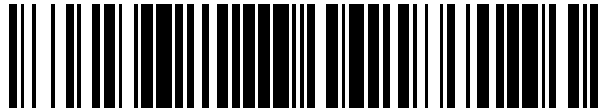


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 360 436**

21 Número de solicitud: 200931032

51 Int. Cl.:

C07F 7/18

(2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación: **20.11.2009**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **06.06.2011**

Fecha de la concesión: **24.04.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **08.05.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
08.05.2012

73 Titular/es:
**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC)
C/ SERRANO, 117
28006 MADRID, ES**

72 Inventor/es:
**CHIARA ROMERO, JOSE LUIS y
TRASTOY BELLO, BEATRIZ**

74 Agente/Representante:
Pons Ariño, Ángel

54 Título: **SILSEQUIOXANOS OLIGOMERICOS POLIEDRICOS QUE CONTIENEN GRUPOS AZIDA O
AZOL, PROCEDIMIENTO DE OBTENCION Y USOS**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos que son silsesquioxanos oligoméricos poliédricos que contienen un grupo azida o azol en su estructura, a un procedimiento de obtención de dichos compuestos y a sus usos en distintas aplicaciones de fabricación de materiales tales como composites, clústeres, polímeros, dendrímeros, materiales ópticos o cristales líquidos, como ligandos de iones metálicos en procedimientos de análisis de éstos, en la preparación de catalizadores, como biosensores, como transportador de fármacos o para la fabricación de cosméticos.

ES 2 360 436 B1

DESCRIPCIÓN

Silsesquioxanos oligoméricos poliédricos que contienen grupos azida o azol, procedimiento de obtención y usos.

5 La presente invención se refiere a un grupo de compuestos que son silsesquioxanos oligoméricos poliédricos que contienen un grupo azida o azol en su estructura, a un procedimiento de obtención de dichos compuestos y a sus usos en distintas aplicaciones de fabricación de materiales o en la industria farmacéutica y cosmética.

10 **Estado de la técnica anterior**

Los silsesquioxanos oligoméricos poliédricos completamente condensados (POSS) son unos materiales híbridos inorgánicos-orgánicos únicos de dimensiones nanométricas y con composición química $(\text{RSiO}_{1.5})_n$, que se pueden sintetizar fácilmente mediante la condensación hidrolítica de monómeros organosilícicos trifuncionales RSiX_3 (R = grupo orgánico; X = halógeno o grupo alcóxido).

Gracias a su núcleo inorgánico rígido, los POSS están dotados de una considerable estabilidad térmica y química. Aunque esta familia de compuestos se conoce desde hace más de 60 años, hasta la pasada década la mayoría de los derivados POSS habitualmente disponibles carecían de la funcionalidad suficiente para la mayoría de sus posibles aplicaciones químicas. El descubrimiento de nuevas reacciones de autoensamblado espontáneo (Daré, E. O.; Liu, L.-K.; Peng, J. *Dalton Trans.* 2006, 3668-3671) que permiten un fácil acceso a una gran variedad de nuevos armazones POSS, el desarrollo de metodologías generales y eficientes para la manipulación sintética de sus grupos sustituyentes orgánicos y la reciente disponibilidad comercial de una gran variedad de monómeros simples a escala multigramo, están contribuyendo al gran desarrollo de la química de los POSS en los últimos años.

Se han descrito numerosas y variadas aplicaciones de estos compuestos en los últimos años en campos tan diversos como los polímeros, materiales composite, dendrímeros, materiales ópticos, cristales líquidos, transportadores de fármacos, catalizadores metálicos y cosméticos (Bourbigot, S.; Duquesne, S.; Jama, C. *Macromol. Symp.* 2006, 233, 180-190). Los monómeros POSS más interesantes y prometedores son los armazones T_8 , de estructura cubo-octamérica, altamente simétricos y topológicamente ideales con fórmula molecular $(\text{RSiO}_{1.5})_8$. Entre ellos, el octahidrido-octasil-sesquioxano, el compuesto T_8 más simple, junto con el octaviniloctasil-sesquioxano, el octafeniloctasil-sesquioxano, el octaquis(3-aminopropil)octasil-sesquioxano y el octaquis(3-cloropropil)octasil-sesquioxano han sido los precursores más útiles para la preparación de una gran variedad de armazones T_8 altamente funcionalizados.

Un punto clave para todos los posibles usos de estos monómeros POSS básicos es la facilidad con la que se pueden modificar sus sustituyentes orgánicos de forma controlada y altamente eficiente para producir nuevas moléculas preparadas para su posterior transformación. Puesto que estas moléculas T_8 presentan ocho puntos de funcionalización y una transformación parcial de éstos produce una mezcla compleja de productos que generalmente es difícil de separar, es fundamental que la reacción elegida para esta tarea proceda de forma altamente eficiente. Existe un buen número de reacciones de derivatización que son adecuadas para este propósito, aunque se debe evitar el uso de medios fuertemente ácidos, básicos u oxidantes que puedan comprometer la estabilidad del armazón inorgánico del POSS. Numerosas reacciones catalizadas por metales de transición como la hidrosililación, la reacción de metátesis cruzada de olefinas o los acoplamientos de Heck, Suzuki o Sonogashira; las reacciones de acilación y de adición de Michael de aminas; las reacciones de sustitución aromática electrofílica; y las reacciones de adición radicalaria de tioles o de $R_2\text{PH}$ a alquenos, se han utilizado todas para este propósito de forma muy exitosa. Sorprendentemente, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen (Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* 2008, 108, 2952-3015) de azidas con alquinos, un ejemplo paradigmático de reacción "click" (Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 2004-2021) que ha demostrado ser un método robusto y fiable para la funcionalización eficiente de una amplia variedad de moléculas en condiciones suaves, ha sido utilizada muy poco en la química de los POSS debido a la falta de derivados POSS con la funcionalidad adecuada (Ak, M.; Gacal, B.; Kiskan, B.; Yagci, Y.; Toppare, L. *Polymer* 2008, 49, 2202-2210).

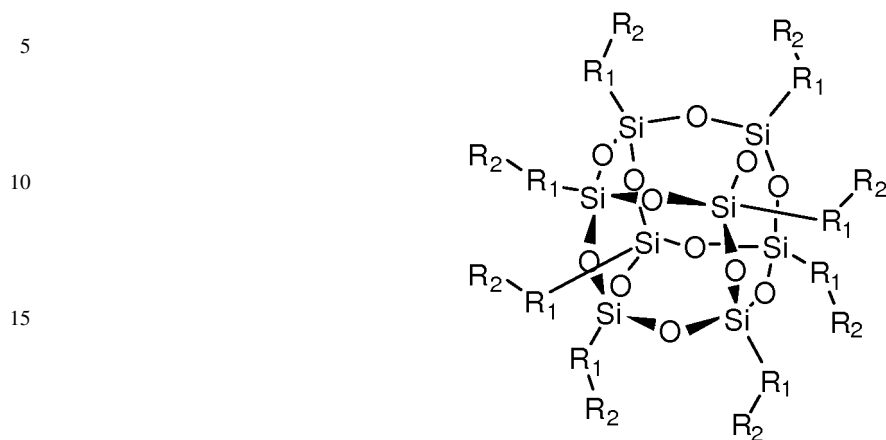
55 **Descripción de la invención**

La presente invención proporciona una serie de compuestos octa-azida-POSS con simetría 3-D cúbica perfecta y una exploración inicial de las condiciones de reacción para su octafuncionalización con una variada colección de alquinos mediante la reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino catalizada por cobre(I) (CuAAC).

60

65

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



donde R_1 es un alquilo C_1 - C_{10} sustituido o no sustituido o un arilo sustituido o no sustituido y

R_2 se selecciona entre un grupo azida (N_3) o un grupo triazol ($C_2H_3N_3$) sustituido o no sustituido.

El término “alquilo” se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 5 átomos de carbono. Más preferiblemente *n*-propilo, *n*-butilo o *n*-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amina, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por uno o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.

El término “arilo” se refiere en la presente invención a una cadena carbocíclica aromática, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono, pudiendo ser de anillo único ó múltiple, en este último caso con anillos separados y/o condensados. Se pueden dar como ejemplos de grupo arilo, pero no limitativamente, los grupos: fenilo, naftilo, indenilo, etc. Preferiblemente el grupo arilo es un fenilo.

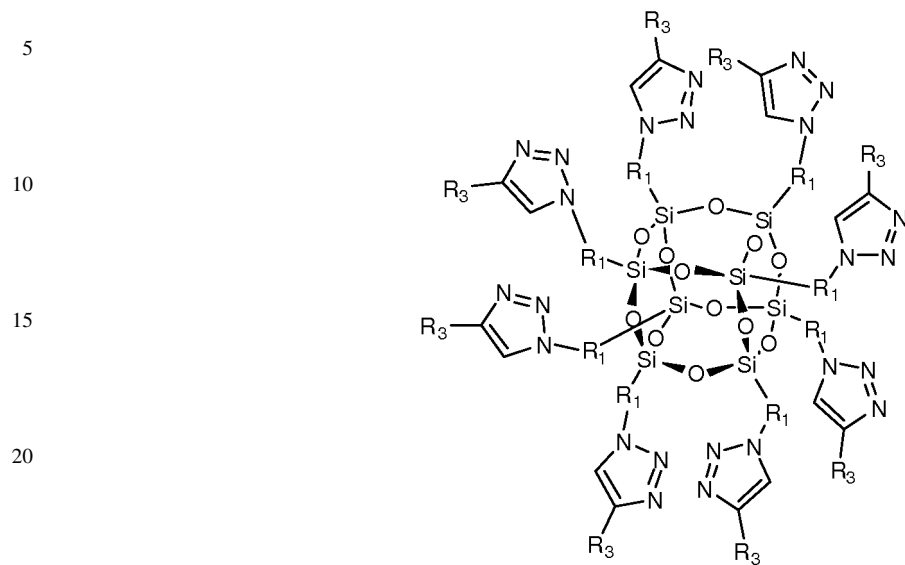
El término “heteroarilo” se refiere, en la presente invención, a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 15 miembros, que está insaturado, saturado o parcialmente saturado, y que consiste en átomos de carbono y al menos en un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente tiene de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos y más preferiblemente de 5 a 6 miembros con uno o más heteroátomos.

Ejemplos de heterociclos pueden ser, no limitativamente: azepinas, Índoles, imidazoles, isotiazoles, tiadiazoles, furano, tetrahidrofurano, benzimidazol, benzotiazol, piperidina, piperazina, purina, quinolina.

El término “éter” se refiere a un grupo $R-O-R'$ donde R y R' son grupos alquilo como definidos anteriormente.

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) donde R_2 es un grupo azida.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (II)



Fórmula (II)

35 donde

R_1 es un alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

40 R_3 se selecciona entre hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, éter, $C(O)OR_4$ o X;

R_4 es un grupo alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido.

45 X es un grupo colorante orgánico capaz de emitir o absorber en el UV-VIS.

50 Los POSS son susceptibles de ser funcionalizados (fotosensibilizados) con colorantes orgánicos con emisión en todo el espectro visible (desde el azul hasta el rojo) siempre que éstos presenten buenas propiedades térmicas y alta fotoestabilidad química, alto rendimiento cuántico de fluorescencia, bajo rendimiento de formación de estado tripletes, altos coeficientes de absorción molar.

Colorantes que sirven de ejemplos no limitativos que cumplen estos requisitos y que podrían anclarse a unidades POSS descritas en la presente invención pertenecen a la familia de:

- 55
- Hemocianinas (LDS698, LDS725, LDS 730, etc); emisión en el rojo-IR cercano.
 - Xantenos (Rh6G, Rh640, Sulfurodamina B; etc.); emisión en el naranja-rojo.
 - 60 ■ 4,4-difluoro-4-borata-3a-azonia-4a-aza-s-indacenos (PM546, PM567, PM597, PM605, etc); emisión en el verde-amarillo.
 - Cumarinas (C440, C480, C503, C540A, etc..), emisión en el azul-verde.

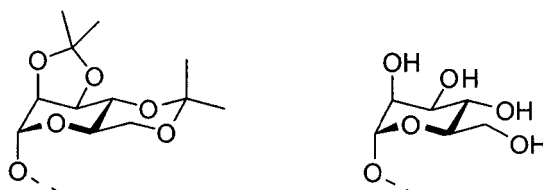
65 Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) donde R_1 es un alquilo C_1-C_5 . En una realización más preferida, R_1 es propilo.

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) donde R_3 es fenilo.

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) donde R_3 es un grupo $-(CH_2)_n-OH$, donde n tiene un valor de 1 a 4.

Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) donde R_3 es un grupo $-O-[(CH_2)_n-O]_p-(CH_2)_n-OH$ donde n tiene un valor entre 1 y 4 y p tiene un valor entre 0 y 7.

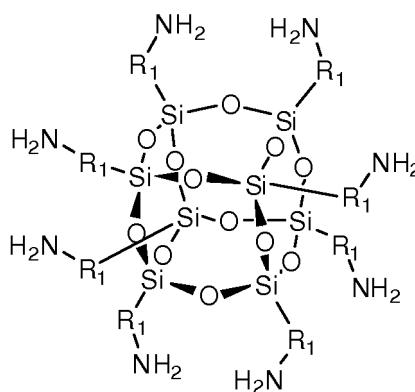
Una realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) donde R_3 es un grupo $-(CH_2)_n-G$, donde G es un monosacárido, oligosacárido o derivado de monosacárido o de oligosacárido. Preferiblemente los monosacáridos se seleccionan entre pentosas, hexosas o sus derivados hemiacetálicos. En una realización aún más preferida, G se selecciona entre el siguiente grupo:



Los derivados de monosacáridos adecuados para la presente invención pueden ser tioglicósidos (con un átomo de S unido al carbono anomérico), C-glicósidos (con un átomo de C unido al carbono anomérico), N-glicósidos (con un átomo de N unido al carbono anomérico) u O-glicósidos (con un átomo de O unido al carbono anomérico).

Otra realización preferida de la presente invención es un compuesto de fórmula (II) donde R_4 es alquilo C_1-C_4 . En una realización más preferida, R_4 es metilo.

Un segundo aspecto de la presente invención es un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) mediante una reacción de transferencia del grupo diazo que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



Fórmula (III)

donde R_1 se define como en la reivindicación 1;

con una azida de fórmula YSO_2N_3 , donde Y es un grupo que se selecciona entre imidazol, $CF_3(CF_2)_m$, $CHF_2CF_2O(CF_2)_m$ donde m es un valor de 0 a 5, en presencia de una sal de un metal de transición y una base y en un medio que comprende agua, un alcohol y un disolvente orgánico.

En una realización preferida, la sal del metal de transición se selecciona entre una sal de Cu, Ni, Zn o Co.

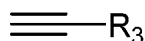
En otra realización preferida, la sal del metal de transición se selecciona entre sulfatos, cloruros o acetatos.

En una realización preferida, la base se selecciona entre $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , aminas terciarias o aminas aromáticas.

En otra realización preferida, el alcohol se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, terbutanol o mezclas de los mismos.

En otra realización preferida, el disolvente orgánico se selecciona entre tolueno, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o mezclas de los mismos.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) con un compuesto de fórmula (IV)



Fórmula (IV)

donde R₃ se define como anteriormente,

en presencia de un catalizador o precatalizador de Cu y en un medio que comprende un disolvente orgánico o sus mezclas con agua.

En una realización preferida, además se añade una base a la mezcla de reacción. En una realización más preferida, dicha base es diisopropiletilamina.

En otra realización preferida, el catalizador se selecciona entre (EtO)₃P·CuI, complejos de Cu(I) con carbenos N-heterocíclicos (como por ejemplo el (N,N'-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)CuCl) o Cu(tris(2-dioctadecilaminoetil)amina)Br.

En otra realización preferida, el precatalizador se selecciona entre una sal de Cu(II) sobre ascorbato, cobre metálico o carbono, o una sal de Cu(I) sobre polímeros insolubles o soportes inorgánicos.

En otra realización preferida, el disolvente orgánico se selecciona entre tolueno, tetrahidrofurano, dioxano o diclorometano.

En un último aspecto, la presente invención se refiere a los diferentes usos de los compuestos descritos anteriormente que pueden ser para la fabricación de materiales tales como composites, clústeres, polímeros, dendrímeros, materiales ópticos o cristales líquidos, como ligandos de iones metálicos en procedimientos de análisis de éstos, en la preparación de catalizadores, como biosensores, como transportador de fármacos o para la fabricación de cosméticos.

Los POSS con grupos triazol son especialmente adecuados para los usos mencionados por la capacidad del grupo triazol como ligando de metales (síntesis de catalizadores, biosensores y análisis selectivos de metales). El núcleo inorgánico de POSS, de dimensiones nanométricas y de alta simetría, aporta una gran estabilidad térmica y mecánica a los materiales preparados a partir de estos compuestos.

Estos sistemas tienen aplicaciones como láser de colorante, sensores moleculares, etiquetas fluorescentes, componentes en sistemas electroluminiscentes, biomarcadores, o diagnóstico por imagen. Un uso preferido de los compuestos de la presente invención es su aplicación para la fabricación de diodos orgánicos de emisión de luz, también conocidos como OLED (*Organic Light-Emitting Diode*), que es un diodo que se basa en una capa electroluminiscente formada por una película de componentes orgánicos que reaccionan, a una determinada estimulación eléctrica, generando y emitiendo luz por sí mismos. Las características físico-químicas de los compuestos descritos en esta invención hacen que sean útiles para formar dicha capa luminiscente en un OLED.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la presente invención.

Síntesis del compuesto octaquis(3-azidopropil)octasilsesquioxano (2)

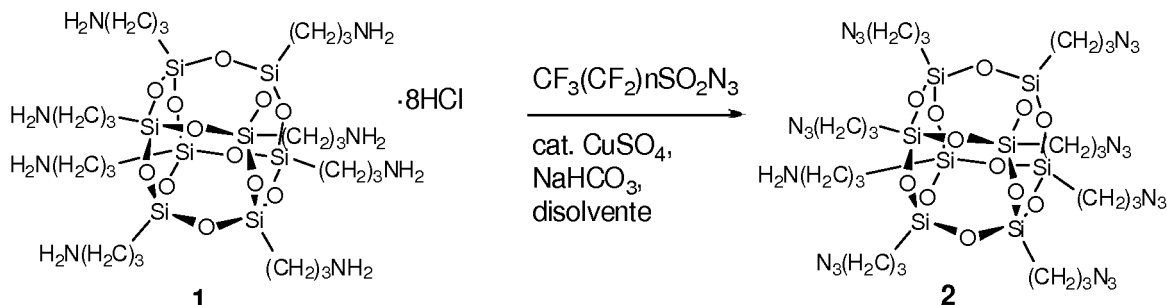
Se ha preparado el compuesto 2 a partir del correspondiente octaamino-POSS 1 mediante una reacción de transferencia de grupo diazo muy eficiente. El compuesto 1 está disponible comercialmente en forma de sal de octahidrocloreuro que se puede obtener fácilmente en cantidades de gramos utilizando un precursor organosilícico muy barato como material de partida. Se han estudiado dos reactivos de transferencia de grupo diazo para la síntesis de 2: la azida de trifluorometano-1-sulfonilo (trifil azida), que ha sido profusamente utilizada en la preparación de azidas orgánicas a partir de las correspondientes aminas primarias, sobre todo en la química de carbohidratos y la azida de nonafluorobutano-1-sulfonilo (nonafil azida). La trifil azida es potencialmente explosiva, tiene una vida útil relativamente corta y debe ser preparada inmediatamente antes de su uso a partir de anhídrido tríflico y azida sódica en forma de disolución en diclorometano o en tolueno. En cambio, la nonafil azida es estable a temperatura ambiente, se puede destilar y mantener como un reactivo puro a 4°C sin descomposición para su uso posterior, y es fácil de obtener a partir de fluoruro de nonaflilo, un reactivo barato y fácilmente disponible. En un análisis inicial de las condiciones de reacción (Tabla 1), se identificaron dos factores claves para obtener un óptimo rendimiento de 2. El primero es el procedimiento empleado para la necesaria neutralización de 1·8HCl a la amina libre, que es difícil de lograr sin poner en peligro la estabilidad del armazón de Si/O. La neutralización *in situ* incorporando un exceso de NaHCO₃ en la reacción de transferencia de grupo diazo (Tabla 1, entradas 2-6) proporcionó rendimientos mejores que el tratamiento previo de 1·8HCl con la resina Amberlite IRA-400H en metanol, que había sido descrita con anterioridad para llevar a cabo esta neutralización (Tabla 1, entrada 1). El segundo factor que afecta al rendimiento es el disolvente. Para conseguir solubilizar todos los componentes de la reacción fue necesario utilizar mezclas homogéneas conteniendo agua, un alcohol simple y un disolvente orgánico apolar. En el caso de la trifil azida, se usó tolueno como disolvente orgánico apolar (Tabla 1, entradas 1-5), mientras que para solubilizar la nonafil azida fue necesario utilizar dietil éter (Tabla 1, entrada 6). Los mejores rendimientos se obtuvieron con mezclas que contenían etanol o isopropanol como componente alcohólico (Tabla 1, entradas 3, 4 y 6). En las reacciones a escala de gramos, el orden de adición de reactivos era también importante. Cuando se añadió NaHCO₃ a una disolución acuosa de 1·8HCl y CuSO₄·H₂O, se formó un precipitado azul formado probablemente por una mezcla de complejos 1/Cu(II). En estas condiciones, el rendimiento suele reducirse a la mitad debido a la naturaleza heterogénea persistente de la reacción. La precipitación puede evitarse en gran medida adicionando el NaHCO₃ en último lugar y en pequeñas porciones bajo una buena agitación.

Este ensayo ha demostrado que la nonafil azida es el reactivo de elección para esta transformación, tanto por su mayor eficiencia como por su mucho menor costo. Con arreglo a la condiciones optimizadas (Tabla 1, entrada 6), el compuesto 2 fue obtenido como un líquido viscoso con un 67% de rendimiento tras purificación cromatográfica, lo que representa un excelente rendimiento de >95% por grupo amino en la reacción de transferencia de grupo diazo. La estructura de 2 fue confirmada de forma inequívoca a partir de sus datos de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), espectroscopia infrarroja (FT-IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN). Una banda intensa a 2099 cm⁻¹ en el espectro de infrarrojo, característica del grupo azida, un solo conjunto de señales en los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C, y un singlete en el espectro de RMN de ²⁹Si, demostraron la perfecta simetría 3-D cúbica de este compuesto. Dado que las azidas son potencialmente explosivas, se ha evaluado el perfil de seguridad de 2 mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) y análisis termogravimétrico (TGA). El estudio mostró que se inicia una lenta descomposición térmica del compuesto 2 a 237°C, que está muy por encima de la temperatura necesaria para llevar a cabo la reacción de cicloadición térmica, sin exhibir las características típicas de un comportamiento explosivo, con una pérdida de peso de sólo un 27% en el mismo rango de temperatura aproximadamente que la exoterma de DSC. Por lo tanto, se puede preparar la octa-azida POSS 2 en cantidades multigramo y almacenarla para su uso posterior sin ningún tipo de cuidado especial.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Síntesis de octa-azida POSS 2 a partir de octa-amino POSS 1·8HCl mediante reacción de transferencia de grupo diazo^a



Entrada	R _F	Disolvente (relación v/v)	Rendimiento (%) ^b
1 ^c	CF ₃	Tolueno/MeOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	17-20
2	CF ₃	Tolueno/MeOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	28-30
3	CF ₃	Tolueno/EtOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	50-54
4	CF ₃	Tolueno/ <i>i</i> -PrOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	55
5	CF ₃	Tolueno/ <i>t</i> -BuOH/H ₂ O (7.8:11:0.2)	42
6	CF ₃ (CF ₂) ₃	Et ₂ O/EtOH/H ₂ O (1:3:1)	60-73

^aCondiciones de reacción: 4·8HCl (1 mol-equiv), R_FSO₂N₃ (R_F = CF₃, ca. 36 mol-equiv; R_F = (CF₂)₃CF₃, 24 mol-equiv), CuSO₄·5H₂O (0.5 mol-equiv), NaHCO₃ (32 mol-equiv), temp. amb, 16 h. ^bRendimiento de producto puro tras cromatografía. ^cEl compuesto 1 se añadió a la reacción en disolución de MeOH preparada agitando una suspensión de 1·8HCl en este disolvente con un exceso de Amberlite IRA-400/OH a 0°C.

Funcionalización del compuesto octakis(3-azidopropil)octasilsesquioxano (2)

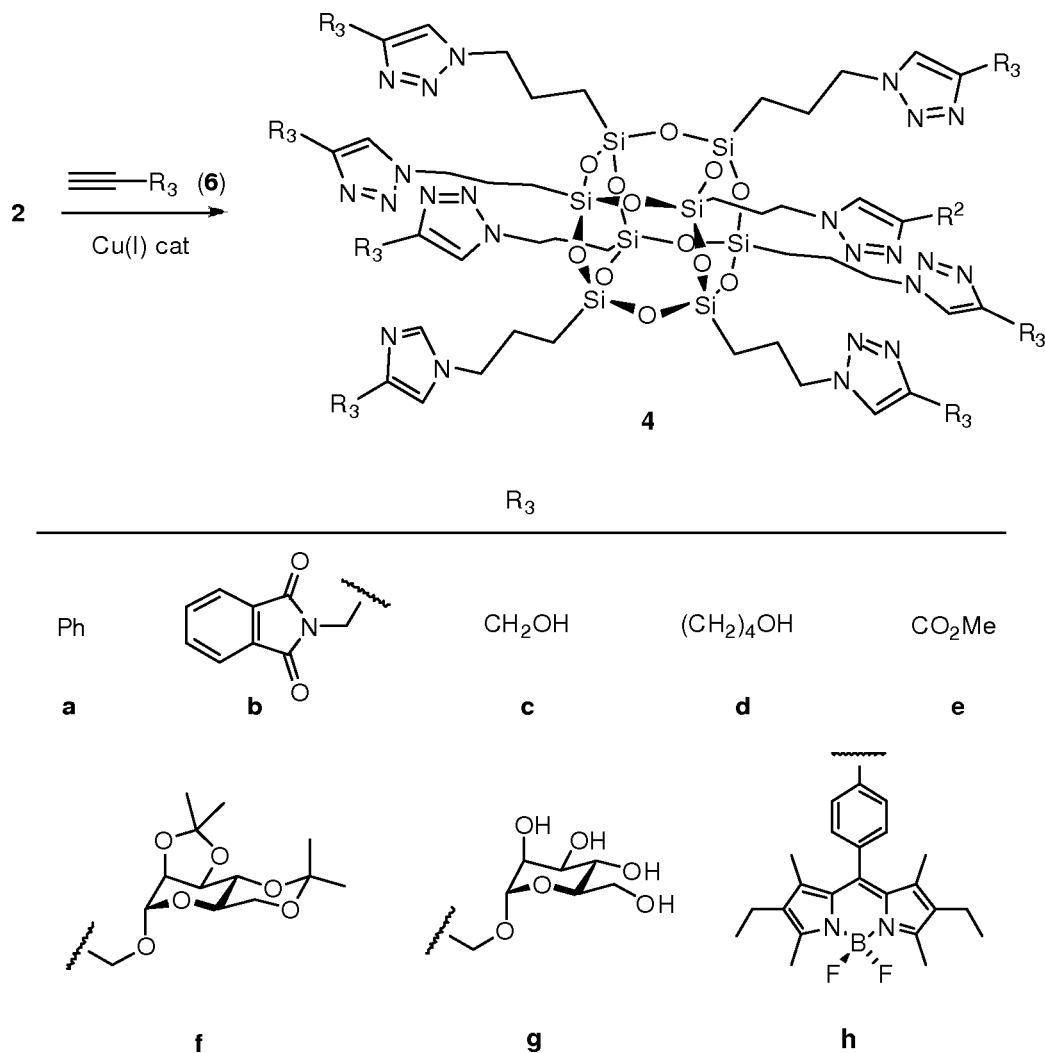
Una vez optimizado el procedimiento para la preparación de la octa-azida POSS 2 de forma eficiente en cantidades multigrado, se estudió a continuación su octa-funcionalización con alquinos simples mediante CuAAC (Esquema 1). Utilizando fenil acetileno como modelo, se ensayaron diferentes catalizadores de cobre y disolventes para la síntesis del producto octatriazolil-POSS correspondiente 4a (Tabla 1, entradas 1-4). Aunque todas las condiciones ensayadas proporcionaron rendimientos excelentes de 4a (Tabla 2, entradas 1-4) con una completa regioselectividad utilizando un 5% molar de catalizador de cobre con respecto al alquino, los tiempos de reacción variaron ampliamente. Las reacciones fueron lentas cuando la cicloadición se llevó a cabo en condiciones homogéneas en tolueno usando el catalizador soluble (EtO)₃P·CuI o los catalizadores [(IPr)CuCl] (IPr = *N,N'*-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno) y [Cu(C18₆tren)]Br (C18₆tren = tris(2-dioctadecilaminoetil)amina) descritos recientemente, en presencia de una base (Tabla 2, entradas 1-3), con tiempos de reacción que disminuían en este mismo orden. Sin embargo, la reacción más rápida y el mejor rendimiento (>99% por grupo azida) se consiguió con el sistema precatalizador CuSO₄·H₂O/ascorbato sódico utilizando una mezcla bifásica de disolventes CH₂Cl₂/agua a temperatura ambiente (Tabla 2, entrada 6). El estudio se extendió a otros alquinos simples 3b-e y se encontró que el proceso toleraba una amplia gama de grupos funcionales y condiciones de reacción para proporcionar los correspondientes productos octatriazolil-POSS 4b-e de forma regioselectiva y con buenos rendimientos.

Cuando las condiciones óptimas de reacción empleando CuSO₄·H₂O/ascorbato sódico a temperatura ambiente dieron como resultado reacciones lentas (Tabla 2, entrada 5), los catalizadores solubles funcionaron de forma muy eficiente en condiciones homogéneas y con irradiación de microondas, con tiempos de reacción muy reducidos (Tabla 2, entradas 6-13). El catalizador [Cu(C18₆tren)]Br, que es soluble en hexano, es particularmente atractivo en el caso de los alquinos hidrófilos (Tabla 2, entradas 7-10) y ofrece un método de tratamiento del crudo de reacción muy sencillo mediante una simple extracción líquido-líquido con hexano/MeOH, que permite eliminar completamente el catalizador de cobre en la fracción de hexano y proporciona el producto de reacción puro en la fracción de metanol, libre de impurezas de cobre. Además, este fue el más eficiente de los tres catalizadores solubles de cobre(I) ensayados.

Como ya se ha observado en el caso del precursor 2, todos los nuevos productos octatriazolil-POSS 4 preparados mostraron un único conjunto de señales en los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C y un singlete en el espectro de ^{29}Si RMN, como era de esperar para una simetría molecular 3-D cúbica perfecta.

Esquema 1

Síntesis de compuestos octatriazolil-POSS 4 por reacción CuAAC de 2 con alquinos terminales



Una vez desarrollada la metodología necesaria para la síntesis y la derivatización eficiente del octa-azido-POSS 2 con alquinos simples, nos dispusimos a aplicarla a la preparación de nanoplataformas funcionales más complejas. Para este proceso, se seleccionaron el ensamblado de un glicoconjugado POSS multivalente (4g) y de un clúster POSS-colorante fluorescente (4h). Los glicoconjugados multivalentes sintéticos son unos compuestos muy interesantes para el estudio de los procesos de reconocimiento carbohidrato-proteína que tienen además una serie de posibles aplicaciones que incluyen la prevención de la adhesión temprana de patógenos a las células epiteliales del huésped, la neutralización de virus y toxinas, la preparación de vacunas y la administración selectiva de fármacos guiada mediante carbohidratos. Por otra parte, las moléculas fluorescentes multiméricas se han utilizado como quimiosensores de H^+ o de iones metálicos, como sondas biológicas, como blanqueantes ópticos, en dispositivos captadores de luz o como compuestos potencialmente útiles para la preparación de diodos emisores de luz orgánicos (OLED). Se preparó en primer lugar el glico-POSS 4f a partir de 2 mediante reacción CuAAC, tanto en condiciones homogéneas como bifásicas, con el α -D-manopiranosido de propargilo 3f protegido con grupos acetales (Tabla 2, entradas 12-14). Como ya se había observado en el caso de los alquinos simples, los mejores rendimientos se obtuvieron con CuSO_4 /ascorbato sódico en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ a temperatura ambiente (Tabla 2, entrada 14). La desprotección de 4f en condiciones ácidas suaves por tratamiento con ácido trifluoroacético en metanol a temperatura ambiente transcurrió sin afectar a la estabilidad del núcleo inorgánico del POSS para dar el glico-POSS octamanósido 4g con un 90% de rendimiento. De igual forma, la reacción de 2 con el colorante fluorescente boro dipirrometeno (BODIPY[®]) 3h, funcionalizado con un grupo etinilfenilo [Ulrich, G.; Ziessel, R. *J. Org. Chem.* 2004, 69, 2070-2083] utilizando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ /ascorbato sódico en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ proporcionó el clúster fluoróforo 4h con buen rendimiento (Tabla 2, entrada 15).

TABLA 2

Síntesis de los octa-triazolil-POSS 4 a partir de 2 mediante reacción CuAAC

Entrada	Alquino	Catalizador	Base	Disolvente (relación v/v)	T (°C)	t (h)	Prod.	Rto. (%)
1	3a	(EtO) ₃ P·CuI	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	25	70	7a	90
2		[(IPr)CuCl]	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	25	48		90
3		[Cu(C18 ₆ tren)]Br	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	25	20		92
4		CuSO ₄ ·5H ₂ O/ascorbato sódico		CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:1)	25	1		96
5	3b	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ascorbato sódico		CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:1)	25	18	7b	61
6		[Cu(C18 ₆ tren)]Br	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	80 (MW)	3		89
7	3c	[Cu(C18 ₆ tren)]Br	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	80 (MW)	3	4c	67
8				THF/H ₂ O (2:1)	25	24		77
9	3d	[Cu(C18 ₆ tren)]Br	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	80	3	4d	71
10				THF/H ₂ O (2:1)	25	24		80
11	3e	[Cu(C18 ₆ tren)]Br	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	80	3	4e	88
12	3f	(EtO) ₃ P·CuI	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	80 (MW)	9	4f	63
13		[Cu(C18 ₆ tren)]Br	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	Tolueno	80 (MW)	3		78
14		CuSO ₄ ·5H ₂ O/ascorbato sódico		CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:1)	25	2		87
15	3h	CuSO ₄ ·5H ₂ O/ascorbato sódico		CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O (1:1)	25	4.5	4h	70

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

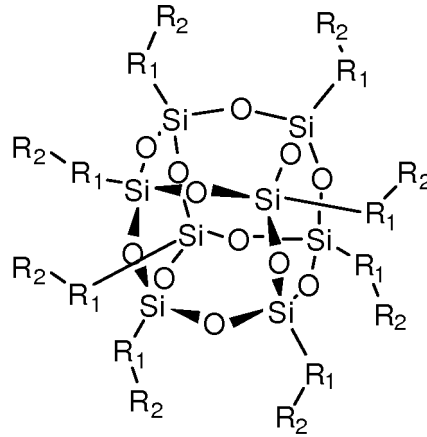
5

10

15

20

25



Fórmula (I)

30

donde R₁ es un alquilo C₁-C₁₀ sustituido o no sustituido o un arilo sustituido o no sustituido y R₂ se selecciona entre un grupo azida (N₃) o un grupo triazol (C₂H₃N₃) sustituido o no sustituido.

35

2. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R₂ es un grupo azida.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, donde R₂ es un grupo triazol.

40

4. Un compuesto de formula (II) según la reivindicación 3,

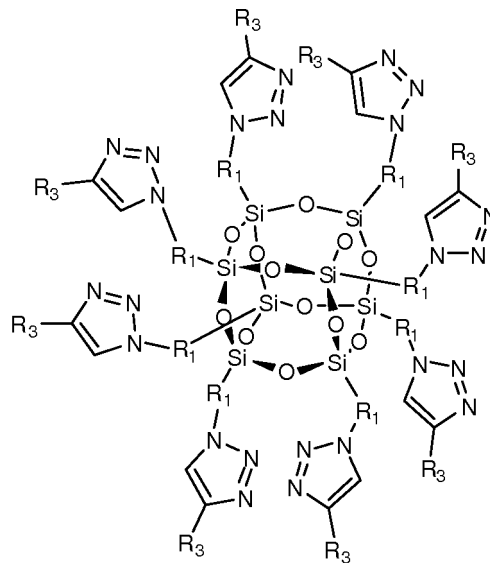
45

50

55

60

65



Fórmula (II)

donde

R_1 es un alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido;

5 R_3 se selecciona entre hidrógeno, o un grupo alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, éter, $C(O)OR_4$ o X;

R_4 es un grupo alquilo C_1-C_{10} sustituido o no sustituido;

10 X es un grupo colorante orgánico capaz de emitir o absorber en el UV-VIS.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_1 es un alquilo C_1-C_5 .

15 6. Un compuesto según la reivindicación 5 donde R_1 es propilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_1 es fenilo.

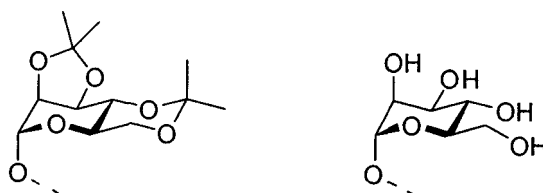
20 8. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_3 es un grupo $-(CH_2)_n-OH$ donde n tiene un valor entre 1 y 6.

9. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_3 es un grupo $-O-[(CH_2)_n-O]_p-(CH_2)_n-OH$ donde n tiene un valor entre 1 y 4 y p tiene un valor entre 0 y 7.

25 10. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_3 es un grupo $-(CH_2)_n-G$, donde n es un valor de 1 a 6 y G es un oligosacárido, monosacárido o derivado de monosacárido u oligosacárido.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 donde el monosacárido se selecciona entre hexosas, pentosas o sus derivados hemiacetálicos.

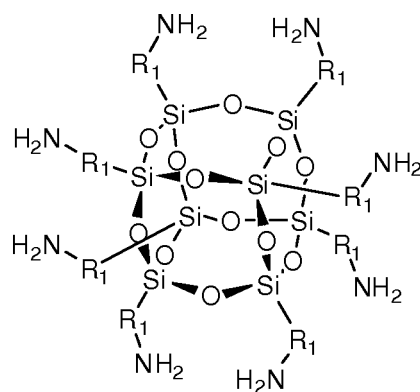
30 12. Un compuesto según la reivindicación 10 donde G se selecciona entre el siguiente grupo:



13. Un compuesto según la reivindicación 4 donde R_4 es alquilo C_1-C_4 .

14. Un compuesto según la reivindicación 13 donde R_4 es metilo.

45 15. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 mediante una reacción de transferencia del grupo diazo que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



Fórmula (III)

donde R_1 se define como en la reivindicación 1;

con una azida de fórmula YSO_2N_3 , donde Y es un grupo que se selecciona entre imidazol, $CF_3(CF_2)_m$, CHF_2 , $CF_2O(CF_2)_m$ donde m es un valor de 0 a 5, en presencia de una sal de un metal de transición y una base, y en un medio que comprende un disolvente orgánico.

16. Procedimiento según la reivindicación 15 donde la sal del metal de transición se selecciona entre una sal de Cu, Ni, Zn o Co.

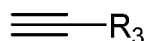
17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 ó 16 donde la sal del metal de transición se selecciona entre sulfatos, cloruros o acetatos.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17 donde la base se selecciona entre $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , aminas terciarias o aminas aromáticas.

19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 18 donde el medio de reacción además comprende un alcohol que se selecciona entre metanol, etanol, isopropanol, terbutanol, n-propanol, n-butanol o mezclas de los mismos.

20. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19 donde el disolvente orgánico se selecciona entre tolueno, dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo o mezclas de los mismos.

21. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (II) que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula (IV)



Fórmula (IV)

donde R_3 se define como en la reivindicación 4,

en presencia de un catalizador o precatalizador de Cu y en un medio que comprende un disolvente orgánico o sus mezclas con agua.

22. Procedimiento según la reivindicación 21 en el que además se añade una base a la mezcla de reacción.

23. Procedimiento según la reivindicación 22 donde la base es diisopropiletilamina.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde el catalizador se selecciona entre $(EtO)_3P-CuI$, $(N,N'$ -bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno)CuCl, o Cu(tris(2-dioctadecilaminoetil)amina)Br.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23 donde el precatalizador se selecciona entre una sal de Cu(II) sobre ascorbato, cobre metálico o carbono, o una sal de Cu(I) sobre polímeros insolubles o soportes inorgánicos.

26. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25 donde el disolvente orgánico se selecciona entre tolueno, tetrahidrofurano, dioxano o diclorometano.

27. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de materiales.

28. Uso según la reivindicación 27 donde los materiales son composites, clústeres, polímeros, dendrímeros, materiales ópticos o cristales líquidos.

29. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para el análisis de iones metálicos.

30. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de catalizadores.

31. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 como biosensores.

32. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 como transportador de fármacos.

33. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la fabricación de cosméticos.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 200931032

②② Fecha de presentación de la solicitud: 20.11.2009

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **C07F7/18** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	M. AK et al., "Enhancing electrochromic properties of polypyrrole by silsesquioxane nanocages", Polymer, 2008, vol. 49, páginas 2202-2210, ver Esquemas 2 y 4	1-4,7,21,22, 26-28
X	Z. GE et al., "Synthesis of organic/inorganic hybrid quatrefoil-shaped star-cyclic polymer containing a polyhedral oligomeric silsesquioxane core", Macromolecules, 2009 [accesible en línea 31-03-2009], vol. 42, páginas 2903-2910, ver Esquema 1	1-6,21,22, 27,28
X	B. GACAL et al., "Click" chemistry as a novel route for the introduction of functional groups to octaphenylsilsesquioxane", Polymer Preprints, 2008, vol. 49, nº 1, páginas 145-146, ver Esquemas 1-3	1-4,21,22, 25,26
X	V. ERVITHAYASUPORN et al., "Synthesis and characterization of highly pure azido-functionalized polyhedral oligomeric silsesquioxanes (POSS)", Chem. Commun., 2009, vol. 34, páginas 5130-5132, ver compuesto 8	1,2
A	L. PETRARU et al., "Azide-alkyne functionalized oligomeric silsesquioxanes", Polymer Preprints, 2005, vol. 46, nº 2, páginas 841-842, ver Esquemas 2-4	1-26

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.03.2011

Examinador
E. Davila Muro

Página
1/6



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① N.º solicitud: 200931032

② Fecha de presentación de la solicitud: 20.11.2009

③ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: **C07F7/18** (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	CN 101575505 A (UNIV. DONGHUA) 11-11-2009, (resumen), World Patent Index [en línea]. Londres (Reino Unido): Derwent Publications Ltd. [recuperado el 08-03-2011]. Recuperado de: EPODOC, EPO, DW 201007, Nº de acceso: 2009-R44781	1-33

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
29.03.2011

Examinador
E. Davila Muro

Página
2/6

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07F

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, XPESP, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 29.03.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 8-20,23,24,29-33	SI
	Reivindicaciones 1-7,21,22,25-28	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 8-20,23,24,29-33	SI
	Reivindicaciones 1-7,21,22,25-28	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	M. AK et al., Polymer, 2008, vol. 49, páginas 2202-2210	
D02	Z. GE et al., Macromolecules, 2009, vol. 42, páginas 2903-2910	
D03	B. GACAL et al., Polymer Preprints, 2008, vol. 49, nº 1, páginas 145-146	
D04	V. ERVITHAYASUPORN et al., Chem. Commun., 2009, vol. 34, páginas 5130-5132	

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un grupo de compuestos silsesquioxanos oligoméricos poliédricos POSS de fórmula general I que contienen grupos azida o triazol en su estructura (R^1 =alquilo, arilo, R^2 =azida, triazol), así como el procedimiento de obtención de los mismos a partir de precursores POSS de fórmula general III (R^2 =amino) mediante transferencia del grupo diazo. La invención también tiene por objeto el procedimiento de obtención de compuestos POSS de fórmula general II (R^2 =1,2,3-triazol) a partir de los derivados de fórmula I mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas con alquinos utilizando un catalizador de Cu y en presencia de una base. Por último, la invención tiene por objeto el uso de los compuestos I para la fabricación de materiales diversos (composites, clústeres, polímeros, dendrímeros, materiales ópticos, cristales líquidos), para el análisis de iones metálicos y la preparación de catalizadores, biosensores, transportadores de fármacos y fabricación de cosméticos.

El documento D01 divulga la síntesis de los compuestos octa(azidofenil)silsesquioxano y octa(tiofenofenil)silsesquioxano. El primero se prepara a partir del correspondiente aminofenil derivado con NaN_3 y NaNO_2 (ver Esquema 2), y el segundo se obtiene a partir del azidofenil derivado anterior por reacción de cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino con el compuesto propin-2-il tiofeno-2-carboxilato utilizando como catalizador CuBr y 2,2'-bipiridina como base en THF (ver Esquema 4). Estos compuestos azidofenil-POSS y tiofenofenil-POSS son estructuralmente idénticos a los compuestos de fórmula general I de la invención cuando R^1 =arilo, R^2 =azido o 1,2,3-triazol. Se utilizan para obtener copolímeros de octa(tiofenofenil)-POSS con polipirroles.

El documento D02 divulga la síntesis de polímeros derivados de poliestireno funcionalizados con POSS. A partir del octa(3-cloropropil)-POSS, mediante azidación con NaN_3 seguido de cicloadición-1,3-dipolar con propargil-2-bromoisobutirato en presencia de sales de Cu se obtienen POSS octafuncionalizados con cadenas alquílicas que incluyen 1,2,3-triazoles sustituidos con grupos copolimerizables con estireno mediante polimerización radicalica (ver Esquema 1). Los compuestos denominados POSS-(N_3)₈ y POSS-(Br)₈ se corresponden estructuralmente con los compuestos de fórmula general I y II cuando R^1 =alquilo(propilo) y R^2 =azido o 1,2,3-triazol sustituido.

El documento D03, similar al D01, divulga la introducción de grupos funcionales electroactivos y fotoactivos en octafenilsilsesquioxanos mediante reacción de cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos terminales catalizada por sales de Cu(I). A partir de precursores octa(nitrofenil)-POSS se obtienen los derivados amino sustituidos y a continuación los octa(azidofenil)-POSS, que se hacen reaccionar con compuestos propargil sustituidos con grupos tiofeno, pirrol y pireno en presencia de un sistema catalítico que incluye CuBr y bipiridina en THF (ver Esquemas 1-3). Los compuestos recogidos en los esquemas 1-3 se corresponden estructuralmente con las fórmulas generales I-III cuando R^1 =arilo, R^2 =azido o 1,2,3-triazol, R^3 =alquilo sustituido, arilo sustituido, éter, X.

El documento D04 divulga la síntesis de POSS funcionalizados con grupos azida a partir del correspondiente cloropropil derivado utilizando NaN_3 en DMF (ver Esquema 2). El compuesto 8 es estructuralmente idéntico a los compuestos de fórmula I de la invención cuando R^1 =propilo, R^2 =azido.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-7,21,22,25,26,27 y 28 no presentan novedad ni actividad inventiva con respecto a lo divulgado en los documentos D01-D04 (Artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

No se han encontrado en el estado de la técnica documentos que recojan los compuestos POSS de fórmula I con sustituyentes $R^1 = -(CH_2)_n-OH$, $-O-[(CH_2)_n-O]_p-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-G$, siendo $G = \text{monosacárido}$, o que describan un procedimiento de obtención de los compuestos I a partir del aminoalquil-POSS derivado utilizando una azida de fórmula $Y-SO_2N_3$ en presencia de una sal de Cu, Ni, Zn o Co . Tampoco se ha encontrado descrito el procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula II por cicloadición 1,3-dipolar azida-alquino en el que se utilice uno de los catalizadores de Cu que recoge la invención. Así mismo, no existen indicios que lleven al experto en la materia a utilizar estos compuestos de fórmula I en procesos de análisis de iones metálicos, preparación de catalizadores, biosensores, transporte de fármacos o fabricación de cosméticos.

En consecuencia, la invención recogida en las reivindicaciones 8-20,23,24,29-33 se considera nueva, que implica actividad inventiva y con aplicación industrial (Artículos 6.1 y 8.1 LP 11/1986).