A mixture of NH₄OH (7.47 mL), H₂O (1.59 mL) and absolute ethanol (87.11 mL) was stirred at room temperature in a 500 mL conical flask. TEOS (3.83 mL) was added dropwise to the above solution. 5 min after the addition of TEOS the mixture turned white and the required amount of CuI was slowly added to the solution. SiO₂-Cu catalysts with different Cu contents were prepared in order to optimize the loading of Cu in the silica matrix. Different amounts (0.02, 0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50, and 0.80 g) of CuI were added to the hydrolysis/condensation reaction of the SiO₂. The mixture was stirred for 12 h at room temperature and was then centrifuged at 3000 rpm for 15 min and washed by repeated redispersion three times in pure ethanol and three times in deionized water. The precipitate was dried at 45 °C overnight. The final sample was a fine blue powder. Bare SiO₂ particles were

synthesized by the same procedure as used for SiO₂-Cu but without the addition of CuI. The catalyst was subjected to a final treatment. The catalyst (1 g, blue powder) was suspended in a solution of sodium ascorbate (40 mL, 0.5 M) in water and stirred for 24 h. The colour of the catalyst changed from light blue to green and finally evolved into a greyish colour (see Figure 4). The material was filtered off, washed with Milli-Q water and diethyl ether, dried in an oven and stored under vacuum prior to use in the reactions. All compounds were characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopy and by HRMS. The spectroscopic data are provided in the supporting information.

General procedure for the CuAAC reaction employing SiO₂-Cu in DMF or *t*-BuOH/H₂O, using organic azides and alkynes (Method A): To an equimolar mixture (1 mmol) of acetylenic derivative and the corresponding organic azide in dimethylformamide (5 mL) [or a mixture of *t*-BuOH/H₂O (3:1)] was added diethylisopropylamine (3 mmol) and SiO₂-Cu (32 mg, 0.05 mmol Cu). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3–5 h and filtered. The filtrate was evaporated to dryness and the corresponding 1,4-substituted 1,2,3-triazole was purified by chromatographic methods.

General procedure for CuAAC (3 component version) reaction employing SiO₂-Cu in *t*-BuOH/H₂O (Method B): SiO₂-Cu (32 mg, 0.05 mmol Cu) was added to an equimolar mixture (1 mmol) of the acetylene derivative and the corresponding alkyl halide, sodium azide and diethylisopropylamine (3 mmol) in a 3:1 mixture of *t*-BuOH/H₂O (6 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3–6 h. The catalytic system was removed by filtration and the product was extracted with diethyl ether and dried under reduced pressure. The solution was

filtered and the filtrate was evaporated to dryness. The corresponding 1,4-substituted 1,2,3-triazole product was then purified.

General procedure for the synthesis of 2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ones: A 5 mL process vial was charged with 2-bromophenol (**5a**) (0.6 mmol), 2-chloroamide **6a** (0.5 mmol), SiO₂-Cu (33 mg, 10% mol Cu), Cs₂CO₃ (1.0 mmol) and DMF (5 mL). The vessel was sealed under N₂ and exposed to microwave heating for 60–90 min at 100 °C. The reaction tube was cooled to room temperature and ethyl acetate (20 mL) was added. The resulting suspension was filtered. The filtrate was concentrated and the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hex/EtOAc = 4:1–2:1, v/v) to give the desired product **8a**. The identity and purity of the products was confirmed by ¹H and ¹³C NMR spectroscopic analysis and by HRMS.

Hot Filtration Test for CuAAC: In two Kimble vials, twin CuAAC experiments (A and B) using benzyl azide (1 mmol) and phenylacetylene (1 mmol) in DMF (5 mL) were performed in the presence of the SiO₂-Cu catalyst (32 mg, 0.05 mmol Cu). Once the transformations had reached 50% completion (TLC control: AcOEt/Hexane 1:3), the catalyst was removed from one of the reactions (experiment A) by hot filtration of the solids through a preheated syringe and the solids were then washed with hot solvent (5mL). The clear solution containing the filtrate and the washings was allowed to react further in the absence of solids in another Kimble vial. Both reactions (experiments A and B) were stirred for 8 h and the same work up described above was applied to the other reaction containing SiO₂-Cu catalyst (experiment B). The filtrates were evaporated to dryness and the corresponding 1,4-substituted 1,2,3-triazole then purified. The

yields of the Huisgen products **3a** in the two reactions – with and without solid catalyst – were compared (experiment A=52% yield; experiment B=90% yield).

Hot Filtration Test for Ullmann intramolecular coupling reaction: Twin experiments (A and B) with 5-fluoro-bromophenol (**5b**) (0.6 mmol), 2-chloro-*N*-(4-ethoxyphenyl) acetamide (**6b**) (0.5 mmol), potassium carbonate (1 mmol) and the SiO₂-Cu (33 mg, 10% mol Cu) catalyst in DMF (5 mL) were carried out for 20 minutes at 100 °C under MW heating. After this time, both transformations had reached approximately 50% conversion (TLC control: AcOEt/Hexane, 1:2). In one of the experiments (A), the solids (SiO₂-Cu catalyst and potassium carbonate) were removed by hot filtration using a preheated hot syringe and the filtrate was transferred to another Kimble vial and 1mmol of potassium carbonate was added. Heating was continued in both reactions for 1 hour and the reactions were assessed by TLC (AcOEt/Hexane, 1:2). Reaction A gave only the intermediate compound **7d** (70% yield, and only traces of compound **8d**). Experiment B (containing SiO₂-Cu catalyst) gave **8d** in 83% yield.

An inductively coupled plasma-mass spectrometry (ICP-MS) study showed that the copper loss from the catalyst was negligible. (ICP- MS) analysis for filtrates of compound **3a**: 0.2003 ±0.0231 ppb. **3b**: 0.1009 ±0.0200 ppb. **8d**: 0.1007 ±0.01110 ppb.

3. Results and discussion

Design, synthesis and characterization of the SiO₂-Cu catalyst. We initially focussed on the synthesis of the catalytic system by entrapment of copper species within the silica matrix through the sol-gel method. Physical entrapment, in addition to providing a stabilizing environment for copper species, is expected to limit the diffusion of such species to the solution, thus avoiding contamination of products with traces of metal. With the aim of developing catalysts that would be applicable to a wide range of synthetic transformations, different copper sources (e.g., CuCl, CuI, CuNO₂ or CuSO₄) were initially evaluated by considering parameters such as catalytic performance, oxidation state, solubility and price. Two sources (CuI and CuSO₄) were selected for preliminary exploration by a slight modification of Stöber's method.⁵³ It was gratifying to find that, irrespective of the copper source, the modified sol-gel procedure (see experimental part) afforded the targeted catalytic systems as pale blue particles. The process is straightforward, experimentally simple, and delivered nanoparticles with yields greater than 80%. Modification of the reaction conditions allowed modulation of both the concentration of copper species (0.45–12.83%) and the dimensions (90–150 nm) of the particles. It should be highlighted that the catalytic system described here did not contain functionalized spacers, since the copper species are attached to the solid support by physical entrapment between the polymer chains, which are synthesized during the hydrolytic polymerization that produces the material. As the evaluated copper sources (CuI and CuSO₄) provided particles with similar physical appearance and copper loading, we subsequently focussed on the study of catalytic systems obtained with CuI.

The morphologies of bare SiO₂ and the resulting SiO₂-Cu catalyst were analysed by SEM and TEM. The micrographs of bare SiO₂ and the SiO₂-Cu catalyst are displayed in Figures 1a–d. Bare SiO₂ particles (Figure 1a) are monodisperse non-aggregated spheres with a mean diameter of 250 nm, whereas the SiO₂-Cu catalyst (Figures 1b–d) shows how the addition of CuI to the hydrolysis/condensation reaction of SiO₂ changed the morphology and size of the SiO₂ particles. These images reveal that the SiO₂-Cu is composed of a dense agglomerate of polydisperse nanoparticles with an average diameter of less than 100 nm. Details of the coalesced particles are shown in Figures 1c,d.

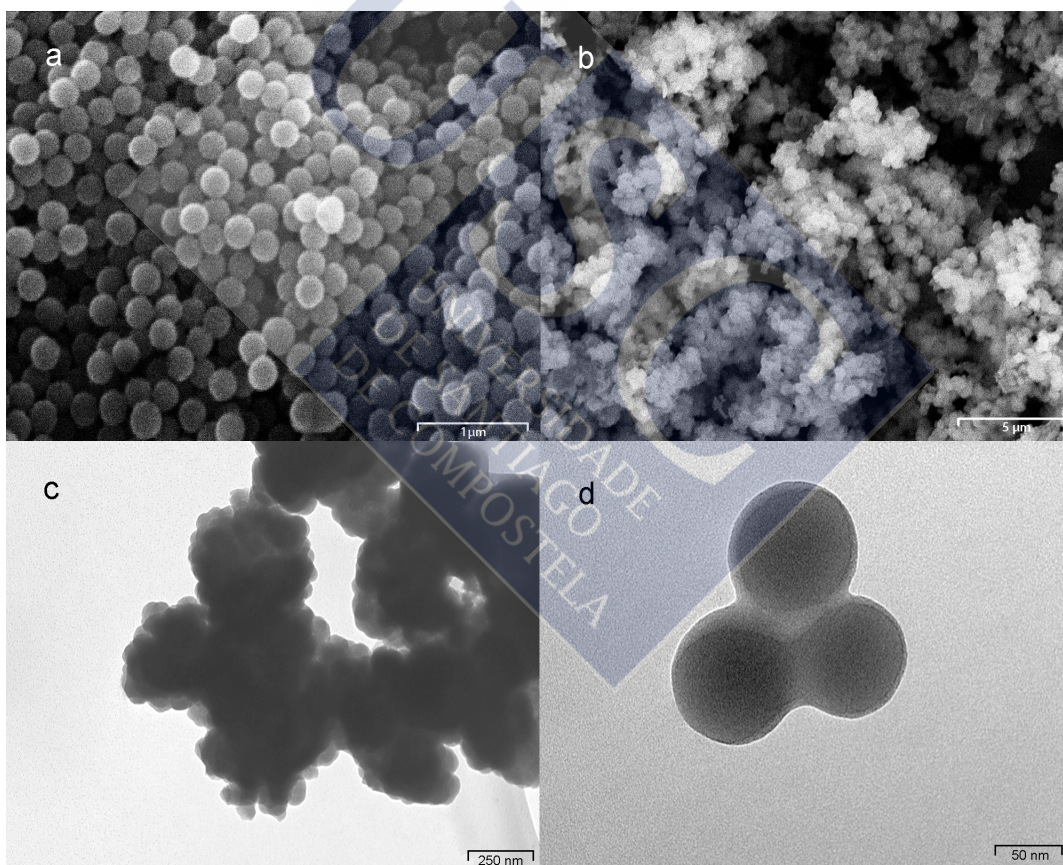


Figure 1. SEM micrographs of (a) bare SiO₂, (b) SiO₂-Cu catalyst (9.4 wt. % Cu) and TEM micrographs (c, d) of SiO₂-Cu catalyst (9.4 wt.% Cu).

As previously documented, the presence of the Cu species during the gelation process favours microporosity, thus increasing the specific area of the silica matrix.^{43,51} As can be seen in the images, large pores are observed between the masses. These macropores also facilitate the diffusion of the reactants through the catalyst. The EDS results (Figure 2) unequivocally confirm the encapsulation of the Cu within the hybrid catalyst and elements other than Cu, Si and O were not detected in the samples. The porous nature of the polymeric structure provides a large surface area on which the metal compounds can be trapped, thereby increasing the distribution of the catalyst within the nanoparticle matrix and enhancing the catalytic performance of the system. Additionally, such porosity facilitates the movement of reactants through the polymeric matrix to the immobilized catalyst and also the return of the product(s) to the solution once the reaction has taken place.

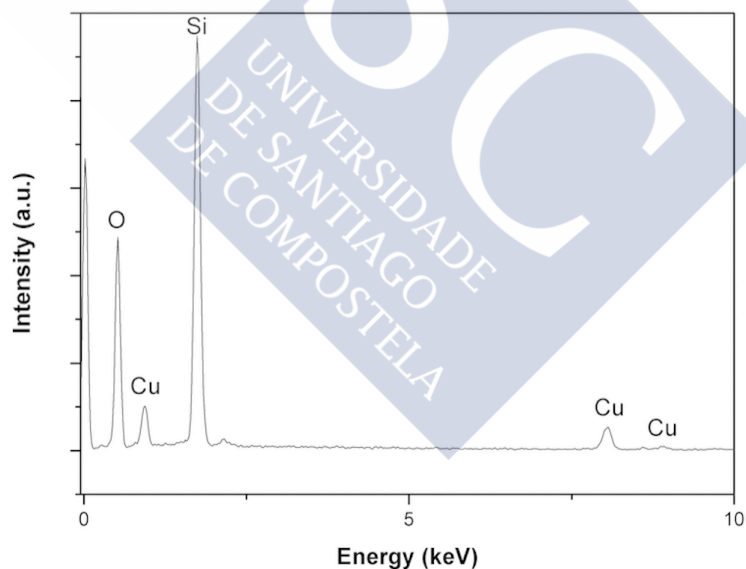


Figure 2. EDS spectrum of the SiO₂-Cu catalyst (9.4 wt. % Cu).

In order to determine the efficiency of the copper entrapment during the synthesis of the catalysts, a preliminary study was carried out with variable quantities of CuI (0.02, 0.05, 0.10, 0.20, 0.30, 0.40, 0.50 and 0.80 g). In all syntheses the other reactants and solvent quantities were

kept constant. The quantitative determination of the fraction of entrapped Cu in the inorganic matrix was measured by ICP. In agreement with previous EDS determinations (Figure 2), the ICP studies confirmed the presence of Cu in the catalysts. Quantitative analysis confirmed that catalytic systems were obtained with variable loadings (0.05–9.4 wt.%) of the encapsulated metal. The results were compared graphically with the theoretical weight fraction assuming that 100% of the added Cu was entrapped (Figure 3). It can be seen from Figure 3 that for levels of less than 9.4 wt.% of entrapped Cu, the weight fraction of entrapped Cu is practically identical to the calculated value. This indicates that all of the CuI added was trapped in these cases. Above 9.4 wt.% of entrapped Cu, the fraction between free Cu and trapped Cu increases to the same extent as the increase in the added CuI. Therefore, the optimal amount of added CuI for the synthesis conditions described was 0.4 g, which corresponds to 9.4 wt.% of entrapped Cu.

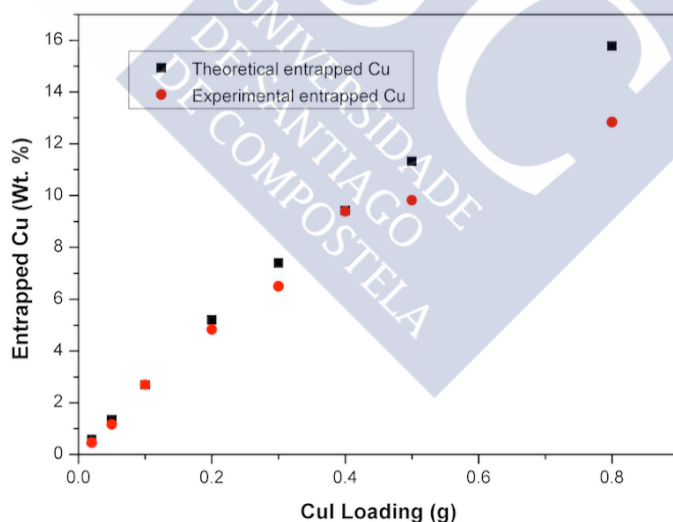


Figure 3. Entrapped Cu in the SiO₂-Cu catalyst as a function of CuI loading.

The catalytic systems obtained in this work had a characteristic pale blue colour regardless of the copper source employed in the synthesis, and this physical appearance

suggests the prominence of Cu(II) species. Samples of both materials were analysed by EPR. These studies unequivocally confirmed the presence of cupric species within these materials, thus indicating that CuI is oxidized during the sol-gel procedure. The pale blue appearance of the catalyst and the characteristic intense EPR signal for paramagnetic Cu(II) at a field/[G] value of about 3.250 [Cu(I) is EPR-inactive] are shown in Figure 4. The majority of copper-catalyzed transformations employ Cu(I) species and, inspired by Sharpless's CuAAC procedures,²⁰ it was envisaged that treatment of this catalytic system with a mild reducing agent would enable the reduction of the Cu(II) to Cu(I) species. It was gratifying to verify that when the catalyst was stirred with an aqueous solution of sodium ascorbate (0.5 M, room temperature for 24 h) complete modification of its physical appearance and EPR profile were observed. It can be seen in Figure 4b that, after ascorbate treatment, the pale blue colour had changed to grey. Similarly, EPR experiments unequivocally demonstrated that complete reduction of Cu(II) species occurred in both catalytic systems irrespective of the copper source (CuI or CuSO₄). The superimposed EPR spectra obtained for a representative catalyst of the initial (blue powder) and final (grey powder) samples are shown in Figure 4c. These results suggest the presence of free copper(I) species within the material.

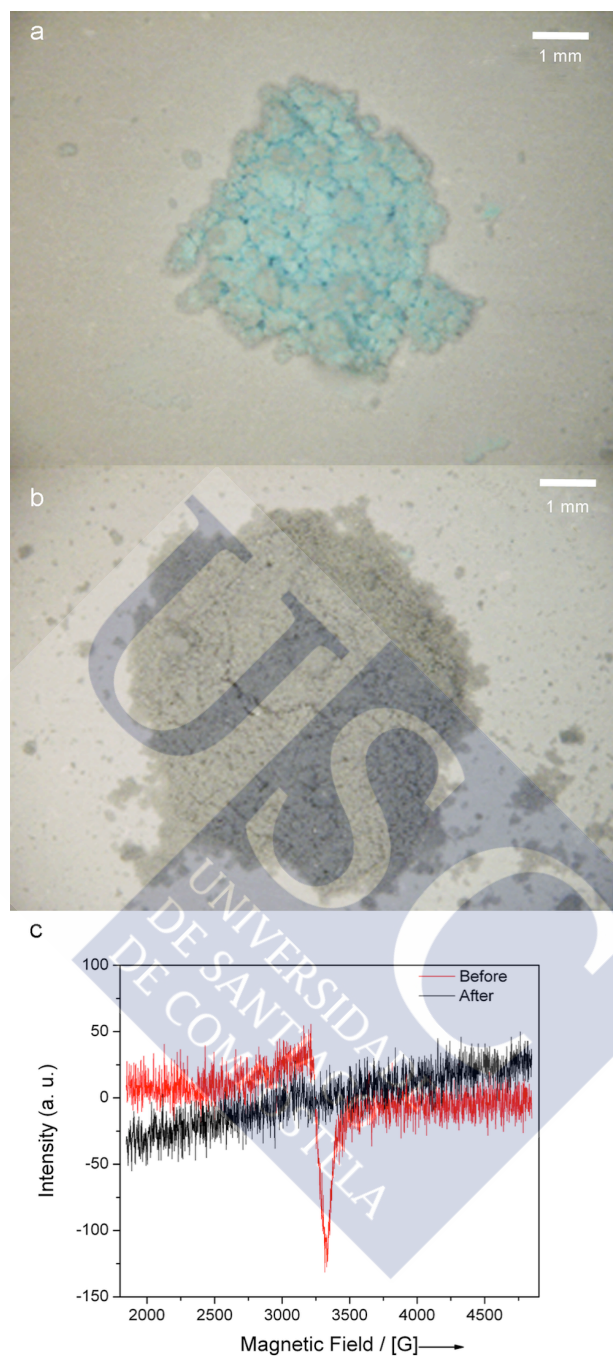
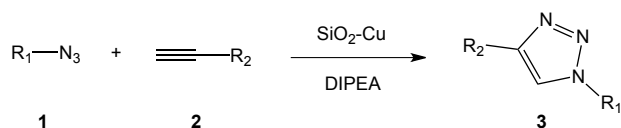


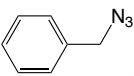
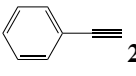
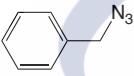
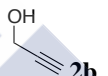
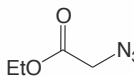
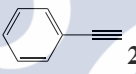
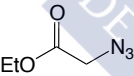
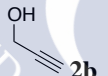
Figure 4. (a) $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ before treatment with sodium ascorbate. (b) $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ after treatment with sodium ascorbate. (c) EPR experiment showing the characteristic signal of the paramagnetic Cu(II) state (red, corresponding to the sample before treatment) and the Cu(I) showing the absence of a signal (black).

Study of the catalytic activity. Once the synthesis of the SiO₂-Cu catalyst had been optimized and it had been confirmed that copper was entrapped within the matrix of the catalyst, the catalytic performance was evaluated in two model copper-catalyzed reactions (CuAAC and Ullman reactions). On the basis of the optimum copper entrapment results (Figure 3), it was decided to employ the catalyst that had a final copper content of 9.4 wt. %.

Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC). The effectiveness of the SiO₂-Cu nanocatalyst in CuAAC was initially evaluated in two solvents (DMF and *t*-BuOH/H₂O) with two organic azides (**1a-b**) and terminal acetylenes (**2a-b**), with DIPEA employed as a base (Table 1). In these studies equimolar amounts of the reactants were treated with SiO₂-Cu with different copper loadings. The reaction mixtures were subjected to orbital stirring at 40 °C for the required time (3–5 h) and the effect of the solvent on the outcome of the reaction was investigated. The use of other bases, such as TEA or potassium carbonate, did not improve the yields. We were pleased to observe that simple mixing of commercially available organic azides (**1a-b**) and acetylenes (**2a-b**) with SiO₂-Cu (Table 1) led to smooth cycloaddition to afford the desired 1,2,3-triazoles regardless of the modified parameters. The reported yields are the mean of at least two experiments in which freshly prepared catalysts were used.

Table 1. Representative 1,2,3-triazoles **3** obtained on employing the initial conditions.



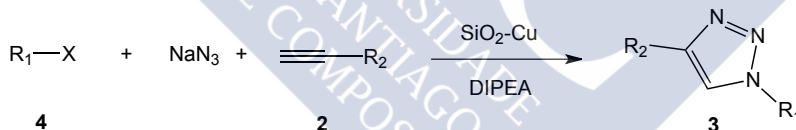
Entry	Compound	Substrate (1a–b)	Alkyne (2a–b)	Time (h) ^{a,b}	Yield (%) ^{a,b}
1	3a	 1a	 2a	4 ^a , 3 ^b	90 ^a , 91 ^b
2	3b	 1a	 2b	4 ^a , 3 ^b	89 ^a , 90 ^b
3	3c	 1b	 2a	5 ^a , 4 ^b	83 ^a , 98 ^b
4	3d	 1b	 2b	5 ^a , 4 ^b	87 ^a , 92 ^b

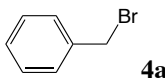
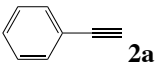
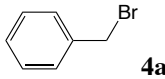
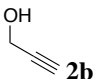
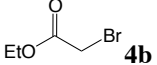
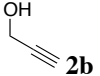
Conditions: acetylene derivative (1 mmol), organic azide (1 mmol), DIPEA (3 mmol), SiO₂-Cu (0.05 mmol Cu), rt. ^aDMF as solvent. ^b*t*-BuOH/H₂O (3:1) as solvent.

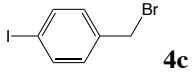
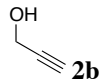
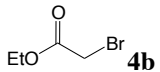
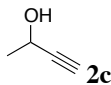
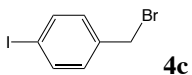
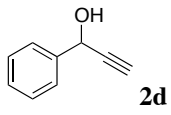
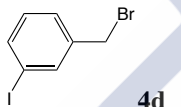
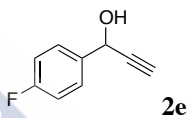
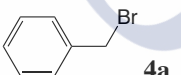
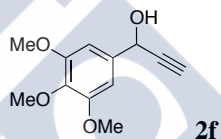
A serious limitation for the widespread application of the copper-mediated Huisgen cycloaddition in drug discovery programmes arises from the relatively low abundance of structurally diverse collections of commercially available organic azides. In addition, purification of the product is difficult when the reaction is incomplete and some alkyl azides decompose rapidly with the risk of explosion upon distillation. Furthermore, alkyl azides generally have boiling points similar to those of the corresponding alkyl bromides. Thus, we decided to initiate a

systematic study of the versatility of the nucleophilic substitution of the halide using NaN_3 ⁵²⁻⁶¹ in *t*-BuOH/ H_2O at room temperature (Table 2). The initial exploration was aimed at the direct synthesis of 1,2,3-triazoles **3** and the reaction of benzyl bromide, sodium azide and phenylacetylene in the presence of TEA was chosen as a model transformation. The procedure involved mixing equimolar quantities of these reagents and the sol-gel material [$\text{SiO}_2\text{-Cu}$ (5 mol% Cu)] in *t*-BuOH/ H_2O with vigorous stirring at room temperature to give the corresponding 1,2,3-triazoles in good yields. Once the reaction had finished, the catalytic system was removed by filtration and the product was extracted with diethyl ether and dried under reduced pressure. These reaction conditions provided excellent yields of triazoles **3** (Table 2) irrespective of the nature of the alkyne and the alkyl bromide. A common feature of these experiments was the absence of homocoupling byproducts (Table 2).

Table 2. Representative 1,2,3-triazoles obtained on employing the optimized conditions.



Entry	Compound	Alkylating agent (4a-d)	Alkyne (2a-f)	Time (h)	Yield (%)
1	3a	 4a	 2a	4	98
2	3b	 4a	 2b	4	89
3	3d	 4b	 2b	6	83

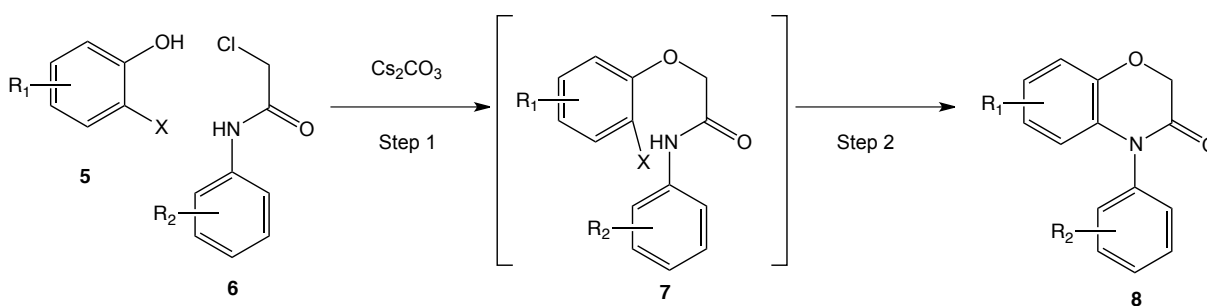
4	3e			3	87
5	3f			6	85
6	3g			3	88
7	3h			3	92
8	3i			3	80

Reaction conditions: acetylenic derivative (1 mmol), alkyl halide (1 mmol) and sodium azide (1 mmol), DIPEA (3 mmol), SiO₂-Cu (0.05 mmol Cu) in 6 mL of *t*-BuOH/H₂O (3:1), rt. 3–6 h.

Intramolecular Ullmann coupling reactions. Recent advances in copper-catalyzed reactions have stimulated a plethora of novel improvements in Ullmann's reaction,⁶²⁻⁶⁶ especially for copper-catalyzed Ullmann *N*-arylations.⁶⁷⁻⁷¹ In this context, one-pot Ullmann-based strategies are particularly attractive as they enable the rapid and efficient assembly of diverse heterocyclic compounds.⁷²⁻⁷⁷ With the aim of making a preliminary assessment of the usefulness of the novel catalytic systems in a representative one-pot Ullmann reaction, the reaction between 2-bromophenol (**5a**) and 2-chloro-*N*-(4-methylphenyl)acetamide (**6a**) was studied. These model substrates were submitted to classical Ullmann coupling conditions with dioxane or DMF as the solvent and conventional heating in a sealed tube (range of temperatures from 90 to 120 °C).

Variable equivalents of Cs_2CO_3 were also used. In most cases the reaction was successful (60–75% yield), but the long reaction times (24–48 h) and the presence of the intermediate in the reaction mixtures led us to evaluate the use of microwave heating. Finally, the best conditions identified were as follows: 2-bromophenol (0.6 mmol), 2-chloro-*N*-(4-methylphenyl)acetamide (0.5 mmol), $\text{SiO}_2\text{-Cu}$ (100 mg, 14 mol % Cu) and Cs_2CO_3 (1.0 mmol) in DMF (5.0 mL) under N_2 at 100 °C under MW irradiation. The starting materials were consumed completely and the expected product **8a** was obtained in 90% yield after 1 h (Table 3, entry 1). A set of *o*-bromophenols and 2-chloro-*N*-(aryl)acetamides were then selected for the synthesis of other 2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ones (Table 3). A plausible pathway for the formation of 2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ones is proposed in Table 3. The target compounds are formed in two steps. Firstly, in the presence of Cs_2CO_3 , an intermolecular nucleophilic substitution between *o*-bromophenol and the 2-chloroacetamide affords the key ether intermediate **7** (Table 3). Indeed, the ether intermediate **7d** was isolated during the reaction of **5b** with **6b** under conventional heating (see supporting information). The efficiency of the two-step transformation, which does not require any additional ligand, demonstrates the catalytic performance and versatility of the catalytic system reported here and highlights the favourable environment provided by the polymeric matrix for the stabilization of Cu(I) species.

Table 3. Proposed reaction pathway and structure of 2*H*-1,4-benzoxazin-3-(4*H*)-ones **8a–f**.^a



Entry	Compound	<i>o</i> -halophenol (5a–c)	Alkylating agent (6a–c)	Time (h) ^b	Yield (%) ^b
1	8a			1	90
2	8b			1	87
3	8c			1.5	80
4	8d			1	83
5	8e			1.5	89
6	8f			1.5	88

^aReagents and conditions: 2-bromophenol **5a–c** (0.6 mmol), 2-chloroamide **6a–c** (0.5 mmol), SiO₂-Cu (0.1 mmol Cu) and Cs₂CO₃ (1.0 mmol) in DMF (5.0 mL), 100 °C, MW heating, 1–1.5 h, under N₂. ^bIsolated yield.

Recyclability. The recyclability of the supported catalyst was examined in two representative transformations of each reaction studied (i.e., the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition and Ullmann intramolecular coupling reaction). Firstly, it was verified that, after

washing (with water and diethyl ether) and drying under vacuum, the heterogeneous catalytic system recovered from the reaction could be reused at least ten times in new reactions without a significant drop in product yield (the average yields for the target structures are shown in Table 4) and generate products with purities similar to those obtained in the first run.

Table 4. Number of cycles and average yields for representative reactions using SiO₂-Cu.

Cycles/ Compound	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Av. Yield (%)
3a	93	93	91	91	91	90	89	88	87	87	90
3b	89	89	89	89	89	88	88	88	88	87	88
8a	90	90	90	89	89	88	87	86	85	85	87
8b	87	87	87	87	86	86	86	85	85	85	86

In addition to its catalytic efficacy and recyclability, the leaching of metal to the reaction media is a key issue to be considered during the development of heterogeneous catalytic systems. We have taken into consideration the fact that the two transformations evaluated in this study have quite different reaction conditions (mechanism, temperature range and solvent). This is particularly the case for oxidative addition, which occurs in the Ullmann reaction and is a key factor in the leaching phenomenon. In an effort to obtain evidence to support true heterogeneous catalysis or to ascertain whether migration from the polymeric matrix produces active homogeneous copper species, two additional experiments (hot filtration tests for the Huisgen CuAAC and Ullmann reactions and a three-phase test)⁷⁸⁻⁸² were designed (Scheme 1).

Hot Filtration Test. One issue that must be addressed when using heterogeneous catalysts is metal leaching from the solid to the solution. With the aim of obtaining information on this matter a hot filtration test was performed for both reactions:

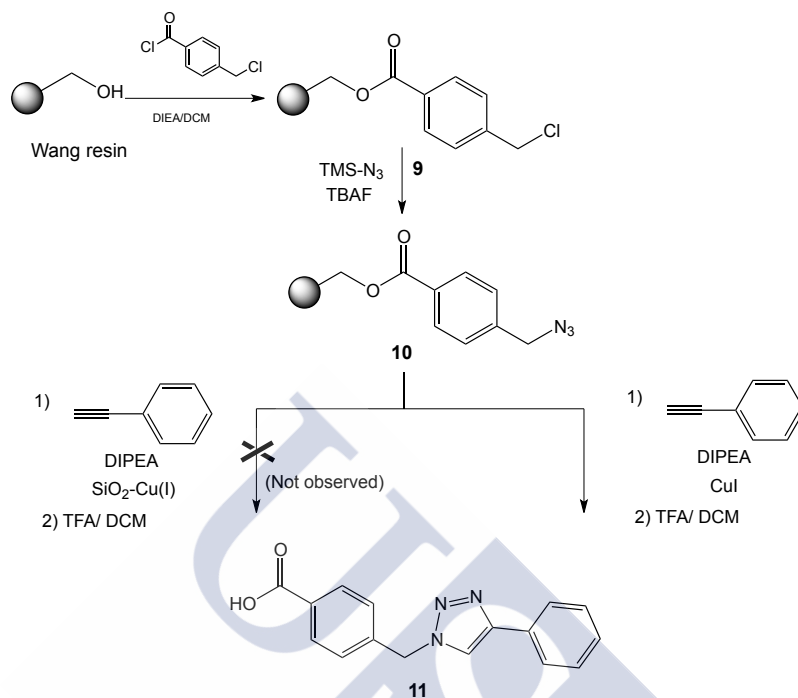
(a) CuAAC: Twin CuAAC experiments using benzyl azide and phenylacetylene in DMF were performed in the presence of the SiO₂-Cu catalyst. Once the transformations had reached 50% completion, the catalyst was removed from one of the reactions by hot filtration of the solids through a preheated syringe and the solids were then washed with hot solvent. After the solids had been filtered off, the clear solution containing the filtrate and the washings was allowed to react further in the absence of solids. Comparison of the yields of the Huisgen products in the reactions – both with and without solid catalyst – established that filtration of the solids stopped the reaction. This suggests that leaching of copper did not occur during the reaction. In contrast, the reaction carried out without filtration proceeded further to give **3a** with a final conversion of 90%.

(b) Ullmann intramolecular coupling reaction: Twin experiments with 5-fluoro-bromophenol (**5b**), 2-chloro-*N*-(4-ethoxyphenyl) acetamide (**6b**), potassium carbonate and the SiO₂-Cu catalyst in DMF were carried out for 20 minutes at 100 °C under MW heating. After this time, both transformations had reached approximately 50% conversion. The SiO₂-Cu catalyst was removed by filtration in one of the experiments. Filtration was performed using a preheated hot syringe and the contents were transferred to another Kimble vial and 2 equivalents of potassium carbonate were added. Heating was continued in both reactions for 1 hour and the reactions were assessed by TLC. It was found that the reaction without catalyst had not progressed further to the final product **8d**. Furthermore, a greater amount of intermediate **7d**

(formed by intermolecular nucleophilic substitution) was isolated in this reaction. By contrast, in the other experiment (containing SiO₂-Cu the catalyst) compound **8d** was isolated in 83% yield.

Three-Phase Test. The immobilized catalyst was exposed to soluble reactants and reagents bound to a solid support. If an active catalyst leaches from the immobilized media it will result in conversion of the resin-bound reagent. With this aim in mind, the supported benzyl azide **10** was prepared (Scheme 1). Polystyrene-bound 4-benzyloxybenzyl alcohol (1.25 mmol/g, Wang resin) was chosen as the alternative support due to its rapid and efficient cleavage protocol. Firstly, 4-(chloromethyl)benzoyl chloride was tethered to Wang resin under basic conditions and the resulting material was subsequently incubated with trimethylsilyl azide and TBAF (Scheme 1) to generate the polymer-bound reactive 1,3-dipolar compound **10**. The immobilized azide **10** was then subjected to 1,3-dipolar cycloaddition (Scheme 1) using phenylacetylene (**2a**) as the dipolarophile along with one of the catalysts described here [SiO₂-Cu(I), copper loading: 9.4%]. In a parallel experiment, the supported azide **10** and **2a** were reacted in the presence of DIPEA and copper(I) iodide (Scheme 1). After 24 h at room temperature, complete conversion of **2a** was observed with only the latter experiment affording (after appropriate work-up and cleavage) 4-[(4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl]benzoic acid (**11**). These findings are consistent with the results obtained during the determination of copper in two representative 1,2,3-triazoles in the series (compounds **3a** and **3b**). Inductively coupled plasma mass spectroscopy (ICP-MS) analysis did not show the presence of copper traces in the 1,2,3-triazoles **3a** and **3b** (see experimental part). These findings unequivocally confirm that soluble copper species are not involved in the catalytic cycle of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition on employing SiO₂-Cu(I) and that the catalysis is only promoted heterogeneously by the solid catalyst.

Scheme 1. Three-phase test performed for SiO₂-Cu.



4. Conclusions

In summary, SiO₂-Cu has been shown to be a highly active, robust and versatile catalyst for the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition and intramolecular Ullmann coupling reactions. The experiments reported here demonstrate that SiO₂-Cu constitutes a novel recyclable heterogeneous catalyst that exhibits negligible leaching of metal to the reaction media. The results of loading studies show that the optimal amount of copper entrapped in the silica matrix is 9.4 wt. %. Given the current interest in reusable copper nanoparticles and the scarcity of reusable and versatile solid catalysts for a range of reactions, the copper-supported catalyst presented here constitutes a step forward in the development of highly active, heterogeneous and reusable catalysts.

Acknowledgment This work was financially supported by the Galician Government (Spain, Projects: 07TMT001CT and GPC-2014-PG037).

Notes and references:

- 1 A. Schmid, J. S. Dordick, B. Hauer, A. Kiener, M. Wubbolts, B. Witholt, *Nature* 409 (2001) 258-268.
- 2 A. Thaler, *Chem. Eng. News* 83 (2005) 55-58.
- 3 J. Lu, P. Toy, *Chem. Rev.* 109 (2009) 815-838.
- 4 B. M. L. Dooos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* 348 (2006) 1413-1446.
- 5 M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* 103 (2003) 3401-3430.
- 6 C. Deraedt, N. Pinaud, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* 136 (2014) 12092-12098.
- 7 F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angew. Chem. Int. Ed.* 45 (2006) 3216-3251.
- 8 A. P. Wight, M. E. Davis, *Chem. Rev.* 102 (2002) 3589-3614.
- 9 R. Ciriminna, P. Demma Carà, M. Sciortino, M. Pagliaro, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 677-687.
- 10 P. Veerakumar, M. Velayudham, K-L. Lub, S. Rajagopal, *Catal. Sci. Technol.* 1 (2011) 1512-1525.
- 11 B.K. Min, A.K. Santra, D.W. Goodman, *Catal. Today* 85 (2003) 113-124.
- 12 F. Gelmann, J. Blum, D. Avnir, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 11999-12000.
- 13 F. Gelmann, J. Blum, H. Schumann, D. Avnir, *J. Sol-Gel Sci. Tech.* 26 (2003) 43-46.
- 14 K. Hamza, R. Abu-Reziq, D. Avnir, J. Blum, *Org. Lett.* 6 (2004) 925-927.

- 15 A. Talhami, L. Penn, N. Jaber, K. Hamza, J. Blum, *Appl. Catal. A: General* 312 (2006) 115-119.
- 16 R. Huisgen, *Angew. Chem.* 75 (1963) 604-637.
- 17 R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed.* 2 (1963) 565-598.
- 18 R. Huisgen, In *1,3-Dipolar Cycloadditions-Introduction, Survey, Mechanism*; A. Pawda, Ed.; Wiley: New York, 1984, p 1.
- 19 R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* (1961), October, 357-396.
- 20 H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 113 (2001) 2056-2075.
- 21 H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* 40 (2001) 2004-2021.
- 22 I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* 248 (2004) 2337-2364.
- 23 J. G. de Vries, *Can. J. Chem.* 79 (2001) 1086-1092.
- 24 P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* 35 (2002) 686-694.
- 25 P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, T. C. Williamson, *Appl. Catal. A.* 221 (2001) 3-13.
- 26 A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* 102 (2002) 3837-3892.
- 27 A. Corma, H. Garcia, *Chem. Rev.* 103 (2003) 4307-4336.
- 28 J. Dupont, R. F. de Souza, P. A. Z. Suarez, *Chem. Rev.* 102 (2002) 3667-3692.
- 29 J. A. Gladysz, *Science* 266 (1994) 55-56.
- 30 M. Poliakoff, J. M. Fitzpatrick, T. R. Farren, P. T. Anastas, *Science* 297 (2002) 807-810.
- 31 R. Sheldon, *Chem. Commun.* (2001) 2399-2407.
- 32 P. Wasserscheid, T. Welton (Eds.), *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, 2002.

- 33 T. Welton, *Coord. Chem. Rev.* 248 (2004) 2459-2477.
- 34 B. C. Ranu, R. Dey, T. Chatterjee, S. Ahammed, *ChemSusChem*. 5 (2012) 22-44.
- 35 T. Jin, M. Yan, Y. Yamamoto, *ChemCatChem*. 4 (2012) 1217–1229.
- 36 G. Zhou , M. Lu , and Z. Yang, *Langmuir* 22 (2006) 5900–5903.
- 37 Y. Wang, P. Chen, M. Liu *Nanotechnology* 17 (2006) 6000-6006.
- 38 G. Recio-Sánchez, K. Namura, M. Suzuki, R. J Martín-Palma *Nanoscale Res Lett.* 9 (2014) 487.
- 39 D. P. Singh, N. R. Neti, A. S. K. Sinha, O. N. Srivastava *J. Phys. Chem. C*, 111 (2007) 1638–1645.
- 40 R. Qiu, H. G. Cha, H. B. Noh, Y. B. Shim, X. L. Zhang, R. Qiao, D. Zhang, Y. I. Kim, U. Pal, Y. S. Kang *J. Phys. Chem. C*, 113 (2009) 15891–15896.
- 41 J. Zhang , J. Liu, Q. Peng , X. Wang , Y. Li *Chem. Mater.*, 18 (2006) 867–871.
- 42 S. M. D. Watson, N. G. Wright, B. R. Horrocks, A. Houlton, *Langmuir*, 26 (2010) 2068–2075.
- 43 E. M. Fixman, M. C. Abello, O. F. Gorriiz, L. A. Arrúa, *Appl. Catal. A-Gen.* 319 (2007) 111-118.
- 44 N. Kim, M. S. Kwon, C. M. Park, J. Park, *Tetrahedron Lett.* 45 (2004) 7057-7059.
- 45 A. Biffis, E. Scattolin, N. Ravasio, F. Zaccheria, *Tetrahedron Lett.* 48 (2007) 8761–8764.
- 46 I. S. Park, M. S. Kwon, Y. Kim, J. S. Lee, J. Park, *Org. Lett.* 10 (2007) 8761–8764.
- 47 A. Coelho, P. Diz, O. Caamano, E. Sotelo, *Adv. Synth. Catal.* 352 (2010) 1179-1192.
- 48 P. M. Diz, A. Coelho, A. El Maatougui, J. Azuaje, O. Caamaño, A. Gil, E. Sotelo, *Adv. J. Org. Chem.* 78 (2013) 6540-6549.

- 49 El Maatougui, A.; J. Azuaje, E. Sotelo, O. Caamaño, A. Coelho, ACS Comb. Sci.13 (2011) 7-12.
- 50 J. Azuaje, A. Coelho, A. El Maatougui, J. M. Blanco, E. Sotelo, ACS Comb. Sci.13 (2011) 89-95.
- 51 P. Reyes, A. Figueroa, G. Pecchi, J. L. G. Fierro, Catal. Today 62 (2000) 209-217.
- 52 A. Schätz, O. Reiser, W. J. Stark, Chem.–Eur J. 16 (2010) 8950-8967.
- 53 W. Stöber, A. Fink, W. Bohn, J. Colloid. Interf. Sci. 26 (1968) 62-69.
- 54 Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar, Y. Uozumi, J. Am. Chem. Soc., 134 (2012) 9285-9286.
- 55 S. Lal, S. Díez-González, J. Org. Chem., 76 (2011) 2367-2373.
- 56 K. Chanda, S. Rej, M. H. Huang, Chem.-A Eur. J. 19 (2013) 16036–16043.
- 57 X. Xiong, L. Cai, Y. Jiang, Q. Han ACS Sustainable Chem. Eng. 2 (2014) 765–771.
- 58 Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar Y. Uozumi J. Am. Chem. Soc. (2012) 9285–9290.
- 59 X. Xiong, L. Cai Catal. Sci. Technol. 3 (2013) 1301-1307.
- 60 H. B. Nulwala, C. N. Tang, B. W. Kail, K. Damodaran, P. Kaur, S. Wickramanayake, W. Shi, D. R. Luebke, Green Chem. (2011) 3345-3349.
- 61 T. Shamim, S. Paul Catal Lett 136 (2010) 260–265.
- 62 J. F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, J. Am. Chem. Soc. 119 (1997) 10539-10540.
- 63 J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire Chem. Rev. 102 (2002) 1359.
- 64 Q. Cai, B. Zou, D. Ma, Angew. Chem. 118 (2006) 1298-1301.
- 65 R. Giri, J. F. Hartwig, J. Am. Chem. Soc., 2010, 132 (45), 15860–15863.
- 66 C. Sambigiato, S. P. Marsden, A. J. Blacker, P. C. McGowan, Chem. Soc. Rev. 43 (2014) 3525-3550.

- 67 K. Kunz, U. Scholz and D. Ganzer, *Synlett* (2003) 2428-2439.
- 68 S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem.* 115 (2003) 5558-5607.
- 69 S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem., Int. Ed.* 42 (2003) 5400-5449.
- 70 I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Coord. Chem. Rev.* (2004), 248, 2337-2364.
- 71 G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.* 108 (2008) 3054-3131.
- 72 X. Lv, Y. Y. Liu, W. X. Qian, W. L. Bao, *Adv. Synth. Catal.* 350 (2008) 2507-2512.
- 73 W. L. Bao, Y. Y. Liu, X. Lv, W. X. Qian, *Org. Lett.* 10 (2008) 3899-3902.
- 74 D. S. Yang, H. Fu, L. M. Hu, Y. Y. Jiang, Y. F. Zhao, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 7841-7844.
- 75 X. W. Liu, H. Fu, Y. Y. Jiang, Y. F. Zhao, *Angew. Chem., Int. Ed.* 48 (2009) 348-351.
- 76 F. S. Melkonyan, A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 4275-4278.
- 77 Q. L. Yuan, D. W. Ma, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 5159-5162.
- 78 J. Rebek, F. Gavira, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 7112-7114.
- 79 J. Rebek, D. Brown, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* 97 (1975) 454-455.
- 80 J. Rebek, *Tetrahedron* 35 (1979) 723-731.
- 81 J. D. Webb, S. MacQuarrie, K. J. McEleney, *Catal.* 252 (2007) 97-109.
- 82 S. J. Broadwater, D. T. McQuade, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 2131-2134.

Supporting Information for:

**Sol-Gel Entrapped Cu in a Silica Matrix: An Efficient
Heterogeneous Nanocatalyst for Huisgen and Ullmann
Intramolecular Coupling Reactions**

Paula Diz,^a Paula Pernas,^{a,c} Abdelaziz El Maatougui,^a Carmen R. Tubío,^c Jhonny Azuaje,^a Eddy Sotelo,^{a,b} Francisco Guitián,^c Alvaro Gil,^{c,*} and Alberto Coelho^{a,b,*}

^aCenter for Research in Biological Chemistry and Molecular materials (CIQUS), University of Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, Spain. Phone: (+34)881815739; Fax: (+34)881815704;

e-mail: alberto.jose.coelho@usc.es ^bDepartment of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy,

Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, Spain.

^cInstitute of Ceramics, Universidade de Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, Spain.

Phone: (+34)881816879; Fax: (+34)981524242; e-mail: alvaro.gil@usc.es

Table of Contents:

Characterization data of compounds 3a-i and 8a-f205

Copies of ¹H, ¹³C NMR and HRM spectras of the compounds.....CD

Characterization data of compounds 3a-i and 8a-f:

1-Benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole, (3a). White solid (Method A: 211 mg, 90% yield. Method B: 214 mg, 91% yield); Mp 131-132°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.77-7.81 (m, 2H, Aromatics), 7.66 (s, 1H, H₅), 7.41-7.35 (m, 5H, Aromatics), 7.34-7.28 (m, 3H, Aromatics), 5.56 (s, 2H, -CH₂). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.1, 134.8, 130.6, 129.1, 128.8, 128.7, 128.1, 128.0, 125.6, 119.7, 54.1. HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₅H₁₃N₃ (M⁺): 235.1109, found: 235.1108.

(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol, (3b). White solid (Method A: 169 mg, 89% yield. Method B: 170 mg, 90% yield); Mp 67-69°C (MeOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.44 (s, 1H, H₅), 7.39-7.32 (m, 3H, Aromatics), 7.31-7.23 (m, 2H, Aromatics), 5.48 (s, 2H, -CH₂), 4.72 (s, 2H, CH₂), 2.26 (s, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 148.2, 134.5, 129.0, 128.7, 128.0, 121.7, 56.1, 54.1. HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₀H₁₁N₃O (M⁺): 189.0902, found: 189.0900.

(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol, (3c). White solid (Method A: 180 mg, 83% yield. Method B: 212 mg, 98% yield); Mp 90-91°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.91 (s, 1H, H₅), 7.85 (d *J* = 7.1 Hz, 2H, -Aromatics), 7.45-7.30 (m, 3H, Aromatics), 5.19 (s, 2H, -CH₂-), 4.28 (q *J* = 7.1 Hz, 2H, -CH₂), 1.30 (t *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.3, 148.1, 130.3, 128.8, 128.2, 125.7, 121.1, 62.3, 50.9, 14.0. HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₂H₁₃N₃O₂ (M⁺): 231.1008, found: 231.1009.

Ethyl 2-(4-(hydroxymethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetate, (3d). Oil. (Lit. Oil) (Method A: 160 mg, 87% yield. Method B: 170 mg, 92% yield). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.63 (s, 1H, H₅), 5.08 (s, 2H, -CH₂), 4.64 (s, 2H, -CH₂), 4.40 (bs, 1H, OH), 4.08 (q *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 1.21 (t *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75

MHz), δ (ppm): 166.5, 148.2, 123.6, 62.3, 55.8, 50.7, 13.9. HRMS (CI) m/z calcd. for $C_7H_{12}N_3O_3$ (M^+): 186.0879, found: 186.0879.

(1-(4-Iodobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol, (3e). White solid (274 mg, 87% yield); Mp 144-145°C (EtOH). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7.71 (d $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_2), 7.44 (s, 1H, H_5), 7.00 (d $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_2), 5.44 (s, 2H, CH_2), 4.75 (s, 2H, CH_2), 2.75 (bs, 1H, OH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 148.2, 138.2, 134.1, 129.8, 121.5, 94.5, 56.5, 53.5. HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{10}H_{10}N_3OI$ (M^+): 314.9869, found: 314.9867.

Ethyl 2-(4-(1-hydroxyethyl)-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)acetate, (3f). Oil. (157 mg, 85% yield); 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7.60 (s, 1H, H_5), 5.11 (s, 2H, CH_2), 5.07 (m, 1H, CH), 4.25 (q $J = 7.2$ Hz, 2H, CH_2), 3.21 (bs, 1H, OH), 1.55 (d $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.28 (t $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 166.3, 152.8, 121.6, 62.9, 62.4, 50.8, 23.0, 14.0. HRMS (ESI) m/z calcd. for $C_{16}H_{14}N_3OI$ (M^+): 200.1030, found: 200.1029.

(1-(4-Iodobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)(phenyl)metanol, (3g). White solid (344 mg, % yield); Mp 109-110°C (EtOH). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7.64 (d $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_2), 7.41-7.40 (m, 2H, CH_2), 7.40-7.25 (m, 3H, CH_3), 7.19 (s, 1H, H_5), 6.93 (d $J = 8.8$ Hz, 2H, CH_2), 5.97 (s, 1H, CH), 5.34 (s, 2H, CH_2), 3.81 (bs, 1H, OH). ^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 75 MHz), δ (ppm): 152.0, 141.9, 138.1, 134.1, 129.8, 128.5, 127.9, 126.3, 121.1, 94.5, 68.9, 53.5. HRMS (EI) m/z calcd. for $C_{16}H_{14}N_3OI$ (M^+): 391.0182, found: 391.0182.

(4-Fluorophenyl)(1-(3-iodobenzyl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)metanol, (3h). Oil. (370 mg, 92% yield); 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz), δ (ppm): 7.64 (d $J = 8.7$ Hz, 2H, CH_2), 7.56 (d $J = 1.7$ Hz, 2H, CH_2), 7.38-7.33 (m, 2H, CH_2), 7.22 (s, 1H, H_5), 7.05 (d $J = 7.7$ Hz, 1H, CH), 7.07-6.95 (m, 2H, CH_2), 5.95 (s, 1H, CH), 5.35 (s, 2H, CH_2), 4.12 (bs,

1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 163.9, 160.7, 151.9, 137.8, 136.8, 130.7, 128.2, 128.1, 127.2, 121.2, 115.2, 94.7, 68.2, 53.2. HRMS (EI) *m/z* calcd. for C₁₆H₁₃N₃O₁ (M⁺): 409.0087, found: 409.0081.

(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)(3,4,5-trimethoxyphenyl)metanol, (3i). White solid (284 mg, 80% yield); Mp: 167-169°C (EtOH). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 Hz), δ (ppm): 7.36-7.34 (m 3H, Aromatics + H₅), 7.26-7.22 (m, 3H, Aromatics), 6.47 (s, 2H, Aromatics), 5.76 (s, 1H, -CH), 5.31 (s, 2H, -CH₂), 3.63 (s, 9H, 3x-OCH₃), 2.96 (bs, 1H, OH). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 153.2, 151.7, 137.6, 137.4, 134.4, 129.0, 128.9, 128.7, 128.0, 121.1, 103.3, 69.1, 60.7, 56.0, 54.2. HRMS *m/z* calcd. for C₁₉H₂₁N₃O₄ (M⁺): 355.1532, found: 355.1537.

4-(*p*-Tolyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, (8a). White solid (107 mg, 90% yield); Mp: 128–130°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 Hz), δ (ppm): 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 7.00–6.96 (m, 1H), 6.87–6.83 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.43 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 164.3, 144.8, 138.8, 138.8, 133.0, 130.6, 128.4, 123.9, 122.5, 117.0, 68.1, 21.2. HRMS (CI) calcd for C₁₅H₁₄NO₂ (M+H): 240.1025 found: 240.1029.

4-Benzyl-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, (8b). White solid (103 mg, 87% yield); Mp 68–70°C; ¹H-NMR (CDCl₃, 300 Hz), δ (ppm): 7.34–7.30 (m, 2H, aromatics), 7.26–7.24 (m, 3H, aromatics), 7.01–6.87 (m, 4H, aromatics), 5.16 (s, 2H, CH₂), 4.73 (s, 2H, CH₂) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 164.7, 145.3, 135.9, 128.9, 128.7, 127.5, 126.6, 124.0, 122.8, 116.9, 115.7, 67.7, 44.9. HRMS (CI) calcd for C₁₅H₁₄NO₂ (M+H): 240.1025 found: 240.1029.

4-(4-Ethoxyphenyl)-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-3(4*H*)-one, (8c). Oil (107 mg, 80% yield); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.09-7.00 (m, 2H, aromatics), 6.99-6.77

(m, 4H, aromatics), 6.71-6.65 (m, 1H, aromatic), 6.29 (dd $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, aromatic), 4.60 (s, 2H, CH₂), 3.90 (q $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 1.27 (t $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.6, 159.0, 144.8, 130.8, 129.7, 129.0, 123.9, 122.5, 116.8, 115.7, 68.1, 63.7, 14.7. HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₅NO₃ (M⁺): 269.1052 found: 269.1052.

4-(4-Ethoxyphenyl)-7-fluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-one, (8d). Oil (119 mg, 83% yield); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.25-7.19 (m, 1H, aromatic), 6.94 (d $J=8.7$ Hz, 2H, aromatic), 6.73 (d $J=8.8$ Hz, 2H, aromatic), 6.43-6.38 (m, 1H, aromatic), 6.19-6.18 (m, 1H, aromatic), 4.41 (s, 2H, CH₂), 3.86 (q $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 1.03 (t $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 166.7, 160.9, 144.1, 125.5, 124.1, 121.1, 116.4, 115.4, 112.5, 110.9, 109.1, 68.1, 63.7, 14.8. HRMS (EI) calcd for C₁₆H₁₅NO₃F (M⁺): 288.1036 found: 288.1039.

Methyl 4-(4-ethoxyphenyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazine-6-carboxylate, (8e).

Oil (145 mg, 89% yield); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.90 (d $J = 8.7$ Hz, 2H, aromatics), 7.7 (dd $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, aromatic), 7.07-7.00 (m, 2H, aromatics), 6.81 (d $J = 8.7$ Hz, 2H, aromatics), 4.83 (s, 2H, CH₂), 4.05 (q $J = 6.9$ Hz, 2H, CH₂), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 1.44 (t $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm): 164.1, 160.5, 159.3, 148.5, 130.4, 129.5, 127.0, 126.2, 124.6, 122.0, 116.0, 115.2, 67.9, 63.8, 52.2, 14.7. HRMS (EI) calcd for C₁₈H₁₇NO₅ (M⁺): 327.1107 found: 327.1107.

Methyl 4-benzyl-3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzo[b][1,4]oxazine-6-carboxylate, (8f).

Oil (130 mg, 88% yield); ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 7.51-7.48 (m, 2H, aromatics), 7.16-7.06 (m, 5H, aromatics), 6.83 (d $J = 8.9$ Hz, 1H, aromatic), 5.02 (s, 2H, CH₂), 4.61 (s, 2H, CH₂), 3.67 (s, 3H, CH₃). ¹³C-NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ (ppm):

164.2, 161.5, 152.1, 149.6, 147.1, 141.8, 138.2, 128.9, 127.7, 126.9, 117.1, 116.8, 67.4,
52.1, 44.8. HRMS (EI) calcd for $C_{17}H_{15}NO_4$ (M⁺): 297.1001 found: 297.1002.



4. DISCUSIÓN GENERAL DE LOS RESULTADOS



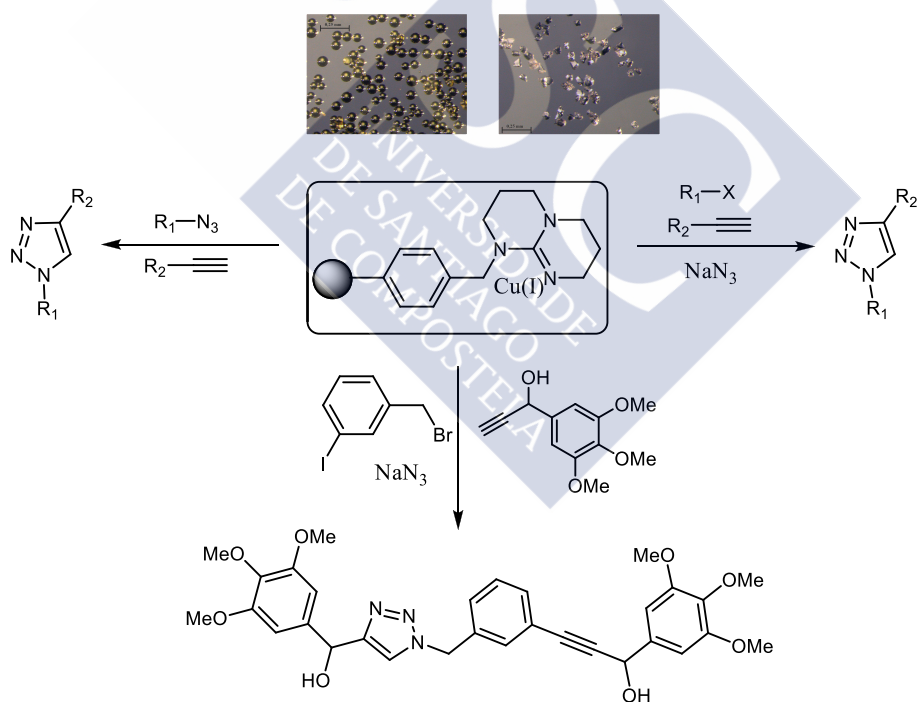
De acuerdo con los objetivos planteados en el capítulo 2 de esta memoria, el trabajo recogido en esta Memoria de Tesis Doctoral se ha dirigido a evaluar las posibilidades de diferentes sistemas catalíticos que contienen especies de cobre como catalizadores en diferentes transformaciones de la Química Orgánica, tales como las reacciones de Huisgen, Sonogashira o Ullmann. A continuación se presentan los tres apartados que corresponden a la discusión de los trabajos experimentales basados en los sistemas catalíticos de cobre que componen la presente memoria.

4.1 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno soportado sobre matrices poliméricas (poliestireno o sílice) como ligando polivalente en la cicloadición 1,3-dipolar catalizada por cobre (CuAAC).

Resumen

En este trabajo se prepararon 2 nuevos catalizadores soportados (sobre sílice, Si-TBD-Cu o sobre poliestireno, PS-TBD-Cu) para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen (CuAAC) el diseño de esos sistemas se basa en inmovilización de especies de cobre sobre matrices poliméricas disponibles comercialmente y que incorporan el fragmento 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD).

El esquema 4.1 representa el tipo de transformaciones llevadas a cabo en este trabajo. La explotación sinérgica de la capacidad de la TBD como quelante del cobre y de su excelente perfil de basicidad, además de asegurar una inmovilización cuantitativa de las especies de cobre para generar un sistema catalítico eficiente, permite la implementación de diferentes estrategias de síntesis multicomponente. Los nuevos sistemas catalíticos han permitido el desarrollo de síntesis multicomponente (MCR) de 1,2,3-triazoles, metodologías respetuosas con el medio ambiente.



Esquema 4.1. Esquema general de las transformaciones llevadas a cabo en este trabajo.

4.1.1 Antecedentes y objetivos del trabajo.

La clásica reacción de Huisgen¹ se ha convertido en una transformación altamente eficiente que permite la obtención de 1,2,3-triazoles 4 o 5 sustituidos, gracias a la introducción de la catálisis con cobre (I) y el rutenio (II). Hoy en día, la cicloadición dipolar alquino-azida catalizada por cobre (CuAAC)² se ha convertido en el paradigma de las reacciones clic. Mientras la catálisis de cobre (I) aporta regioespecificidad, el problema de la inherente inestabilidad termodinámica de las especies de cobre (I) generalmente impone estrictas condiciones experimentales como por ejemplo la necesidad de emplear ligandos que aceleren la reacción y minimicen los productos colaterales. Por ello, en los últimos años se ha hecho un gran esfuerzo por desarrollar ligandos eficientes que mantengan el cobre en el estado de oxidación +1,³ bien por medio de desproporción entre Cu(+2) y Cu(0) o bien mediante reductores suaves como el ascorbato sódico, tal y como se ha comentado en la introducción de esta memoria.

El desarrollo de nuevos catalizadores heterogéneos para llevar a cabo la CuAAC es una temática de gran interés en especial empleando ligandos capaces de formar quelatos estables con el cobre. En Años atrás, Fokin y colaboradores desarrollaron un método en 4 pasos para la inmovilización del ligando TBTA.⁴ Otros ligandos como la

¹ a) A. Michael, *J. Prakt. Chem.*, **1893**, 48, 94–95. b) R. Huisgen, *Angew. Chem.*, **1963**, 75, 604–637, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, 2, 633–645. c) R. Huisgen, 1,3-Dipolar Cycloadditions–Introduction, Survey, Mechanism. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*. (Ed.: A. Padwa), Wiley: New York, **1984**, pp. 1–176. d) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357–369.

² a) P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta*, **2007**, 40, 7–17. b) V. D. Bock, H. Hiemstra, H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 51–68. c) G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani, *Med. Res. Rev.*, **2008**, 28, 278–308.

³ For representative examples see: a) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. Diaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12705–12712. b) K. Tanaka, C. Kageyama, K. Fukase, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6475–6479. c) W. M. Xu, X. Huang, E. Tang, *J. Comb. Chem.*, **2005**, 7, 726–733. d) K. D. Bodine, D. Gin, M.S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1638–1639. e) T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2853–2855. f) F. Reck, F. Zhou, M. Girardiot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsay, M. B. Gravestock, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 499–506. g) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y. H. Lim, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12696–12704.

⁴ R. Chan, V. V. Fokin, V. V., *QSAR Comb. Sci.*, **2007**, 11, 1274–1279.

resina Amberlita⁵ también han sido empleados explotando las propiedades quelantes de especies de cobre. En este contexto, y como parte de nuestro interés en el desarrollo de reactivos soportados en Química Multicomponente, nos propusimos como objetivo el empleo de un reactivo comercial compuesto por una superbase de guanidina (TBD)⁶ para llevar a cabo la CuAAC. Esta superbase podría ofrecer excelentes propiedades quelantes⁷ necesarias para inmovilizar el cobre además de facilitar la implementación de estrategias multicomponente gracias a su excelente perfil de basicidad ($pK_a \approx 24$)⁸ para llevar a cabo un amplio rango de reacciones.

4.1.2 Preparación de los catalizadores soportados PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu.

La inmovilización de especies de cobre sobre los polímeros seleccionados (PS-TBD o Si-TBD) fue llevada a cabo a temperatura ambiente, utilizando 1g del correspondiente polímero y cantidades variables de yoduro de cobre, en DMF o MeCN como disolventes, y bajo agitación orbital durante 24h. Tras ese tiempo el polímero adquiere color verde. Una vez filtrado (mediante un sistema Visiprep®) y lavado (MeCN, DMF, DCM), el polímero se seca a vacío (Figura 4.1.2.a).

Estos experimentos de inmovilización proporcionaron sistemas catalíticos que incorporan cantidades variables de cobre dependiendo de la cantidad inicial de yoduro de cobre añadida (0,12%, 0,21%, y 0,28% para la PS-TBD y 0,17% y 0,30% para la Si-TBD), determinada tras el análisis de fluorescencia de rayos X por longitud de onda dispersiva (WD-XRF).⁹ A pesar de las diferencias en su capacidad quelante, el efecto

⁵ C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauvière, E. Samson, J. Herscovici, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1689–1692.

⁶ Durante este estudio se utilizaron materiales poliméricos que contienen TBD de diferentes casas comerciales (Fluka, Aldrich, Merck and Silicycle). Los mejores resultados fueron obtenidos con el material polimérico PS-TBD de Fluka (ref. 90603).

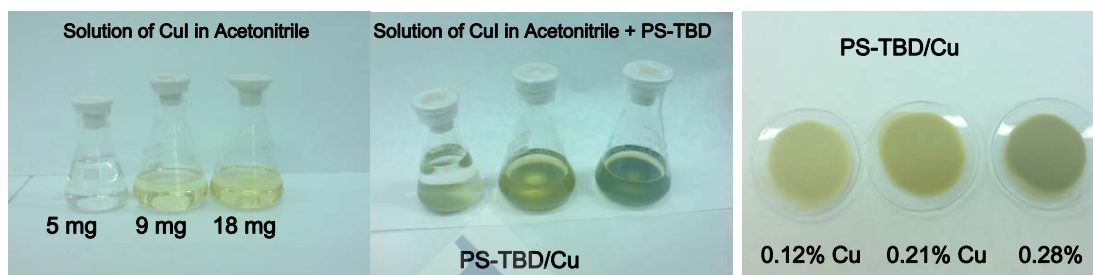
⁷ Handbook of Copper Compounds and Applications, (Ed.: Richardson, H. W.), Marcel Dekker, New York, **1997**.

⁸ a) J. L. Chiara, L. Encinas, B. Díaz, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 2445–2448. b) R. Schwesinger, J. Willaredt, H. Schemper, M. Keller, D. Schmitt, H. Fritz, *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 2435–2454. c) B. Giercyk, G. Wojciechowski, B. Bzezinski, E. Grech, G. Schroeder, *J. Phys. Org. Chem.*, **2001**, *14*, 691–696. d) B. Kovacevic, Z. B. Maksic, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1523–1526; e) I. Kaljurand, T. Rodima, A. Pihl, V. Maemets, I. Leito, I. A. Koppel, M. Mishima, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9988–9993.

⁹ Diffraction Microscopic X-ray Fluorescence Analysis, (Ed.: K. H. A., Janssens, F. C. A., Adams, A., Rindby), John Wiley & Sons, **2000**. Handbook of Practical X-ray Fluorescence Analysis. (Ed.: B., Beckhoff, B., Kanngießer, N., Langhoff, R., Wedell, H., Wolff) Springer, **2006**.

del disolvente no parece tener especial relevancia obteniéndose resultados casi idénticos empleando DMF o MeCN. En la figura 4.1.2.a se representa el proceso de inmovilización del cobre por PS-TBD y Si-TBD.

a)



b)

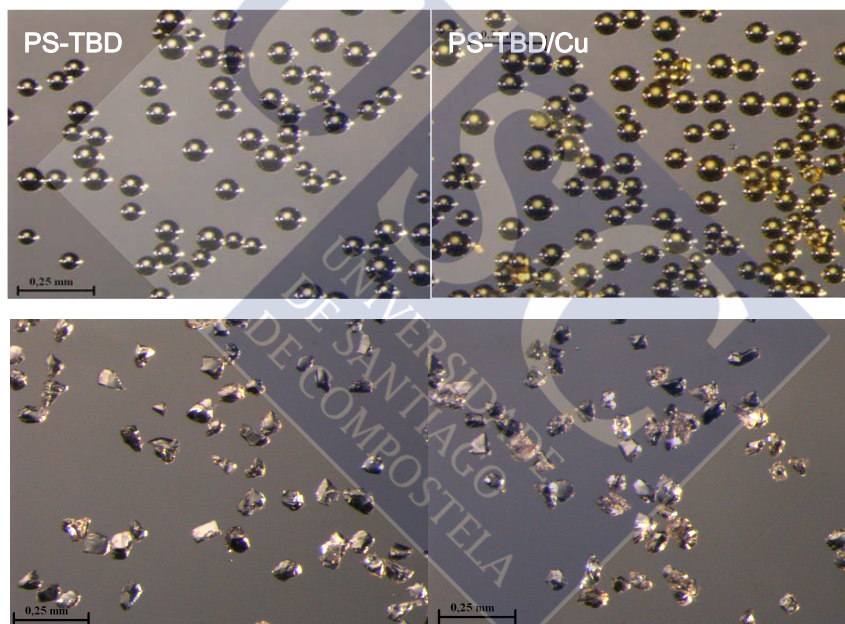
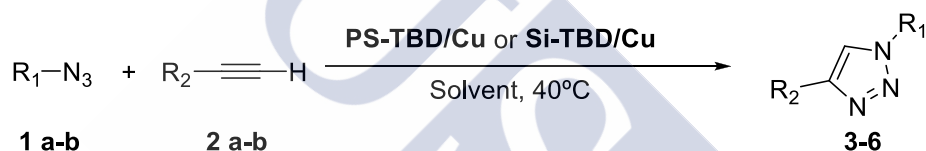
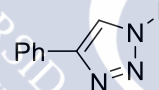
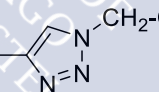
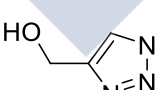
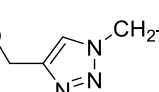


Figura 4.1.2: a) Proceso de inmovilización de especies de cobre en la PS-TBD. El polímero adquiere un tono verdoso tras 24 h en agitación orbital. b) Fotografías tomadas con microscopio de la resina PS-TBD (arriba) antes y tras ser cargada con cobre(I), Si-TBD (abajo), obsérvese la diferente morfología del soporte inorgánico basado sílice con respecto al de poliestireno.

4.1.3 PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu como sistemas catalíticos para la reacción de Huisgen. Optimización de las condiciones de reacción.

Una vez preparados los sistemas catalíticos soportados, se evaluó la efectividad de ambos en la cicloadición de Huisgen, utilizando dos sustratos modelo (Esquema 4.1.3). Se emplearon azidas orgánicas y alquinos terminales en cantidades equimoleculares y diferentes cargas de cobre, como disolventes se emplearon para los ensayos con la PS-TBD, DCM, MeCN o DMF y una mezcla de *t*-BuOH-H₂O para la Si-TBD. Se mantuvo la mezcla en agitación orbital (se empleó el sintetizador orgánico PLS para síntesis en paralelo, Figura 4.1.5.2) y a una temperatura moderada (40°C) durante unos tiempos de reacción entre 8 y 24h. Al finalizar la reacción el catalizador se puede recuperar y reusar tras un protocolo de lavado en un sistema Visiprep® de filtración a vacío (Figura 4.1.5.2) y posterior secado.



Comp.	Azida (1)	Alquino (2)	Producto	Rendimiento (%)	
				PS-TBD [‡]	Si-TBD [§]
3	N ₃ -CH ₂ -Ph (1a)	Ph-C≡C (2a)		3a = 83	3a = 81
				3b = 90	3b = 84
4	N ₃ -CH ₂ -COOEt (1b)	Ph-C≡C (2a)		4a = 78	4a = 77
				4b = 84	4b = 80
5	N ₃ -CH ₂ -Ph (1a)	HO-CH ₂ -C≡C (2b)		5a = 72	5a = 67
				5b = 85	5b = 83
6	N ₃ -CH ₂ -COOEt (1b)	HO-CH ₂ -C≡C (2b)		6a = 53	6a = 55
				6b = 78	6b = 72

[‡] Rendimiento obtenido al usar 2 equivalentes de PS-TBD/Cu 0.28% [ca. 3 mol% de Cu] en (a) CH₂Cl₂ o (b) DMF

[§] Rendimiento obtenido al usar 2 equivalentes de Si-TBD/Cu 0.30% [ca. 3 mol% de Cu] en (a) *t*-BuOH-H₂O o (b) DMF

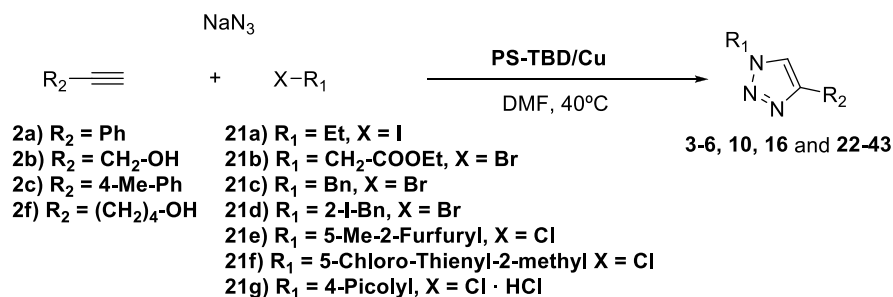
Esquema 4.1.3: Reacciones CuAAC empleando azidas orgánicas **1a-b** (1,1 eq.) y alquinos terminales **2a-b** (1 eq.) en presencia de cada uno de los sistemas catalíticos (PS-TBD/Cu o Si-TBD/Cu).

Como resultado de estos estudios preliminares observamos que en todos los casos la transformación proporcionó 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos con muy buenos o excelentes rendimientos (78-90%) y tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas. Es importante destacar que a pesar de las supuestas ventajas de la Si-TBD sobre la PS-TBD, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a rendimiento de las reacciones cuando se empleó uno u otro polímero, probablemente debido a que la resina PS-TBD ofrece un perfecto hinchado en los disolventes orgánicos utilizados. En cuanto a la cantidad de polímero empleado, dos equivalentes de sistema catalítico (lo que supone aproximadamente un 3% de cobre en el total de la reacción) son suficientes para que la reacción transcurra en tiempos razonables (8-24h) a temperatura moderada (40°C), si bien estas reacciones pueden transcurrir con cantidades menores (1,5% Cu) aunque con tiempos de reacción mayores (24-72h). Para la producción de la quimioteca se utilizaron como disolventes tanto DCM como DMF con resultados satisfactorios.

4.1.4 Estrategia multicomponente para la reacción de Huisgen.

Animados por los resultados obtenidos en la fase de optimización por la reacción de Huisgen y teniendo en consideración que estos catalizadores soportados poseen una función dual (catalizador y base), nos propusimos desarrollar un programa de síntesis de una alternativa 3 componentes (azida, alquino y agente alquilante) que permita obtener 1,2,3-triazoles (Esquema 4.1.4). En esta versión de la reacción, el dipolarófilo (alquino) es capturado por una azida orgánica generada *in situ* a partir de un haluro y azida sódica. Dado que no hemos observado diferencias significativas entre el uso de PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu, hemos decidido emplear la primera en este estudio.

La basicidad del fragmento TBD presente en los soportes poliméricos (Si-TBD-Cu o PS-TBD-Cu) podría ser aprovechada para catalizar la reacción de la azida sódica y un haluro de alquilo, vía desplazamiento nucleofílico. Esta hipótesis la hemos puesto en práctica empleando 2 equivalentes de PS-TBD (3% Cu) y niveles de PS-TBD extra para asegurar suficiente basicidad. Finalmente, con el objetivo de garantizar tiempos de reacción razonables (máximo 24 horas), se emplearon 3 equivalentes de PS-TBD-Cu (4,5% Cu). La reacción tolera un amplio grupo de sustratos de partida y no parece verse afectada por factores estéricos o electrónicos. Empleando estas condiciones hemos preparado una pequeña quimioteca de 28 compuestos (figura 4.1.4).



Esquema 4.1.4: Versión 3 componentes de la CuAAC empleando alquinos **2a-f** (1 eq.) y haluros de alquilo **21a-g** (1 eq.), azida sódica (1.1 eq.) y 3 equivalentes de PS-TDB-Cu (4,5% Cu).

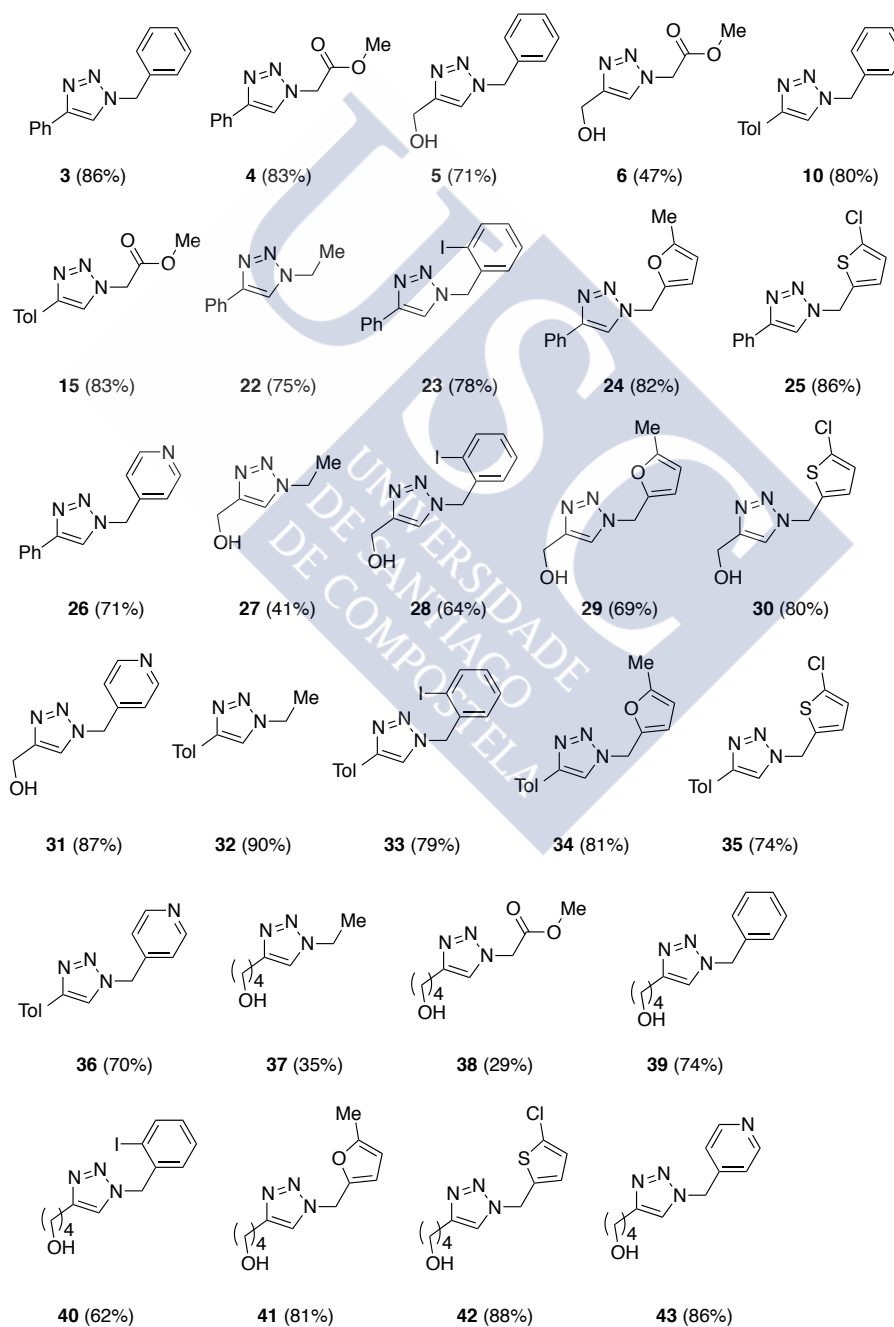
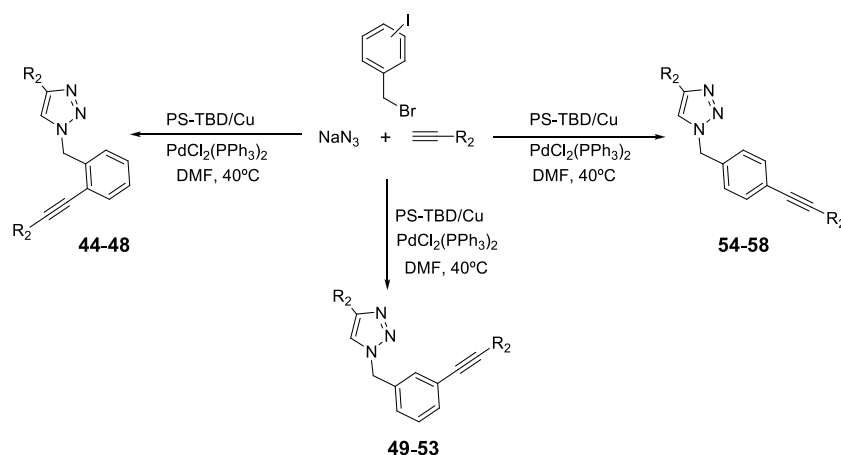


Figura 4.1.4: Quimioteca de compuestos preparados empleando CuAAC 3 componentes.

4.1.5 Estrategia multicomponente empleando la secuencia Huisgen+Sonogashira.

A pesar de las ventajas que ofrece la versión multicomponente de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen, una limitación inherente a este procedimiento reside en que permite obtener 1,2,3-triazoles que incorporan solo dos puntos de diversidad. En un intento de demostrar el potencial de nuestros sistemas catalíticos soportados para la obtención de nuevas estructuras complejas, hemos diseñado una secuencia de reacción que combinase en el mismo medio de reacción, otra transformación que requiriese Cu(I) como catalizador, como por ejemplo el acoplamiento de Sonogashira catalizado por paladio y Cu(I).

Los excelentes resultados obtenidos durante la síntesis de los yododerivados **23**, **28**, **33** y **40** mediante la versión 3 componentes de la reacción de Huisgen, nos animó a evaluar la reactividad del átomo de yodo presente en el residuo bencílico del heterociclo. Dicha estrategia requeriría la incorporación de un catalizador de paladio en el medio de reacción, mientras el co-catalizador de Cu(I) para la reacción de Sonogashira sería proporcionado por la propia PS-TBD-Cu (esquema 4.1.5). Como reactivo de paladio se recurrió al complejo dicloro-bis-trifenilfosfina-paladio(II) [PdCl₂(PPh₃)₂]. Tras un estudio de optimización de las condiciones de reacción utilizando ambos catalizadores, observamos que los mejores resultados se obtenían empleando 1,1 equivalente del bromuro de yodobencilo correspondiente, 1,2 equivalentes de azida sódica, 2 equivalentes de alquino, 3 equivalentes de PS-TBD-Cu (4,5% Cu), 3% moles de complejo dicloro-bis-trifenilfosfina-paladio(II) y 2 equivalentes extra de PS-TBD para proporcionar basicidad extra para ambas transformaciones. Con estas condiciones se preparó una pequeña quimioteca de triazoles **44-58** con buenos rendimientos (60-78%) (Esquema 4.1.5 y Figuras 4.1.5.1 y 4.1.5.2).



Esquema 4.1.5: Reacción CuAAC (versión 3 componentes) + Sonogashira en one pot.

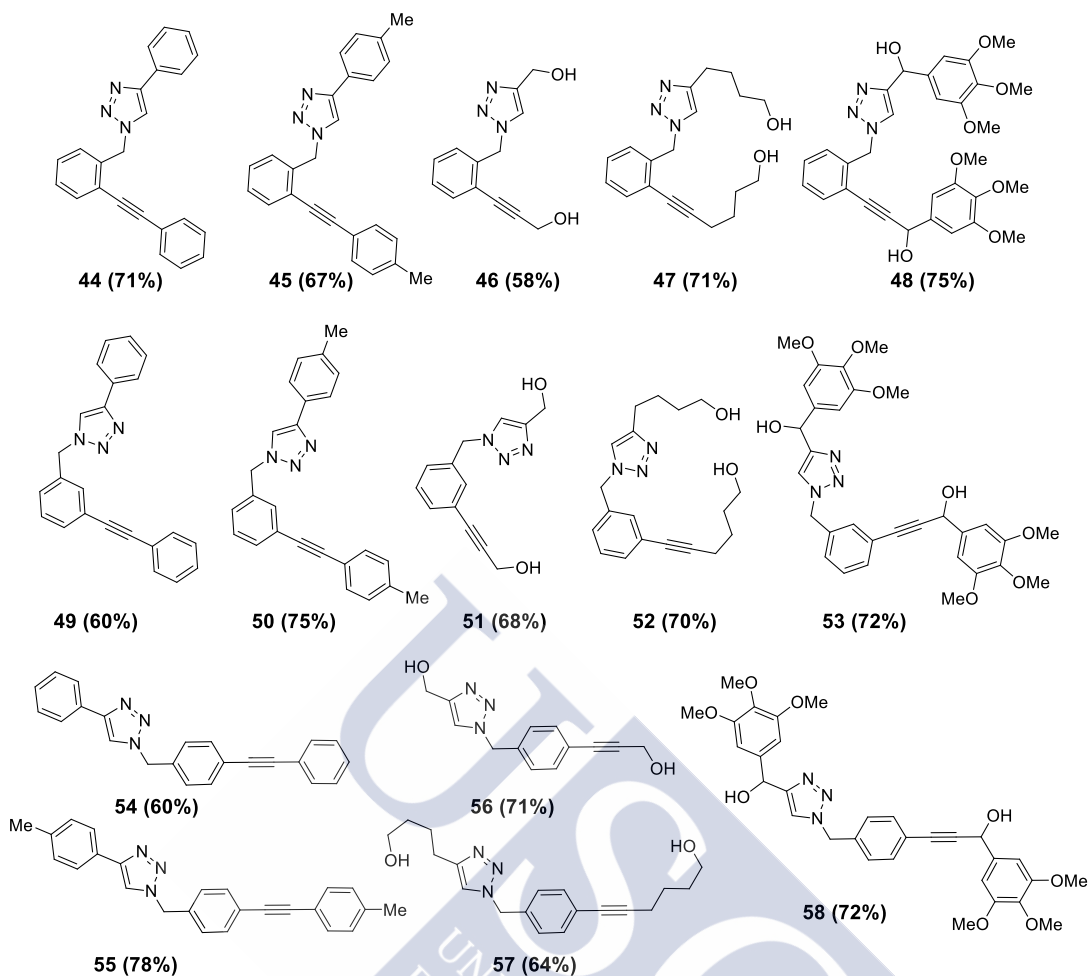
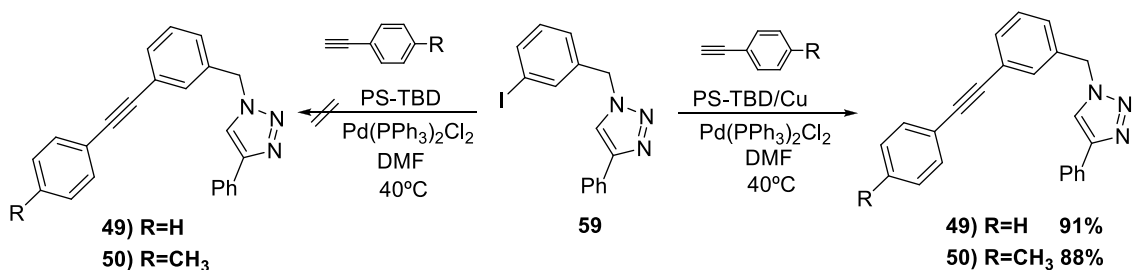


Figura 4.1.5.1: Quimioteca de compuestos preparados mediante la estrategia CuAAC (versión 3 componentes) + Sonogashira en one pot.

La importancia de esta catálisis cooperativa proporcionada por ambos reactivos de paladio y cobre queda demostrada si tenemos en consideración que en ausencia de cobre y empleando las mismas condiciones de reacción, la reacción de Sonogashira no tiene lugar (esquema 4.1.5.1):



Esquema 4.1.5.1: Importancia de la presencia de PS-TBD-Cu en la reacción de Sonogashira sobre el intermedio **59**.

a)



b)



c)



d)

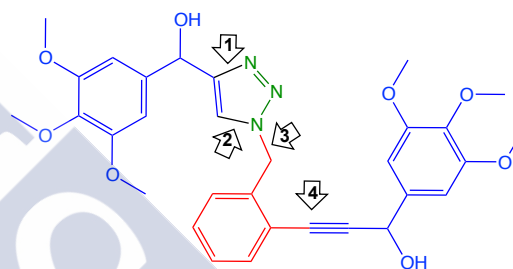


Figura 4.1.5.2: a) Sintetizador orgánico PLS- 4x6 (izquierda). b) Sistema de filtración a vacío Visiprep[®] (derecha). c) Comparación de una reacción de Sonogashira realizada empleando PS- TBD-Cu, [PdCl₂(PPh₃)₂], en DMF (izquierda) y la misma reacción empleando condiciones clásicas de Sonogashira {TEA, CuI, [PdCl₂(PPh₃)₂] y DMF}. b) d) Representación de los 4 nuevos enlaces que tiene lugar en la reacción multicomponente Huisgen+Sonogashira (compuesto **48**) en one-pot.

Con el objetivo de conseguir un sistema catalítico heterogéneo basado en cobre y paladio y tras la excelente reactividad mostrada por el complejo PdCl₂(PPh₃)₂, decidimos sustituir esta fuente de paladio por un catalizador heterogéneo de paladio como el reactivo de Pearlman, [Pd(OH)₂/C],¹⁰ el cual genera especies homogéneas de paladio en el medio de reacción. Durante los experimentos realizados con este catalizador observamos que utilizando un nivel de carga de 20% de catalizador y una temperatura algo superior (70°C) a la empleada para el caso del complejo PdCl₂(PPh₃)₂, se obtuvieron los 1,2,3-triazoles con rendimientos satisfactorios (Esquema 4.1.5.2). Estos resultados no solo validaron el diseño de la secuencia sintética sino que además demuestran las ventajas derivadas del uso de dos sistemas catalíticos diferentes.

¹⁰ a) W. M. Pearlman, *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 8, 1663–1664. b) Y. Mori, S. Masahiko, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 1571–1578.

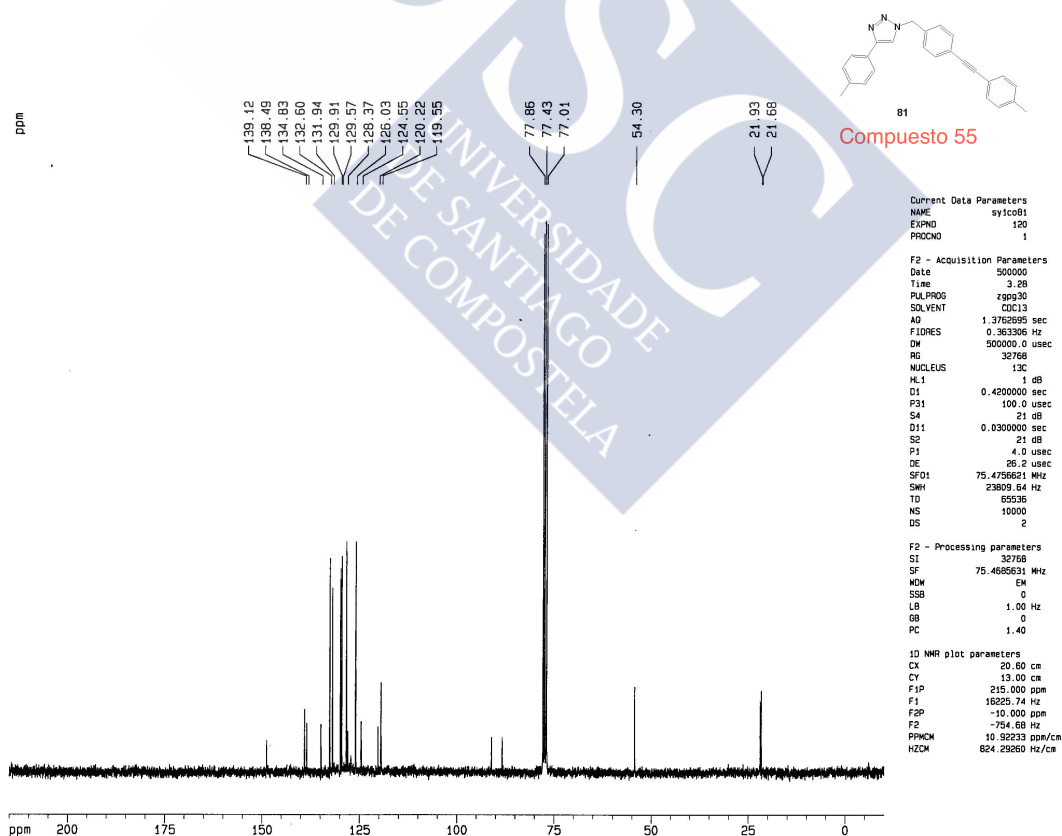
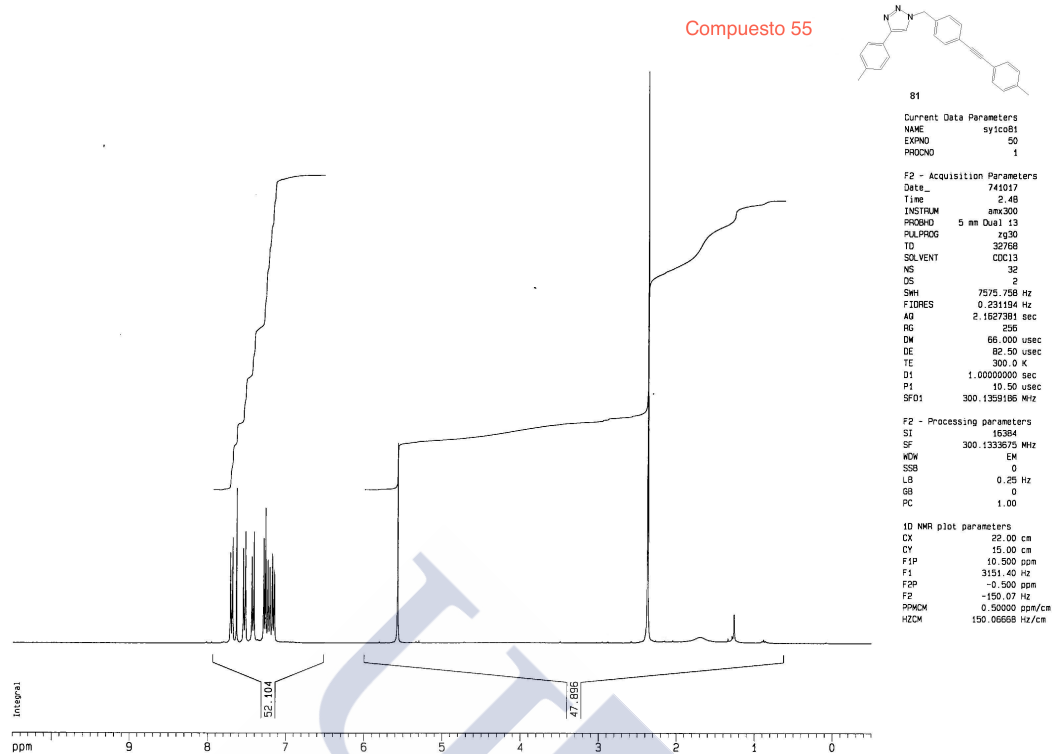


Figura 4.1.6.1: Espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN del triazol **55** obtenido mediante una estrategia multicomponente Huisgen+Sonogashira.

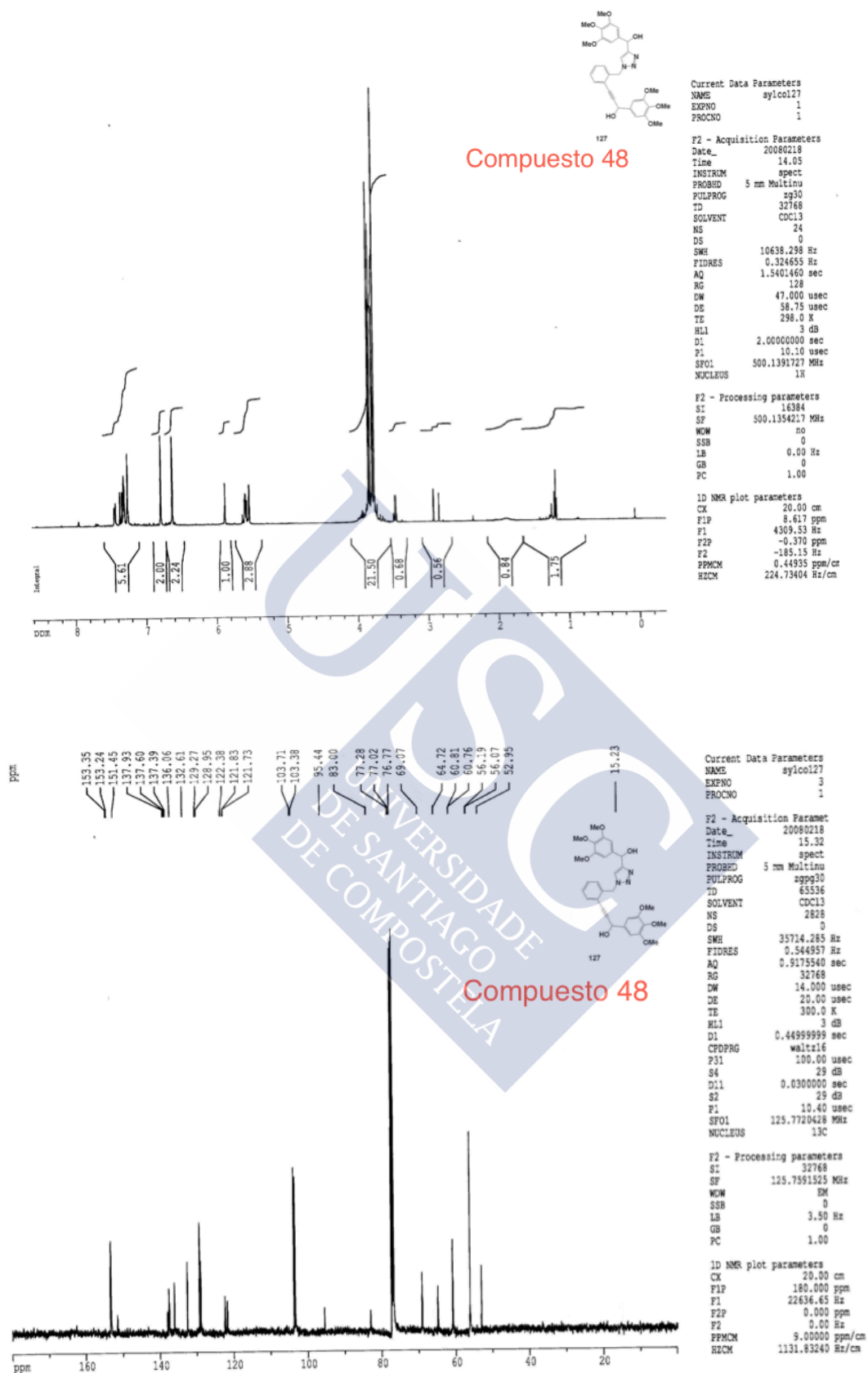


Figura 4.1.6.2: Espectros de ^1H RMN y ^{13}C -RMN del triazol **48** obtenido mediante una estrategia multicomponente Huisgen+Sonogashira.

4.1.6 Reciclabilidad, *leaching* y evaluación del tipo de catálisis.

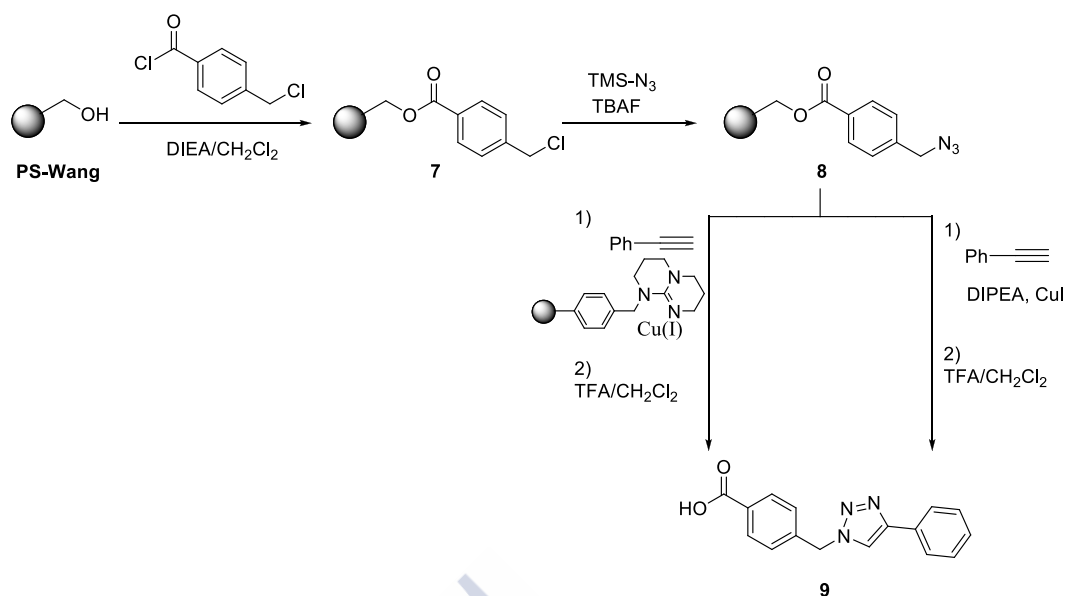
Uno de los aspectos fundamentales de cualquier catalizador soportado, además de su eficiencia catalítica, es la reciclabilidad del mismo. En nuestro sistema catalítico, la reciclabilidad fue evaluada a dos niveles:

- En primer lugar se verificó que una vez sometido a lavado y secado a vacío, el catalizador Si-TBD-Cu o PS-TBD-Cu puede ser reutilizado al menos 5 veces en nuevas reacciones de cicloadición sin pérdida de rendimiento, generándose los productos de reacción con purezas similares a la primera reacción.
- En segundo lugar, se comprobó con satisfacción que es posible recuperar el perfil de reactividad original de ambas bases soportadas (PS-TBD o Si-TBD), mediante un tratamiento de Si-TBD-Cu o PS-TBD-Cu con una base altamente quelante como la TMEDA (TMDA, 15% en DCM).

Además de la eficacia catalítica y la reciclabilidad de los catalizadores, otro aspecto clave a tener en consideración es el *leaching* (lixiviación del metal a partir del soporte al medio de reacción). Este fenómeno tiene como consecuencia la contaminación de los productos de reacción con trazas de metal, por lo que debe ser evaluado exhaustivamente y evitado a toda costa en el caso de la síntesis de fármacos.

El método de elección para determinar si el nuevo sistema catalítico se comporta como un verdadero catalizador heterogéneo o si por el contrario existe liberación al medio de reacción de especies de cobre, es la llamada “prueba de las tres fases”.¹¹ En este experimento, el catalizador es empleado simultáneamente con reactivos en disolución y con otro reactivo inmovilizado en otro material polimérico (esquema 4.1.6).

¹¹ a) J. Rebek, F. Gaviña, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7112–7114. b) J. Rebek, D. Brown, S. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 454–455. c) J. Rebek, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 723–731. d) J. D. Webb, S. MacQuarrie, K. McEleney, C. M., *J. Catal.*, **2007**, *252*, 97–109. e) S. J., Broadwater, D. T., McQuade, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 2131–2134.



Esquema 4.1.6: Prueba de las tres fases.

El primer paso consistió en la preparación de la bencil azida soportada sobre poliestireno **8**, a partir de la resina Wang. La resina **8** se hizo reaccionar bajo dos condiciones distintas: En el primer experimento se utilizaron condiciones homogéneas (fenilacetileno, DIPEA, CuI), mientras que en el segundo se sustituyó la base convencional (DIPEA) por PS-TBD-Cu. El resultado de ambos experimentos fue la obtención del producto de cicloadición **9**, el cual pudo ser aislado tras tratamiento de las resinas con TFA/DCM, con objeto de promover el *cleavage* del sustrato. Dado que dos reactivos soportados no pueden reaccionar entre sí, el resultado del segundo experimento evidencia la presencia de especies de cobre solubles durante la CuAAC.

Esta observación concuerda con los resultados de determinación de cobre en dos muestras representativas (compuestos **3** y **6**). El análisis ICP confirmó la presencia de trazas de cobre en los productos **3** y **6** (15.0863 ppb \pm 0.2538 y 12.7517 ppb \pm 0.1183 respectivamente). Estas evidencias confirman que sí bien existen especies solubles de cobre en el ciclo catalítico de la reacción de Huisgen cuando se emplea PS-TBD-Cu, la cantidad de cobre liberado al medio de reacción es despreciable, probablemente debido a las excelentes propiedades quelantes del fragmento TBD [que le confiere al soporte una propiedad de secuestro (*scavenging*) excepcional].

4.1.7 Conclusiones.

1. Se usó un nuevo tipo de catalizadores (PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu) estructuralmente simples, robustos y que contribuyen a la mejora de condiciones para la obtención de triazoles diversamente sustituidos mediante la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.
2. El papel dual (base + catalizador metálico) proporcionado por estos sistemas catalíticos basados en el fragmento TBD, permite el desarrollo de transformaciones multicomponente que son regioselectivas, convergentes, operacionalmente simples para la construcción de 1,2,3-triazoles.
3. Se han llevado a cabo, por primera vez, estrategias sintéticas multicomponente que conllevan de forma simultánea la CuAAC y la reacción Sonogashira.
4. Los estudios de evaluación de *leaching* demuestran que aunque existe migración de especies de cobre a la disolución durante la CuAAC, la capacidad quelante del residuo TBD presente en el polímero (PS-TBD o Si-TBD) actúa como *scavenger* captando cobre y permite detectar valores insignificantes de cobre en las muestras finales.
5. Estos catalizadores constituyen excelentes herramientas durante la implementación de metodologías sintéticas de alto rendimiento (High Throughput Synthesis).

4.2 Cicloadición 1,3-Dipolar de Huisgen catalizada por cobre bajo condiciones oxidantes: Síntesis de 4-acil-1,2,3-triazoles-1-sustituidos asistida por polímeros.

Resumen

En este segundo trabajo de investigación documentamos el primer ejemplo de una reacción de cicloadición de Huisgen en presencia de un reactivo oxidante. El uso combinado de dos reactivos soportados (PS-TBD y PS-IBX) permite llevar a cabo la cicloadición de Huisgen en presencia de un agente oxidante sin que se observe disminución de la actividad catalítica del Cu(I) (Figura 4.2). La secuencia diseñada, que no es viable en condiciones homogéneas, proporciona 4-acil-1,2,3-triazoles-1-sustituidos, contribuyendo a expandir el alcance de la CuAAC.

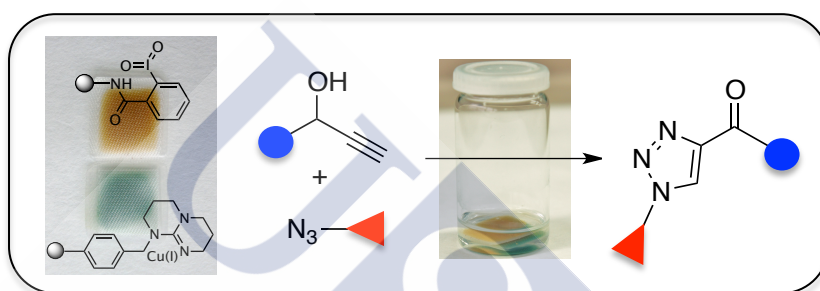


Figura 4.2: Reacción de Huisgen en condiciones oxidantes.



4.2.1 Antecedentes y objetivos del trabajo.

En el año 2001, Medel¹² y Sharpless¹³ introdujeron la versión catalizada por cobre de la reacción de Huisgen, proporcionando regiospecificidad y mayor rango de sustratos de partida así como una gran aceleración de la reacción. En sus trabajos iniciales Meldal se propuso superar la inestabilidad del Cu(I) empleando sales de cobre (I), en combinación con ligandos o bases, o la generación *in situ* de Cu(I) a partir de una desproporción entre Cu(II) y Cu(0) (por ejemplo, sulfato de cobre(II) pentahidratado] junto con cobre metal. La estrategia de Sharpless conlleva la utilización de una sal de cobre (II) y un agente reductor (generalmente ascorbato sódico), el cual reduce especies de cobre (II) a cobre (I), manteniendo altos niveles de Cu(I) en el medio de reacción.

La inestabilidad de las especies de Cu(I) generalmente impone estrictas condiciones de reacción durante las reacciones catalíticas. Por ello, cuando se emplean haluros de cobre (I) se utilizan condiciones anaeróbicas para llevar a cabo la CuAAC, mientras que aquellas en las que está presente un agente reductor (ascorbato sódico), no precisan atmósfera inerte.

Diversos ligandos (particularmente algunos heterocícllos) han mostrado su capacidad para acelerar la reacción.¹⁴ Estos ligandos estabilizan el cobre (I) y lo blindan de interacciones que lo degrada, permitiendo trabajar en condiciones aeróbicas y reducir la carga de catalizador. Este escenario ha estimulado el desarrollo de sistemas que inmovilizan el cobre como sistemas catalíticos. Especialmente los basados en polímeros capaces de formar quelatos muy estables con especies de Cu(I).¹⁵ A pesar de la validez

¹² Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Medel, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.

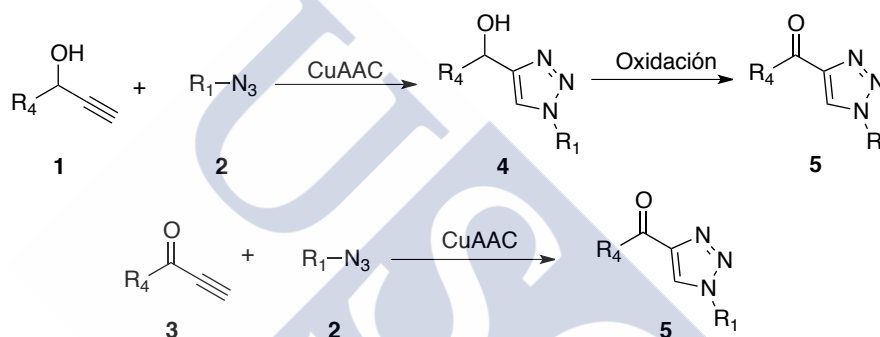
¹³ Rostovtset, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.

¹⁴ a) Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855. b) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Diaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705–1712. c) Tanaka, K.; Kageyama, C.; Fukase, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6475–6479. d) Xu, W. M.; Huang, X.; Tang, E. *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 726–733. e) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638–1639. f) Reck, F.; Zhou, F.; Girardot, M.; Kern, G.; Eyermann, C. J.; Hales, N. J.; Ramsay, R. R.; Gravestock, M. B. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499–506. g) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y. H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696–1274.

¹⁵ a) Hein, J. E.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315. b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015. c) Worrell, B. T., Malik, J. A., Fokin, V. V., *Science*, **2013**, *340*, 457–460.

práctica de esta transformación, el desarrollo de CuAAC en presencia de agentes oxidantes representa todavía un reto.

En el contexto de un programa dedicado al desarrollo de metodologías asistidas por polímeros para la generación de estructuras privilegiadas, nos propusimos la construcción de una quimioteca de 4-acil-1,2,3-triazoles-1-sustituidos. Con este objetivo nos planteamos una estrategia sintética que comprende una CuAAC empleando carbinos acetilénicos (**1**) o bien inonas (**3**) y azidas orgánicas (**2**) (Esquema 4.2.1). En ambos casos se requeriría un proceso de oxidación adicional de los precursores de tipo carbinol (2 pasos de síntesis).



Esquema 4.2.1: Estrategias sintéticas para la síntesis de 4-acil-1,2,3-triazoles **5**.

Teniendo en consideración la eficacia de la PS-TBD-Cu mostrada en nuestro primer trabajo como ligando estabilizador de especies de Cu(I) para la síntesis de triazoles diversamente sustituidos, contemplamos la posibilidad de llevar a cabo una doble transformación (CuAAC y Oxidación) en una sola etapa de reacción. Dado que la inestabilidad de las especies de Cu(I) hacen imposible la utilización de reactivos oxidantes homogéneos, y teniendo en consideración el principio descrito por Cohen¹⁶ de “el lobo y el cordero” (*wolf and lamb*) (el cual hace referencia a que reactivos químicamente incompatibles pueden ser utilizados simultáneamente en una reacción siempre que se encuentren anclados a una resina), contemplamos la posibilidad de la utilización de dos reactivos soportados (un sistema catalítico heterogéneo quelante de cobre y un oxidante suave soportado) de forma simultánea. En cuanto al agente oxidante, seleccionamos la amida del ácido 2-yodoxibenzoico soportado sobre

¹⁶ Cohen, B. J.; Kraus, M. A.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7620–7629.

poliestireno (PS-IBX-amida)¹⁷ (Figura 4.2.1), el cual es estable al aire, a la humedad y aporta condiciones suaves de oxidación de alcoholes activados a temperatura ambiente.

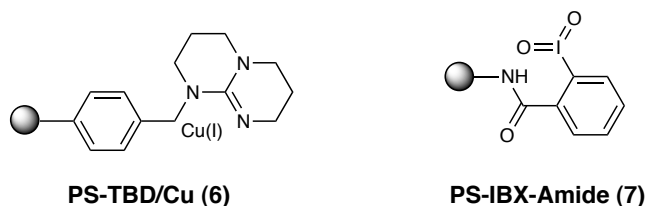


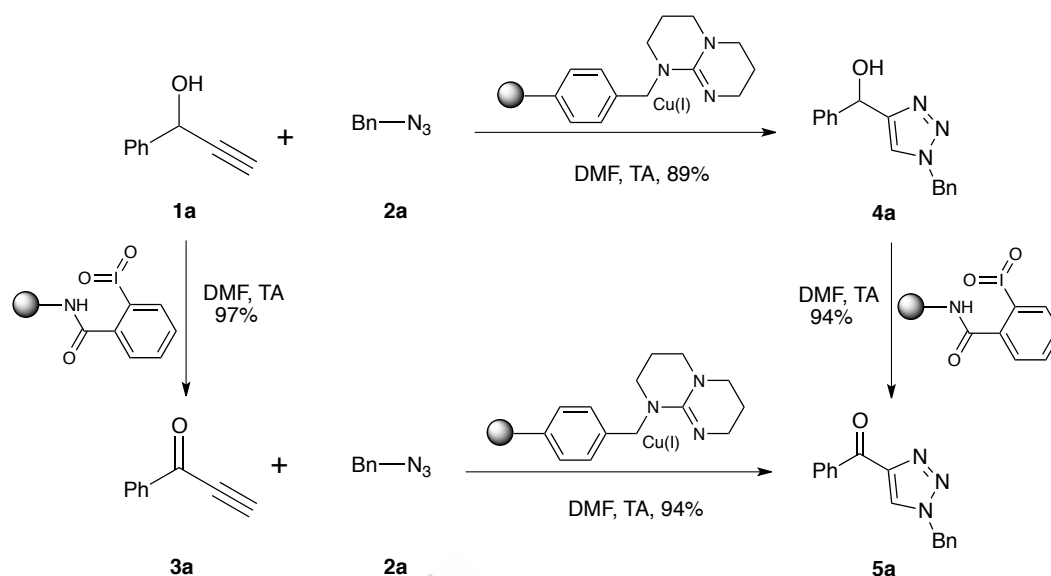
Figura 4.2.1: Reactivos soportados empleados en este trabajo.

4.2.2 Optimización de condiciones de reacción.

El primer paso en el proceso de optimización de las condiciones de reacción fue evaluar la eficacia de ambos reactivos (PS-TBD-Cu y PS-IBX-amida) en sus respectivas transformaciones (Esquema 4.2.2.1). Como sustratos modelo para estos estudios se eligieron fenilprop-2-ín-1-ol (**1a**), 1-fenilprop-2-ín-1-ona (**3a**) y bencil azida (**2a**). Teniendo en consideración que en este proyecto ya teníamos experiencia con el uso de la PS-TBD-Cu (apartado 4.1), el reto consistió fundamentalmente en comprobar varios aspectos fundamentales:

- Si el quelato TBD-Cu era lo suficientemente efectivo para estabilizar el cobre (I) en un ambiente oxidante, y obtener 1,2,3-triazoles evitando la formación de productos colaterales derivados de la presencia de especies de Cu(II), tales como 5,5'-bistriazoles o 5-aquinil-1,2,3-triazoles.
- Si existían condiciones compatibles de reacción para ambas transformaciones (disolvente, temperatura de reacción, número de equivalentes a emplear para cada reactivo soportado).

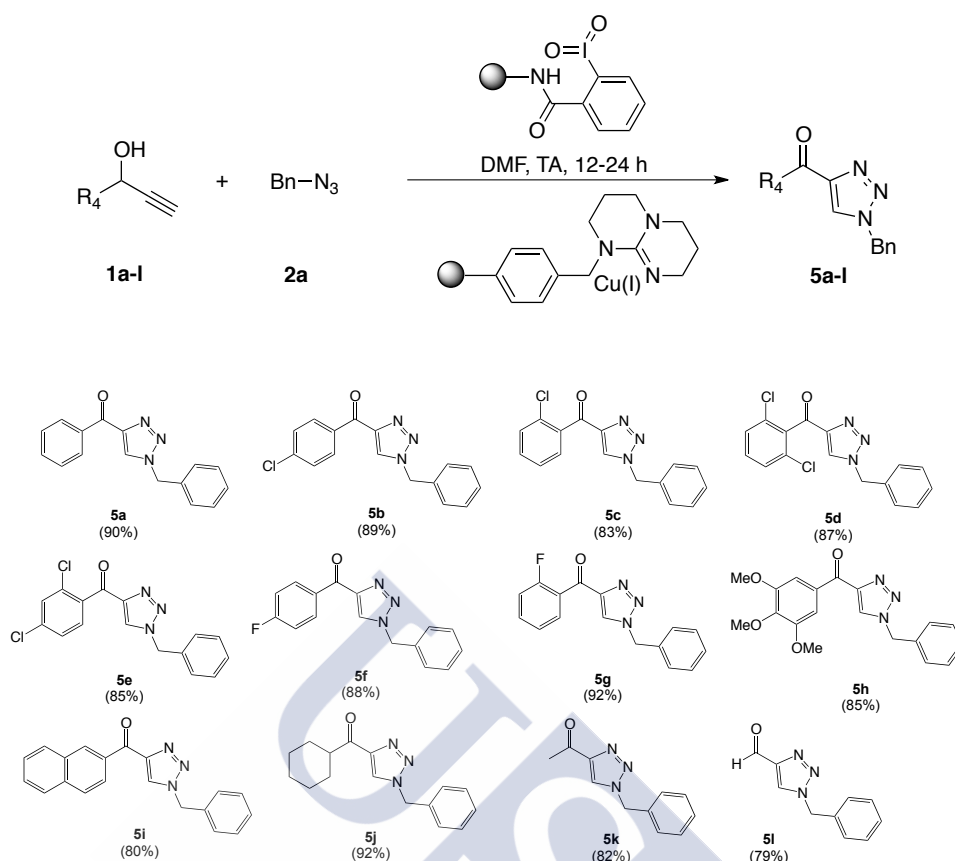
¹⁷ a) Zhdankin, V. V.; Kuposov, A. Y.; Netzel, B. C.; Yashin, N. V.; Ferguson, M. J.; Rempel, B. P.; Tykwinski, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2194–2196. b) Lecarpentier, P.; Crosignani, S.; Linclau, B. *Molecular Diversity* **2005**, *9*, 341–351. c) Jang, H. S.; Chung, W. J.; Lee, Y. -S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3731–3734.



Esquema 4.2.2.1: Diferentes estrategias para la obtención del triazol **5a**.

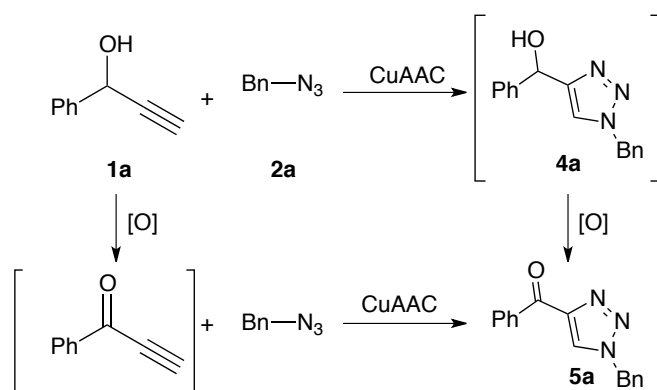
Este estudio inicial validó la efectividad y robustez de ambos reactivos soportados para los 4 procesos descritos en el esquema 4.2.2.1, comprobándose que 2 equivalentes de PS-TBD-Cu (3 mol% Cu) y 3 equivalentes de PS-IBX-amida aseguraban una completa conversión de los reactivos. Con estas condiciones se obtuvieron 4-acil-1,2,3-triazoles a partir de alquinos y azidas orgánicas con muy buenos rendimientos y sin productos colaterales (Esquema 4.2.2.2).

Es importante destacar que todos los intentos de obtener 4-acil-1,2,3-triazoles a partir de un proceso en tandem utilizando condiciones homogéneas [reactivo Dess Martin o reactivo IBX como oxidantes y especies de Cu(I) en combinación con ligandos establecidos para la CuAAC como DIPEA o TBTA] resultaron infructuosos, obteniéndose en todos los casos complejas mezclas de reacción. La espectroscopía de RMN confirmó inequívocamente la formación de los 4-acil-1,2,3-triazoles. En la figura 4.2.2.1 se muestran los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN para el compuesto **5a**. Destaca la desaparición de la señal correspondiente al grupo OH del intermedio **4a**, mientras que en el espectro de ^{13}C -RMN se observa la aparición de la señal característica del grupo carbonilo a 185.6 ppm. En la figura 4.2.2.2 se observa también como este procedimiento permite obtener 5-formil-1,2,3-triazoles, como lo demuestra el desplazamiento característico del protón a 10 ppm en el espectro de ^1H RMN y la señal a 184.9 ppm en el espectro de ^{13}C -RMN.



Esquema 4.2.2.2: Obtención de los triazoles **5a-l** empleando aril-propinoles **1a-l** y bencil azida **2a** en presencia de PS-TBD-Cu y PS-IBX.

Finalmente, en el proceso de optimización de las condiciones de reacción se observó (mediante aislamiento de intermedios) que durante la reacción entre **1a** y **2a** pueden ocurrir dos vías de transformación que consisten en la formación de inicial de la inona vía oxidación del propinol **1a** para dar lugar posteriormente a la formación del triazol **5a** o bien la formación inicial del triazol **4a** vía CuAAC y posterior oxidación del alcohol bencílico en la posición 4 del anillo (esquema 4.2.2.3).



Esquema 4.2.2.3: Vías de transformación operantes durante la CuAAC en condiciones oxidantes.

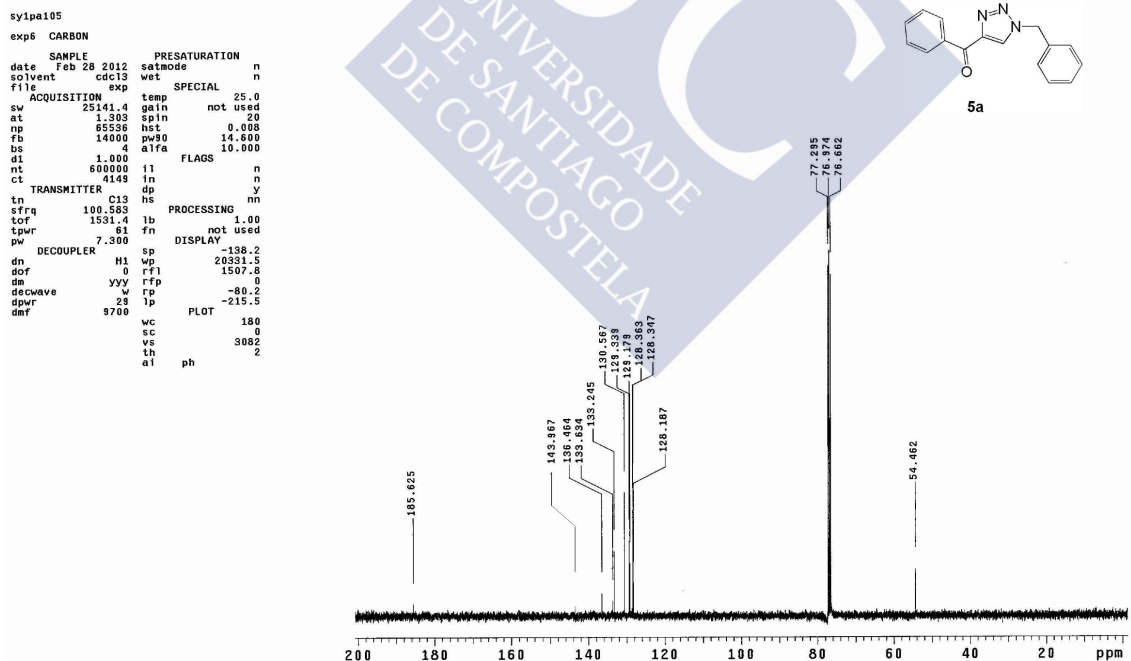
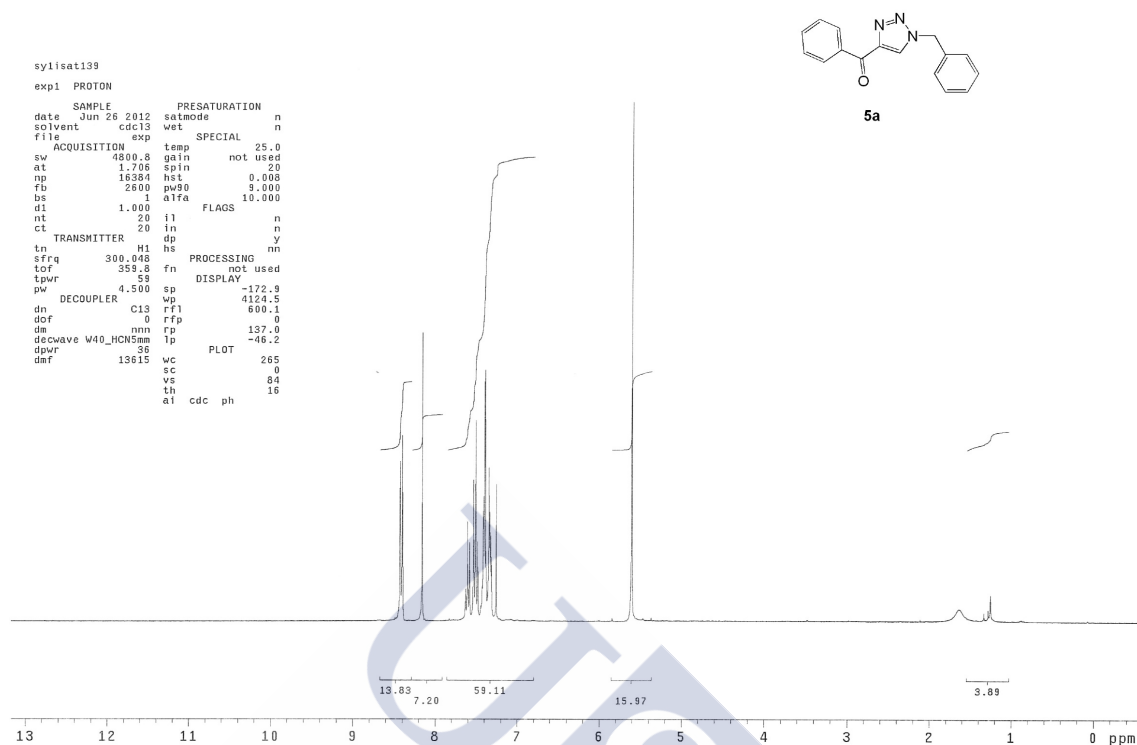


Figura 4.2.2.1: Espectros de ^1H RMN y ^{13}C -RMN del triazol **5a** obtenido mediante una estrategia multicomponente Huisgen+Oxidación en one pot.

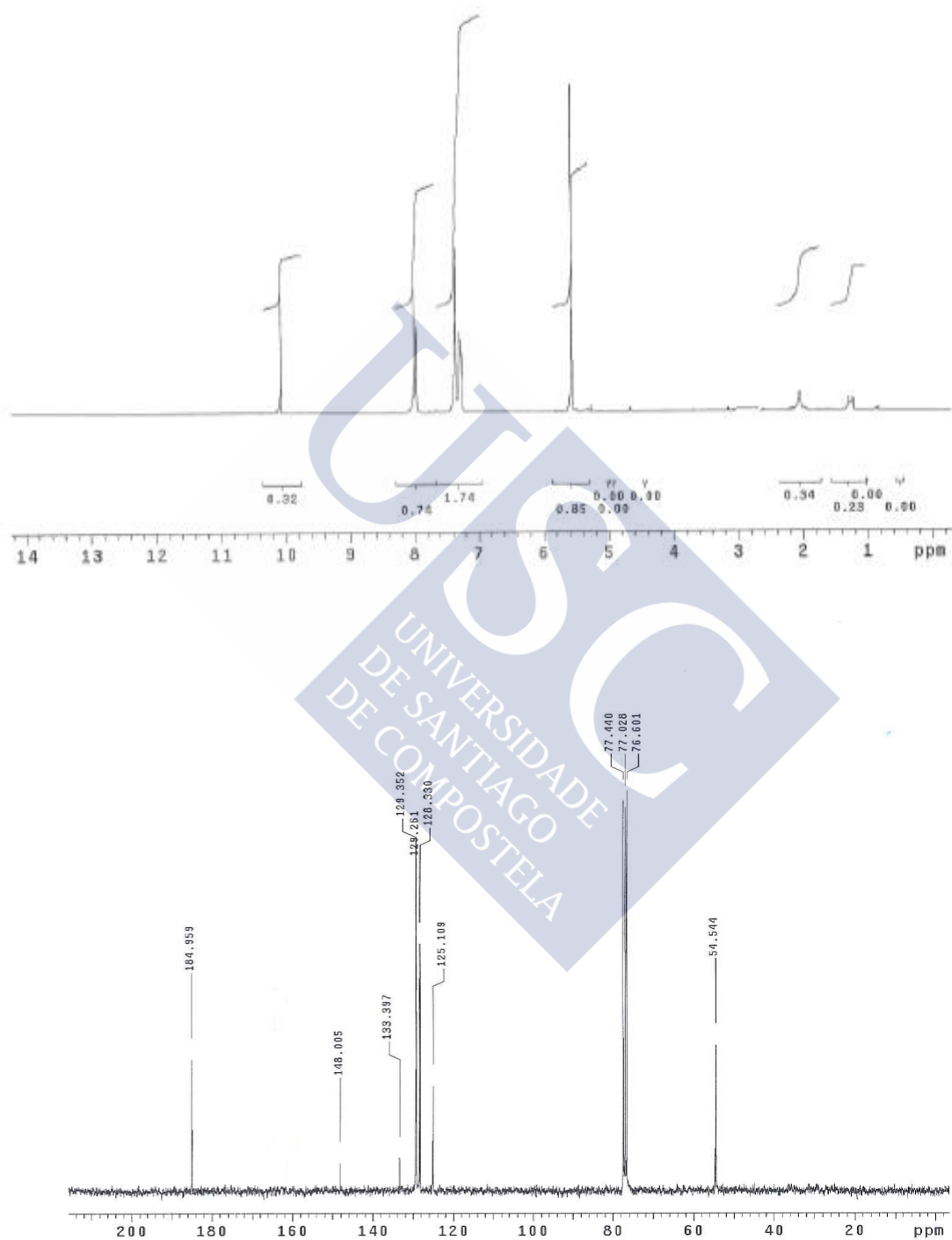
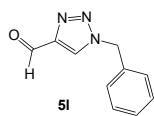
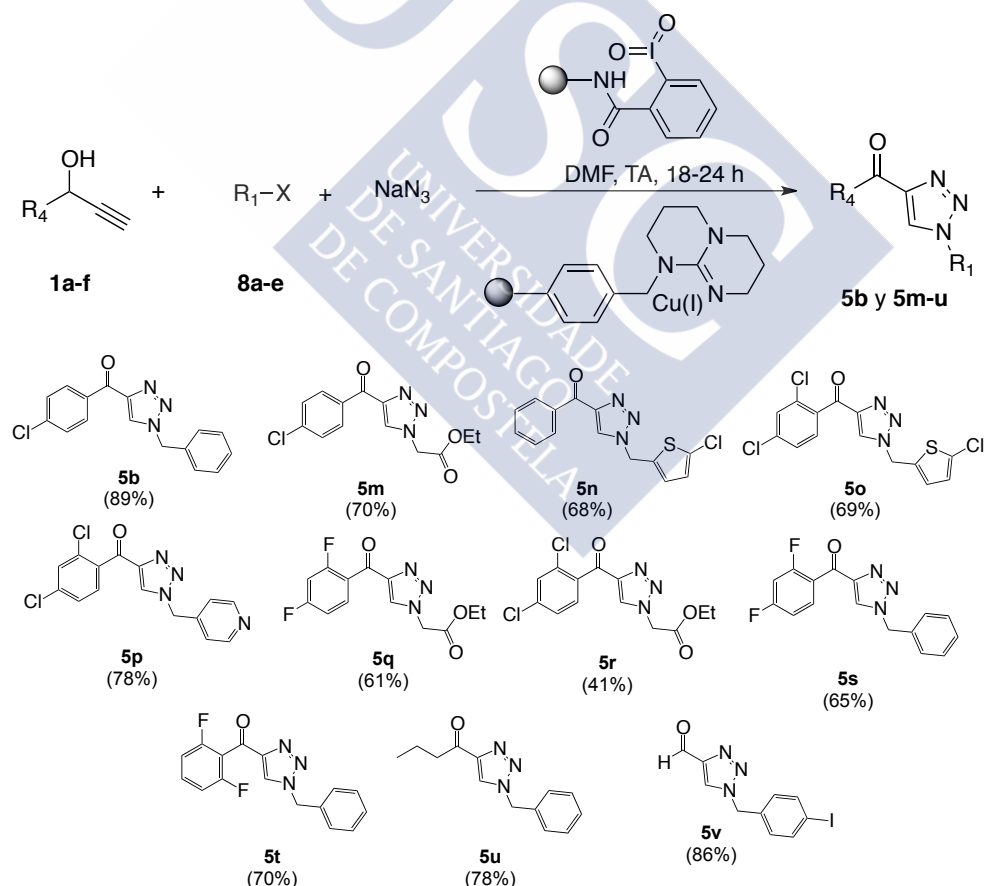


Figura 4.2.2.2: Espectros de ^1H RMN y ^{13}C -RMN del 4-formil-triazol **5I** obtenido mediante una estrategia multicomponente Huisgen+Oxidación en one pot.

4.2.3 Estrategia multicomponente empleando la secuencia Huisgen+Oxidación y obtención de la quimioteca de 4-Acil-1,2,3-triazoles.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, intentamos aumentar el alcance de esta metodología por medio de la versión 3 componentes de la CuAAC (empleando carbinos acetilénicos **1a-f**, haluros de alquilo **8a-e** y azida sódica). Esta estrategia solventa parcialmente el problema de la baja disponibilidad comercial de azidas orgánicas por medio de la generación *in situ* de la azida. Mientras que PS-TBD-Cu exhibe su doble papel de base y quelante de especies de cobre, algunos estudios indican que IBX podría convertir haluros de alquilo en compuestos carbonílicos. Esta última circunstancia no se observó en nuestros estudios con PS-IBX-amida, y los productos finales se obtuvieron con buenos rendimientos empleando 3 equivalentes de PS-TBD-Cu y 5 equivalentes de PS-IBX-amida, a temperatura ambiente y empleando DMF como disolvente (esquema 4.2.3).



Esquema 4.2.3: Versión tres componentes de la CuAAC en condiciones oxidantes asistida por PS-TBD-Cu y PS-IBX-amida.

4.2.4 Compartimentalización de los reactivos soportados (método de *Tea bags*).

La reciclabilidad de los reactivos soportados constituye un aspecto destacable con importantes connotaciones medioambientales. Los métodos descritos en los esquemas 4.2.2.2 y 4.2.3 conducen a la obtención de los compuestos finales deseados, pero no permiten la separación y reutilización de ambos reactivos por separado. Por ello ideamos un protocolo que nos permitiese poder reciclar ambos reactivos (PS-TBD-Cu y PS-IBX-amida). Para ello optamos por la compartimentalización de ambos reactivos empleando contenedores permeables al disolvente al mismo tiempo que PS-TBD-Cu y PS-IBX-amida permanecen encapsulados. Inspirados en el método de la “bolsita de té” de Houghten¹⁸ implementamos experimentos utilizando bolsitas de propilpropileno y dispuestas en un reactor de mayor capacidad y diámetro que los viales Kimble. Este procedimiento permite la extracción, lavado y reactivación de PS-IBX-amida con oxona, al finalizar la reacción (Figura 4.2.4).



Figura 4.2.4. Ilustración de los experimentos de compartimentalización. **A:** Bolsa de polipropileno conteniendo PS-TBD/Cu y PS-IBX-amida. **B:** Ambos reactivos encapsulados dispuestos en el vial de reacción conteniendo DMF y la mezcla de reactivos.

El material reciclado fue empleado en nuevos experimentos (5 ciclos de reacción para PS-TBD, 2 ciclos para PS-IBX-amida) sin pérdida significativa de rendimiento. En cuanto al *leaching*, los valores mostrados por los experimentos de ICP-masas de los productos de reacción para los compuestos **5a** y **5b** fueron de 11.2563 ppb \pm 0.2141 y 10.2869 ppb \pm 0.15587 respectivamente, lo cual demuestra que los niveles de cobre son insignificantes y corrobora nuestras expectativas sobre la utilización de estos reactivos.

¹⁸ Houghten, R. A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1985**, *82*, 5131–5135.

4.2.5 Conclusiones.

1. Se ha demostrado, por primera vez, la viabilidad de una metodología basada en la CuAAC bajo condiciones oxidantes, empleando PS-TBD-Cu y PS-IBX. Este es el primer trabajo que describe una CuAAC en presencia de un agente oxidante (PS-IBX-amida) y la consecución de esta transformación permite un acceso rápido a las moléculas objetivo partiendo de azidas y propinolos.
2. La PS-TBD se ha confirmado como un excelente ligando quelante de especies de cobre. Además de evitar la formación de especies cúpricas en disolución en presencia de un medio oxidante, el fragmento TBD se comporta como un efectivo scavenger de especies de cobre.
3. Además de proporcionar un método de síntesis más corto y respetuoso con el medio ambiente, para la síntesis de 4-acil-1,2,3-triazoles-1-sustituidos, los resultados obtenidos enfatizan el potencial de las condiciones heterogéneas para la CuAAC en comparación con las homogéneas. En este trabajo se han puesto de relieve una serie de aspectos novedosos relativos a esta transformación que contribuyen a aumentar el alcance de la CuAAC.
4. La compartimentalización de estos reactivos soportados en bolsitas de té de polipropileno permiten el reciclaje de ambos reactivos.
5. El leaching de cobre observado es insignificante y se encuentra en el rango de ppb, lo cual pone de manifiesto la eficacia y potencial de los catalizadores sintetizados.

4.3 Atrapamiento mediante proceso Sol-Gel de especies de cobre en matriz de Sílica: Nuevo sistema catalítico heterogéneo para las reacciones de Huisgen y Ullman.

Resumen

En este trabajo se desarrolló un nuevo sistema catalítico consistente en una matriz inorgánica de sílice no funcionalizada, la cual encapsula cobre por interacción directa con la matriz. El cobre es fijado al soporte de sílice de dimensiones nanométricas mediante atrapamiento físico. Además, se estudiaron los niveles de carga de cobre para optimizar la cantidad efectiva de cobre atrapado en la matriz. Este atrapamiento limita la difusión de especies de cobre a la disolución al mismo tiempo que lo estabiliza, proporcionando nuevos catalizadores heterogéneos para las reacciones de Huisgen y Ullmann.

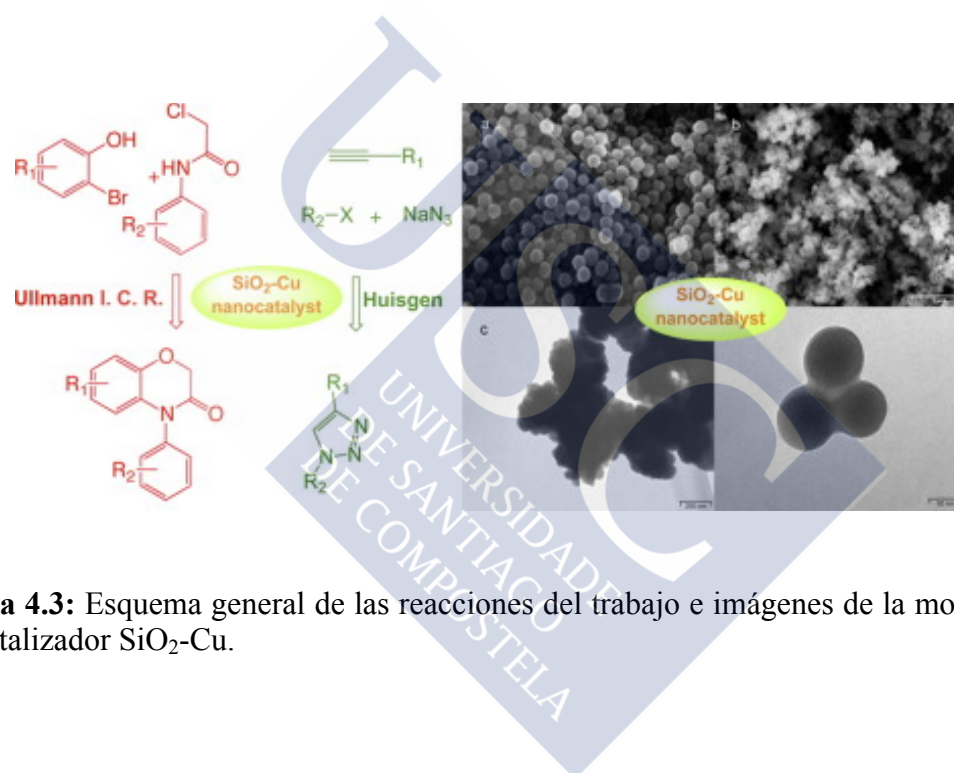


Figura 4.3: Esquema general de las reacciones del trabajo e imágenes de la morfología del catalizador SiO₂-Cu.

4.3.1 Antecedentes y objetivos del trabajo

A pesar de que las reacciones catalizadas por metales de transición constituyen un pilar básico dentro de la Química Orgánica, los problemas asociados a la separación de los catalizadores del medio de reacción cuando se emplean condiciones homogéneas, limitan su uso a escala industrial.¹⁹ Por ello, los catalizadores heterogéneos son generalmente preferidos en la industria farmacéutica y agroquímica, en donde los controles en la detección de trazas de metales en los productos finales son especialmente estrictos.

Una de las estrategias más interesantes en el campo de la catálisis es la heterogenización de especies catalíticas mediante su inmovilización en materiales poliméricos orgánicos²⁰ (poliestireno o dendrímeros) o inorgánicos²¹ (sílices, zeolitas o Al₂O₃). En particular, la catálisis con silicatos dopados con metales es una tecnología emergente y de gran interés.

Las características estructurales de la sílice hacen de este material un excelente soporte para diferentes aplicaciones catalíticas, particularmente si la comparamos con los soportes convencionales (polímeros orgánicos).

Lamentablemente, los largos y tediosos procedimientos requeridos para la heterogeneización de especies de cobre limitan el uso de sistemas catalíticos heterogéneos. A pesar de ello, existen interesantes metodologías que han permitido la preparación de nanoestructuras de cobre, tales como nanocubos de cobre,²² nanocables de Cu₂O,²³ nanoesferas de Cu₂O o CuO,²⁴ nanoestructuras dendríticas,²⁵ etc.

¹⁹ A. Schmid, J. S. Dordick, B. Hauer, A. Kiener, M. Wubbolts, B. Witholt, *Nature* **2001**, *409*, 258–268.

²⁰ a) J. Lu, P. Toy, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 815–838. b) B. M. L. Dooos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1413–1446. c) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401–3430. d) C. Deraedt, N. Pinaud, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12092–12098.

²¹ a) F. Hoffmann, M. Cornelius, J. Morell, M. Fröba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3216–3251. b) A. P. Wight, M. E. Davis, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589–3614.

²² a) G. Zhou, M. Lu, and Z. Yang, *Langmuir*, **2006**, *22*, 5900–5903. b) Y. Wang, P. Chen, M. Liu *Nanotechnology*, **2006**, *17*, 6000–6006.

²³ D. P. Singh, N. R. Neti, A. S. K. Sinha, O. N. Srivastava *J. Phys. Chem. C*, **2007**, *111*, 1638–1645.

²⁴ J. Zhang, J. Liu, Q. Peng, X. Wang, Y. Li *Chem. Mater.*, **2006**, *18*, 867–871.

A pesar de la extraordinaria simplicidad del método sol-gel²⁶ para el atrapamiento efectivo de especies metálicas en sílice, solo se han publicado tres estudios concernientes a la síntesis y estudio de materiales de sílice basados en cobre (SiO₂-Cu).²⁷ Aunque estos trabajos constituyen una prueba de concepto sobre estos materiales, algunas facetas concernientes a la actividad catalítica, capacidad de carga de metal y estudios de *leaching* de estos materiales poliméricos todavía permanecen inexploradas, por lo que en el presente trabajo hemos querido profundizar en ellas a través del estudio de la actividad catalítica en las reacciones de Huisgen y Ulmann.

4.3.2 Diseño y síntesis del catalizador SiO₂-Cu.

Enfocamos la síntesis de nuestro sistema catalítico a través del método sol-gel. Este método de síntesis de nanopartículas destaca por su simplicidad permitiendo el atrapamiento de diferentes especies de cobre y proporcionando nanopartículas de dicho metal atrapado físicamente. Este atrapamiento físico permite la estabilización de las especies catalíticas de cobre e impide su difusión al medio de reacción.

La primera fase de nuestro estudio se centró en evaluar el comportamiento de diferentes sales de cobre (CuI, CuCl, CuNO₂ o CuSO₄). Dos de ellas (CuI y CuSO₄), fueron seleccionadas para el estudio a través de una modificación del método de Stöber²⁸ (ver método experimental en el artículo la sección 3.3). En ambos casos se obtuvieron nanopartículas de color azul (figura 4.3.3.2.a). Dado que no se observaron apenas diferencias en la carga final de cobre en las nanopartículas (mediante análisis ICP), decidimos utilizar CuI como fuente de cobre. La modificación de las condiciones de reacción permitieron la modulación de la concentración de especies de cobre (desde 0,45 a 12,83%) y las dimensiones (90-150 nm) de las partículas. Un aspecto fundamental a considerar en este sistema catalítico (que lo diferencia de los sistemas anteriormente preparados en esta memoria) es que no posee espaciadores o linkers entre el metal y el soporte sino que las especies de cobre quedan inmovilizadas mediante

²⁵ R. Qiu, H. G. Cha, H. B. Noh, Y. B. Shim, X. L. Zhang, R. Qiao, D. Zhang, Y. I. Kim, U. Pal, Y. S. Kang *J. Phys. Chem. C*, **2009**, *113*, 15891–15896.

²⁶ Hench, L. L., West, J. K. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 33–72.

²⁷ a) N. Kim, M. S. Kwon, C. M. Park, J. Park, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7057–7059. b) A. Biffis, E. Scattolin, N. Ravasio, F. Zaccheria, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8761–8764. c) I. S. Park, M. S. Kwon, Y. Kim, J. S. Lee, J. Park, *Org. Lett.* **2007**, *10*, 8761–8764.

²⁸ W. Stöber, A. Fink, W. Bohn, *J. Colloid. Interf. Sci.* **1968**, *26*, 62–69.

atrapamiento físico, por lo que el presente trabajo supone un primer paso en el diseño de nuevos catalizadores mediante el atrapamiento de otras especies catalíticas.

4.3.3 Caracterización del catalizador SiO₂-Cu.

En cuanto a la caracterización del material, el estudio se dividió en 4 partes: estudio de la morfología, estudio de la composición, estudio del nivel de carga de cobre y estudio del estado de oxidación del cobre.

a) Estudio de la morfología.

Se analizaron y compararon muestras de nanopartículas de sílice (SiO₂) y del catalizador SiO₂-Cu mediante SEM y TEM. Como se puede observar en la figura 4.3.3.1.a, la adición de CuI a la reacción de hidrólisis/condensación produce un cambio en la morfología y tamaño de las nanopartículas, desde esferas monodispersas no agregadas (SiO₂) de 250 nm a nanopartículas en forma de aglomerados densos de nanopartículas polidispersas con diámetros de menos de 100 nm (SiO₂-Cu). Está documentado que la presencia de especies de cobre durante el proceso de gelificación favorece la microporosidad del material,²⁹ incrementando el área específica de la matriz de sílica. Los grandes poros que se observan en el material favorecen la difusión de los reactivos al interior del catalizador (Figura 4.3.3.1.a).

b) Estudio de la composición del material.

Los resultados de EDS confirmaron la encapsulación de especies de Cu en la matriz de sílica, validando la presencia de silicio, oxígeno y cobre (Figura 4.3.3.1.b).

c) Estudio del nivel de carga de cobre.

Se evaluó la eficiencia del atrapamiento de cobre durante la síntesis del catalizador mediante la variación de la cantidad de CuI adicionada, manteniendo el resto de las variables constantes. Los estudios de ICP determinaron la cantidad de cobre atrapado en la matriz (Figura 4.3.3.1.c). Como se puede observar en la figura, por debajo del 9,4% en peso de cobre atrapado, la fracción en peso de cobre atrapado es prácticamente idéntica al valor teórico calculado, lo que supone que todo el cobre añadido es atrapado. Por encima de 9,4% en peso de cobre atrapado, la fracción entre cobre libre y cobre atrapado aumenta proporcionalmente al incremento de cobre

²⁹ a) E. M. Fixman, M. C. Abello, O. F. Gorrioz, L. A. Arrúa, *Appl. Catal. A-Gen.* **2007**, *319*, 111–118. b) P. Reyes, A. Figueroa, G. Pecchi, J. L. G. Fierro, *Catal. Today*, **2000**, *62*, 209–217.

añadido. Por ello, la cantidad óptima para la síntesis fue de 0.4 gramos de CuI que se corresponde con un nivel de carga de 9,4% de peso en cobre.

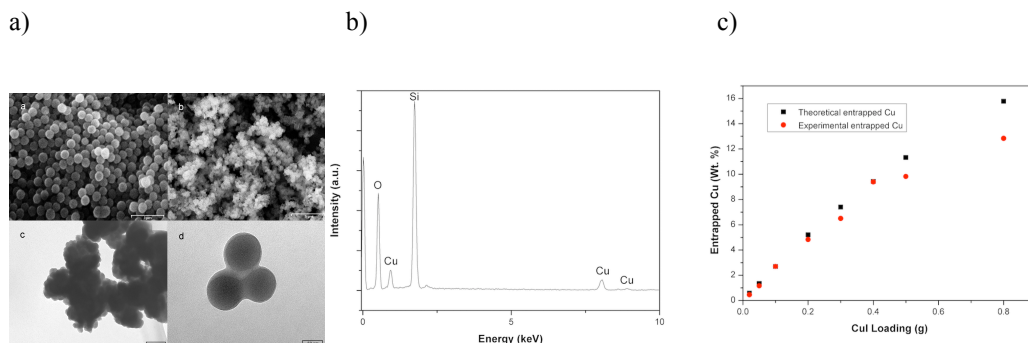


Figura 4.3.3.1: a) Fotografías SEM de SiO₂ y SiO₂-Cu (9.4 % peso Cu) y TEM de SiO₂-Cu (9.4 % peso Cu). b) Espectro EDS del catalizador SiO₂-Cu (9.4 % peso Cu) c) Estudio de los niveles de cobre atrapado en la matriz.

d) Estudio del estado de oxidación del cobre.

Los sistemas catalíticos obtenidos por el método Sol-gel presentan un característico color azul independientemente de la fuente cobre empleada en la síntesis (Figura 4.3.3.2.a). Esto sugiere la presencia predominante de especies de Cu(II). Dado que la mayoría de los procedimientos descritos para llevar a cabo la CuAAC emplean Cu(I), inspirados por los trabajos de Sharpless,³⁰ se estudió la posibilidad de llevar a cabo un tratamiento de nuestro catalizador SiO₂-Cu con un agente reductor suave como el ascorbato sódico para conseguir la reducción de Cu(II) a Cu(I) (Figura 4.3.3.2.b).

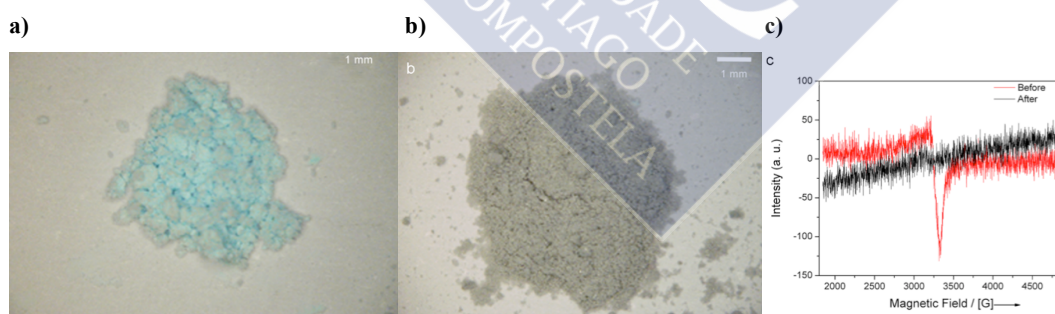


Figura 4.3.3.2: a) SiO₂-Cu antes del tratamiento con ascorbato sódico. (b) SiO₂-Cu después del tratamiento con ascorbato sódico. (c) Experimento EPR mostrando la característica señal de Cu(II) paramagnético. En rojo, señal de la muestra antes de ser tratada con ascorbato sódico. En negro, señal tras el tratamiento con ascorbato.

Una vez incubado el sistema catalítico con el reductor, la apariencia física del catalizador cambió, al igual que el espectro de EPR. Tras el tratamiento con ascorbato,

³⁰ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *113*, 2056–2075.

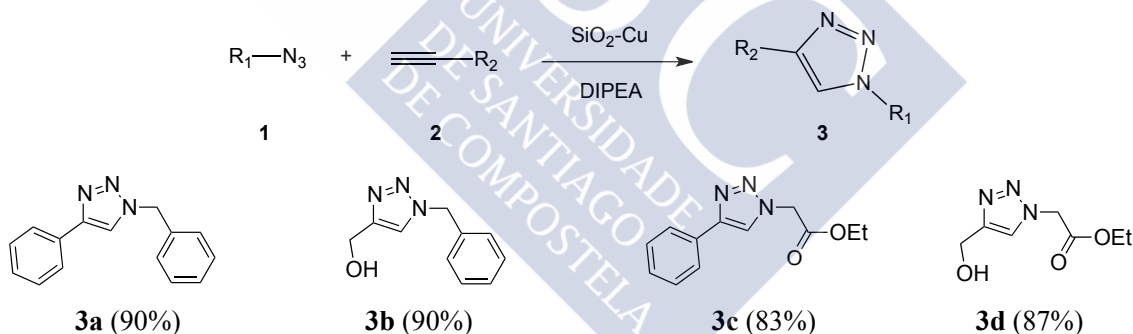
el material cambió de color azul a gris. El espectro de EPR resultante confirmó la completa reducción de Cu(II) a Cu(I), que se visualiza con la completa desaparición de la señal característica a 3250 CM/[G] (Figura 4.3.3.2.c).

4.3.4 Estudio de la actividad catalítica.

Una vez que la síntesis del catalizador SiO₂-Cu fue optimizada, se evaluó su eficacia en dos transformaciones catalizadas por cobre: la CuAAC y la reacción de Ullmann. Se empleó el catalizador con un contenido en cobre de 9,4% en peso.

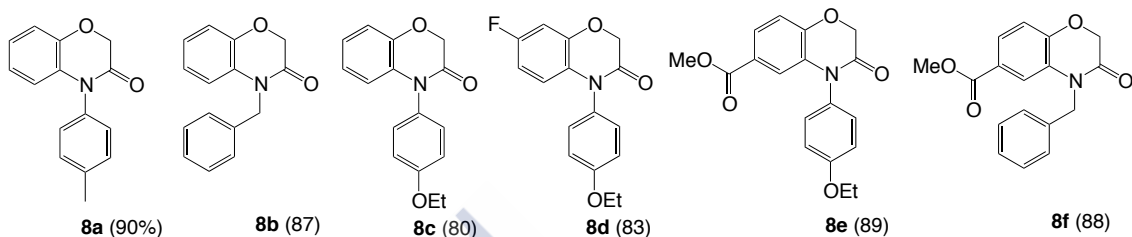
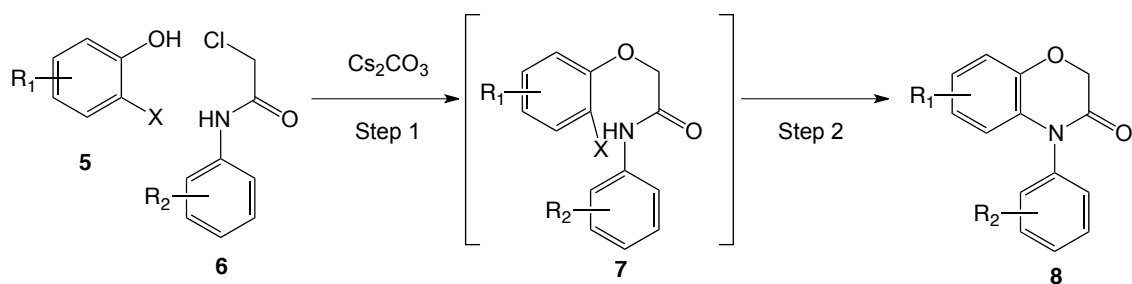
a) Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen (CuAAC).

Las condiciones iniciales estudiadas comprendieron el uso de la base DIPEA (3 equivalentes) y cantidades equimolares de alquino y azida orgánica, en DMF o *t*-BuOH como disolventes, a temperatura moderada (40°C). Observamos que los triazoles esperados se forman entre 3 y 5 horas con excelentes rendimientos. Se probaron diferentes concentraciones de cobre utilizando SiO₂-Cu, observándose que un contenido del 5% mol de cobre en el global de la reacción es suficiente para completarse limpiamente.



Esquema 4.3.4.1: CuAAC catalizada por SiO₂-Cu.

Del mismo modo que en los trabajos precedentes de esta memoria, ensayamos la versión 3 componentes de la reacción CuAAC de Huisgen, obteniendo resultados igualmente satisfactorios con diferentes agentes alquilantes y alquinos, empleando una mezcla de *t*-BuOH/H₂O como disolvente (Esquema 4.3.4.2).



Esquema 4.3.4.3: Síntesis de las 2H-1,4-benzoxacin-3(4H)-onas **8**.

Un estudio preliminar empleando 2-bromofenol y la cloroacetamida **6a**, permitió determinar las condiciones óptimas de ciclación. Los mejores resultados se obtuvieron empleando bromofenoles sustituidos **5**, 2-cloroacetamidas (1,1 equivalentes) **6**, SiO₂-Cu (14% mol de cobre), carbonato potásico como base y DMF como disolvente, a 100°C, en microondas, con tiempos de reacción de entre 1-1,5 horas, con muy buenos rendimientos. Es importante destacar que esta transformación se llevó a cabo sin la presencia de ningún ligando, lo cual demuestra la versatilidad del catalizador SiO₂-Cu para catalizar el paso 2 de la reacción (esquema 4.3.4.3) y ensalza el papel de la matriz polimérica como estabilizadora de especies de Cu(I).

4.3.5 Estudio de la reciclabilidad.

La reciclabilidad del sistema catalítico fue examinada en ambas transformaciones (CuAAC y Ullmann) mediante el estudio de dos reacciones modelo. Se verificó que tras llevar a cabo un protocolo de lavado (fundamentalmente con agua y éter dietílico) y secado a vacío, en todas las reacciones modelo (reacciones correspondientes a los compuestos finales **3a**, **3b**, **8a** y **8b**), el SiO₂-Cu pudo ser recuperado y reutilizado (al menos 10 veces) sin pérdida de rendimiento significativo y generando productos con pureza similar a las del primer ciclo.

4.3.6 Estudio del *leaching*.

Los estudios realizados para evaluar la migración de las especies metálicas a la disolución (*leaching*) durante las reacciones llevadas a cabo con catalizadores heterogéneos incluyen básicamente dos tipos de experimentos que se encuentran frecuentemente en la bibliografía: el test de filtración en caliente (*hot filtration test*) y la prueba de las tres fases (*three phase test*), los cuales hemos seleccionado para evaluar el posible *leaching* de SiO₂-Cu.

a) Test de filtración en caliente (*Hot filtration test*).

El experimento se basa en el estudio de la posible migración de especies metálicas desde el catalizador al medio de reacción cuando se lleva a cabo la reacción en caliente (Figura 4.3.6.). Se preparan dos experimentos gemelos en viales Kimble® con los reactivos correspondientes y el catalizador (SiO₂-Cu). Una vez que las dos reacciones alcanzan el 50% de consumición del producto de partida, en uno de los experimentos se retira el catalizador mediante una filtración en caliente (para evitar precipitación de especies metálicas) y se continua el calentamiento y la agitación. Si la reacción se completa y se genera el producto final (se compara el rendimiento con la reacción gemela conteniendo el catalizador desde el inicio) es porque especies metálicas en disolución han migrado del catalizador sólido a la mezcla de reacción. En caso contrario se considera una catálisis heterogénea, ya que en ausencia de catalizador la reacción no progresa más. Nuestros experimentos llevados a cabo tanto para la reacción de Huisgen como para la reacción de Ullmann, revelaron que no existe *leaching* a partir de SiO₂-Cu, comportándose como un verdadero catalizador heterogéneo.

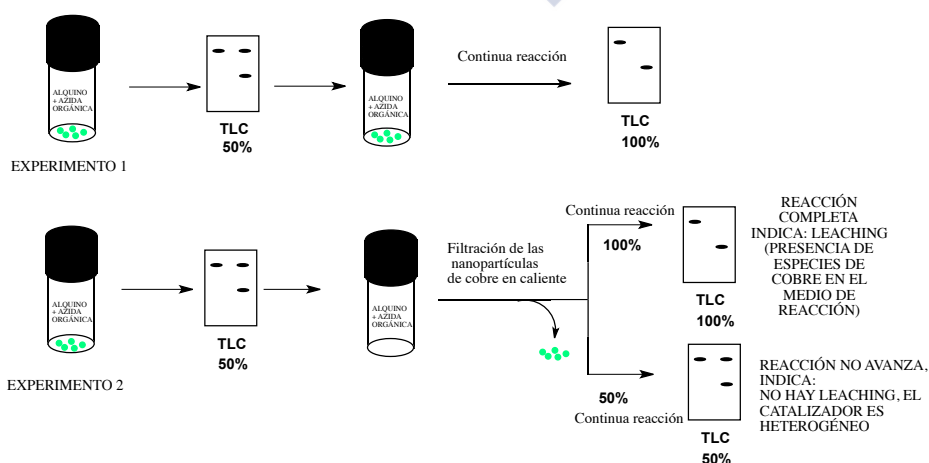
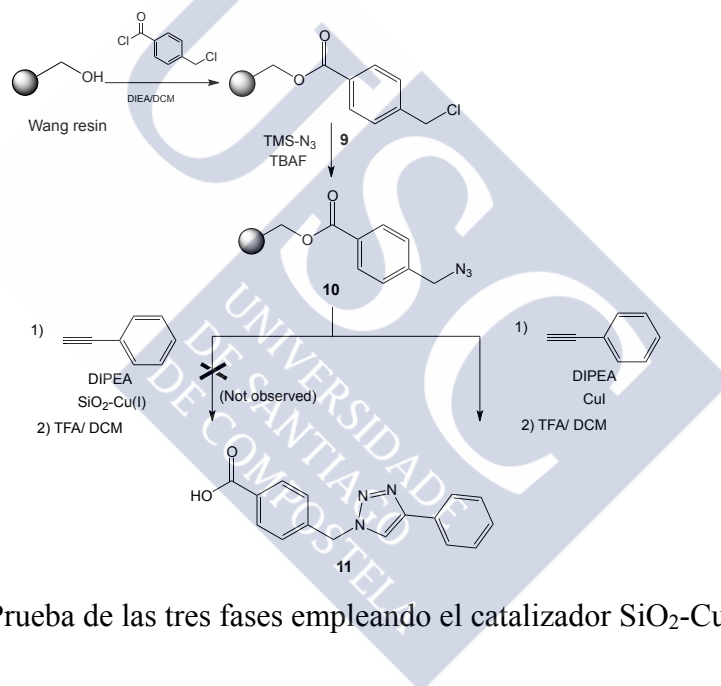


Figura 4.3.6. Test de filtración en caliente (*Hot Filtration Test*).

b) Prueba de las tres fases (*Three phase test*).

Para realizar esta prueba se diseñó un experimento análogo al efectuado en apartados anteriores de esta memoria (ver apartado 4.1.6), con la variante de la inclusión de DIPEA en ambos experimentos y el catalizador $\text{SiO}_2\text{-Cu}$. Como se puede observar en la esquema 4.3.6, solo el experimento llevado a cabo en condiciones homogéneas sobre la resina **10** tiene lugar, no habiendo sido observada reacción cuando se emplea $\text{SiO}_2\text{-Cu}$, lo que demuestra que no existe migración de especies al medio de reacción.

Los resultados de estos experimentos (prueba de las tres fases y test de filtración en caliente) concuerdan con los valores de ICP-masas obtenidos en muestras de los productos **3a** y **3b** en los cuales no se detectó la presencia de especies de cobre.



Esquema 4.3.6: Prueba de las tres fases empleando el catalizador $\text{SiO}_2\text{-Cu}$.

4.3.7 Conclusiones

1. La simplicidad del método Sol-gel permite obtener fácilmente el catalizador SiO₂-Cu.
2. El catalizador SiO₂-Cu ha demostrado ser muy activo, robusto y versátil para las reacciones de CuAAC y para la reacción de Ullmann intramolecular.
3. Los estudios de carga muestran que la cantidad óptima de cobre atrapado en la matriz de sílice es del 9,4% en peso.
4. A diferencia de otros catalizadores heterogéneos conocidos, en el sistema catalítico desarrollado en esta memoria, el cobre está atrapado físicamente y sin necesidad de linkers o espaciadores entre el metal y el soporte.
5. Los experimentos para detectar posible migración de partículas metálicas a la disolución (prueba de filtración en caliente y prueba de las tres fases) demuestran que SiO₂-Cu constituye un catalizador heterogéneo que exhibe un leaching despreciable al medio de reacción.
6. El nuevo sistema catalítico puede ser recuperado y reutilizado sin pérdida importante de eficacia y produciendo compuestos con similar pureza a la obtenida en los experimentos iniciales.





5. Conclusiones generales

5. Conclusiones generales.

En el marco de este trabajo se han desarrollado nuevos sistemas catalíticos basados soportados sobre diferentes matrices poliméricas que han demostrado su eficacia, reciclabilidad y potencial interés sintético.

1. Se usó un nuevo tipo de catalizadores (PS-TBD-Cu y Si-TBD-Cu) estructuralmente simples, robustos y que contribuyen a la mejora de condiciones para la obtención de triazoles diversamente sustituidos mediante la cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen.
2. El papel dual (base + catalizador metálico) proporcionado por estos sistemas catalíticos basados en el fragmento TBD, permite el desarrollo de transformaciones multicomponente que son regioselectivas, convergentes, operacionalmente simples para la construcción de 1,2,3-triazoles.
3. Se han llevado a cabo, por primera vez, estrategias sintéticas multicomponente que conllevan de forma simultánea la CuAAC y la reacción Sonogashira.
4. Los estudios de evaluación de *leaching* demuestran que aunque existe migración de especies de cobre a la disolución durante la CuAAC, la capacidad quelante del residuo TBD presente en el polímero (PS-TBD o Si-TBD) actúa como *scavenger* captando cobre y permite detectar valores insignificantes de cobre en las muestras finales.
5. Estos catalizadores constituyen excelentes herramientas durante la implementación de metodologías sintéticas de alto rendimiento (High Throughput Synthesis).
6. Se ha demostrado, por primera vez, la viabilidad de una metodología basada en la CuAAC bajo condiciones oxidantes, empleando PS-TBD-Cu y PS-IBX. Este es el primer trabajo que describe una CuAAC en presencia de un agente oxidante (PS-IBX-amida) y la consecución de esta transformación permite un acceso rápido a las moléculas objetivo partiendo de azidas y propinolos.
7. La PS-TBD se ha confirmado como un excelente ligando quelante de especies de cobre. Además de evitar la formación de especies cúpricas en disolución en presencia de un medio oxidante, el fragmento TBD se comporta como un efectivo *scavenger* de especies de cobre.
8. Además de proporcionar un método de síntesis más corto y respetuoso con el medio ambiente, para la síntesis de 4-acil-1,2,3-triazoles-1-sustituidos, los resultados obtenidos enfatizan el potencial de las condiciones heterogéneas para

la CuAAC en comparación con las homogéneas. En este trabajo se han puesto de relieve una serie de aspectos novedosos relativos a esta transformación que contribuyen a aumentar el alcance de la CuAAC.

9. La compartimentalización de estos reactivos soportados en bolsitas de té de polipropileno permiten el reciclaje de ambos reactivos.
10. El leaching de cobre observado es insignificante y se encuentra en el rango de ppb, lo cual pone de manifiesto la eficacia y potencial de los catalizadores sintetizados.
11. La simplicidad del método Sol-gel permite obtener fácilmente el catalizador SiO₂-Cu.
12. El catalizador SiO₂-Cu ha demostrado ser muy activo, robusto y versátil para las reacciones de CuAAC y para la reacción de Ullmann intramolecular.
13. Los estudios de carga muestran que la cantidad óptima de cobre atrapado en la matriz de sílice es del 9,4% en peso.
14. A diferencia de otros catalizadores heterogéneos conocidos, en el sistema catalítico desarrollado en esta memoria, el cobre está atrapado físicamente y sin necesidad de linkers o espaciadores entre el metal y el soporte.
15. Los experimentos para detectar posible migración de partículas metálicas a la disolución (prueba de filtración en caliente y prueba de las tres fases) demuestran que SiO₂-Cu constituye un catalizador heterogéneo que exhibe un leaching despreciable al medio de reacción.
16. El nuevo sistema catalítico puede ser recuperado y reutilizado sin pérdida importante de eficacia y produciendo compuestos con similar pureza a la obtenida en los experimentos iniciales.



6. Publicaciones

Los estudios descritos en esta memoria han sido publicados en los siguientes trabajos:

1. Polymer-Supported 1,5,7-Triazabicyclo [4.4.0]dec-5-ene as Polyvalent Ligands in the Copper-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition
Autores: Alberto Coelho, Paula Diz, Olga Caamaño, Eddy Sotelo
Revista: *Advanced Synthesis and Catalysis*.
Año, volumen, páginas: 2010, 352, 1179–1192.
2. Copper-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition under Oxidative Conditions: Polymer-Assisted Assembly of 4-Acyl-1-Substituted-1,2,3-Triazoles.
Autores: Paula M. Diz, Alberto Coelho, Abdelaziz El Maatougui, Jhonny Azuaje, Olga Caamaño, Álvaro Gil, Eddy Sotelo
Revista: *Journal of Organic Chemistry*.
Año, volumen, páginas: 2013, 78 (13), 6540–6549.
3. Sol-Gel Entrapped Cu in a Silica Matrix: An Efficient Heterogeneous Nanocatalyst for Huisgen and Ullmann Intramolecular Coupling Reactions.
Autores: Paula M. Diz, Paula Pernas, Abdelaziz El Maatougui, Carmen R. Tubío, Jhonny Azuaje, Eddy Sotelo Francisco Guitián, Álvaro Gil, Alberto Coelho.
Revista: *Applied Catalysis A: General*.
Año, volumen, páginas: 2015, 502, 86-95.