

# Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares a alquinos catalizadas por cobre

Andrés Suárez

**Resumen:** La cicloadición [3+2] de azidas a alquinos catalizada por cobre constituye una de las reacciones que más utilidad ha demostrado en distintos campos de la química en el último decenio. Sin embargo, esta reactividad no es exclusiva de las azidas ya que otros derivados 1,3-dipolares participan en este tipo de reacciones dando lugar a productos de considerable interés sintético y farmacológico. A pesar de las similitudes existentes con la cicloadición de azidas, estas reacciones han recibido una menor atención tanto respecto a sus aplicaciones en síntesis como al estudio de sus mecanismos.

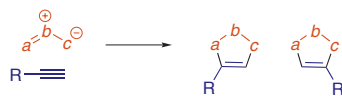
**Palabras clave:** 1,3-Dipolos, alquinos, catálisis, cicloadición, cobre.

**Abstract:** Copper-catalyzed [3+2] cycloaddition of azides to alkynes has evolved as one of the most useful reactions in different fields of chemistry during the last ten years. However, this reactivity is not exclusive of azides since other 1,3-dipoles may participate in such reactions providing products of considerable synthetic and pharmacological value. In spite of the similarities existing with the cycloaddition of azides, these reactions have received less attention regarding both their synthetic applications and mechanistic studies.

**Keywords:** 1,3-Dipoles, alkynes, catalysis, cycloaddition, copper.

## Introducción

Las reacciones de cicloadición [3+2] de compuestos 1,3-dipolares (cicloadición de Huisgen) con sustratos que contienen enlaces C-C triples son procesos conocidos desde hace más de 100 años, si bien su estudio sistemático y aplicación en síntesis orgánica no se inició hasta la década de los sesenta del siglo pasado (Esquema 1).<sup>1</sup> Los productos obtenidos en estas reacciones pueden considerarse como resultantes de una cicloadición térmica según las reglas de Woodward-Hoffmann y la teoría de orbitales frontera de Fukui.<sup>2</sup> Desde un punto de vista sintético, estas reacciones permiten la preparación de heterociclos de cinco eslabones con una total economía atómica. Además, debido a que presentan una compatibilidad elevada con la presencia de una considerable variedad de grupos funcionales, su aplicación en procesos de síntesis convergente resulta particularmente adecuada.



**Esquema 1.** Cicloadición de compuestos 1,3-dipolares con alquinos.



A. Suárez

Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ).  
(CSIC – Universidad de Sevilla).  
Avda. Américo Vespucio, 49. 41092-Sevilla.  
C-e: [andres.suarez@iiq.csic.es](mailto:andres.suarez@iiq.csic.es)

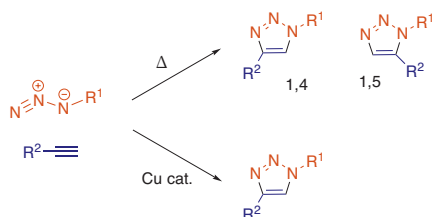
**Recibido:** 18/05/2012. **Aceptado:** 30/06/2012.

La formación de los heterociclos resultantes de estas cicloadiciones suele encontrarse muy favorecida termodinámicamente, sin embargo la elevada energía de activación de estos procesos hace que en muchas ocasiones tengan que llevarse a cabo mediante el empleo de calentamientos prolongados. Estas condiciones experimentales pueden dar lugar a rendimientos bajos si el derivado 1,3-dipolar no es muy estable. Por otra parte, debido a que las diferencias de energía entre los niveles HOMO y LUMO en los derivados 1,3-dipolares y en los alquinos son muy similares, la cicloadición puede estar controlada tanto por el HOMO como por el LUMO del dipolo, dando como resultado la formación de los dos regioisómeros posibles cuando se emplean alquinos no simétricos. Así, la utilización de un catalizador que permita llevar a cabo estas transformaciones en condiciones más suaves y de manera regioselectiva resulta de interés, habiéndose estudiado entre otros el empleo de compuestos de cobre.

Si bien la primera descripción de una cicloadición catalizada por cobre de un compuesto 1,3-dipolar (nitrona) y un alquino fue realizada en el año 1993 por el grupo de Miura,<sup>3</sup> no ha sido sino más recientemente cuando se han efectuado estudios en profundidad sobre estas reacciones, y en particular sobre la cicloadición de azidas a alquinos. En concreto, esta última reacción constituye, sin lugar a dudas, uno de los procesos catalíticos que más ha impactado en la química en los últimos años, con numerosas aplicaciones en campos tan diversos como los de la preparación de nuevos materiales, síntesis de moléculas con propiedades farmacológicas y en reacciones de conjugación de biomoléculas.<sup>4</sup> Además constituye el ejemplo más significativo de las transformaciones de tipo “click”.<sup>5</sup> En claro contraste, a pesar del considerable número de derivados 1,3-dipolares conocidos, la reactividad de otras clases de dipolos ha sido considerablemente menos estudiada. El presente artículo pretende ofrecer una visión del estado actual de las reacciones de cicloadición [3+2] de compuestos 1,3-dipolares con alquinos catalizadas por cobre.

## Cicloadición de azidas alquílicas y arílicas<sup>6</sup>

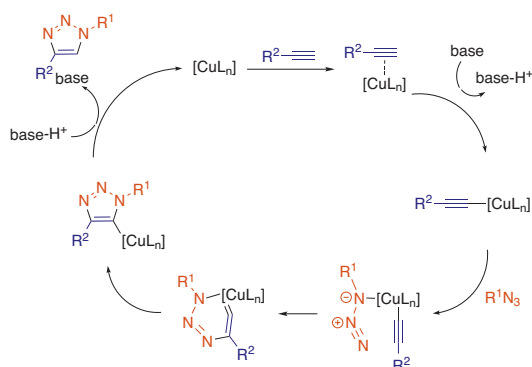
Las azidas son derivados 1,3-dipolares cuya descomposición se encuentra muy favorecida termodinámicamente, aunque debido a su elevada estabilidad cinética pueden ser aisladas. La reacción de azidas con alquinos es una cicloadición [3+2] térmica concertada que conduce, salvo en casos muy favorables, a la formación de 1,2,3-triazoles de modo no regioselectivo (Esquema 2).<sup>1</sup>



**Esquema 2.** Cicloadición [3+2] térmica y catalizada por cobre de azidas y alquinos.

En 2002, los grupos de Meldal en Dinamarca, y Sharpless y Fokin en EE.UU. describieron de manera independiente que la adición de cantidades subestequiométricas de una sal de cobre produce un aumento significativo de la velocidad de reacción, que permite efectuar estas transformaciones a temperatura ambiente y en tiempos de reacción muy cortos.<sup>7</sup> Además, en presencia de cobre se obtienen regioselectivamente los triazoles 1,4-disustituidos. Estas reacciones pueden llevarse a cabo en disolventes apróticos y próticos, e incluso en agua, en un rango amplio de valores de pH. Además, la reacción presenta una tolerancia elevada a la presencia de una amplia variedad de grupos funcionales.

El mecanismo de la cicloadición catalizada por cobre ha sido objeto de considerable atención.<sup>8</sup> En relación a éste, cabe mencionar en primer lugar la participación de un intermedio de tipo acetiluro de cobre, por lo que la reacción se encuentra limitada a alquinos terminales (Esquema 3). La formación de esta especie puede explicarse por la presencia en el medio de reacción de una base que produzca la desprotonación del alquino, o bien en ausencia de ésta por la coordinación  $\pi$  del fragmento  $C\equiv C$  al átomo de cobre, que la facilite. Posteriormente, se produce la coordinación de la azida, que



**Esquema 3.** Mecanismo de la cicloadición [3+2] de azidas y alquinos catalizada por cobre.  $[CuL_n]$  hace referencia a una especie mono- o polinuclear de cobre.

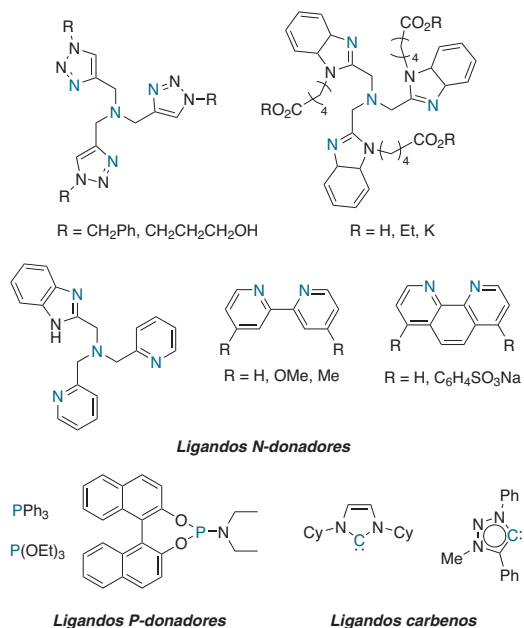
se comporta como un ligando débil  $\sigma$ -donador, al átomo de cobre. La adición nucleófila del átomo de nitrógeno terminal de la azida al carbono sustituido del acetileno conduce a un metalacilo, que tras un proceso de contracción del anillo da lugar a un 3-triazolil complejo de cobre. Este intermedio ha podido ser aislado del medio de reacción mediante su estabilización estérica con ligandos auxiliares voluminosos.<sup>9</sup> Finalmente, en una etapa de protonación se libera el triazol y se regenera el catalizador. En consideración a la regioselectividad observada, globalmente este proceso es equivalente a una cicloadición con demanda electrónica inversa, es decir, la reacción está controlada por la interacción entre el orbital LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo.<sup>10</sup>

La dilucidación de aspectos más concretos del mecanismo de la reacción ha resultado notablemente compleja por la elevada tendencia de los alquinos de cobre a formar agregados polinucleares, así como a dar fácilmente reacciones de intercambio de ligandos. Aunque las primeras propuestas mecanísticas para esta transformación consideraban la participación de especies mononucleares de cobre,<sup>7,11</sup> estudios posteriores han mostrado un comportamiento cinético discontinuo conforme transcurre la reacción, siendo la cinética de orden dos respecto al cobre a bajas concentraciones de catalizador, lo que sugiere la participación de especies binucleares.<sup>12</sup> La función del segundo átomo de cobre no está clara, aunque se ha propuesto que podría participar en la activación de la azida o del acetiluro, en este caso reduciendo la densidad electrónica del triple enlace. Esta última posibilidad, por ejemplo, ha sido contemplada en cálculos de tipo DFT, que han mostrado una disminución de la energía de activación entre 3 y 6 kcal/mol si se considera la participación de especies dinucleares de cobre en los que el alquino complejo de cobre se coordina adicionalmente a un segundo átomo metálico.<sup>13</sup>

Desde los primeros estudios sobre la reacción ha resultado evidente que el catalizador se basa en una especie de cobre en estado de oxidación +1. De los tres estados de oxidación de este metal (0, +1 y +2), el ión cuproso es el menos estable, pudiendo fácilmente en presencia de aire oxidarse a  $Cu^{2+}$  o desproporcionarse a  $Cu^0$  y  $Cu^{2+}$ . Sin embargo, la oxidación de  $Cu^0$  a  $Cu^{1+}$  y la reducción de  $Cu^{2+}$  a  $Cu^{1+}$  pueden llevarse a cabo mediante procedimientos experimentales sencillos. Así, se han descrito distintos métodos para generar la especie catalítica. Los más usuales se basan en: (i) la utilización directa de un complejo de cobre(I) ( $CuI$ ,  $CuOTf \cdot C_6H_6$ ,  $[Cu(NCMe)_4]^+$ ), (ii) la reducción *in situ* de una sal de cobre(II) ( $CuSO_4 \times 5H_2O$ ) mediante el uso de ascorbato de sodio u otro agente reductor, y (iii) la oxidación de cobre metálico con un oxidante suave o comproporciónación del sistema  $Cu^0/Cu^{2+}$ .<sup>7,11,14</sup>

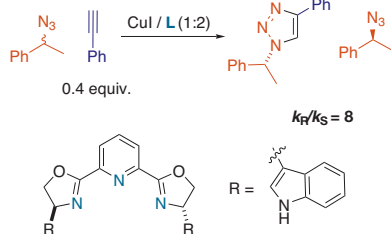
Por otra parte, aunque la adición de un ligando no es imprescindible para que se dé la reacción catalítica, se ha observado que el empleo de ligandos apropiados puede aumentar de manera significativa la velocidad de la reacción.<sup>12</sup> Esta observación se ha atribuido a distintos factores. Por un lado, el ligando estabiliza el estado de oxidación +1 del cobre frente a la oxidación y la dismutación, aumentándose de este modo la cantidad disponible de especie catalíticamente activa. Además, la presencia de ligandos puede reducir significativamente la formación de agregados polinucleares de cobre que inhiben la catálisis impidiendo la coordinación de la azida. Entre los diferentes tipos de ligandos descritos, los derivados

N-donadores ocupan un lugar significativo en el desarrollo de sistemas catalíticos para la cicloadición de azidas (Figura 1).<sup>15</sup> De estos han resultado particularmente efectivos los derivados polidentados basados en heterociclos nitrogenados que contienen además una amina terciaria central, así como distintos derivados de la biperidina y la fenantrolina. Paralelamente, se ha descrito la utilización con un elevado grado de eficiencia de diversos ligandos fosforados<sup>16</sup> y carbenos N-heterocíclicos.<sup>17</sup>



**Figura 1.** Ejemplos de ligandos utilizados en la cicloadición catalizada por cobre de azidas a alquinos.

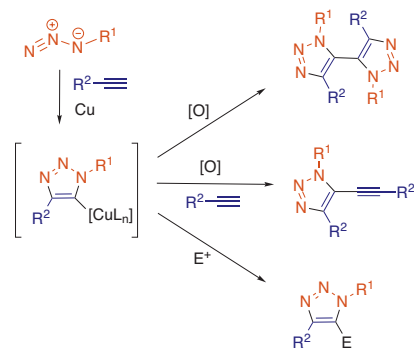
Debido a que la cicloadición de azidas con alquinos puede ser acelerada por la presencia de ligandos, resulta de interés desarrollar procesos enantioselectivos catalizados por complejos de cobre que incorporen ligandos quirales. Sin embargo, hasta la fecha los intentos para obtener enantioselectividad en estas cicloadiciones son escasos. Por ejemplo, Fokin, Finn y colaboradores han estudiado la resolución cinética de diversas azidas quirales y la desimetrización de diazidas geminales mediante el empleo de ligandos Pybox (Esquema 4).<sup>18</sup> Los niveles de enantioselectividad obtenidos en estas reacciones, sin embargo, han sido modestos.



**Esquema 4.** Resolución cinética de una azida quiral.

La principal dificultad asociada a la reacción de azidas con alquinos es la oxidación del catalizador de  $\text{Cu}^{1+}$  a especies de  $\text{Cu}^{2+}$ , que son inactivas en la cicloadición y que además pue-

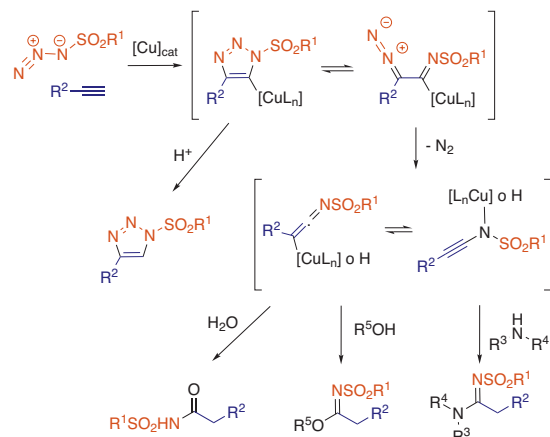
den mediar reacciones competitivas de acoplamiento oxidante como la formación de diinos (reacción de Glaser-Hay).<sup>6</sup> Sin embargo, el empleo controlado de oxidantes suaves ofrece oportunidades interesantes para la preparación de derivados más elaborados mediante reacciones de acoplamiento oxidante del intermedio cobre-triazol. Así, por ejemplo, mediante esta estrategia se ha descrito la preparación de bis-triazoles y de 5-alquini-triazoles por homoacoplamiento y acoplamiento con un acetiluro de cobre, respectivamente, del complejo de triazolilo (Esquema 5).<sup>19</sup> Otro aspecto interesante de la reactividad del intermedio cobre-triazol consiste en la reacción con electrófilos, que permite la preparación de triazoles 1,4,5-trisustituidos.<sup>20</sup>



**Esquema 5.** Reactividad del intermedio cobre-triazol.

## Reactividad de azidas electrón-deficientes

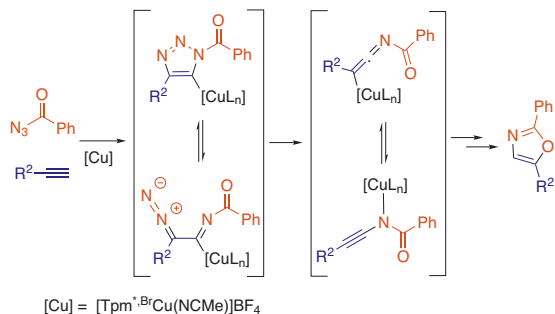
Las sulfonil-azidas participan en reacciones de cicloadición catalizada por cobre con un alquino para originar los sulfonil-triazoles correspondientes (Esquema 6).<sup>21</sup> Sin embargo, en este proceso, cabe la posibilidad de que el intermedio Cu-triazol se transforme en el isómero de cadena abierta  $\alpha$ -diazioimina (isomería de Dimroth), habiéndose comprobado la existencia de un equilibrio entre estas especies que depende de las condiciones de reacción (disolvente y temperatura) y la capacidad donadora de los ligandos empleados.<sup>22</sup> El intermedio cobre-diazioimina evoluciona mediante la eliminación de una molécula de  $\text{N}_2$  a un derivado cetenimina, que a su vez puede encontrarse en equilibrio con la inamida correspondien-



**Esquema 6.** Reactividad de sulfonil-azidas con alquinos en presencia de nucleófilos.

te, siendo ambas especies susceptibles al ataque de un nucleófilo. Este conjunto de transformaciones puede aprovecharse para el desarrollo de reacciones de tipo multicomponente de utilidad sintética. Así, mediante el empleo de nucleófilos como el agua, alcoholes y aminas, ha sido posible la preparación respectiva de *N*-acilsulfonamidas, imidoésteres y amidinas, productos de considerable importancia química y biológica.<sup>23</sup> Cabe destacar que esta reactividad se ha extendido con notable aprovechamiento a procesos de síntesis en cascada.<sup>24</sup>

La apertura del intermedio cobre-triazol ha sido también propuesta en el caso de otras azidas sustituidas con grupos electrón-atractores como las acil-azidas. Así, Pérez, Nicasio y colaboradores han descrito recientemente la síntesis de oxazoles 2,5-disustituídos mediante la reacción de acil-azidas y alquinos terminales catalizada por un complejo de cobre que incorpora un ligando trispirazolilmetano, [Tpm<sup>\*,Br</sup>Cu(NCMe)]BF<sub>4</sub> (Tpm<sup>\*,Br</sup> = tris(3,5-dimetil-4-bromopirazolil)metano).<sup>25</sup> La formación de los heterociclos se ha propuesto que tiene lugar mediante la ciclación promovida por ácido del intermedio cobre-cetenimida (Esquema 7).

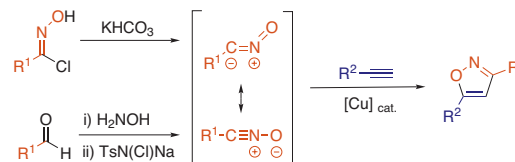


**Esquema 7.** Síntesis de oxazoles mediante reacción de acil-azidas con alquinos catalizada por un complejo de cobre.

### Cicloadición de óxidos de nitrilo

La cicloadición de óxidos de nitrilo a alquinos tiene lugar más fácilmente que las de las azidas, y transcurre a velocidades apreciables aún en ausencia de un catalizador.<sup>1</sup> Los óxidos de nitrilo son derivados difíciles de aislar por lo que en las reacciones de cicloadición suelen prepararse *in situ* en presencia del dipolarófilo.

El grupo de Sharpless y Fokin ha descrito la cicloadición catalizada por cobre de óxidos de nitrilo a alquinos.<sup>11,26</sup> La considerable tolerancia de estas reacciones a la presencia de distintos grupos funcionales permite generar *in situ* el dipolo mediante el tratamiento de un cloruro de imidoilo con una base, o de manera más conveniente, por reacción de un aldehído con hidroxilamina y posterior tratamiento de la oxima obtenida con cloramina-T (Esquema 8). El proceso catalizado por cobre presenta ventajas indudables. Por un lado, en las reacciones catalíticas se obtienen los aductos 3,5-disustituídos de manera exclusiva. Por otra parte, el aumento de la velocidad de reacción permite efectuar estas transformaciones en unas horas a temperatura ambiente, evitándose el calentamiento prolongado. Estas condiciones de reacción más suaves favorecen la obtención de productos con mejores rendimientos y mayor pureza al evitarse reacciones competitivas del dipolo. El mecanismo propuesto para la cicloadición de óxidos de nitrilo con alquinos es análogo al de las azidas.<sup>11</sup>

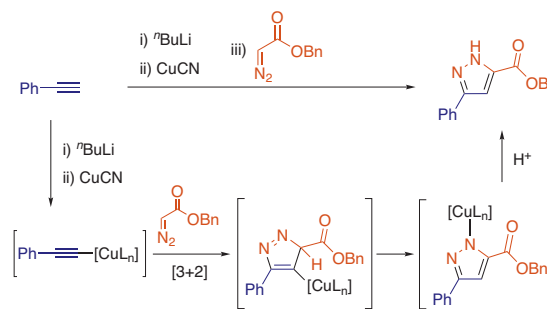


**Esquema 8.** Cicloadición 1,3-dipolar de óxidos de nitrilo a alquinos.

### Reactividad de diazocompuestos

Los diazocompuestos son derivados 1,3-dipolares, que aunque pueden requerir una manipulación difícil debido a que son altamente explosivos, cuando se encuentran sustituidos con grupos atractores de electrones son estables incluso a temperaturas elevadas. La cicloadición de estos derivados con alquinos conduce inicialmente a los 3*H*-pirazoles correspondientes, que habitualmente no pueden aislarse debido a que la migración 1,5-(C→N) para dar el 1*H*-pirazol se encuentra muy favorecida.<sup>1</sup> Cuando el dipolo es un derivado diazocarbonílico, estas reacciones están controladas por la interacción HOMO(dipolo)-LUMO(dipolarófilo) y requieren el empleo de un catalizador ácido de Lewis para que transcurran de manera apreciable. Debido al considerable interés farmacológico que poseen los pirazoles, no es de extrañar que varios grupos hayan estudiado la reactividad de diazocompuestos frente a alquinos en presencia de cobre. Sin embargo, el desarrollo de un proceso catalítico ha resultado infructuoso hasta la fecha. A pesar de ello, resulta de interés mencionar algunos procesos relacionados.

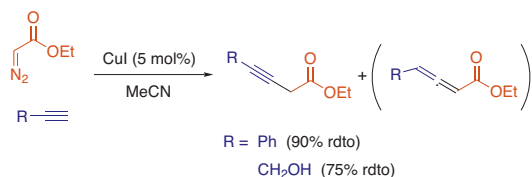
En primer lugar, puede considerarse la cicloadición de acetiluros de cobre a diazoésteres en medio básico, que ha sido descrita por Ready y colaboradores (Esquema 9).<sup>27</sup> La generación del alquinilo de cobre se realiza mediante reacción del alquino con Bu<sup>n</sup>Li seguido de un tratamiento con una cantidad estequiométrica de CuCN. En el acetiluro formado, el cobre dona densidad electrónica al triple enlace, elevando la energía de su orbital HOMO y favoreciendo así su interacción con el LUMO del dipolo para dar lugar a un único regioisómero, en un proceso concertado de demanda electrónica inversa.



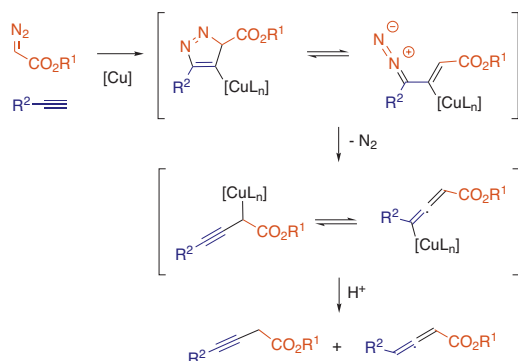
**Esquema 9.** Cicloadición [3+2] de diazocompuestos con acetiluros de cobre.

Por otra parte, el grupo de Fu ha estudiado la reacción en condiciones neutras de diazoésteres con alquinos terminales en presencia de cantidades catalíticas de CuI (Esquema 10).<sup>28</sup> En estas reacciones se observa la formación de derivados de tipo 3-alquinoato, acompañados de cantidades minoritarias del alenoato correspondiente. Aunque estos autores no han

propuesto un mecanismo para esta transformación, si se considera la notable similitud de esta reacción con las de las sulfonil-azidas, cabe esperar una secuencia de etapas con notables semejanzas (Esquema 11).<sup>29</sup> Recientemente, esta reacción se ha extendido a diazoésteres  $\alpha$ -sustituídos.<sup>30</sup>



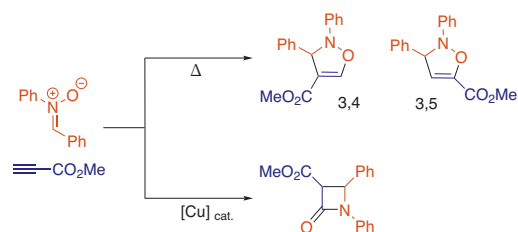
**Esquema 10.** Reacción de diazoésteres con alquinos terminales catalizada por CuI.



**Esquema 11.** Propuesta mecanística para la reacción de diazoésteres con alquinos catalizada por Cu.

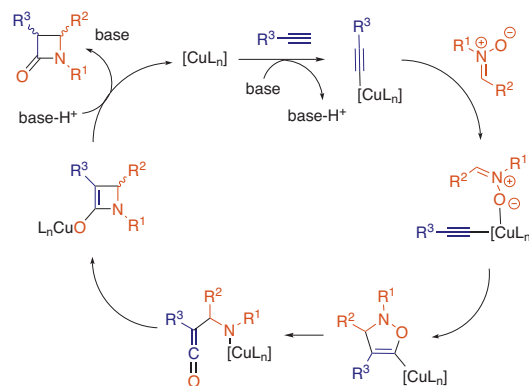
## Cicloaddición de nitronas

La reacción de cicloaddición de alquinos a nitronas es un proceso térmico que conduce a los correspondientes 2,3-dihidroisoxazoles con baja regioselectividad (Esquema 12).<sup>1</sup> Sin embargo, en presencia de cobre, esta cicloaddición proporciona derivados de la  $\beta$ -lactama en lugar de los dihidroisoxazoles esperados. El primer ejemplo de este tipo de transformaciones se debe al grupo de Kinugasa, que en 1972 describió la formación de 1,4-diaril-3-fenil- $\beta$ -lactamas mediante reacción entre el fenilacetiluro de cobre con las C,N-diaril nitronas correspondientes.<sup>31</sup> Posteriormente, como se ha comentado anteriormente, Miura y colaboradores observaron que estas reacciones pueden llevarse a cabo con cantidades catalíticas de cobre.<sup>3</sup> El interés práctico de estas reacciones es evidente si se considera que las  $\beta$ -lactamas poseen una importancia notable en síntesis orgánica y presentan propiedades antibióticas e inhibidoras de la proteasa.



**Esquema 12.** Reacciones de cicloaddición [3+2] térmica y catalizada por cobre de nitronas y alquinos.

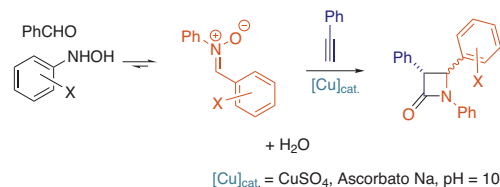
Para la formación de los derivados de  $\beta$ -lactama se ha propuesto un mecanismo basado en la cicloaddición [3+2] de la nitrona a un acetiluro de cobre (Esquema 13).<sup>32</sup> Esta reacción da lugar a la formación inicial de un complejo Cu-isoxazolina, que tras un proceso de reagrupamiento conduce a un enolato, a través de una cetena intermedia. Finalmente la protonación del enolato proporciona la 2-azetidiona y regenera el catalizador. Si bien este mecanismo considera la participación de un derivado de cobre mononuclear; recientemente, en consideración a observaciones experimentales, se ha propuesto la participación de especies dinucleares.<sup>33</sup>



**Esquema 13.** Mecanismo de la cicloaddición [3+2] de nitronas y alquinos catalizada por cobre. [Cu<sub>n</sub>] hace referencia a una especie mononuclear o polinuclear de cobre.

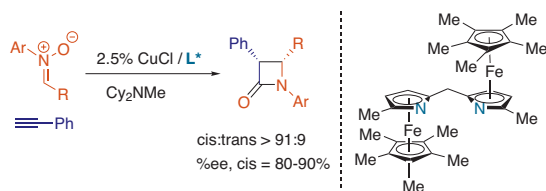
Un aspecto difícil de estas reacciones reside en el control adecuado de la diastereoselectividad. Así, se ha observado que en condiciones apropiadas el isómero mayoritario que se forma es el *cis*. Sin embargo, el isómero *cis* puede transformarse en medio básico en el derivado más estable *trans*, por lo que la proporción entre ambos isómeros depende de manera acusada de las condiciones de reacción, así como de la naturaleza del sustituyente y, en particular, de su influencia en la epimerización del carbono en la posición 3 del anillo.

Basándose en la elevada tolerancia a diferentes condiciones de reacción de las cicloaddiciones catalizadas por cobre, diversos grupos han estudiado el empleo de medios de reacción más seguros y económicos. Por ejemplo, el grupo de Basak ha desarrollado condiciones en las que se emplean agua o mezclas agua-disolvente orgánico. En este caso la especie catalítica se genera *in situ* a partir de la mezcla CuSO<sub>4</sub>/ascorbato.<sup>34</sup> Por otra parte, Peczeki y colaboradores han desarrollado una reacción de tipo “one pot” en la que inicialmente la micela SDS cataliza la formación de la nitrona a partir de benzaldehído y una *N*-arilhidroxiamina (Esquema 14). En una etapa de reacción posterior el derivado 1,3-dipolar reacciona con el alquino en un proceso catalizado por cobre.<sup>35</sup>



**Esquema 14.** Síntesis de  $\beta$ -lactamas catalizada por la micela SDS y cobre.

Debido a que en las  $\beta$ -lactamas obtenidas en estas cicloadiciones se forman dos nuevos centros estereogénicos, la versión enantioselectiva de esta reacción posee un interés elevado. El primer ejemplo de reacción enantioselectiva en el que se hizo uso de un ligando quiral se remonta a los estudios del grupo de Miura, en los que mediante el empleo de un ligando bisoxazolina se obtuvo un exceso enantiomérico del 57% ee (cis/trans: 2:1) en la reacción del fenilacetileno con la *N*, $\alpha$ -difenilnitrona.<sup>3</sup> Posteriormente, Fu y colaboradores han descrito la utilización en la reacción de Kinugasa de un catalizador basado en un ligando bis(azaferroceno) quiral (Esquema 15). Mediante el empleo de este sistema catalítico estos investigadores han obtenido excelentes niveles de enantioselectividad y diastereoselectividad.<sup>36</sup>



Esquema 15. Cicloadición [3+2] enantioselectiva de nitronas y alquinos.

A raíz de estos trabajos, se han descrito otros sistemas catalíticos formados *in situ* a partir de una sal de cobre (I) o (II) y un ligando quiral nitrogenado o N,P-donador, como los que se muestran en la Figura 2.<sup>37</sup>

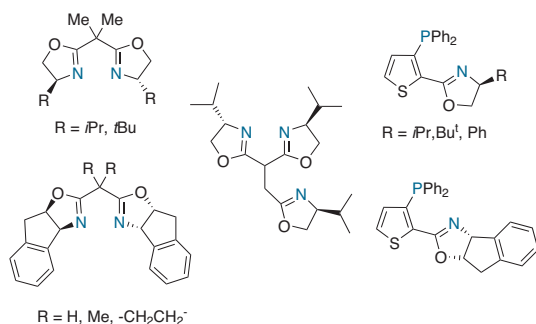
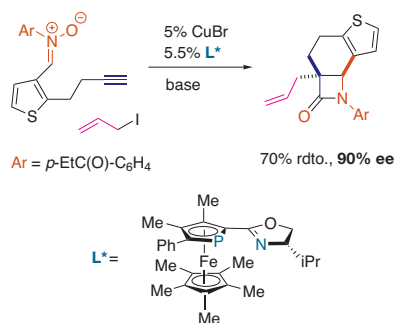


Figura 2. Ligandos quirales empleados en la cicloadición [3+2] de nitronas.

Por otra parte, la preparación de  $\beta$ -lactamas policíclicas resulta de notable interés. En este contexto, Fu y colaboradores han desarrollado una versión intramolecular enantioselectiva



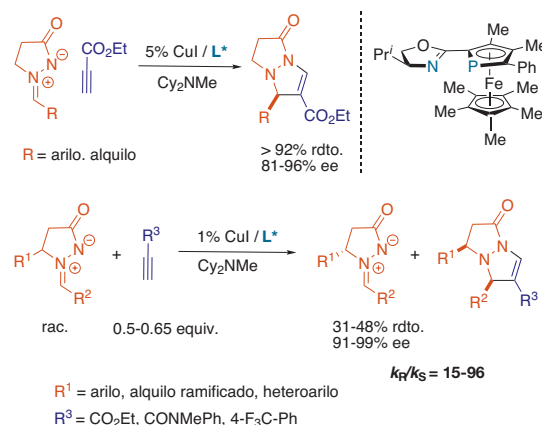
Esquema 16. Ejemplo de cicloadición [3+2] intramolecular de nitronas en presencia de un electrófilo.

de la reacción de Kinugasa catalizada por una sal de Cu(I) y un ligando fosfaferroceno-oxazolina quiral (Esquema 16).<sup>38</sup> En un intento por incrementar la complejidad estructural de los derivados obtenidos en estas reacciones, estos investigadores han estudiado la posibilidad de interceptar el enolato intermedio de la reacción mediante el empleo de un electrófilo. Así, la adición de yoduro de alilo a la mezcla de reacción conduce a la formación de un centro estereogénico cuaternario con una elevada enantioselectividad.

## Cicloadición de iminas de azometino

Las iminas de azometino son especies difíciles de manipular debido a su elevada inestabilidad.<sup>1</sup> Sin embargo, las obtenidas mediante la condensación de una pirazolidin-3-ona con un aldehído, debido a la capacidad del grupo carbonilo para estabilizar la carga negativa del átomo de nitrógeno, son estables de manera indefinida y pueden aislarse sin mayores dificultades.<sup>39</sup> En 1968, Dorn y Otto describieron por vez primera la cicloadición de estos dipolos con alquinos sustituidos con grupos electrón-atractores. Las pirazolidinonas bicíclicas resultantes poseen propiedades antibióticas análogas a las de las penicilinas y cefalosporinas.<sup>40</sup>

En presencia de una sal de cobre, estas reacciones pueden llevarse a cabo en condiciones suaves y de manera regioselectiva. Por ejemplo, el grupo de Fu ha descrito la utilización de un catalizador basado en CuI y un ligando fosfaferroceno-oxazolina quiral en la cicloadición de una serie de iminas de azometino y alquinos con sustituyentes electrón-deficientes (Esquema 17).<sup>41</sup> Los productos resultantes se obtienen con valores elevados de exceso enantiomérico.



Esquema 17. Cicloadición enantioselectiva catalizada por cobre de iminas de azometino.

Este mismo grupo ha descrito también el primer ejemplo de resolución cinética basada en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar.<sup>42</sup> En las condiciones descritas anteriormente, se ha llevado a cabo la resolución cinética de mezclas racémicas de iminas de azometino con razones enantioméricas ( $k_R/k_S$ ) muy altas. Sin embargo, la obtención de valores elevados de enantioselectividad se limita únicamente a dipolos sustituidos en el carbono de la posición 5 con sustituyentes alquilos ramificados o arilos.

Recientemente, varios grupos han descrito el empleo de catalizadores heterogéneos en los que una sal de cobre se encuentra dispersa en un soporte sólido.<sup>43</sup> Ejemplos significativos de estos catalizadores son las zeolitas USY modificadas con cobre, y el hidróxido de cobre soportado en alúmina ( $\text{Cu}(\text{OH})_x/\text{Al}_2\text{O}_3$ ). Debido a su naturaleza heterogénea, estos catalizadores pueden separarse fácilmente de la mezcla de reacción y volver a utilizarse.

## Conclusiones

Las reacciones de cicloadición [3+2] de derivados 1,3-dipolares y alquinos catalizadas por cobre constituyen una herramienta de enorme potencial para la construcción de compuestos, particularmente heterocíclicos, de utilidad sintética y farmacológica. La extraordinaria tolerancia de estas transformaciones a la presencia de grupos funcionales de distinta naturaleza y a diversos medios de reacción ofrece una considerable versatilidad a estos procesos y facilita el desarrollo de reacciones multicomponentes para la síntesis de moléculas con un grado elevado de complejidad estructural.

Aunque las cicloadiciones de las azidas han alcanzado en muy poco tiempo un grado de madurez importante, las reacciones de otros dipolos han sido considerablemente menos estudiadas. Por el interés de estas transformaciones cabe esperar en el futuro un incremento significativo de estudios relacionados con el desarrollo de nuevos catalizadores y procedimientos de reacción, así como con la elucidación del mecanismo de estas transformaciones.

## Agradecimientos

El autor agradece al Ministerio de Economía y Competitividad (Consolider-Ingenio 2010, CSD2007-00006; CTQ2009-11867), a la Junta de Andalucía (2009/FQM-4832, 2008/FQM-3830) y al CSIC (Proyecto Intramural Especial) por la financiación recibida (fondos FEDER). Asimismo, el autor agradece al Prof. Gregory C. Fu el estímulo para escribir este artículo, y al Dr. Antonio Pizzano la lectura previa del manuscrito.

## Bibliografía

1. a) *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Vols. 1 y 2 (Ed.: A. Padwa), Wiley Interscience, New York, **1984**. b) *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Volumen 59: Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, (Eds.: A. Padwa, W. H. Pearson), John Wiley & Sons, Nueva York, **2002**.
2. a) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853. b) S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4693–4701.
3. M. Miura, M. Enna, K. Okuro, M. J. Nomura, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999–5004.
4. Para ejemplos: a) J.-F. Lutz, Z. Zarafshani, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 958–970. b) J. M. Holub, K. Kirshenbaum, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325–1337. c) A. H. El-Sagheer, T. Brown, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1388–1405. d) V. Aragao-Leoneti, V. L. Campo, A. S. Gomes, R. A. Field, I. Carvalho, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475–9492.
5. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
6. Una excelente revisión sobre la cicloadición de azidas a alquinos catalizada por cobre ha sido publicada anteriormente en esta revista: a) D. D. Díaz, M. G. Finn, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, C. J. Hawker, *An. Quím.* **2008**, *104*, 173–180. Para otras revisiones: b) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015. c) J. E. Hein, V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1302–1315.
7. a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3064. b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
8. V. D. Bock, H. Hiemstra, J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51–68.
9. C. Nolte, P. Mayer, B. F. Straub, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101–2103.
10. Alternativamente, las cicloadiciones dominadas por la interacción HOMO(dipolo)-LUMO(dipolarófilo) se denominan de demanda electrónica normal: R. Sustmann, *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 560–593.
11. 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.
12. V. O. Rodionov, S. I. Presolski, D. D. Díaz, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705–12712.
13. a) M. Ahlquist, V. V. Fokin, *Organometallics* **2007**, *26*, 4389–4391. b) B. F. Straub, *Chem. Commun.* **2007**, 3868–3870.
14. Para ejemplos recientes de precursores catalíticos de Cu(0): a) K. Yamaguchi, T. Oishi, T. Katayama, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10464–10472. b) F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, M. Yus, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3208–3214. c) B. J. Borah, D. Dutta, P. P. Saikia, N. C. Barua, D. K. Dutta, *Green Chem.* **2011**, *13*, 3453–3460.
15. Para ejemplos: a) W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152–9153. b) V. O. Rodionov, S. I. Presolski, S. Gardinier, Y.-H. Lim, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696–12704. c) N. Candelon, D. Lastécouères, A. K. Diallo, J. R. Aranzas, D. Astruc, J.-M. Vincent, *Chem. Commun.* **2008**, 741–743. d) S. I. Presolski, V. Hong, S.-H. Cho, M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570–14576.
16. Para ejemplos: a) F. Pérez-Balderas, M. Ortega-Muñoz, J. Morales-Sanfrutos, F. Hernández-Mateo, F. G. Calvo-Flores, J. A. Calvo-Asín, J. Isac-García, F. Santoyo-González, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951–1954. b) L. S. Campbell-Verduyn, L. Mirfeizi, R. A. Dierckx, P. H. Elsinga, B. L. Feringa, *Chem. Comm.* **2009**, 2139–2141.
17. Para ejemplos: a) S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881–8884. b) T. Nakamura, T. Terashima, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 620–623.
18. J. Meng, V. V. Fokin, M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4543–4546.
19. a) B. Gerard, J. Ryan, A. B. Beeler, J. A. Porco, Jr., *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6405–6411. b) Y. Angell, K. Burgess, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649–3651.
20. C. Spiteri, J. E. Moses, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 31–33.
21. E. J. Yoo, M. Ahlquist, S. H. Kim, I. Bae, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, S. Chang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1730–1733.
22. E. S. H. El Ashry, Y. El Kilany, N. Rashed, H. Assafir, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1999**, *75*, 79–165.
23. a) I. Bae, H. Han, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038–2039. b) S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047. c) M. P. Cassidy, J. Raushel, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154–3157. d) E. J. Yoo, M. Ahlquist, I. Bae, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520–5528.

24. P. Lu, Y. Wang, *Synlett* **2010**, 165–173.
25. I. Cano, E. Álvarez, M. C. Nicasio, P. J. Pérez, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 191–193.
26. T. V. Hansen, P. Wu, V. V. Fokin, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7761–7764.
27. X. Qi, J. M. Ready, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3242–3244.
28. A. Suárez, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3580–3582.
29. Un mecanismo alternativo basado en la formación de especies carbénicas de cobre parece poco probable debido a la considerable tolerancia de esta reacción a la presencia de diversos grupos funcionales como olefinas, heteroátomos y grupos hidroxilos: F. Zaragoza-Dörwald, *Metal Carbenes in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
30. M. Hassink, X. Liu, J. M. Fox, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2388–2391.
31. M. Kinugasa, S. Hashimoto, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1972**, 466–467.
32. R. Pal, S. C. Ghosh, K. Chandra, A. Basak, *Synlett* **2007**, 2321–2330.
33. A. Mames, S. Stecko, P. Mikozejczyk, M. Soluch, B. Furman, M. Chmielewski, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7580–7587.
34. A. Basak, K. Chandra, R. Pal, S. C. Ghosh, *Synlett* **2007**, 1585–1588.
35. S. C. McKay, D. C. Kennedy, J. P. Pezacki, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1893–1896.
36. M. M.–C. Lo, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572–4573.
37. a) M.–C. Ye, J. Zhou, Z.–Z. Huang, Y. Tang, *Chem. Comm.* **2003**, 2554–2555. b) M.–C. Ye, J. Zhou, Y. Tang, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3576–3582. c) A. G. Coyne, H. Mueller-Bunz, P. J. Guiry, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, *18*, 199–207. d) T. Saito, T. Kikuchi, H. Tanabe, J. Yahiro, T. Otani, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4969–4972.
38. R. Shintani, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082–4085.
39. a) H. Dorn, A. Otto, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 214–215. b) R. M. Claramunt, J. Elguero, *Org. Prep. Proced. Int.* **1991**, *23*, 273–320.
40. L. N. Jungheim, R. J. Ternansky, R. E. Holmes, *Drugs Future* **1990**, *15*, 149–157.
41. R. Shintani, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10778–10779.
42. A. Suárez, C. W. Downey, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11244–11245.
43. a) M. Keller, A. S. S. Sido, P. Pale, J. Sommer, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2810–2817. b) K. Yoshimura, T. Oishi, K. Yamaguchi, N. Mizuno, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3827–3831.

## EuCheMS International Conference on Chemistry and the Environment



### Scientific Programme

ICCE 2013 provides a unique communication and discussion platform for environmental scientists with emphasis on chemistry.

The main targets of ICCE 2013 are:

- To link pioneering research with existing and upcoming environmental issues.
- To discuss fundamental and applicable aspects related to the fate of chemicals in the environment.
- To generate awareness for emerging contaminants.

The following sessions are planned:

- Atmospheric chemistry and aerosols
- Modelling, Management and Risk Assessment
- Soil and sediment pollution
- Transformation and fate of pollutants
- Water pollution and treatment
- Green and Sustainable Industrial Chemistry
- (Eco-)Toxicology: Pollutants exposure and effects on biota and ecosystems
- Emerging pollutants

### Organizing Committee

Eric Jover, Spain, co-Chair  
Santiago Luis, Spain, co-Chair  
Carlos Barata, Spain  
Åke Bergman, Sweden (2009 ICCE Chairman)  
Joaquim Comas, Spain  
Santiago Espugas, Spain  
Vicente Esteve, Spain  
Walter Giger, Switzerland (2011 ICCE Chairman)  
Joaquim Jaumot, Spain  
Silvia Lacorte, Spain  
Victor Matamoros, Spain  
Guillermo Monrós, Spain  
Benjamin Piña, Spain  
Xavier Querol, Spain  
Sara Rodríguez-Mozaz, Spain  
Miquel Sánchez Marré, Spain  
Romà Tauler, Spain

### Satellite events on Tuesday 25th

**Alternative Flame Retardants: Analysis, Occurrence and Exposure**  
Convener: Dr. Ethel Eljarrat, IDAEA-CSIC, Barcelona, Spain.

**Mining and environment: old problems and new solutions**  
Convener: Dr. Carlos Ayora, IDAEA-CSIC, Spain.

**Illicit Drugs in Wastewaters.** Organized in collaboration with the American Chemical Society

Co-conveners: Dr. Jennifer Field, Oregon State University, USA; Dr. Félix Hernández, Instituto Universitario de Plaguicidas y Aguas, Universitat Jaume I, Spain.

**Cyanobacterial Toxins.** Organized in collaboration with the American Chemical Society

Co-conveners: Dr. Dionysios Dionysiou, University of Cincinnati, USA; Dr. Antonio Quesada, Universidad Autónoma de Madrid, Spain.

### Scientific Committee

Boguslav Buszewski, Poland  
Carmen Camara, Spain  
Victor Cerdà, Spain  
Sergio Facchetti, Italy  
José Ignacio García, Spain  
Antonia Garrido, Spain  
Philippe Garrigues, France  
Félix Hernández, Spain  
Gerhard Lammel, Czech Republic  
Willem de Lange, The Netherlands  
Antonio Marcomini, Italy  
Costas Michael, Cyprus  
Raluca Mocanu, Romania  
Valery S. Petrosyan, Russia  
José Benito Quintana, Spain  
Aleksandar Sabljic, Croatia  
Herve Sirpa, Finland  
Panayotis Siskos, Greece  
Uri Zoller, Israel  
Antonio Quesada del Corral, Spain

### Organizers



### Location

Barcelona World Trade Center June 25–28, 2013

### Important dates

Deadline for submissions: February 15th, 2013  
Early bird registration: April 15th, 2013

### Information

Web page: [www.icce2013.org](http://www.icce2013.org)  
Eric Jover, ICCE 2013 co-chair  
(email: [ejoverand@gmail.com](mailto:ejoverand@gmail.com))  
Santiago Luis, ICCE 2013 co-chair  
(email: [luis@uji.es](mailto:luis@uji.es))