

## Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos

David Díaz Díaz,<sup>a\*</sup> M. G. Finn,<sup>b</sup> K. Barry Sharpless,<sup>b</sup> Valery V. Fokin<sup>b</sup> y Craig J. Hawker<sup>c</sup>

**Resumen:** El concepto de la química "click" fue introducido por el Prof. Sharpless y colaboradores en el año 2001 para definir una nueva metodología sintética que utiliza exclusivamente las transformaciones químicas más prácticas y fiables. Dentro del grupo de reacciones que han sido identificadas con estos requisitos, la cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos de Huisgen, y en especial la versión catalizada por cobre (I), se ha establecido como la más efectiva y versátil. En los últimos años, su empleo se ha extendido exponencialmente en numerosas aplicaciones dentro de diversos campos científicos incluyendo la síntesis orgánica, la biología molecular y la fabricación de nuevos materiales.

**Palabras clave:** Química "click", cicloaddición, azidas, alquinos, 1,2,3-triazol.

**Abstract:** The concept of the "click" chemistry was introduced by Prof. Sharpless and coworkers in 2001 to define a modular synthetic approach that uses only the most practical and reliable chemical transformations. Among a number of reactions that meet these criteria, the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of azides and alkynes, in particular the copper(I)-catalyzed version, has been established as the most effective and versatile. In the last years, its use has been spread exponentially in numerous applications within a variety of scientific fields including organic synthesis, molecular biology, and synthesis of new functional materials.

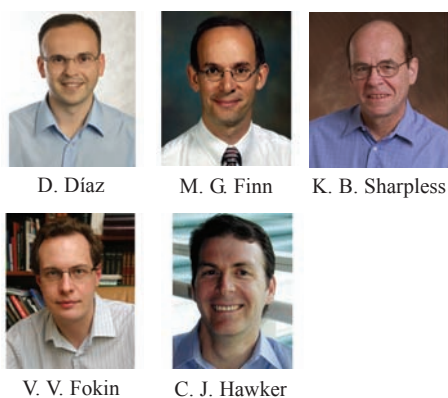
**Keywords:** "Click" chemistry, cycloaddition, azides, alkynes, 1,2,3-triazole.

### Introducción

Si bien la diversidad de reacciones químicas desarrolladas durante los últimos 100 años es sumamente amplia, muchos de estos procesos presentan limitaciones significativas dentro del contexto científico contemporáneo. Esto hace que el descubrimiento y la selección de métodos sintéticos más simples y universales sea una tarea esencial en los laboratorios de química orgánica. Afortunadamente tenemos el mejor manual de instrucciones que podríamos imaginar: la Naturaleza. La simplicidad y eficacia de toda la química que ocurre en la Naturaleza es abrumadora. Sistemas biológicos sumamente complejos se forman a partir de un conjunto modesto de monómeros que se enlazan entre sí mediante reacciones orgánicas muy eficientes. Por ejemplo, todas las proteínas provienen de 20 aminoácidos que se unen reversiblemente mediante grupos amidas. Hace ya varias décadas el profesor Cornforth apreció la importancia de combinar eficacia con versatilidad para la síntesis de sistemas complejos. Este afirmó: "Como el carpintero o el tallista aprende a trabajar con el

grano de madera o el hueso, aprendí que cada sustancia tiene su propia naturaleza y su manipulación puede ser fácil o difícil según el procedimiento escogido".<sup>[1]</sup>

Esta visión ha servido de inspiración para inaugurar una era importante de la química moderna: la química "click".<sup>[2]</sup> No se trata tanto de una disciplina científica como de una filosofía sintética inspirada en la química combinatoria que lleva a cabo la propia Naturaleza. Introducido por el profesor Sharpless en el año 2001, este nuevo concepto permite la fabricación de una mayor diversidad de estructuras complejas a partir de la unión, vía enlaces C-heteroátomo, de una serie de moléculas más pequeñas mediante un número selecto de reacciones muy eficientes. De este modo, lo importante no es tanto el número de reacciones disponibles como la tolerancia de las mismas a las variaciones en la naturaleza de sus componentes (*–estos procesos son denominados ortogonales–*). Si bien existe una gama considerable de reacciones químicas que en principio podrían reunir estos criterios, los ejemplos más destacados provienen a menudo de cuatro grandes clases de reacciones que encajan perfectamente dentro del marco de la química "click" (Figura 1):



<sup>a\*</sup> The Dow Chemical Company; Bachtobelstrasse 3, CH 8810 Horgen, Switzerland

<sup>b</sup> Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, CA 92037, USA

<sup>c</sup> Materials Research Laboratory, University of California Santa Barbara, Santa Barbara, CA 93106, USA

C-e: [ddiaz-diaz@dow.com](mailto:ddiaz-diaz@dow.com)

Recibido: 16/04/2008. Aceptado: 29/05/2008.

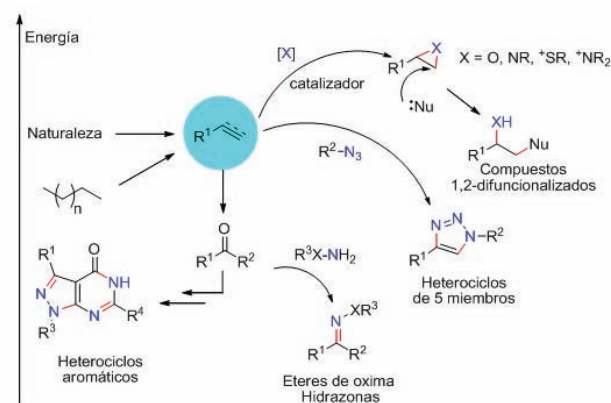


Figura 1. Química "click": reacciones de formación de enlaces carbono-heteroátomo altamente favorables energéticamente.

1. reacciones de cicloaddición como las 1,3-dipolares,<sup>[3]</sup> o las cicloaddiciones [4+2] como las hetero Diels-Alder;<sup>[4]</sup>
2. reacciones de sustitución nucleofílica/apertura de anillo, sobre todo de electrófilos heterocíclicos tales como epóxi-

- dos, aziridinas, sulfatos, iones aziridinio e iones episulfonio;
3. reacciones del grupo carbonilo de tipo no aldólica, como la formación de éteres de oxima, hidrazonas y heterociclos aromáticos;
4. reacciones de adición a enlaces múltiples C-C, en particular reacciones de oxidación tales como la epoxidación,<sup>[5]</sup> dihidroxilación,<sup>[6]</sup> aziridinación,<sup>[7]</sup> y adiciones de haluros nitroso y sulfonilo.<sup>[8]</sup> Por último, algunas reacciones tipo Michael también pueden considerarse dentro de este grupo.

Estas reacciones se basan en materiales de partida complementarios que poseen un alto contenido energético (>20 kcal/mol), lo que favorece su acoplamiento espontáneo e irreversible. En general, una reacción se considera estrictamente de tipo "click" si reúne las siguientes características:<sup>[9]</sup>

- Es fácil de llevar a cabo desde el punto de vista experimental y mediante el uso de reactivos rápidamente disponibles;
- es tolerante a una amplia variedad de grupos funcionales y condiciones de reacción en varios tipos de interfases como sólidos/líquidos, líquidos/líquidos, o incluso sólidos/sólidos;
- es altamente selectiva y regioespecífica;
- da lugar a la formación del producto de reacción de forma cuantitativa;
- es insensible al oxígeno o al agua;
- la etapa de aislamiento del producto final es sencilla sin necesidad de una purificación cromatográfica.

De entre las muchas reacciones ensayadas, el proceso de cicloaddición 1,3-dipolar<sup>[10]</sup> entre azidas y alquinos se ha establecido como la reacción prototipo dentro de las clasificadas como "click". Esta reacción es termodinámicamente favorable y fue descrita por primera vez por Huisgen en 1960,<sup>[3]</sup> y constituye la ruta más eficiente para sintetizar 1,2,3-triazoles. Dicho proceso requiere elevadas temperaturas, generalmente condiciones de reflujo en disolventes como tolueno o tetracloruro de carbono, y periodos de reacción prolongados comprendidos generalmente entre 12 y 60 horas.<sup>[11]</sup> Bajo estas condiciones térmicas se forman los dos posibles regioisómeros (1,4 y 1,5) en una proporción prácticamente equimolar (Figura 2). Sin embargo, en determinadas circunstancias se puede alcanzar cierto nivel de regioselectividad. De este modo, el uso de acetilenos altamente deficientes en electrones favorece la formación del isómero 1,4, mientras que el uso de azidas deficientes en electrones favorece la producción del isómero 1,5.<sup>[11]</sup> A pesar del gran contenido energético que presentan tanto los alquinos como las azidas, estos grupos funcionales son de los menos reactivos en química orgánica. De hecho, una vez instaladas, estas funcionalidades pueden permanecer inalteradas a lo largo de subsiguientes reacciones químicas.<sup>[12]</sup> Esta estabilidad cinética a temperatura ambiente es la responsable de la buena tolerancia frente a biomoléculas, oxígeno molecular, agua<sup>[13]</sup> y a la mayoría de las condiciones experimentales encontradas en medio orgánico o biológico.<sup>[14]</sup> Si bien el valor práctico de esta reacción radica principalmente en la facilidad de introducción de los grupos azidas y alquinos en compuestos orgánicos, el gran impacto de la misma tuvo lugar después del descubrimiento del proceso catalizado por cobre (I), el cual no sólo aumenta la velocidad de reacción hasta 10<sup>7</sup> veces,<sup>[15]</sup> sino que además da lugar a una absoluta regioselectividad con la formación exclusiva del isómero 1,4 (Figura 2). Meldal y colaboradores describieron en el año 2002 estos beneficios al

emplear CuI y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) para la síntesis de 1,2,3-triazoles en distintos disolventes utilizando alquinos inmovilizados en una fase sólida.<sup>[16]</sup> A esta contribución le siguió inmediatamente otra de Sharpless, Fokin y colaboradores, describiendo el uso de sulfato de cobre pentahidratado y ascorbato sódico en agua para llevar a cabo la cicloaddición entre alquinos terminales no activados y azidas de alquilo/arilo.<sup>[14]</sup> La posibilidad de poder llevar a cabo la reacción en agua le proporcionó un mayor valor añadido a la misma. Al tratarse de una reacción extremadamente exotérmica, la producción a gran escala de los cicloadductos se ve facilitada porque la propia agua actúa de refrigerante de la reacción, a la vez que evita la interferencia de grupos funcionales próticos tales como alcoholes, ácidos carboxílicos, aminas y amidas, los cuales están presentes en numerosas moléculas orgánicas biológicamente activas.<sup>[17]</sup> Su alto grado de fiabilidad, su completa especificidad, la biocompatibilidad de los reactivos, los protocolos sencillos de purificación (generalmente filtración del producto precipitado y lavado), y su baja sensibilidad a efectos estéricos, ha hecho de esta reacción uno de los métodos más poderosos para llevar a cabo la unión irreversible de dos bloques moleculares de distinta naturaleza de una forma rápida y eficiente.

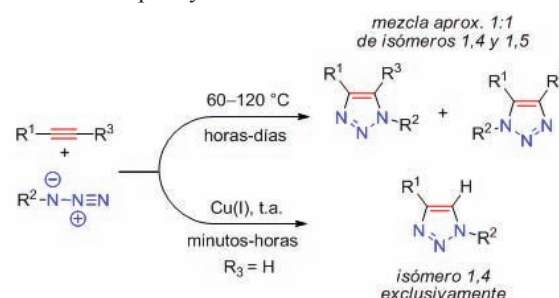


Figura 2. Cicloaddición 1,3-dipolar de azidas y alquinos bajo condiciones térmicas y catalizada por Cu(I).

Las propiedades físico-químicas y biológicas del bloque estructural 1,2,3-triazol hacen de esta arquitectura un excelente mimético del enlace peptídico (Figura 3) pero con la ventaja de ser inactivo a la hidrólisis enzimática.<sup>[9,18]</sup> Además estos heterociclos aromáticos son pocos reactivos en medios oxidantes o reductores, a diferencia de otros heterociclos relacionados. La diferencia estructural más notable entre 1,2,3-triazoles y amidas radica en el aumento de la distancia entre los átomos de carbono conectados a las posiciones 1 y 4 del anillo de triazol en 1.1 Å respecto a la distancia en las amidas (Figura 3). Por otro lado, mediante cálculos ab initio RHF/6-311G\*\* el momento dipolar para el anillo de triazol se ha establecido alrededor de 5.0 Debye, mientras que el valor para la *N*-metilacetamida está comprendido entre 3.7 y 4.0 Debye.<sup>[19]</sup> Este gran momento dipolar junto con la posibilidad de establecer dos puentes de hidrógeno en los nitrógenos en las posiciones 2 y 3 induce una considerable acidez al hidrógeno en la posición 5, lo que aumenta aún más la equivalencia electrónica con la función amida del enlace peptídico.<sup>[18,20]</sup>

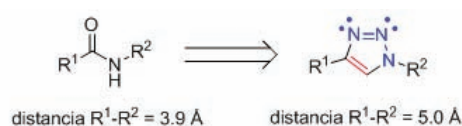


Figura 3. Similitudes topológicas y electrónicas entre amidas y 1,2,3-triazoles.

## Consideraciones sintéticas y mecanísticas

### Fuentes de azidas

Existe diversos métodos para la instalación de un grupo azida en una molécula orgánica.<sup>[21]</sup> En general, las azidas alifáticas se sintetizan mediante la sustitución nucleofílica de un halógeno con un exceso de azida sódica. Esta reacción puede llevarse a cabo igualmente tanto en disolventes orgánicos, tales como *N,N*-dimetilformamida<sup>[21]</sup> o dimetilsulfóxido,<sup>[22]</sup> como en agua o en sistemas bifásicos.<sup>[23]</sup> La adición de pequeñas cantidades de ioduro sódico suele realizarse para facilitar esta reacción. Por otro lado, las azidas aromáticas se preparan principalmente mediante dos métodos:<sup>[24]</sup> 1) a través de la reacción de arilhidrazinas con ácido nitroso generado in situ con un ácido mineral y nitrito sódico,<sup>[21,25]</sup> 2) diazotización de arilaminas con ácido nitroso y posterior reacción con azida sódica.<sup>[26]</sup> La azida formada suele separarse fácilmente después de un simple proceso de extracción y lavado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la necesidad de las azidas puede llegar a convertirse en un inconveniente, especialmente al trabajar a gran escala (kgs). Por un lado, la azida sódica posee una toxicidad similar al cianuro sódico,<sup>[21]</sup> siendo además materiales sumamente energéticos y potencialmente explosivos, especialmente en el caso de aquellas de bajo peso molecular. *En líneas generales se acepta que una proporción atómica N:(C+O) > 1:3 permite el aislamiento seguro de la azida. Una proporción de 1:2 o menor exige una precaución extrema durante el proceso de aislamiento. En cualquier caso, es recomendable, como norma general, no calentar ni almacenar las azidas en ausencia de un disolvente. Por último, la combinación de azida sódica con ciertos metales (p.ej. cobre) y disolventes halogenados (p.ej. diclorometano) puede resultar explosiva.*

### Fuentes de alquinos

El grupo propargilo ( $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ ) proporciona la manera más sencilla de instalar el alquino terminal a partir de una amina, alcohol o haluro propargílico. La reacción más común la constituye la propargilación de fenoles con cloruro/bromuro de propargilo<sup>[23,27]</sup> o con un alcohol propargílico en presencia de *tert*-butóxido potásico.<sup>[28]</sup> Otros sistemas propargílicos como el ácido propiónico ( $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{COOH}$ )<sup>[16]</sup> y derivados del ácido 4-pentinoico<sup>[29]</sup> constituyen también sistemas de gran utilidad para la introducción de la unidad acetilénica en compuestos orgánicos. Para evitar la participación del grupo alquino en reacciones de polimerización radicalarias, en ocasiones, se utilizan alquinos protegidos con la función trimetilsililo.<sup>[30]</sup>

### Fuentes de Cu(I)

Existen tres estrategias generales para asegurar la presencia de iones Cu(I) en el medio de reacción, la elección de una u otra dependerá de las condiciones experimentales de la reacción.

a) *Reducción de sales de Cu(II)*: La reducción in situ de sales de Cu(II) posee la ventaja de no requerir atmósferas inertes a pesar de la inestabilidad del estado de oxidación +1 del cobre en presencia de oxígeno.<sup>[27]</sup> La mayor velocidad de reacción de la comproporciónación<sup>[31]</sup> junto al simple tratamiento final en el método de reducción favorece la

preferencia del metal por el estado reducido. En disolución se utiliza tradicionalmente el sulfato de cobre pentahidratado<sup>[14,32]</sup> como fuente de cobre y ascorbato sódico<sup>[33]</sup> como agente reductor (Figura 4).



Figura 4. Cicloadiación de alquinos sobre calixarenos-azidas catalizada por Cu(I) generado in situ por reducción de Cu(II).

b) *Oxidación de cobre metálico*: La oxidación de cobre metálico (añadido en forma de alambre) en presencia de sales de Cu(II) proporciona otro método efectivo para la generación de una cantidad suficiente de iones Cu(I) como para activar la cicloadiación entre alquinos y azidas (Figura 5). Sin embargo, este método requiere en general tiempos de reacción mayores que otros métodos, así como una mayor cantidad de Cu(II).<sup>[34]</sup> Por otro lado, el empleo de nanopartículas de Cu(0) proporciona una alternativa para la generación del catalizador comparable, en eficacia, a otros protocolos.<sup>[35]</sup> Si bien este método es compatible con una alta variedad de grupos funcionales, se requiere generalmente la presencia del hidrocloreto de una amina si las nanopartículas no se encuentran agregadas.<sup>[36]</sup> Recientemente se demostró que el uso de sistemas combinados de óxido de cobre y nanopartículas de Cu(0) con un tamaño comprendido entre 7 y 10 nm,<sup>[37]</sup> o bien Cu(0) en forma de nanoagregados, con diámetros del orden de 2 nm y una superficie específica de 168 m<sup>2</sup>/g, evita la necesidad de la sal de amina. Diversos experimentos indican que la reacción ocurre preferentemente sobre la superficie de estos agregados metálicos.<sup>[38]</sup> Sin embargo, este método tampoco esta exento de algunas desventajas que podrían comprometer su práctica generalizada, tanto en la academia como en la industria. Así, y a diferencia de otros métodos, la solvatación de las nanopartículas de Cu(0) requiere un medio ligeramente ácido con un valor de pH alrededor de 5, lo cual implica la previa protección de los grupos sensibles al medio ácido que puedan existir. Por otro lado, los nanoagregados de Cu(0) no son comerciales y el precio de nanopartículas de Cu(0) es al menos siete veces superior a otras fuentes de cobre utilizadas para esta reacción.

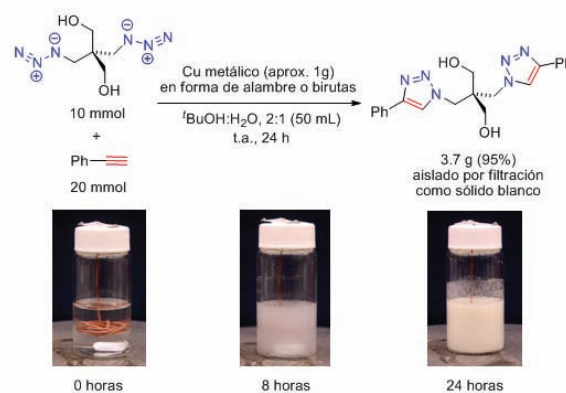


Figura 5. Reacción de cicloadiación catalizada por Cu metálico.



c) *Adición de sales de Cu(I)*: La adición directa de sales solubles de Cu(I) es también un método muy extendido para llevar a cabo la reacción en disolventes orgánicos. En la práctica, el empleo de un exceso molar (relativo a la cantidad de cobre) de ciertas bases de nitrógeno como trietilamina, piridina, 2,2-bipiridina, 2,6-lutidina, DIPEA, o *N,N,N*-pentametilietilentetramina (PMDETA), favorecen la reacción de cicloadiición al reducir al mínimo la formación de subproductos.<sup>[16,18,39]</sup> Sin embargo la ausencia de estudios detallados y comparativos sobre el papel de las bases no permite afirmar categóricamente el papel específico de las mismas.<sup>[40]</sup> No obstante se cree que su función es la de estabilizar el estado de oxidación +1 del metal. De este modo, sistemas donantes de nitrógeno, incluyendo bases y ciertos disolventes como acetonitrilo,<sup>[41]</sup> ayudan a prevenir la degradación del Cu(I) por oxidación o desproporción.

### Uso de ligandos

En muchos casos la adición de ciertos heterociclos capaces de formar quelatos con el cobre aumenta la velocidad de la reacción de cicloadiición, probablemente al proteger el ion Cu(I) de interacciones que conducirían a su degradación, inhibiendo también así los acoplamientos de alquinos terminales tipo Ullman o Cadiot-Chodkiewicz catalizados por Cu(II).<sup>[42]</sup> Por ejemplo, el tris(benciltriazol) **1** (Figura 6),<sup>[42]</sup> que resulta de la cicloadiición de azida bencílica y amina tripropargílica, reduce al mínimo la cantidad de cobre necesaria para la cicloadiición sin la necesidad de extender el tiempo de reacción. El empleo de este ligando excluye además la necesidad de la base nitrogenada en disolventes orgánicos (ver el apartado c) del capítulo anterior), ya que el centro nitrogenado terciario puede actuar a la vez como donante electrónico y como aceptor de protón ayudando así a la estabilización del Cu(I). Otros ligandos solubles en agua como el ácido disulfónico batofenantrolina (BPS) **2** o tris(carboxietilo)fosfina (TCPE)<sup>[43]</sup> han sido utilizados también con éxito en numerosos procesos de bioconjugación.<sup>[44]</sup>

Después de la introducción del ligando **1**,<sup>[42]</sup> se ha descrito la utilización con éxito de otros muchos ligandos, incluyendo bipiridinas ricas en electrones y sistemas quirales del tipo 2,6-bis(oxazolin-2'-il)piridina (pybox) **4**.<sup>[45]</sup> Es muy interesante resaltar que estos ligandos quirales añaden también un cierto grado de enantioselectividad a la reacción. En este sen-

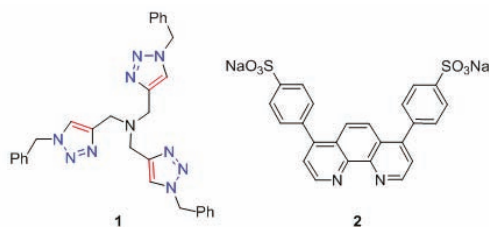


Figura 6. Ligandos tris[(1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil]amina (TBTA) (**1**) y ácido disulfónico batofenantrolina (**2**) para la cicloadiición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

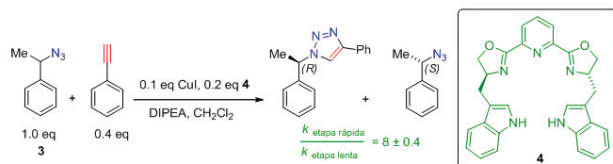


Figura 7. Resolución cinética de 1-(1-azidoetil)benceno (**3**).

tido, Fokin, Finn y colaboradores han descrito niveles modestos de selectividad durante la resolución cinética de la azida racémica **3** (Figura 7), utilizando una proporción de Cu(I)/ligando 4 de 2:1.<sup>[45]</sup>

### Condiciones típicas de reacción

En condiciones acuosas, el ascorbato de sodio y el sulfato de cobre pentahidratado suelen añadirse a temperatura ambiente a una mezcla de la azida y el alquino bajo una agitación vigorosa (Figura 8).<sup>[14]</sup> El disolvente en el que se lleva a cabo la reacción está generalmente formado por una mezcla *tert*-butanol/agua en distintas proporciones dependiendo de la solubilidad de la azida y el alquino. La cantidad necesaria del agente reductor suele ser 5–10% molar, mientras que la del catalizador tan solo 1–5% molar. La mezcla alcohol/agua facilita la solubilización de los reactivos lipofílicos a la vez que conserva las propiedades aportadas por el agua en términos de refrigeración y fuente de enlaces de hidrógeno ya mencionadas. Igualmente, las mezclas de agua con algunos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO) ofrece muy buenos resultados, ya que los 1,2,3 triazoles formados suelen ser relativamente insolubles en este medio facilitando el aislamiento y la purificación de los productos a través de un simple proceso de filtrado y lavado.<sup>[14]</sup> Aunque muchas reacciones se describen como finalizadas entre las 12 y 24 horas,<sup>[14,17,23,42]</sup> un ligero calentamiento suele acortar los tiempos de reacción. Cuando la reacción se lleva a cabo en un medio acuoso utilizando directamente sales de Cu (I) se aconseja utilizar acetonitrilo como codisolvente, aunque no es esencial,<sup>[42]</sup> y una base nitrogenada del tipo de las descritas anteriormente. En general, la fuente de Cu(I) suele ser CuI, CuBr, CuBr·PPh<sub>3</sub>, CuOTf·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> o [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>][PF<sub>6</sub>].<sup>[14,19,46]</sup> También es recomendable añadir una pequeña cantidad de una disolución aproximadamente 2M de ascorbato sódico con el objetivo de preservar el estado de oxidación +1 del cobre. Otros disolventes como el tetrahidrofurano (THF), *N,N*-dimetilformamida (DMF) o tolueno,<sup>[47]</sup> también pueden emplearse en el papel de codisolvente o como disolvente único en cuyo caso suele ser obligatoria la previa desgasificación del mismo. Una vez completada la reacción el cobre residual se suele eliminar mediante lavados con una disolución de un agente complejante tal como el ácido etilenediamina tetraacético (EDTA), hidróxido amónico/citrato o ditiocarbamato.<sup>[32,48]</sup> Los protocolos en medios orgánicos, especialmente aquellos que utilizan diclorometano como codisolvente, se utilizan con éxito, especialmente, en la síntesis y/o modificación de sistemas poliméricos gracias a su mayor solubilidad en este disolvente.<sup>[23,30,32,49]</sup>

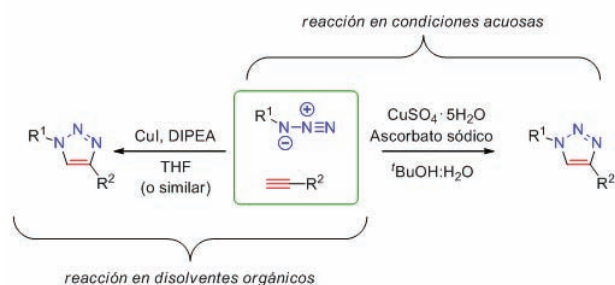


Figura 8. Condiciones experimentales típicas para la cicloadiición de azidas y alquinos catalizada por Cu(I) en función del disolvente utilizado.

## Cicloadiación 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos.

## Mecanismo de la reacción catalizada por Cu(I)

Numerosos estudios indican una compleja dependencia del mecanismo de la reacción con la concentración, la naturaleza del disolvente, el ligando y la fuente de Cu(I) utilizada.<sup>[50]</sup> Si bien se ha propuesto un mecanismo concertado para la cicloadiación dipolar térmica de azidas y alquinos, los cálculos DFT sobre los complejos monoméricos cobre-acetilenos indican que este mecanismo está muy desfavorecido frente a un mecanismo por etapas para el caso del proceso catalizado por Cu(I) (Figura 9). La cicloadiación directa de un complejo cobre-acetileno a una azida requeriría una energía de activación superior a la exigida por el proceso no catalizado.<sup>[2,14]</sup> Por otro lado, la barrera energética más baja descrita para un proceso concertado es de 23.7 kcal/mol, un valor demasiado alto para ser responsable del sorprendente aumento de la velocidad de reacción en presencia de Cu(I).<sup>[34]</sup> Sin embargo, un proceso de cicloadiación por etapas catalizado por una especie monomérica de Cu(I) bajaría esta barrera de activación en 11 kcal/mol, lo que sería suficiente para justificar dicho aumento en la velocidad de reacción.<sup>[34]</sup> El ciclo catalítico que se propone para esta reacción se basa en los precedentes sobre la inserción de Cu(I) en alquinos terminales<sup>[51]</sup> y la falta de reactividad de los alquinos internos en esta reacción.<sup>[14,16]</sup> De este modo se ha propuesto la formación del complejo acetiluro de cobre **6** como inicio del proceso catalítico (Figure 9). En disolventes orgánicos, como el acetonitrilo, la formación de este complejo requiere la disociación endotérmica del ligando (0.6 kcal/mol). Sin embargo, en disolución acuosa la formación del acetiluro de cobre es exotérmica (11.7 kcal/mol), lo que justifica el aumento de la velocidad de reacción observado en agua.<sup>[52]</sup> Asimismo, los cálculos teóricos indican que la coordinación del cobre reduce considerablemente el pKa del alquino (C-H) permitiendo así la desprotonación del acetileno en sistemas acuosos sin la adición de una base.<sup>[34]</sup> De hecho, estos acetiluros de cobre han llegado a identificarse incluso a pH ácido en disoluciones acuosas.<sup>[53]</sup>

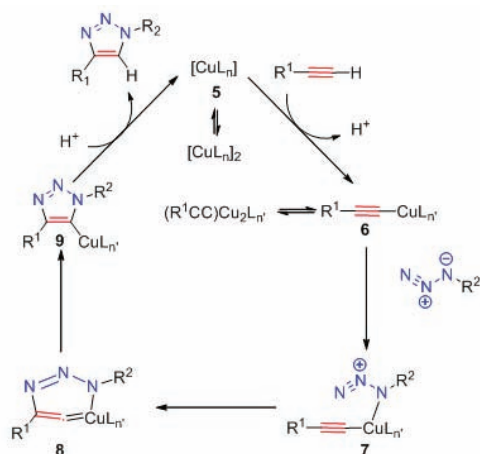


Figura 9. Ciclo catalítico propuesto para la cicloadiación de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

Después de la formación del acetiluro de cobre **6**, el desplazamiento de un ligando por parte de la azida genera un complejo acetiluro de cobre-azida como la especie **7** (Figura 9).<sup>[34]</sup> La complejación de la azida activa promueve el ataque nucleofílico del nitrógeno N3 sobre el carbono C4 del acetiluro

generando así el metalociclo **8**.<sup>[54]</sup> De esta forma la azida queda posicionada favorablemente para la contracción transanular subsiguiente generando el metalociclo triazol-cobre **9**.<sup>[34]</sup> el cual evoluciona por un proceso ácido-base<sup>[34,55]</sup> con moléculas de disolvente liberando el producto y el catalizador para iniciar un nuevo ciclo. Los estudios mecanísticos también sugieren que los intermedios triazol-Cu **8** o **9** pueden tener una vida media significativa, aún en disolución acuosa.<sup>[32]</sup>

Estudios cinéticos ponen de manifiesto que el proceso obedece a una catálisis de segundo orden en el cobre.<sup>[55]</sup> El papel del segundo átomo de cobre no está inequívocamente establecido; éste podría actuar activando la función azida o bien en una posterior complejación del acetiluro de cobre **6**, lo que aumentaría sustancialmente la reactividad hacia la ciclación, debido a la disminución de la densidad de carga en el acetileno y orientando adecuadamente al sustrato.<sup>[16]</sup> Por otro lado, en condiciones de exceso de cobre, el orden de la reacción se estableció entre uno y dos en el alquino. El uso de concentraciones mayores de alquino tiene un efecto de saturación del Cu(I) inhibiendo de este modo la cicloadiación.<sup>[55]</sup> En este sentido, los acetiluros de cobre comerciales, los cuales ya están saturados en acetileno, no muestran actividad catalítica alguna, lo cual acentúa la importancia de la disociación del ligando durante la catálisis.<sup>[55,56]</sup> Si bien aún existen dudas respecto a la naturaleza exacta del complejo activo implicado en el proceso catalítico, los resultados más recientes indican que se trata de una especie con dos centros metálicos, uno o dos alquinos como ligandos, y un grupo azida.

Recientemente se ha descubierto la catálisis de esta cicloadiación a temperatura ambiente también mediante sales de otros metales tales como Ru, Ni, Pb y Pt.<sup>[57]</sup> Es muy interesante resaltar que algunos de estos nuevos catalizadores, en especial algunos de Ru, favorecen la formación del aducto de triazol 1,5-disustituido en lugar del 1,4- obtenido mediante la catálisis por Cu(I).

## Reacciones múltiples en una sola etapa

Teniendo en cuenta la mala reputación de las azidas entre los químicos orgánicos, la generación in situ de las mismas y su utilización posterior sin la necesidad de su aislamiento podrían suponer, en principio, un aumento en las aplicaciones de esta reacción, particularmente si se mantiene la eficacia de la misma. En esta línea, Wang y colaboradores<sup>[58]</sup> han llevado a cabo con éxito la generación in situ de monosacáridos con un grupo azida y la subsiguiente cicloadiación catalizada por Cu(I) con una gran variedad de alquinos terminales (Figura 10).



Figura 10. Síntesis de triazol-glicósidos en un solo paso.

Uno de los ejemplos más espectaculares está recogido en la Figura 11,<sup>[59]</sup> donde se llevan a cabo cuatro transformaciones en un mismo recipiente: olefinación de Wittig, condensación de Knoevenagel, cicloadiación de Diels-Alder, y cicloadiación de azidas y alquinos catalizada por Cu(I).

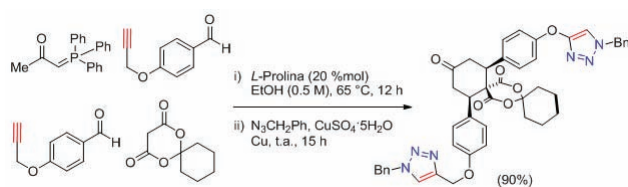


Figura 11. Reacciones de Wittig, Knoevenagel, Diels-Alder y cicloadición de azida y alquino catalizada por Cu(I) en un solo paso.

### Reacciones promovidas por microondas

Aunque la reacción de cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por Cu(I) no suele requerir ningún tipo de calefacción adicional, recientemente se ha descubierto que la irradiación de microondas permite reducir tiempos de reacción superiores a 12 horas a tiempos inferiores a 1 hora.<sup>[32,60]</sup> En este procedimiento, y en lo que al catalizador se refiere, se suele utilizar tanto las sales solubles de Cu(I)<sup>[23]</sup> como la combinación Cu(0)/Cu(II).<sup>[14]</sup> En general, en esta versión la reacción comparte el mismo alcance y compatibilidad de grupos funcionales que los protocolos a temperatura ambiente. Obviamente, este aumento de la velocidad de reacción ocurre tanto para la cicloadición como para cualquier otra reacción no deseada,<sup>[45]</sup> sin que se hayan observado de forma general ventajas considerables en lo que se refiere a rendimiento y pureza del producto obtenido respecto a la metodología tradicional.<sup>[60]</sup> Sin embargo, este aumento en la velocidad de reacción puede ayudar a solventar algunas de las dificultades observadas en disolventes acuosos con otros protocolos. De este modo, aquellos productos insolubles o muy solubles en mezclas agua/alcohol, y que por lo tanto son difíciles de extraer mediante un tratamiento final acuoso, pueden obtenerse rápidamente mediante la reacción asistida por microondas en disolventes orgánicos anhidros utilizando cantidades muy bajas de catalizador.

Al igual que ocurre en el procedimiento clásico el efecto de los sustituyentes en la unidad acetilénica puede afectar de forma dramática al éxito de la reacción promovida por microondas.<sup>[16,61]</sup> Así, los alquinos deficientes en electrones reaccionan más rápidamente, probablemente debido a una formación más fácil de la especie acetiluro de Cu(I). El uso de microondas está especialmente recomendado para reacciones múltiples en una única etapa donde se utilicen azidas potencialmente inestables. De esta forma ha sido posible la síntesis directa de una gran variedad de triazoles en tiempos muy cortos de reacción y en altos rendimientos (86–93%) a partir de los haluros de alquilo correspondientes.<sup>[14]</sup>

### Reacciones en fase sólida

Aunque el gran alcance de la reacción de cicloadición de alquinos y azidas catalizada por Cu(I) se ha demostrado en disolución, el éxito de la misma en fase sólida la ha consagrado como en una herramienta esencial en el descubrimiento de nuevos fármacos a través de la química combinatoria. Los primeros resultados han demostrado una baja sensibilidad de la reacción frente a las condiciones experimentales, incluyendo el tipo de resina, o posteriores transformaciones químicas. Sin embargo, el excesivo homocoplamiento de alquinos, especialmente al emplear azidas estéricamente impedidas, puede limitar este procedimiento.<sup>[16]</sup> Recientemente se han podido llevar a cabo reacciones con buenos

rendimientos sobre resinas sustituidas por grupos azida utilizando concentraciones de alquino de hasta 1.25 M.<sup>[62]</sup> La catálisis tanto por sales de Cu(I) como mediante la reducción in situ de sales de Cu(II) han demostrado también una alta eficacia en la síntesis en fase sólida<sup>[61]</sup> en varios disolventes orgánicos incluyendo THF,<sup>[62]</sup> DMF<sup>[16]</sup> y acetonitrilo/DMSO (4:1).<sup>[63]</sup> La formación eficiente de 1,2,3-triazoles sobre resinas de diferente naturaleza, incluyendo sistemas polares, como acrilato de polietilenglicol (PEGA) (Figura 12), y apolares, como poliestireno, ha demostrado la robustez de la química "click" en fase sólida.

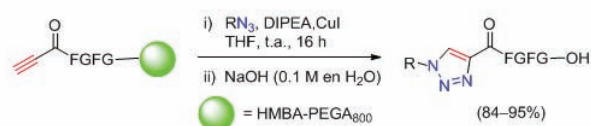


Figura 12. Cicloadición catalizada por Cu(I) de azidas sobre alquinos unidos a una fase sólida.

### Reacciones intramoleculares

A pesar del alcance sintético demostrado por esta reacción, aún son pocos los ejemplos de acoplamientos intramoleculares. Un buen ejemplo de cicloadición intramolecular en disolución lo constituye la formación del macrociclo **11** (Figura 13) en un 80% de rendimiento mediante un proceso de dimerización del trisacárido **10** en condiciones no acuosas.<sup>[64]</sup> En este caso, el uso de CuI y DBU en tolueno resultó ser la combinación más eficiente de entre un gran número de condiciones donde se estudiaron diversas fuentes de Cu(I), ligandos y disolventes. Sin embargo, no hay datos concluyentes de que estas condiciones sean exclusivas para el proceso intramolecular, y que la reacción no sea sustrato-dependiente. Ejemplos similares se han descrito sobre fases sólidas con unidades peptídicas convenientemente funcionalizadas (Figura 14).<sup>[63]</sup>

A pesar de la gran eficacia de esta reacción, existen algunas

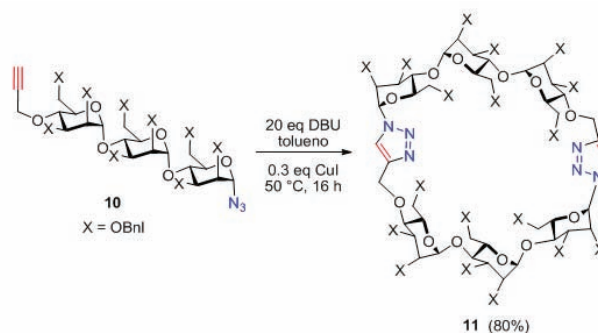


Figura 13. Dimerización del trisacárido **10** vía química "click".

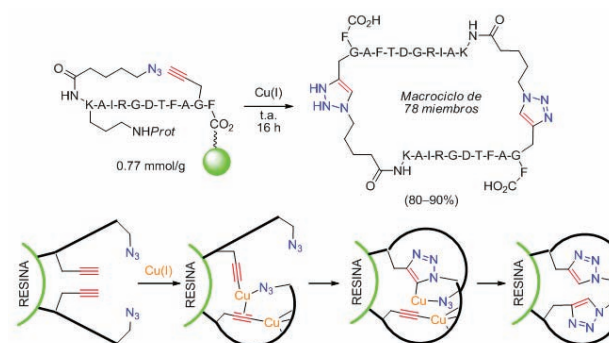


Figura 14. Ciclodimerización de péptidos en fase sólida y posibles intermedios.



## Cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos. I: Principales aspectos sintéticos.

circunstancias que pueden limitar su aplicación. Tal y como se ha indicado anteriormente, tanto el uso de azidas muy deficientes en electrones (p.ej. acil- y sulfonilazidas) como el de polialquinos con cadenas suficientemente flexibles como para producir una saturación de Cu(I) por un efecto de policoordinación, pueden inhibir la cicloadición, favoreciendo a su vez la reacción de homoacoplamiento de alquino.<sup>[32,39,65]</sup>

### Conclusiones

Muchos son los químicos que durante décadas han estado buscando reacciones del tipo "click" para solventar problemas de rendimientos, aislamiento, selectividad y compatibilidad con grupos funcionales que poseen muchas metodologías tradicionales. Dentro del marco de la versatilidad química y el control definido por la química "click", la reacción de cicloadición de azidas y alquinos catalizadas por Cu(I) ha supuesto una auténtica revolución en la química en los últimos años. La gran ventaja que supone el poder llevar a cabo esta reacción tanto en sistemas acuosos como orgánicos o bifásicos, su alta selectividad, conversión y tolerancia hacia grupos funcionales, así como la facilidad para aislar los productos de reacción la han convertido en sólo 6 años en una valiosa herramienta al alcance del químico sintético para aplicaciones muy diversas dentro de campos altamente competitivos como son la síntesis orgánica, la investigación biomédica y el diseño de nuevos materiales funcionales. La naturaleza aromática, extraordinariamente estable, del anillo de triazol, su considerable momento dipolar y su habilidad para formar enlaces de hidrógeno han sido igualmente cruciales para esta expansión. Finalmente, y aún conscientes de la necesidad de estudios continuados tanto prácticos como teóricos, así como de las mejoras que aún pueden conseguirse respecto a la cicloadición de azidas y alquinos, es necesario recordar que la química "click" no es una única reacción. En favor del esfuerzo de muchos químicos sintéticos, cualquier otra reacción que reúna los requisitos esenciales de un proceso "click" puede tener un impacto similar o mayor que el que ha tenido su buque insignia.<sup>[66]</sup>

### Agradecimientos

D. D. D. agradece a los Profs. Víctor S. Martín y José Juan Marrero Tellado sus acertadas sugerencias.

### Bibliografía

- [1] <http://www.careersinscience.gov.au/pdf/topdogs/cornforth.pdf>.
- [2] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
- [3] R. Huisgen en *1,3-Dipolar cycloaddition – introduction, survey, mechanism*, Vol. 1, (Ed. A. Padwa), Wiley, 1984, pp. 1–176.
- [4] K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3558–3588, y referencias citadas.
- [5] H. Adolfsson, A. Converso, K. B. Sharpless, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3991–3994.
- [6] H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483–2547.
- [7] A. V. Gontcharov, H. Liu, K. B. Sharpless, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 783–786, y referencias citadas.
- [8] E. Kühle, *Synthesis (Mass.)* **1970**, *11*, 563–586.
- [9] H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 1128–1137, y referencias citadas.
- [10] "1,3" se refiere a la numeración de los átomos del dipolo que sufre la reacción de cicloadición. La designación [3+2] se refiere al número de átomos que cada reactivo proporciona al anillo generado.
- [11] W. Lwowski, in *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vol. 1 (Ed.: A. Padwa), Wiley, New York, **1984**, pp. 621.
- [12] M. Peer, *Spec. Chem. Mag.* **1998**, *18*, 256–263.
- [13] E. Saxon, C. R. Bertozzi, *Science* **2000**, *287*, 2007–2009, y referencias citadas.
- [14] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599, y referencias citadas.
- [15] P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. van der Eycken, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223–4225.
- [16] C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064.
- [17] L. V. Lee, M. L. Mitchell, S.-J. Huang, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, C.-H. Wong, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588–9589.
- [18] W. S. Horne, M. K. Yadav, C. D. Stout, M. R. Ghadiri, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15366–15367, y referencias citadas.
- [19] W. P. Purcell, J. A. Singer, *J. Phys. Chem.* **1967**, *71*, 4316–4319, y referencias citadas.
- [20] M. H. Palmer, R. H. Findlay, A. J. Gaskell, *J. Chem. Soc. Perkins Trans. 2* **1974**, *4*, 420–428.
- [21] S. Bräse, C. Gil, K. Knepper, V. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188–5240.
- [22] K. Malagu, P. Guerin, J. C. Guillemin, *Synlett* **2002**, 316–326, y referencias citadas.
- [23] M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmüller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu, V. V. Fokin, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678.
- [24] M. E. C. Biffen, J. Miller, B. D. Paul, en *The Chemistry of the Azido Group* (Ed.: Patai), Interscience, New York, **1971**, p. 147.
- [25] R. A. Evans, M. W. Wong, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4009–4017.
- [26] D. Clarke, R. W. Mares, H. McNab, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 1799–1804.
- [27] D. D. Diaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392–4403, y referencias citadas.
- [28] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5436–5443.
- [29] J. L. Mynar, T. L. Choi, M. Yoshida, V. Kim, C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, *Chem. Commun.* **2005**, 5169–5171, y referencias citadas.
- [30] B. S. Sumerlin, N. V. Tsarevsky, G. Louche, R. Y. Lee, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2005**, *38*, 7540–7545, y referencias citadas.
- [31] Conmutación o comproporción es el proceso químico donde un elemento pasa de tener dos estados de oxidación diferentes a un único estado de oxidación. El proceso contrario se conoce como dismutación o desproporción.
- [32] P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Fréchet, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3928–3932.
- [33] M. B. Davies, *Polyhedron* **1992**, *11*, 285–321.
- [34] F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210–216.

- [35] H. A. Orgueira, D. Fokas, Y. Isome, P. C.-M. Chane, C. M. Baldino, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2911–2914, y referencias citadas.
- [36] J. S. Thayer, *Adv. Organomet. Chem.* **1995**, *38*, 71–74, y referencias citadas.
- [37] G. Molteni, C. L. Bianchi, G. Marinoni, N. Santo, A. Ponti, *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137–1139, y referencias citadas.
- [38] M. B. Thathagar, J. Beckers, G. Rothenberg, *Green Chem.* **2004**, *6*, 215–218.
- [39] P. Cadiot, W. Chodkiewicz, en *Chemistry of Acetylenes*, (Ed. H. G. Viehe), Dekker, New York **1969**, pp. 597–647.
- [40] F. Reck, F. Zhou, M. Girardot, G. Kern, C. J. Eyermann, N. J. Hales, R. R. Ramsey, M. B. Gravestock, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 499–506.
- [41] I. M. Kolthoff, J. Coetzeem, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1852–1858, y referencias citadas.
- [42] T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853–2855.
- [43] J. A. Burns, J. C. Butler, J. Moran, G. M. Whitesides, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2648–2650.
- [44] A. E. Speers, B. F. Cravaat, *Chem. Bio.* **2004**, *11*, 535–546, y referencias citadas.
- [45] J.-C. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543–4546.
- [46] R. Gujadhur, D. Venkataraman, J. T. Kintigh, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791–4793.
- [47] B. Y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon, K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105–5109.
- [48] M. Malkoch, R. Vestberg, N. Gupta, L. Mespouille, P. Dubois, A. F. Mason, J. L. Hedrick, Q. Liao, C. W. Frank, K. Kingsbury, C. J. Hawker, *Chem. Commun.* **2006**, 2774–2776.
- [49] H. F. Gao, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4960–4965, y referencias citadas.
- [48] V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Díaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705–12712, y referencias citadas.
- [49] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [50] R. Huisgen, G. Szeimies, L. Möbius, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 2494–2507, y referencias citadas.
- [51] B. M. Mykhalichko, O. N. Temkin, M. G. Mys'kiv, *Russ. Chem. Rev.* **2001**, *69*, 957–984.
- [52] D. J. Darensbourg, W.-Z. Lee, M. J. Adams, J. C. Yarbrough, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 2811–2822, y referencias citadas.
- [53] V. O. Rodinov, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210–2215.
- [54] J. Diez, M. P. Gamasa, J. Gimeno, E. Lastra, A. Aguirre, S. García-Granda, *Organometallics* **1993**, *12*, 2213–2220, y referencias citadas.
- [55] 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.
- [56] S. Chittaboina, F. Xie, Q. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2331–2336, y referencias citadas.
- [57] D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5323–5331, y referencias citadas.
- [58] B. Khanetskyy, D. Dallinger, C. O. Kappe, *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 884–892.
- [59] J. P. Collman, N. K. Devaraj, C. E. D. Chidsey, *Langmuir* **2004**, *20*, 1051–1053.
- [60] L. Bettinetti, S. L ber, H. Hübner, P. Gmeiner, *J. Comb. Chem.* **2005**, *7*, 309–316.
- [61] S. Punna, J. Kuzelka, Q. Wang, M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2215–2220.
- [62] K. D. Bodine, D. Y. Gin, M. S. Gin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638–1639.
- [63] P. Siemsem, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
- [64] Para una lista continuamente actualizada de las referencias sobre la química "click" ver:  
[www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html](http://www.scripps.edu/chem/sharpless/click.html).

La Real Sociedad Española de Química (RSEQ) y Sigma-Aldrich tienen el placer de invitarlo al V Simposio de Investigadores Jóvenes Real Sociedad Española de Química-Sigma Aldrich, que tendrá lugar en la Universidad de Santiago de Compostela los días 9 a 12 de noviembre de 2008.



V Simposio de Investigadores Jóvenes  
Real Sociedad Española de Química - Sigma Aldrich  
Santiago de Compostela, 9-12 noviembre 2008

Ssij-rseq@usc.es • [http://www.usc.es/Ssij\\_RSEQ](http://www.usc.es/Ssij_RSEQ)

