

A REAÇÃO “CLICK” NA SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS: ASPECTOS QUÍMICOS E APLICAÇÕES

Luiza Baptista de Oliveira Freitas, Fernando Armini Ruela, Guilherme Rocha Pereira, Rosemeire Brondi Alves e Rossimiri Pereira de Freitas*

Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, CP 702, 31270-901 Belo Horizonte - MG, Brasil

Leandro José dos Santos

Universidade Federal de Viçosa, Campus de Florestal, Rodovia LMG, 818, km 6, s/n, 35690-000 Florestal - MG, Brasil

Recebido em 15/3/11; aceito em 28/6/11; publicado na web em 9/8/11

THE “CLICK” REACTION IN THE SYNTHESIS OF 1,2,3-TRIAZOLES: CHEMICAL ASPECTS AND APPLICATIONS. The Copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), often referred to as “click” reaction, has become a very popular reaction in the last years. It affords exclusively 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and has been widely used to connect readily accessible building blocks containing various functional groups. The great success of this reaction is based on the fact that it is general, virtually quantitative and very robust. The scope of this copper-catalyzed synthesis is extraordinary and the reaction has found numerous applications in many research fields, including biological chemistry and materials science. In this review, the main chemical aspects and applications of the “click” reaction in the synthesis of 1,2,3-triazoles are presented.

Keywords: “click” reaction; cycloaddition; triazole.

INTRODUÇÃO

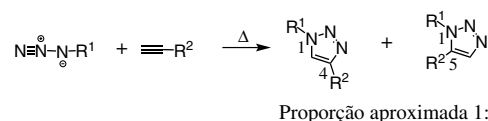
A química “click” é um conceito introduzido em 2001 por K. Barry Sharpless¹ para descrever reações termodinamicamente favoráveis que, realizadas em laboratório, são capazes de conectar duas moléculas de forma muito simples e com altos rendimentos, sendo de grande aplicabilidade. Segundo Sharpless, para ser caracterizada como química “click” uma reação deve ser rápida, estereoespecífica (mas não necessariamente enantiosseletiva) e produzir produtos secundários inofensivos, que podem ser removidos preferencialmente sem uso de cromatografia. Além disso, uma reação “click” deve ser realizada sem solventes ou que estes sejam atóxicos e inofensivos, usar materiais de partida estáveis e de simples obtenção e não necessitar, por exemplo, de cuidados especiais (idealmente o processo deve ser insensível a oxigênio e água). Sharpless introduziu esse conceito para defender a necessidade de que químicos sintéticos se voltem para reações simples como estratégia de obtenção de bibliotecas de compostos a serem testados, tanto na área farmacêutica quanto na de materiais. No seu artigo original para introdução desta nova filosofia química,¹ o autor descreve uma série de reações clássicas em química orgânica que poderiam se enquadrar nesta categoria, com destaque para a abertura nucleofílica de epóxidos e aziridinas, para as adições a ligações múltiplas carbono-carbono, para reações de cicloadição, dentre outras.¹

Dentre as reações compreendidas nesse universo “click” proposto por Sharpless, o exemplo perfeito e que hoje é comumente tratado como reação “click” é a cicloadição (C) 1,3-dipolar entre um alcino terminal (A) e uma azida orgânica (A) catalisada por cobre (Cu(I)), com formação regioespecífica de 1,2,3-triazóis-1,4-disubstituídos, também conhecida como reação CuAAC. O número de publicações envolvendo o uso da reação “click” para a preparação de novas moléculas tem crescido exponencialmente nos últimos anos e uma

revisão exaustiva do assunto não seria aqui possível. Este artigo de revisão tem, portanto, o objetivo de apresentar alguns aspectos químicos atualizados sobre a reação “click” na síntese de 1,2,3-triazóis, assim como as principais considerações mecanísticas existentes, as possíveis fontes de cobre e solventes para a reação, a influência da estrutura dos alcinos e azidas na reatividade, bem como possíveis subprodutos que podem ser formados. Além disso, serão mostrados alguns exemplos selecionados de aplicações da reação CuAAC tanto na área biológica quanto na área de materiais, para comprovar que a ideia original de Sharpless era brilhante: a “reinvenção” de reações químicas “simples e antigas” pode propiciar grande avanço em várias áreas de pesquisa, com a descoberta de inúmeras novas moléculas com funções variadas.

A REAÇÃO “CLICK” NA SÍNTESE DE 1,2,3-TRIAZÓIS

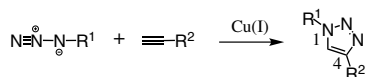
O 1,2,3-triazol é um heterociclo de origem exclusivamente sintética, não ocorrendo na natureza.² Um dos métodos clássicos para sua obtenção é a cicloadição térmica 1,3-dipolar envolvendo azidas orgânicas e alcinos terminais ou internos. Originalmente observada por Michael,³ em 1893, e desenvolvida por Huisgen,⁴ em 1967, esta reação concertada apresenta vários problemas como a necessidade de longos tempos reacionais e de altas temperaturas. Além disso, apresenta baixos rendimentos e há formação de uma mistura de regioisômeros triazólicos 1,4 e 1,5-disubstituídos quando alcinos assimétricos estão envolvidos (Esquema 1).



Esquema 1. Regioisômeros obtidos via cicloadição térmica [3+2] clássica de Huisgen

*e-mail: rossi@netuno.lcc.ufmg.br

A aplicabilidade desta reação começou a mudar quando estudos realizados concomitantemente pelos grupos de Meldal⁵ e de Sharpless,⁶ em 2002, mostraram que a utilização de Cu(I) acelerava a reação de forma surpreendente, com um aumento na taxa de velocidade na ordem de 7 vezes. Além disso, a reação nestas condições levava à formação exclusiva do regioisômero 1,4-dissubstituído.^{5,6} Em relação ao método clássico de cicloadição 1,3-dipolar de Huisgen, a reação na presença de cobre utilizava condições muito mais brandas, resultava em rendimentos muito altos e era de fácil elaboração. Alcinos e azidas são facilmente preparados em laboratório e estão entre os grupos funcionais mais inertes em diversas condições de reação e mesmo em ambientes aquosos. Assim, uma reação envolvendo estes dois grupos funcionais pode ocorrer facilmente mesmo na presença de outros grupos reativos nas moléculas envolvidas. O heterociclo triazólico obtido na reação é muito estável e tem similaridade com a função amida encontrada na natureza. Todas estas condições reunidas fizeram com que a cicloadição de Huisgen “revigorada” pela presença de cobre tenha se tornado uma das reações mais utilizadas atualmente por muitos grupos de pesquisa em estratégias de síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-substituídos, tendo se tornado, portanto, o protótipo da química “click” e, como já citado, recebido o nome comum de reação “click” (Esquema 2).⁷ A impressionante velocidade com que esta reação tem sido empregada em várias áreas de pesquisa, além da síntese orgânica, é um indicador claro do seu amplo potencial de aplicação.



Esquema 2. A reação “click” ou CuAAC

ASPECTOS MECANÍSTICOS DA REAÇÃO “CLICK”

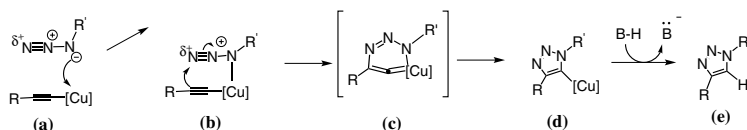
Como já mencionado, a presença de Cu(I) muda drasticamente a velocidade da formação do 1,2,3-triazol. Isso se deve à alteração do mecanismo e do caminho da reação. A exata função do cobre nesta reação tem sido objeto de estudo de vários pesquisadores nos últimos 10 anos e várias discussões são encontradas na literatura.⁸⁻¹³

A reação térmica de Huisgen para a formação destes heterociclos é altamente exotérmica (ΔH° entre -50 e -65 Kcal mol⁻¹), mas a sua alta energia de ativação (aproximadamente 25 Kcal mol⁻¹ para a reação entre propino e azida de metila) resulta em velocidades de reação muito baixas para reagentes não ativados, mesmo em altas temperaturas. Além disso, desde que as diferenças de energia entre os orbitais de fronteira HOMO e LUMO de azidas e alcinos são de magnitude similares, os mecanismos operando por dipolo-HOMO e dipolo-LUMO ocorrem simultaneamente nestas reações, produzindo misturas regioisoméricas de triazóis. A presença de cobre, no entanto, transforma o mecanismo concertado em uma sequência de rápidas etapas envolvendo intermediários polares cujas estruturas definem a regioespecificidade da reação e cujas energias de formação determinam a velocidade da reação. De forma bastante simplificada (Esquema 3) na presença de Cu(I) ocorre a formação inicial do acetileto do metal (a), que se complexa também ao nitrogênio nucleofílico da azida (b), favorecendo o ataque do carbono do tipo β -vinilidênico do acetileto de Cu(I) ao nitrogênio eletrofílico terminal da azida orgânica, com

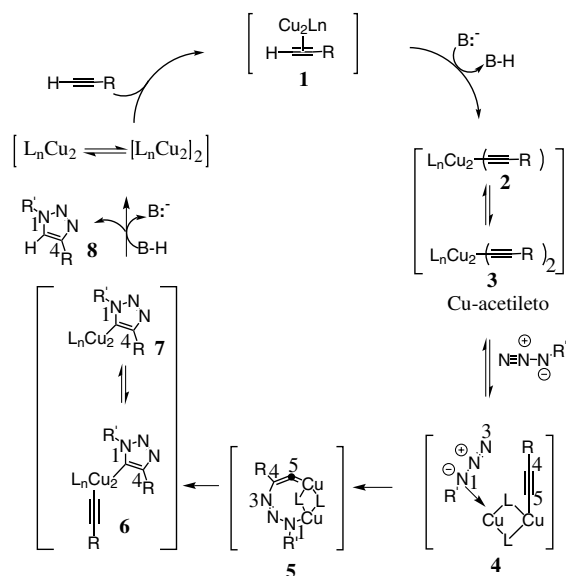
formação da primeira ligação C-N e obtenção do metalociclo instável (c). Apesar de intrigante, as primeiras propostas mecanísticas envolvendo intermediários de cobre mononucleares defendiam a existência deste metalociclo pouco comum, sendo que Fokin e colaboradores¹³ mostraram, por meio de cálculos teóricos de densidade funcional, que a estrutura otimizada do mesmo possuía um ângulo entre as ligações Cu=C=C de 134,9°. A contração do anel leva à formação do triazolila de cobre (d), que sofre protonólise para formação do 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído (e).^{6,12,13}

Embora este mecanismo simplificado esclareça as etapas elementares envolvendo formação e quebra de ligações, inúmeras considerações teóricas e experimentais obtidas até o momento mostram que a reação é muito mais complexa do que isso e deve envolver intermediários de cobre dinucleares.^{7,11,12,14,15} Uma proposta mais detalhada aceita atualmente está representada pelo ciclo catalítico, Esquema 4. Cálculos teóricos indicam que a complexação π entre o Cu(I) e o alcino terminal diminui o pKa do hidrogênio para 9,8 unidades, o que possibilita a desprotonação em um sistema aquoso sem a necessidade de se adicionar base,¹³ facilitando a formação do acetileto de cobre (2 e 3). Existem várias discussões sobre a natureza deste intermediário e evidências indicam que podem estar envolvidos dois centros metálicos, um ou dois alcinos ligantes e outros ligantes mais lábeis que competem com a ligação com a azida.¹⁶ Como citado anteriormente, após a formação do acetileto de cobre (2 e 3) ocorre a complexação com a azida, gerando o complexo azida-acetileto (4). A proporção 1:1 de azida/alcino no intermediário (4) foi sugerida experimentalmente por Sun e Wu¹⁷ por meio da análise da reação por infravermelho, porém estão descritas outras propostas estruturais. Neste intermediário o cobre tem um efeito sinérgico nos sítios reativos, tornando o nitrogênio terminal da azida mais eletrofílico e o carbono do tipo β -vinilidênico mais nucleofílico, o que favorece o ataque para formação do metalociclo (5). Esta etapa, que é endotérmica e define a regioespecificidade da reação, tem energia de ativação (E_a) calculada de aproximadamente 15 kcal mol⁻¹, que é menor do que a E_a para a reação não catalisada (cerca de 26 kcal mol⁻¹). Isto explica o grande aumento da velocidade da reação quando comparado com o processo térmico.^{11,13} Embora o metalociclo (5) tenha sido proposto em vários trabalhos com apenas uma espécie metálica,^{5,6,13} diversos pesquisadores sugerem que a ciclização ocorra com dois centros metálicos.^{9,14,16,18} Em seguida, ocorre a contração do anel por uma associação transanular do par de elétrons não ligantes do N-1 com o orbital antiligante de C-5 fornecendo o triazolila de cobre (6-7). Este intermediário pode ser isolado quando estão presentes grupos protetores volumosos nos substratos.¹² Na última etapa do mecanismo ocorre a protonação do intermediário triazolila de cobre (6-7) com a formação do produto final (8) e regeneração do catalisador. Esta protonação pode ocorrer por meio da interação com uma base protonada ou com o próprio solvente, porém a presença de outros eletrófilos pode levar à formação de 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos.¹⁶

A grande dificuldade em se estabelecer as estruturas exatas dos intermediários envolvidos na reação “click” e a ordem global da mesma advêm da grande tendência das espécies de cobre de formarem complexos polinucleares e da facilidade de trocas de ligantes que este metal apresenta. Aparentemente, múltiplas espécies de organocobre se encontram em rápido equilíbrio umas com as outras no meio reagente. Embora isto dificulte a determinação exata do mecanismo



Esquema 3. Representação simplificada das etapas de formação das ligações C-N na reação de acetiletos de cobre e azidas orgânicas



L = ligante; B = base ou solvente.

Esquema 4. Mecanismo proposto para a reação CuAAC

da reação CuAAC, aparentemente esta dinâmica exclusiva do cobre é responsável pelo fato de que a reação “click” se adapte a tantas condições diferentes de solventes e de que o cobre seja o único metal que promova esta reação de forma tão eficiente. Outros metais conhecidos como catalisadores de reações de alcinos (Ag(I), Pd(0/II), Pt(II), Au(I/III), Hg(II), entre outros) se mostraram ineficazes para produzir triazóis em rendimentos aceitáveis em síntese.¹² Em 2005, complexos de rutênio do tipo ciclopentadienila mostraram-se eficientes para catalisar a formação de triazóis 1,5-dissubstituídos a partir de alcinos e azidas,¹⁹ entretanto, aparentemente esta reação, denominada RuAAC por analogia à reação “click”, é mecanisticamente bastante distinta da CuAAC, assim como sua sensibilidade a solventes e a fatores estéricos.

FONTES DE COBRE E CATALISADORES

Apesar do Cu(I) ser a espécie envolvida durante o processo de catálise, as fontes de cobre utilizadas para a reação “click” podem variar. O grupo de Meldal originalmente utilizou sais de Cu(I) na reação,⁵ enquanto o grupo de Sharpless investigou o uso de sais de Cu(II) na presença de um redutor para formar a espécie catalítica *in situ*.⁶ Atualmente, a escolha da fonte de cobre é feita com base nas necessidades especiais de cada reação e são inúmeras as combinações já descritas na literatura.¹¹

Como fonte direta de íons cuprosos, os sais de Cu(I) (iodeto,^{5,20,21} brometo,²² cloreto²³ ou acetato^{24,25}) e complexos de coordenação como $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ ²⁶ e $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{OTf}$ ²⁷ têm sido usados mais frequentemente. Geralmente, a reação com sais de Cu(I) demanda o uso de uma base nitrogenada ou de aquecimento para promover a formação inicial do acetileto de cobre, uma vez que, apesar destes sais de cobre serem solúveis nos solventes empregados, eles se encontram geralmente como aglomerados estáveis (por exemplo, Cu_2I_3^- , Cu_4I_5^- , Cu_5I_6^- e Cu_6I_7^-).^{11,12} Desta forma, o Cu(I) não está inicialmente disponível para promover a catálise da cicloadição.¹¹ A sonicação é um outro artifício empregado para promover o rompimento dos agregados.²⁰ Outra desvantagem do uso de sais de Cu(I) é sua instabilidade termodinâmica, o qual pode ser oxidado para Cu(II) e/ou sofrer desproporcionamento para cobre metálico e Cu(II) no decorrer da reação. Desta forma, muitos procedimentos requerem atmosfera inerte e condições anídras. O uso de sais de iodo é pouco recomendado

devido à habilidade do íon iodeto de atuar como ligante para o metal, promovendo a formação de complexos polinucleares de acetiletos, os quais interferem no ciclo catalítico produtivo.¹² Além disso, sob certas condições, 5-iodotriazóis já foram isolados.²⁸ Altas concentrações de íons cloreto em água também já se mostraram prejudiciais à reação. Dessa forma, o uso de brometo ou acetato cuproso é o mais indicado para reações em meio aquoso, onde se empregam diretamente íons Cu(I) como fonte de cobre.¹²

Uma alternativa que se tornou muito popular e prática para a reação “click” é o uso de sais estáveis de Cu(II), como o sulfato penta-hidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) ou o acetato de Cu(II), na presença de um agente redutor fraco como o ascorbato de sódio. Desenvolvida originalmente por Sharpless e colaboradores,⁶ a metodologia apresenta algumas vantagens importantes: a reação sofre menor interferência do oxigênio atmosférico (qualquer oxigênio dissolvido é rapidamente reduzido), podendo até mesmo ser realizada em frasco aberto, além de não haver necessidade de se utilizar ligantes ou aditivos. Este método foi desenvolvido em meio aquoso, uma vez que o sulfato de cobre e o agente redutor são hidrossolúveis. Há evidências de que a água seja o solvente ideal capaz de preservar o acetileto de cobre em seu estado reativo quando o mesmo é formado *in situ*.¹² Apesar de muitas reações com sais de Cu(II) serem feitas em água, a grande maioria dos relatos utiliza uma extensa variedade de solventes ou misturas de solventes, como será discutido posteriormente. É importante ressaltar que a formação de acetiletos de cobre reativos (e não na forma de aglomerados) na presença da azida orgânica é essencial para o sucesso da reação. A complexação do acetileto com a azida é fundamental para prevenir a formação de acetiletos poliméricos, que contribuem para o insucesso da reação.

Como fonte alternativa de cobre, pode-se ainda citar o uso de cobre metálico (fio, limalha, pó ou aglomerado) utilizado na presença ou ausência de sulfato de cobre²⁹⁻³¹ que, após redução, leva à formação da espécie reativa Cu(I). Geralmente, observa-se um período de latência até que a espécie reativa seja formada. A irradiação por micro-ondas pode reduzir significativamente o tempo de latência para este método²⁹ e o tempo de reação para os demais métodos.^{32,33} Cravotto e colaboradores^{34,35} mostraram resultados promissores na associação de micro-ondas e ultrassom para a CuAAC.

Além dessas fontes de cobre citadas, muitos outros complexos de cobre envolvendo diferentes ligantes têm sido relatados. Embora não sejam necessários para o efeito catalítico do Cu(I), os ligantes são frequentemente empregados para aumentar a velocidade da reação e para proteger o Cu(I) de oxidação na presença eventual de oxigênio.¹² Dentre os complexos de coordenação usados, podem ser citados aqueles contendo fosfinas como ligantes, como $\text{CuP}(\text{EtO})_3$,³⁶ $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3\text{Br}$,³⁶⁻³⁸ e $\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2\text{OAc}$,³⁹ complexos com carbenos *N*-heterocíclicos⁴⁰ e complexos contendo aminas terciárias como ligantes.^{36,41,42} Este último grupo é o mais importante já que as aminas terciárias centrais podem funcionar tanto como base quanto como centro doador na coordenação com o metal. A necessidade desses ligantes é particularmente importante no caso de reações CuAAC envolvendo biomoléculas, que são geralmente realizadas em meio aquoso, em baixas concentrações de reagente e sem aquecimento. Nestas condições, já ficou evidenciado que a velocidade da reação na ausência de um ligante acelerador é muito baixa. O primeiro ligante utilizado em bioconjugação foi o TBTA (tris-benziltriazolilmetilamina) (Figura 1) cuja complexação com o cobre resulta em um aumento da densidade eletrônica do metal e, consequentemente, em uma aceleração do processo de catálise.⁴¹ O TBTA não é, entretanto, uma base suficientemente forte para romper os aglomerados dos sais de Cu(I) e por isso não é utilizado como base na metodologia de Meldal e colaboradores. Outros ligantes aminados mais solúveis em água e o ligante comercialmente disponível bato*

ou batofenantrolina (4,7-difenil-1,10-fenantrolina) (Figura 1) também apresentam resultados favoráveis para a CuAAC.

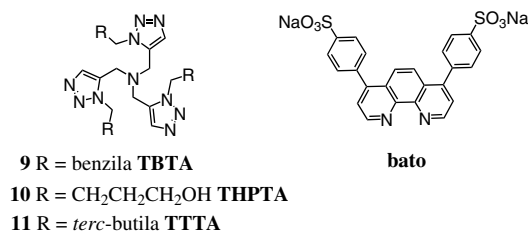


Figura 1. TBTA, derivados e batofenantrolina (*bato*): ligantes utilizados em CuAAC

Apesar do grande número de possibilidades experimentais, não existe uma correlação óbvia entre o tipo de método empregado e o rendimento da reação e, por isso, cada caso deve ser otimizado. Alguns exemplos de diferentes fontes de cobre para a realização da CuAAC estão mostrados na Tabela 1, mas muitas outras são conhecidas.¹¹

PRINCIPAIS SOLVENTES EMPREGADOS

Nos primeiros estudos envolvendo a reação CuAAC, Sharpless e colaboradores relataram o uso de água como solvente, com ou sem a adição de cossolvente (os solventes clássicos inicialmente utilizados foram *tert*-butanol e etanol).⁶ O uso da água, segundo os autores, apresentava como vantagens o fato de se tratar de um solvente benigno, universal, que dissolvia os sais inorgânicos de Cu(II) e o ascorbato de sódio, estabilizava o acetileto e possuía capacidade de absorver a grande quantidade de calor gerada neste tipo de reação.¹ Estes pesquisadores enfatizavam ainda que não havia necessidade dos materiais de partida estarem dissolvidos no solvente da reação observando que, na maioria dos casos, a reação acontecia de forma muito eficiente desde que fosse mantida agitação forte. Os resultados desses primeiros estudos mostravam que a reação, mesmo com os materiais de partida apenas suspensos em água, ocorria rapidamente e com excelentes rendimentos.¹ Como já citado, a reação CuAAC também foi estudada paralelamente por Meldal e seu grupo na mesma época,⁵ os quais também relataram ótimos rendimentos usando solventes orgânicos, uma vez que os mesmos dissolviam de forma mais eficaz os sais de Cu(I) e as aminas que tinham que ser adicionadas como ligantes/aditivos.

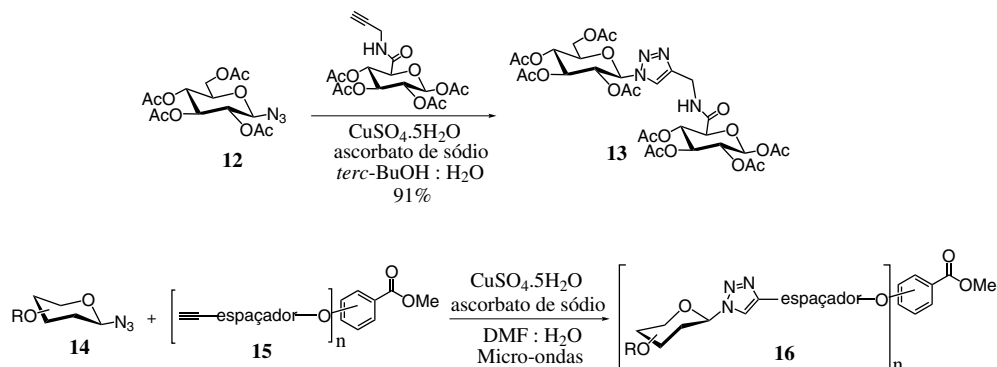
Seguindo essas duas principais vertentes, vários solventes têm sido usados na reação CuAAC. Solventes orgânicos, tais como THF, DMSO, DMF, CHCl₃, piridina, tolueno, CH₂Cl₂, acetonitrila, entre outros, continuam a serem usados nos casos onde se usa CuI, Cu(CH₃CN)₄PF₆, CuI(OEt)₃ ou outros sais de Cu(I) que apresentam maior solubilidade neste tipo de meio, acompanhados de um excesso de base.^{11,51} Há algumas generalizações que podem ser feitas, por exemplo, solventes como o DMF demonstram grande aplicabilidade em reações “click” destinadas ao estabelecimento de ligações entre blocos de polímeros.⁵²⁻⁵⁶ Já no caso do método preconizado por Sharpless, o do “ascorbato aquoso”, o número de cossolventes já testados é bastante variado e inclui acetona, THF, DMSO, DMF, MeOH, AcOEt, dentre outros.¹¹ Kim e colaboradores⁵⁷ relataram o sucesso do uso de CH₂Cl₂ como cossolvente para reações que deram rendimentos muito baixos ou não se realizaram na presença de outros cossolventes.

Hoje em dia se sabe que a maioria dos solventes conhecidos, puros ou na forma de sistemas bifásicos, podem ser empregados na reação “click”.⁵⁸ Apesar desta versatilidade, a decisão definitiva sobre o tipo de solvente a ser usado depende não só da fonte de cobre empregada mas também das propriedades dos reagentes em questão e, algumas vezes, a realização de um estudo prévio com diversos solventes é essencial.²¹ Muitos autores defendem que a solubilidade dos reagentes é vital para o sucesso da reação, contrariamente ao preconizado por Sharpless em seus primeiros estudos envolvendo água. Por exemplo, Fleming e colaboradores,⁵⁹ engajados na funcionalização da superfície de nanopartículas de ouro via reação “click”, estabeleceram que a melhor solubilidade dessas nanopartículas em solventes apolares era em uma mistura dioxano/hexano. Estes autores constataram que, tornando a mistura inicial mais apolar, ocorria um aumento concomitante da solubilidade e da conversão da azida em triazol.^{59,60} Já o uso de solventes polares como o metanol, DMF e *tert*-butanol é frequente em reações “click” envolvendo carboidratos, o que parece ser de grande importância para o alto rendimento das mesmas (Esquema 5).⁶¹

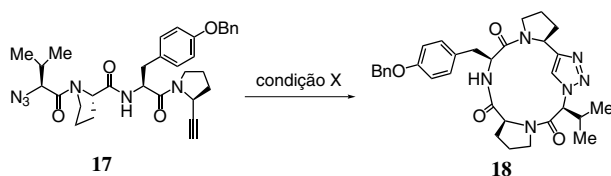
Outro exemplo interessante de como a mudança de solvente aumentou o rendimento e a velocidade de um tipo de reação “click” é representado pela síntese de derivados peptídicos macrocíclicos (Esquemas 6 e 7). As reações para obtenção do macrociclo **18** apresentaram-se muito lentas e com rendimentos muito baixos quando usados solventes como o tolueno, *tert*-butanol/água, MeCN/THF (Esquema 6).²¹

Tabela 1. Alguns exemplos de fontes de cobre para CuAAC

Fonte de metal	A. redutor	Solvente	Base	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. (%)	Ref.
CuCl/Pd ₂ (dba) ₃	Pd(OEt) ₃	dioxano	DIEA	100	3-24	20-63	43
CuBr.SMe ₂	-	DMSO	DIEA	t.a.	24	98	44
CuI	-	água	-	t.a.	15-30	52-92	20
CuI	-	THF	DIEA	t.a.	16	75-99	5
CuSO ₄	asc. sódio	água/ <i>tert</i> -BuOH	-	t.a.	12-24	82-94	6
CuSO ₄	asc. sódio	água/CH ₂ Cl ₂	-	t.a.	24	80-98	45
Cu(OAc) ₂	-	<i>tert</i> -BuOH	-	t.a.	<3	76-99	46
CuBr ₂	asc. sódio	DMSO ou NMP	propilamina	t.a.	12	63-78	47
Cu(0)/Cu ₂ O	-	tolueno	-	t.a.	2-4	87-95	48
CuOTf	(N ₂)	tampão	bato*	t.a.	16	-	49
Cu/C	-	tolueno	TEA	60	2-4	92-99	50
[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	-	CH ₂ Cl ₂ ou água/ <i>tert</i> -BuOH	-	t.a.	72	94	26
[Cu(CH ₃ CN) ₄]OTf	-	tampão	bato*	t.a.	12	60-85	27



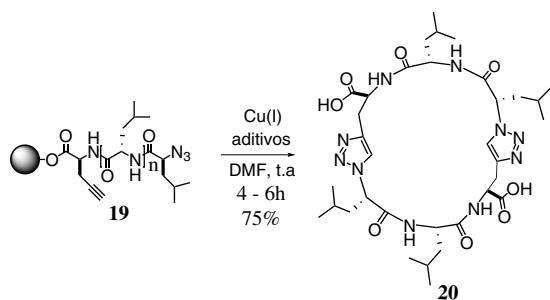
Esquema 5. Condições de reação comuns para a reação CuAAC de carboidratos



condição X	tempo	rendimento
CuSO ₄ /ascorbato/ 4:1 <i>tert</i> -BuOH:H ₂ O	8 dias	0%
CuI/ 2,6-lutidina 5:1 MeCN:THF	3 dias	33%
CuI/DBU/tolueno	7 dias	43%

Esquema 6. Reação CuAAC para obtenção de peptídeos macrocíclicos

Com o objetivo de otimizar este tipo de reação, Turner e colaboradores⁶² utilizaram o CuBr como fonte de Cu(I), DIEA e 2,6-lutidina como bases/ligantes, e DMF como solvente para a ciclização do composto **19**. Nestas condições, o macrociclo **20** (Esquema 7) foi obtido em menores tempos de reação e com altos rendimentos.



Esquema 7. Otimização de condições para obtenção de peptídeos macrocíclicos

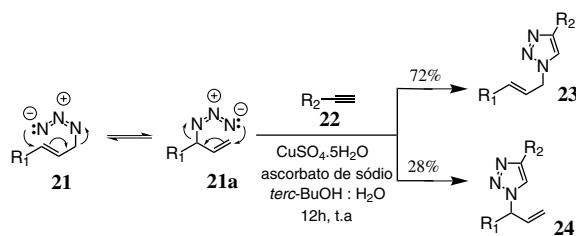
REATIVIDADE DOS SUBSTRATOS NA REAÇÃO “CLICK”

O crescimento vertiginoso que a reação “click” vem experimentando em seu escopo e popularidade, desde 2002, gera uma necessidade de aprimorar o conhecimento sobre a mesma e um maior controle sobre o processo.⁶³ A despeito dessa necessidade, investigações sistemáticas sobre os efeitos dos substituintes na reatividade dos substratos são raras.^{11,63} Os dados obtidos da literatura, até o presente, revelam que a reatividade das alquilazidas depende tanto das propriedades eletrônicas dos substituintes quanto do efeito estérico conferido por estes. De modo geral, as reações mostram-se mais rápidas quando as azidas envolvidas apresentam grupos retiradores de elétrons em sua estrutura e menor impedimento estérico.^{63,64}

Azidas primárias e secundárias não apresentam grande diferença de reatividade para formação de triazóis, mas azidas terciárias não o fazem com facilidade, revelando a influência do fator estérico na coordenação terminal deste grupo com o cobre, para formação do estado de transição da reação.

Alcinos contendo grupos α -carbonílicos são mais reativos que aqueles contendo apenas grupos alquila,⁶⁵ os quais, por sua vez, têm reatividade similar ou pouco menor que a de alcinos aromáticos. O aumento do tamanho das cadeias tanto de alcinos quanto de azidas, como, por exemplo, nas reações de bioconjugação envolvendo proteínas e DNA, leva a um decréscimo da conversão dessas reações, revelando a importância de fatores estéricos, embora haja uma constante pesquisa e melhoria das condições para este tipo de reação.²⁷

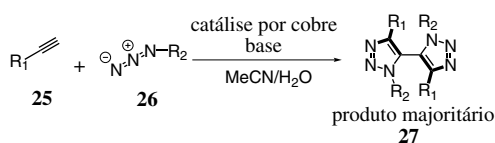
Outros grupos funcionais presentes nos solventes e substratos podem interferir na velocidade e no rendimento da reação. Como, por exemplo, substratos ou solventes contendo grupos nitrilas devem ser evitados uma vez que ocorre uma coordenação competitiva do grupo nitrila ao Cu(I) interferindo na formação do complexo alcino-Cu(I). Atenção especial também deve ser dispensada às azidas alílicas substituídas do tipo **21** (Esquema 8), uma vez que estas são muito propensas ao rearranjo 1,3-sigmatrópico, podendo gerar misturas de produtos.⁶⁶



Esquema 8. Rearranjo sigmatrópico em azidas alílicas sob condições de reação “click”

FORMAÇÃO DE SUBPRODUTOS NA REAÇÃO “CLICK”

Apesar da reação “click” ter recebido considerável atenção por seus rendimentos virtualmente quantitativos e robustez, entre outros motivos, isto não descarta a existência de subprodutos em alguns experimentos. Dentre o espectro de subprodutos possíveis e já relatados na literatura, aqueles provenientes de acoplamentos oxidativos como, por exemplo, os triazolo-triazóis (composto **27**, Esquema 9) são os mais comuns.^{6,11,67,68} A princípio, o ascorbato de sódio empregado na metodologia desenvolvida por Sharpless previne a formação dos triazolo-triazóis por fornecer de forma constante o Cu(I) e evitar a formação de Cu(II). Entretanto, a ausência de um redutor no meio pode fazer com que o oxigênio favoreça a formação dos subprodutos. Os triazolo-triazóis podem ser favorecidos também pela presença



Esquema 9. Condições de favorecimento dos subprodutos triazolo-triazóis

de bases como K₂CO₃, di-isopropiletilamina (DIPEA), 2,6-lutidina, trietilamina (TEA) ou piridina.^{6,67,68}

A utilização de base na reação “click”, além de propiciar a formação dos triazolo-triazóis, também pode favorecer o aparecimento de triazóis trissubstituídos com resíduo de alcinos em C-5 (composto **31**, Esquema 10). Esses produtos secundários são importantes quando as bases utilizadas são LiOH, K₂CO₃ e, especialmente, KOH. Além da forte influência da base, outros fatores propiciam a formação deste tipo de subproduto como, por exemplo, o uso do Cu(CH₃CN)₄PF₆ como fonte de Cu(I), o oxigênio e o uso de ligante diamina.^{68,69}

Como citado anteriormente, dentre as várias etapas que compõem o mecanismo proposto e aceito para a reação “click”, a última etapa corresponde a uma protonação do derivado triazólico que está ligado diretamente ao átomo de cobre.^{16,21} Outros eletrófilos que porventura estejam no meio reagente podem exercer o papel do próton, gerando subprodutos 1,2,3-triazóis-1,4,5-trissubstituídos como, por exemplo os triazóis contendo átomo de iodo na posição 5.^{28,70-72} A adição de iodo na posição 5 tem sido obtida com sucesso com o uso de ICl ou NBS conjuntamente com o catalisador CuI (Esquema 11).^{71,73}

O ácido alquinoico e seus derivados, sob condição de reação CuAAC, também levou ao aparecimento de subprodutos: as enóis lactonas (composto **38**, Esquema 12) e seus correspondentes produtos de hidrólise (composto **39**, Esquema 12). Para a formação destes produtos, o grupo azida não participa da reação, mas ocorre apenas a simples atuação do Cu(I) sobre o substrato derivado do ácido alquinoico. Os dados experimentais confirmaram a reprodutibilidade na obtenção dos subprodutos enóis lactonas numa infinidade de substratos derivados do ácido alquinoico.⁷⁴

Além destes subprodutos mostrados anteriormente, já foram relatadas, nas condições da reação CuAAC, a formação de amidinas, imidatos e amidas quando se utilizou como material de partida sulfonilazidas;⁷⁵ de alcoóis e amidas utilizando-se alcinos α-carbamatos⁷⁶ e

de dímeros quando se utilizaram inamidas como alcinos de partida.⁷⁷⁻⁷⁹ Adicionalmente, em algumas reações CuAAC ainda existe a possibilidade de formação de compostos como diacetiletos e 5-hidroxitriazóis, que pode ser minimizada com o uso de 2,6-lutidina e a exclusão do oxigênio do meio reagente.⁶

APLICAÇÕES DA REAÇÃO “CLICK”

Uma das primeiras aplicações da reação CuAAC foi publicada há cerca de 9 anos por Meldal e colaboradores,⁵ que usaram a reação para sintetizar peptidotriazóis em suporte sólido. Inicialmente, peptídeos ligados a uma resina de PEGA₈₀₀ foram funcionalizados com um alcino, na forma de grupos *N*-propinoíla terminal ou propargilglicina. Em seguida, uma grande variedade de azidas derivadas de açúcares, aminoácidos e aminoalcoóis protegidos foi acoplada aos peptídeos. Essas reações foram realizadas à temperatura ambiente, em THF, e como fonte de cobre foi usado CuI na presença de DIPEA (*N,N*-di-isopropiletilamina), levando à formação de 1,2,3-triazóis em bons rendimentos como, por exemplo, os compostos **40** e **41** (Figura 2).

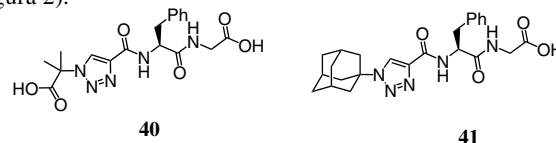
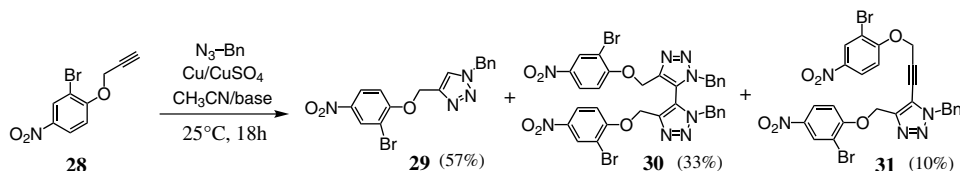


Figura 2. Peptidotriazóis obtidos via CuAAC em fase sólida

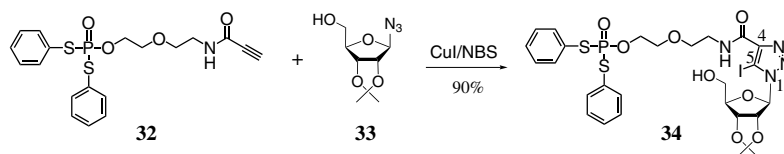
Após o sucesso obtido por este grupo de pesquisa na síntese de 1,2,3-triazóis 1,4-dissubstituídos, as cicloadições entre alcinos e azidas catalisadas por Cu(I) passaram a ser amplamente utilizadas nas mais diversas áreas de pesquisa, incluindo química medicinal,^{25,80-96} bioconjugação,^{31,42,97-103} química de materiais,^{38,104-129} química supramolecular,¹³⁰⁻¹⁴³ síntese de catalisadores,¹⁴⁴⁻¹⁴⁸ dentre outras.

Química medicinal

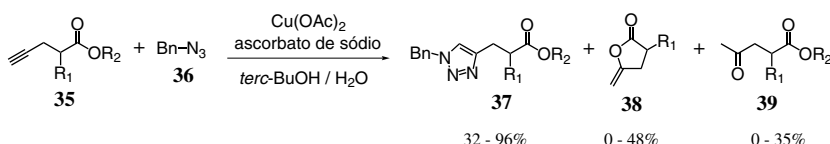
A reação “click” é uma importante ferramenta para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, além de possibilitar modificações daqueles já existentes, visando à melhoria das suas propriedades farmacológicas e farmacocinéticas.



Esquema 10. Formação de subproduto do tipo alcino substituído



Esquema 11. Formação de 5-iodotriazóis



Esquema 12. Enóis-lactonas como subprodutos obtidos em condição de reação “click” com ácidos alquinoicos e derivados

O 1,2,3-triazol é relevante para a química medicinal, pois pode não só atuar como um grupo farmacofórico,^{80,149,150} mas também como uma conexão entre duas ou mais substâncias de interesse, em uma estratégia de hibridação molecular, por exemplo. Além disso, o anel triazólico funciona como um bioisótero do grupo amida por apresentar propriedades físico-químicas semelhantes. A unidade triazólica atua como uma conexão rígida, que acomoda os grupos R_1 e R_2 (Figura 3), a uma distância de 5,0 Å (por comparação, a distância dos mesmos grupos na amida é de 3,8 Å). Em contraste com as amidas, o anel triazólico é mais estável, já que não sofre hidrólise, oxidação ou redução. 1,2,3-triazóis possuem um grande momento de dipolo (~ 5 D) e os nitrogênios das posições 2 e 3 atuam como fracos aceptores de ligação de hidrogênio.^{14,151}

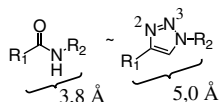


Figura 3. 1,2,3-triazol: bioisótero de amidas

Assim, alguns grupos de pesquisa focam seus estudos na substituição de amidas por anéis triazólicos em moléculas onde as ligações amídicas são cruciais para a atividade biológica. Marzo e colaboradores,⁸¹ por exemplo, sintetizaram análogos de capsaicinoides (Figura 4), trocando ligações amídicas por anéis triazólicos, para verificar se haveria alguma alteração na atividade biológica. Os capsaicinoides triazólicos apresentaram atividade comparável à daqueles naturais, o que comprova o bioisosterismo destes grupos.

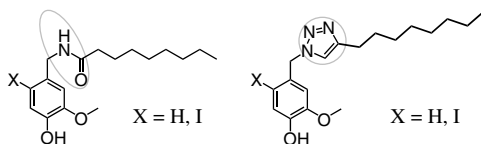


Figura 4. Capsaicinoides e seus análogos triazólicos

Guarna e colaboradores²⁵ sintetizaram uma sequência tripeptídeo mimética da arginina-glicina-ácido aspártico com potencial aplicação como agente antiangiogênico em tumores com superexpressão de integrinas (Esquema 13). Neste exemplo, o anel triazólico foi usado para mimetizar a glicina, atuando como um espaçador. Dentre os compostos sintetizados, o derivado **42** apresentou atividade biológica relevante sobre receptores integrinas associados com a membrana plasmática de células tumorais, o que o torna um promissor agente antiangiogênico.

A reação “click” tem sido também empregada na modificação de produtos naturais bioativos visando à melhora da atividade biológica destes.^{152,153} Como exemplo, há o trabalho de Genazzani e colabora-

dores,⁸² que sintetizaram análogos do resveratrol, um produto natural que possui diversas atividades biológicas (Figura 5). Alguns destes análogos, contendo um anel triazólico, apresentaram atividade citotóxica e antiproliferativa maior do que o protótipo natural. Este anel funcionou como um bioisótero da ligação dupla.

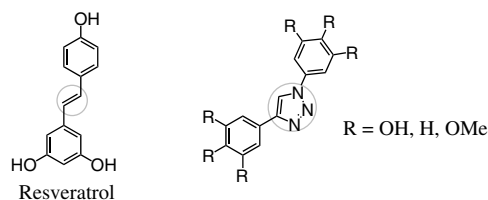
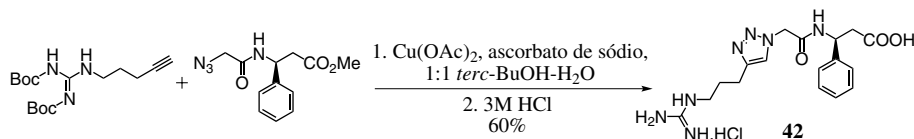


Figura 5. Resveratrol e seus análogos modificados com anel triazólico

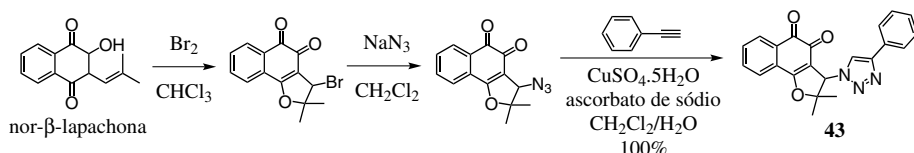
Silva Jr. e colaboradores⁸³ também usaram a CuAAC para modificar produtos naturais, sintetizando derivados da nor-β-lapachona (Esquema 14). Este produto natural apresenta algumas atividades biológicas, entre as quais, citotóxica e tripanossomicida. A partir da nor-β-lapachona, em três etapas, foram obtidos triazóis naftoquinoidais como, por exemplo, o derivado **43** (Esquema 14). Todos os derivados sintetizados apresentaram atividade tripanossomicida maior do que a do precursor, sendo o derivado **43** o mais ativo.

Vários outros exemplos de síntese de substâncias com atividade biológica construídas utilizando a CuAAC podem ser encontrados na literatura como, por exemplo, compostos com atividades anticâncer,^{84,85} antiprotozoária,^{86,87} citotóxica,⁸⁸ antimicobacteriana,⁸⁹ antifúngica,⁹⁰ antimalária,⁹¹ além de diversos inibidores enzimáticos, como os da enzima proteína tirosina fosfatase 1B,⁹² da enzima glucocerebrosidase, relacionados com a doença de Gaucher,⁹³ da protease do HIV,⁸⁰ de neuraminidases;⁹⁴ da enzima nicotinamida fosforribosiltransferase, associados à atividade antitumoral,⁹⁵ da enzima α-glucosidase, associada à diabetes mellitus tipo II,¹⁵⁴ dentre outros.

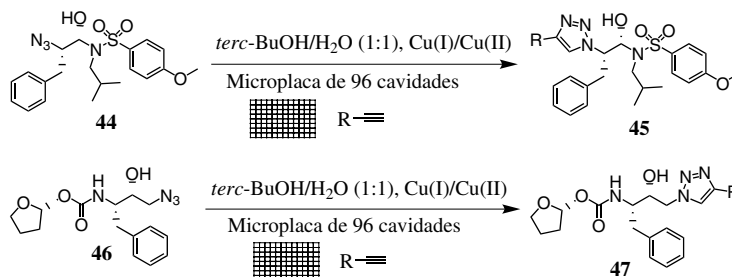
A reação “click” apresenta também grande contribuição para a química combinatória, que é uma promissora ferramenta para a descoberta e o desenvolvimento de novos fármacos. Como se sabe, nesta metodologia de síntese os produtos são formados simultaneamente e podem ser testados biologicamente de uma só vez (*in situ*). O principal objetivo desta estratégia é reduzir o tempo necessário para a obtenção de um novo fármaco. A síntese de quimiotecas pode ser realizada através da utilização de polímeros insolúveis, solúveis ou pela tradicional síntese em solução. Um exemplo da aplicação da CuAAC em química combinatória pode ser visto na triagem *in situ* de inibidores de protease do vírus HIV, realizada por Sharpless e colaboradores.¹⁵⁵ Neste estudo, duas azidas (**44** e **46**, Esquema 15) derivadas do amprenavir, um fármaco antirretroviral, foram colocadas, separadamente, em placas contendo 96 cavidades. Em seguida, uma



Esquema 13. Síntese do agente antiangiogênico **42**



Esquema 14. Síntese de derivado do produto natural nor-β-lapachona



Esquema 15. Uso da química combinatória na triagem de inibidores de protease do HIV

série de alcinos foi colocada para reagir com as azidas, originando derivados triazólicos, que foram testados *in situ* contra proteases do vírus HIV. Apenas os derivados triazólicos oriundos da azida **44** apresentaram forte inibição da enzima. Em um estudo posterior de Wong e colaboradores,¹⁵⁶ concluiu-se que o anel triazólico atua como um substituto efetivo da ligação amídica.

Outros exemplos de aplicação da reação “click” em química combinatória podem ser encontrados na literatura.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Bioconjugação

Como já mencionado, a reação CuAAC tornou-se muito popular em áreas de interface com a química orgânica. A bioconjugação representa a interface entre a biologia molecular e a química orgânica e se refere à derivatização de biomoléculas, originando um novo composto que une as propriedades dos componentes iniciais.^{160,161} Biomoléculas tais como peptídeos, proteínas, DNA, ácidos nucleicos, oligossacarídeos ou glicoconjugados são extremamente úteis no estudo dos sistemas biológicos. No entanto, a presença de diversos grupos funcionais nestas estruturas restringe o número de reações que podem ser utilizadas para quaisquer modificações das mesmas. Assim, a estratégia ideal é empregar reações que sejam altamente seletivas, que possam ser realizadas em solvente aquoso ou orgânico, que conduzam a produtos com altos rendimentos e que sejam ortogonais aos demais grupos funcionais. Neste contexto, a reação “click” torna-se ideal para aplicação em bioconjugação.

Finn e colaboradores⁹⁷ foram os primeiros a utilizar a CuAAC para a bioconjugação. Neste trabalho, o capsídeo do vírus mosaico do caupi foi ligado a moléculas de fluoresceína via reação “click”, em meio aquoso. O capsídeo do vírus se assemelha a uma gaiola, formada por 60 cópias idênticas de duas unidades de proteínas assimétricas. Após a funcionalização dos resíduos terminais dessas proteínas com alcino ou azida, realizou-se a cicloadição catalisada por Cu(I) com o derivado da fluoresceína devidamente funcionalizado (alcino ou azida) (Figura 6).

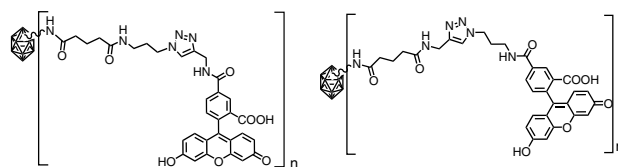


Figura 6. Bioconjugados do capsídeo do vírus mosaico do caupi com fluoresceína

Uma preocupação por parte de alguns autores quanto ao uso de cobre na catálise de reações CuAAC envolvidas em meio biológico advém da possível toxicidade deste metal.¹⁶² Assim, na busca por um método alternativo e não invasivo de imagem de biomoléculas em organismos vivos, Wu e colaboradores⁴² relataram o uso do ligante BTES (tris(triazolimetil)amina), o qual complexa com o Cu(I) e

o estabiliza, evitando que o Cu(I) livre no organismo gere espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Com o uso do ligante BTES foram obtidos bioconjugados de linfócito T e glicanos, que foram utilizados para fazer imagens *in vivo* de glicanos. Estes bioconjugados foram obtidos a partir da reação “click” entre resíduos de alcino ou azida do ácido siálico presente na superfície celular e azida ou alcino-biotina, respectivamente.

Além destes exemplos, várias outras modificações de biomoléculas foram realizadas, tais como a incorporação de fluoróforos em proteínas ou nucleosídeos,⁹⁸⁻¹⁰⁰ de radioisótopos em peptídeos ou nucleosídeos na síntese de radiotraçadores,^{101,102} de ferrocenos em aminoácidos ou peptídeos¹⁰³ e, de oligossacarídeos em peptídeos na síntese de vacinas.³¹

Química de materiais

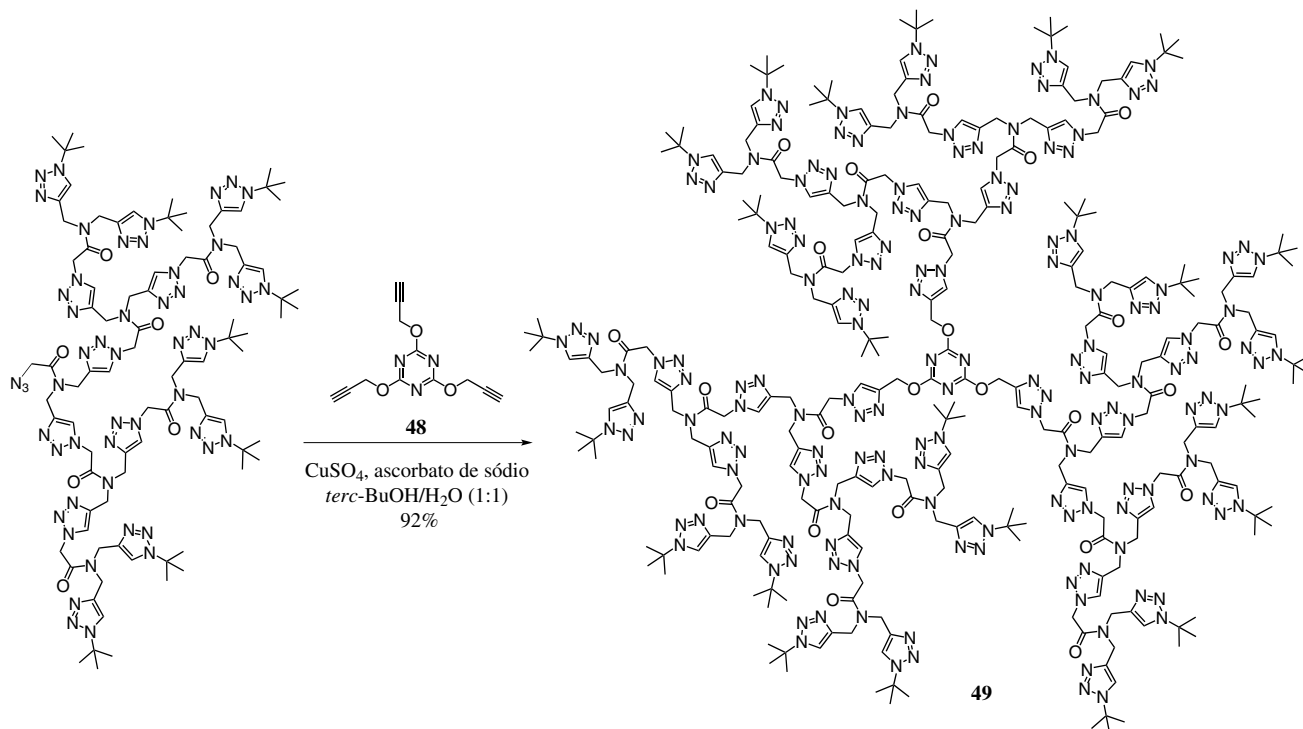
Na química de materiais, a reação “click” vem sendo extensivamente utilizada na obtenção de diversos materiais, tais como dendrímeros,^{37,38,104-107} polímeros,¹⁰⁸⁻¹¹¹ fases estacionárias modificadas,¹¹⁹⁻¹²² organogéis,¹²³⁻¹²⁵ macrociclos,¹³⁴⁻¹³⁶ dentre outros.

Dendrímeros são moléculas formadas a partir de um núcleo polifuncionalizado através do crescimento radial de camadas, de forma repetitiva. A molécula gerada após a incorporação da primeira camada de unidades monoméricas é designada dendrímero de primeira geração. A incorporação de sucessivas camadas leva à formação de polímeros de segunda geração, terceira e assim por diante. A natureza e o número de camadas podem ser controlados por um planejamento da síntese. Os maiores problemas encontrados nestas sínteses estão relacionados às dificuldades de purificação, necessidade do uso de excesso dos reagentes e lentidão das separações cromatográficas. Desta forma, a reação “click” torna-se muito útil na síntese de dendrímeros, visto que ela é capaz de contornar estes problemas, por ser muito eficiente, praticamente não gerar subprodutos, necessitar somente de quantidades estequiométricas dos reagentes, além de apresentar excelentes rendimentos.^{163,164}

Os dendrímeros recebem muita atenção devido às suas propriedades únicas e aplicações em química medicinal e de materiais. Fokin e colaboradores³⁷ foram os pioneiros no uso da reação “click” na síntese de dendrímeros utilizando uma síntese convergente. Obtiveram o dendrímero **49** a partir do núcleo **48** (Esquema 16), envolvendo CuAAC. Cabe ressaltar que os dendrímeros obtidos por este método foram mais facilmente purificados do que aqueles obtidos pelos métodos clássicos, e com melhores rendimentos.

Uma aplicação mais recente na síntese de dendrímeros foi descrita por Zhang e colaboradores,¹⁰⁴ na qual o dendrímero **50** (Figura 7), contendo grupos carbazólicos, foi sintetizado utilizando a reação “click”. Este dendrímero apresentou uso promissor em dispositivos eletrofosforescentes, sendo sua atividade testada em um dispositivo de diodo orgânico emissor de luz (OLED).

Além destes exemplos, vários outros dendrímeros com diversas aplicações foram sintetizados.^{38,105-107}



Esquema 16. Dendrômero **47** obtido via CuAAC

A reação “click” também é largamente empregada na obtenção de outros materiais como, por exemplo, polímeros,¹⁰⁸⁻¹¹¹ organogéis,¹²³⁻¹²⁵ colas/adesivos,^{112,113} fios moleculares,¹¹⁴ biossensores,¹¹⁵ quimiossensores,¹¹⁶ radiotraçadores,¹¹⁷ dentre outros.

Polímeros conjugados têm sido largamente explorados pela potencial aplicação em dispositivos optoeletrônicos,¹⁶⁵ diodos,¹⁶⁶ lasers orgânicos,¹⁶⁷ transistores de película fina¹⁶⁸ e dispositivos ópticos não lineares.¹⁶⁹ Reek e colaboradores¹¹⁸ sintetizaram alguns polímeros conjugados por meio da reação “click”, por exemplo **51** e **52** (Figura 8). Devido às propriedades luminescentes apre-

sentadas por estes polímeros, são candidatos a uso em materiais fosforescentes.

Outra aplicação da reação “click” é a modificação de fases estacionárias de colunas cromatográficas. Um exemplo interessante é a pesquisa de Liang e colaboradores,¹¹⁹ que modificaram fases estacionárias para cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia líquida de interação hidrofílica (HILIC). Este trabalho envolveu a reação “click” entre 3-azidopropil trietoxissilano e alcinos terminais ligados a grupos apolares (originando colunas de fase reversa - **53**) ou polares (originando colunas para HILIC - **54**)

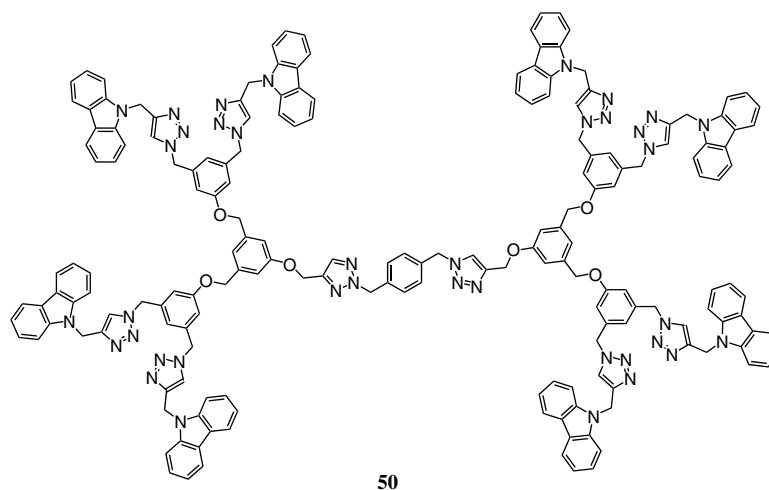


Figura 7. Dendrômero **48** obtido via CuAAC

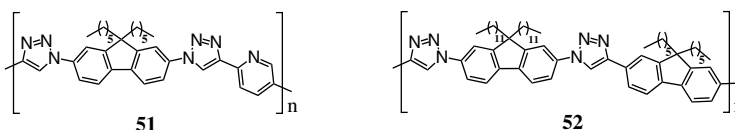


Figura 8. Polímeros conjugados com propriedades luminescentes

(Figura 9). Outros exemplos desta aplicação podem ser encontrados na literatura.¹¹⁹⁻¹²¹

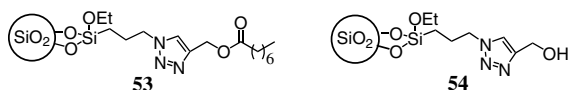


Figura 9. Fases estacionárias para cromatografia preparadas via CuAAC

Organogéis são estruturas altamente definidas, organizadas por interações supramoleculares entre moléculas orgânicas pequenas e médias ou micelas poliméricas. Eles apresentam várias aplicações, desde o transporte de fármacos até o uso como suporte de engenharia de tecidos.¹⁷⁰ A reação “click” já foi usada na formação de ligações cruzadas de hidrogéis por alguns grupos de pesquisa.^{123,124} Fin e colaboradores,¹²⁵ por exemplo, utilizaram a reação “click” para gerar ligações cruzadas entre organogéis, que são interações bem mais significativas do que apenas as interações supramoleculares presentes no material inicial (Esquema 17).

A criação de sistemas fotossintéticos artificiais é de grande importância para o entendimento dos processos bioenergéticos e para o desenvolvimento de dispositivos fotoquímicos e aparelhos optoeletrônicos. Baseado nisso, um mimetizador eficiente e funcional de complexos fotossintéticos do tipo antena foi desenvolvido e sintetizado por Ng e colaboradores.¹²⁶ O complexo **55** é constituído de um núcleo de zinco porfirina (II) conectado a uma molécula de C₆₀ e três unidades de dipirrometeno, sendo que estas últimas foram acopladas via reação “click” (Esquema 18).

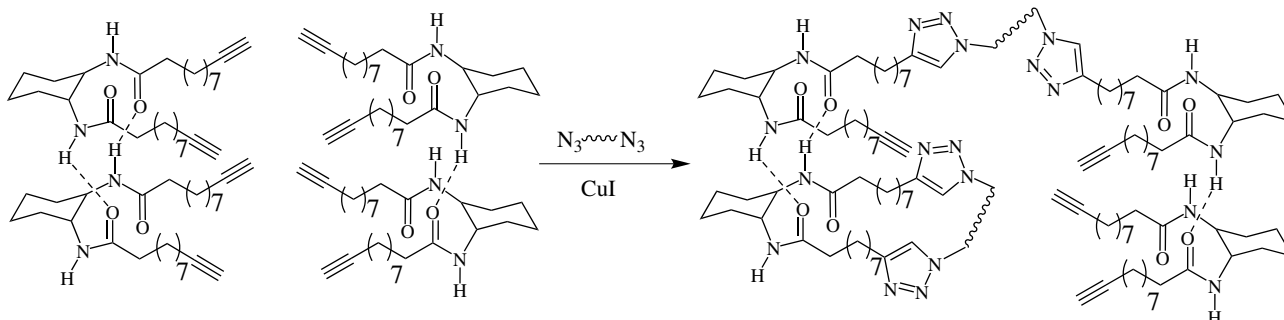
Mais aplicações da CuAAC na química de nanomateriais podem ser encontradas na literatura.¹²⁷⁻¹²⁹

Química supramolecular

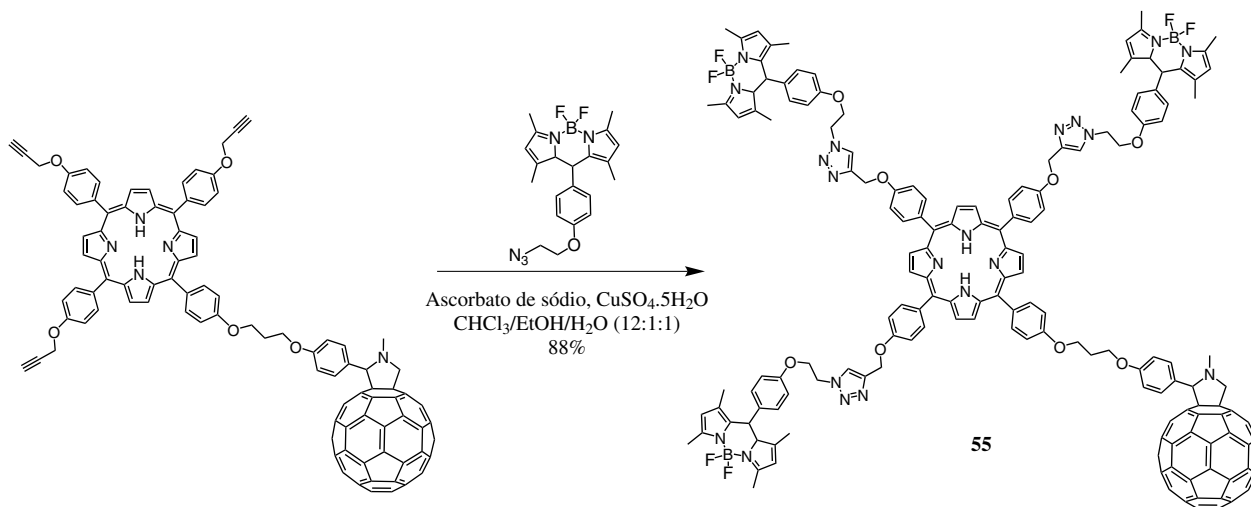
Outra área em que a reação “click” vem sendo muito aplicada é na química supramolecular, a qual se baseia nas interações não covalentes entre moléculas. Os calixarenos se incluem neste contexto e têm sido modificados via reação “click” com o objetivo principal de aumentar a solubilidade dos mesmos, como pode ser verificado no trabalho de Ryu e Zhao (Esquema 19).¹³⁰ A CuAAC também está envolvida em outras modificações de calixarenos.¹³¹⁻¹³³

Os macrociclos também são importantes blocos construtores em química supramolecular, devido às suas diversas aplicações como cavidades moleculares e receptores artificiais. As reações de macrociclização de estruturas lineares contendo uma função azida e outra alcino são altamente dependentes da probabilidade de encontro dos dois grupos reativos envolvidos na ciclicização.¹¹ O primeiro peptídeo mimético cíclico obtido via reação CuAAC foi sintetizado por Meldal e colaboradores (Figura 10).¹³⁴ A obtenção deste macrociclo foi feita em suporte sólido, em alto rendimento e pureza. O anel triazólico, neste caso, foi usado com a estratégia de mimetizar uma ponte de dissulfeto.

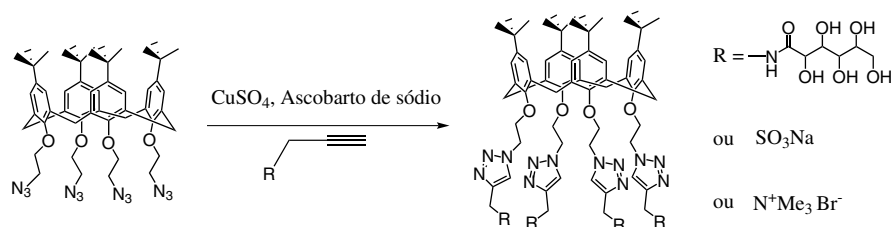
Ciclodextrinas são macrociclos formados por seis, sete ou oito subunidades de glicopirranose, designados como α , β ou γ -ciclodextrinas, respectivamente. Possuem uso difundido na química supramolecular, pois são capazes de formar compostos de inclusão com moléculas hidrofóbicas, o que permite que eles sejam carregados em solventes polares. Gin e colaboradores¹³⁵ sintetizaram análogos de ciclodextrina via ciclodimerização de um trissacarídeo com a função alcino em uma extremidade e azido na outra, por meio da reação “click”. O ciclodímero obtido (composto **56**, Esquema 20) exibiu um perfil de associação ao 8-anilino-1-naftalenossulfonato



Esquema 17. Formação de ligações cruzadas de organogéis utilizando CuAAC



Esquema 18. Obtenção do complexo **53** utilizando CuAAC



Esquema 19. Preparação de calixarenos hidrossolúveis

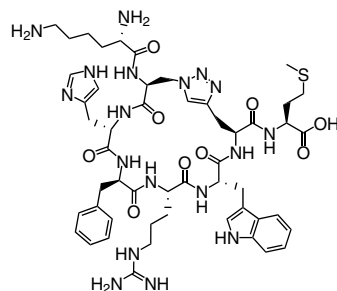
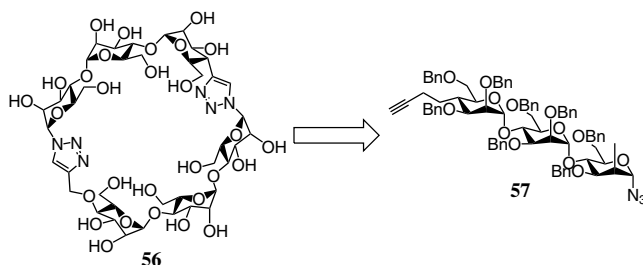


Figura 10. Peptídeo mimético cíclico obtido via CuAAC

similar àquele apresentado pela β -ciclodextrina. Em 2005, este mesmo grupo de pesquisadores sintetizou um ciclôtrímero e um ciclodímero utilizando a mesma metodologia, a partir de um monossacarídeo e de um dissacarídeo, respectivamente.¹³⁶

Esquema 20. Macrociclo análogo à β -ciclodextrina

Ainda na química supramolecular, a reação “click” pode ser aplicada na síntese de rotaxanos,¹³⁷⁻¹³⁹ catenanos,¹⁴⁰⁻¹⁴² e nanocavidades.¹⁴³

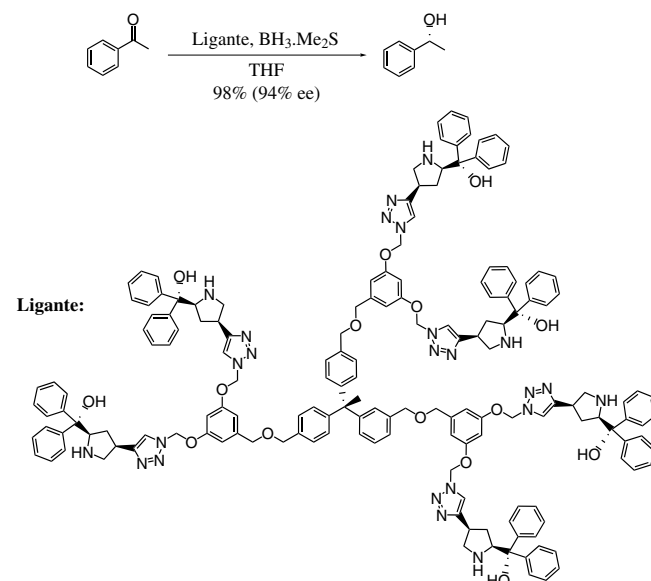
Catalisadores

A reação “click” tem sido aplicada também na obtenção de catalisadores. Liang e colaboradores¹⁴⁴ sintetizaram uma série de dendrímeros quirais contendo triazóis obtidos via CuAAC, que atuaram como catalisadores na redução assimétrica de cetonas pró-quirais usando boranos (Esquema 21).

Outros exemplos de catálise utilizando ligantes sintetizados a partir da reação “click” são relatados como, por exemplo, catalisadores em reações de acoplamento do tipo Suzuki-Miyaura;¹⁴⁵ catalisadores que promovem reação de alquilação alílica regioseletiva;¹⁴⁶ catalisadores que promovem benzoilação enantiosseletiva de dióis¹⁴⁷ e catalisadores que promovem hidrogenação assimétrica.¹⁴⁸

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A velocidade com que pesquisadores de várias áreas adotam uma nova metodologia que surge na literatura é um claro indicador da utilidade e versatilidade da mesma. Neste contexto, a reação de formação de 1,2,3-triazóis a partir de alcinos e azidas, usando cobre como catalisador, tem se mostrado uma das mais eficazes formas para se conectar covalentemente duas moléculas contendo vários grupos



Esquema 21. Redução enantiosseletiva de cetona pró-quiral

funcionais. Como o desenvolvimento da ciência contemporânea está diretamente relacionado à praticidade de se obter novas e variadas moléculas, a reação CuAAC deverá, provavelmente, continuar a ser cada vez mais utilizada e estudada por grupos de pesquisa em todo mundo. No Brasil, ao nosso conhecimento, vários grupos já publicaram trabalhos nesta área,^{14,45,83,87-89,96,129,154} a maioria visando a síntese de moléculas bioativas. Apesar disso, acreditamos que ainda haja muito a ser explorado no país, tanto na área de química medicinal quanto na área de materiais e de produtos naturais (semisíntese).

REFERÊNCIAS

- Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
- Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C.; *Quim. Nova* **2006**, 29, 569.
- Michael, A.; *J. Prakt. Chem.* **1893**, 46, 94.
- Huisgen, R.; Szeimies, G.; Moebius, L.; *Chem. Ber.* **1967**, 100, 2494.
- Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M.; *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057.
- Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.
- Lundberg, P.; Hawker, C. J.; Hult, A.; Malkoch, M.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 29, 998.
- Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Harris, D. P.; Heaney, H.; Stubbs, E. C.; *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2274.
- Punna, S.; Kuzelka, J.; Wang, Q.; Finn, M. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 2215.
- Ahlquist, M.; Fokin, V. V.; *Organometallics* **2007**, 26, 4389.
- Meldal, M.; Tornøe, C. W.; *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2952.
- Hein, J. E.; Fokin, V. V.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1302.

13. Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210.
14. Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475.
15. Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.
16. Bock, V. D.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J. H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
17. Sun, S.; Wu, P.; *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 8331.
18. Binder, W. H.; Sachsenhofer, R.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 952.
19. Zhang, L.; Chen, X.; Xue, P.; Sun, H. H. Y.; Williams, I. D.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Jia, G.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.
20. Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 805.
21. Bock, V. D.; Perciaccante, R.; Jansen, T. P.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 919.
22. Punna, S.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1536.
23. Wróblewski, A. E.; Glowacka, I. E.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 4056.
24. Kuang, G. C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540.
25. Trabocchi, A.; Menchi, G.; Cini, N.; Bianchini, F.; Raspanti, S.; Bottoncetti, A.; Pupi, A.; Calorini, L.; Guarna, A.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7119.
26. Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186.
27. Gupta, S. S.; Kuzelka, J.; Singh, P.; Lewis, W. G.; Manchester, M.; Finn, M. G.; *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572.
28. Hein, J. E.; Tripp, J. C.; Krasnova, L. B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8018.
29. Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; van der Eycken, E.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.
30. Pachón, L. D.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811.
31. Wan, Q.; Chen, J.; Chen, G.; Danishefsky, S. J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8244.
32. Yoon, K.; Goyal, P.; Weck, M.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2051.
33. Guezguez, R.; Bougrin, K.; El Akri, K.; Benhida, R.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4807.
34. Cravotto, G.; Fokin, V. V.; Garella, D.; Binello, A.; Boffa, L.; Barge, A.; *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 13.
35. Cintas, P.; Barge, A.; Tagliapietra, S.; Boffa, L.; Cravotto, G.; *Nature* **2010**, *5*, 607.
36. Balderas, F. P.; Muñoz, M. O.; Sanfrutos, J. M.; Mateo, F. H.; Flores, F. G. C.; Asín, J. A. C.; García, J. I.; González, F. S.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.
37. Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928.
38. Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J.; *Chem. Commun.* **2005**, 5775.
39. Gonda, Z.; Novák, Z.; *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 726.
40. Díez-González, S.; Nolan, S. P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *120*, 9013.
41. Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.
42. Amo, D. S.; Wang, W.; Jiang, H.; Besanceney, C.; Yan, A. C.; Levy, M.; Liu, Y.; Marlow, F. L.; Wu, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16893.
43. Kamijo, S.; Jin, T.; Yamamoto, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 689.
44. Isobe, H.; Cho, K.; Solin, N.; Werz, D. B.; Seeberger, P. H.; Nakamura, E.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4611.
45. Pereira, G. R.; Santos, L. J.; Luduvico, I.; Alves, R. B.; Freitas, R. P.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1022.
46. Kuang, G. C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L.; *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6540.
47. Hasegawa, T.; Umeda, M.; Numata, M.; Li, C.; Bae, A. H.; Fujisawa, T.; Haraguchi, S.; Sakurai, K.; Shinkai, S.; *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 35.
48. Molteni, G.; Bianchi, C. L.; Marinoni, G.; Santo, N.; Ponti, A.; *New J. Chem.* **2006**, *30*, 1137.
49. Gupta, S. S.; Raja, K. S.; Kaltgrad, E.; Strable, E.; Finn, M. G.; *Chem. Commun.* **2005**, 4315.
50. Lipshutz, B. H.; Taft, B. R.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 8415.
51. Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; *Medicinal Research Reviews* **2008**, *28*, 278.
52. Agut, W.; Taton, D.; Lecommandoux, S.; *Macromolecules* **2007**, *40*, 5653; Agut, W.; Agnaou, R.; Lecommandoux, S.; Taton, D.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1147.
53. van Camp, W.; Germonpré, V.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Goethals, E. J.; Du Prez, F. E.; *React. Funct. Polym.* **2007**, *67*, 1168.
54. He, X.; Liang, L.; Xie, M.; Zhang, Y.; Lin, S.; Yan, D.; *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1797.
55. Durmaz, H.; Dag, A.; Altintas, O.; Erdogan, T.; Hizal, G.; Tunca, U.; *Macromolecules* **2007**, *40*, 191.
56. Dag, A.; Durmaz, H.; Hizal, G.; Tunca, U.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 302.
57. Lee, B. Y.; Park, S. R.; Jeon, H. B.; Kim, K. S.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5105.
58. Binder, W. H.; Sachsenhofer, R.; *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15.
59. Fleming, D. A.; Thode, C. J.; Williams, M. E.; *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2327.
60. Bew, S. P.; Brimage, R. A.; L'Hermite, N.; Sharma, S. V.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3713.
61. Dedola, S.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1006.
62. Turner, R. A.; Oliver, A. G.; Lokey, R. S.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5011.
63. Golas, P. L.; Tsarevsky, N. V.; Matyjaszewski, K.; *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1167.
64. Molander, G. A.; Ham, J.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2767.
65. Barbosa, F. C. G.; Oliveira, R. N.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2011**, *22*, 592.
66. Feldman, A. K.; Colasson, B.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13444.
67. Oladeinde, O. A.; Hong, S. Y.; Holland, R. J.; Maciag, A. E.; Keefer, L. K.; Saavedra, J. E.; Nandurdikar, R. S.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4256.
68. Angell, Y.; Burgess, K.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3649.
69. Gerard, B.; Ryan, J.; Beeler, A. B.; Porco, Jr., J. A.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6405.
70. Pérez-Castro, I.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García, M. D.; López, C.; De Clercq, E.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3805.
71. Li, L.; Zhang, G.; Zhu, A.; Zhang, L.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3630.
72. Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4503.
73. Wu, Y. M.; Deng, J.; Chen, Q. Y.; *Synlett* **2006**, *4*, 645; Wu, Y. M.; Deng, J.; Li, Y.; Chen, Q. Y.; *Synthesis* **2005**, *8*, 1314.
74. Mindt, T. L.; Shibli, R.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10247.
75. Cassidy, M. P.; Raushel, J.; Fokin, V. V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154.
76. Bertrand, P.; Gesson, J. P.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3596.
77. Zhang, X.; Hsung, R. P.; You, L.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2679.
78. Zhang, X.; Li, H.; You, L.; Tang, Y.; Hsung, R. P.; *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2437.
79. Iesselstijn, M.; Cintrat, J. C.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3837.
80. Whiting, M.; Tripp, J. C.; Lin, Y. C.; Lindstrom, W.; Olson, A. J.; Elder, J. H.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7697.
81. Appendino, G.; Bacchiega, S.; Minassi, A.; Cascio, M. G.; Petrocellis, L.; Marzo, V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9312.
82. Pagliali, F.; Pirali, T.; Del Grosso, E.; Brisco, R. D.; Tron, G. C.; Sorba, G.; Genazzani, A. A.; *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 467.

83. Silva Jr., E. N.; Barreto, R. F. S. M.; Pinto, M. C. F. R.; Silva, R. S. F.; Teixeira, D. V.; Souza, M. C. B. V.; Simone, C. A.; De Castro S. L.; Ferreira, V. F.; Pinto, A. V.; *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 1774.
84. Kamal, A.; Shankaraiah, N.; Devaiah, V.; Reddy, K. L.; Juvekar, A.; Sen, S.; Kurian, N.; Zingde, S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 1468.
85. Colombano, G.; Travelli, C.; Galli, U.; Caldarelli, A.; Chini, M. G.; Canônico, P. L.; Sorba, G.; Bifulco, G.; Tron, G. C.; Genazzani, A. A.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 616.
86. Bakunov, S. A.; Bakunova, S. M.; Wenzler, T.; Ghebru, M.; Werbovetz, K. A.; Brun, R.; Tidwell, R. R.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 254.
87. Carvalho, I.; Andrade, P.; Campo, V. L.; Guedes, P. M. M.; Costa, R. S.; Silva, J. S.; Schenkman, S.; Dedola, S.; Hill, L.; Rejzek, M.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2412.
88. Silva Jr., E. N.; Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; Souza, M. C. B. V.; Araújo, A. J.; Pessoa, C.; Lotufo, L. V. C.; Montenegro, R. C.; Moraes, M. O.; Ferreira, V. F.; Goulart, O. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 635.
89. Gallardo, H.; Conte, G.; Bryk, F.; Lourenço, M. C. S.; Costa, M. S.; Ferreira, V. F.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1285.
90. Pore, V. S.; Aher, N. G.; Kumar, M.; Shukla, P. K.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11178.
91. Guantai, E. M.; Ncokazi, K.; Egan, T. J.; Gut, J.; Rosenthal, P. J.; Smith, P. J.; Chibale, K.; *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 8243.
92. Song, Z.; He, X. P.; Jin, X. P.; Gao, L. X.; Sheng, L.; Zhou, Y. B.; Li, J.; Chen, G. R.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 894.
93. Díaz, L.; Bujons, J.; Casas, J.; Llebaria, A.; Delgado, A.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5248.
94. Mohan, S.; McAtamney, S.; Haselhorst, T.; Itzstein, M.; Pinto, B. M.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7377.
95. Galli, U.; Ercolano, E.; Carraro, L.; Roman, C. R. B.; Sorba, G.; Canônico, P. L.; Genazzani, A. A.; Tron, G. C.; Billington, R. A.; *ChemMedChem* **2008**, *3*, 771.
96. Santos, F. C.; Cunha, A. C.; Souza, M. C. B. V.; Tomé, A. C.; Neves, M. G. P. M. S.; Ferreira, V. F.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7268.
97. Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
98. Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukherji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782.
99. Dirks, A. J. T.; van Berkel, S. S.; Hatzakis, N. S.; Opsteen, J. A.; van Delft, F. L.; Cornelissen, J. J. L. M.; Rowan, A. E.; van Hest, J. C. M.; Rutjes, F. P. J. T.; Nolte, R. J. M.; *Chem. Commun.* **2005**, *33*, 4172.
100. Kosiova, I.; Kovackova, S.; Kois, P.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 312.
101. Marik, J.; Sutcliffe, J. L.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6681.
102. Mamat, C.; Ramenda, T.; Wuest, F. R.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2009**, *6*, 21.
103. Sudhir, V. S.; Venkateswarlu, C.; Musthafa, O. T. M.; Sampath, S.; Chandrasekaran, S.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *13*, 2120.
104. Yang, J.; Ye, T.; Ma, D.; Zhang, Q.; *Synth. Met.* **2011**, *161*, 330.
105. Ornelas, C.; Aranzaes, J. R.; Cloutet, E.; Alves, S.; Astruc, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 872.
106. Camponovo, J.; Ruiz, J.; Cloutet, E.; Astruc, D.; *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2990.
107. Yim, C. B.; Boerman, O. C.; Visser, M.; Jong, M.; Dechesne, A. C.; Rijkers, D. T. S.; Liskamp, R. M. J.; *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1323.
108. Zhu, Y.; Huang, Y.; Meng, W. D.; Li, H.; Qing, F. L.; *Polymer* **2006**, *47*, 6272.
109. Deng, G.; Ma, D.; Xu, Z.; *Eur. Polym. J.* **2007**, *43*, 1179.
110. Whittaker, M. R.; Urbani, C. N.; Monteiro, M. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11360.
111. Chakraborty, S.; Keightley, A.; Dusevich, V.; Wang, Y.; Peng, Z.; *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 3995.
112. Díaz, D. D.; Punna, S.; Holzer, P.; McPherson, A. K.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4392.
113. Liu, Y.; Díaz, D. D.; Accurso, A. A.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G.; *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45*, 5182.
114. Luo, L.; Frisbie, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8854.
115. Leal, M. P.; Assali, M.; Fernández, I.; Khier, N.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1828.
116. González-Vera, J. A.; Lukovic, E.; Imperiali, B.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7309.
117. Michel, K.; Büther, K.; Law, M. P.; Wagner, S.; Schober, O.; Hermann, S.; Schäfers, M.; Riemann, B.; Höltke, C.; Kopka, K.; *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 939.
118. van Steenis, D. J. V. C.; David, O. R. P.; van Strijdonck, G. P. F.; van Maarseveen, J. H.; Reek, J. N. H.; *Chem. Commun.* **2005**, *34*, 4333.
119. Guo, Z.; Lei, A.; Liang, X.; Xu, Q.; *Chem. Commun.* **2006**, *43*, 4512.
120. Slater, M.; Snauko, M.; Svec, F.; Fréchet, J. M. J.; *Anal. Chem.* **2006**, *78*, 4969.
121. Zhang, Y.; Guo, Z.; Ye, J.; Xu, Q.; Liang, X.; Lei, A.; *J. Chromatogr. A* **2008**, *1191*, 188.
122. Fu, Q.; Guo, Z.; Liang, T.; Zhang, X.; Xu, Q.; Liang, X.; *Anal. Methods* **2010**, *2*, 217.
123. Park, S. M.; Lee, Y. S.; Kim, B. H.; *Chem. Commun.* **2003**, *23*, 2912.
124. Malkoch, M.; Vestberg, R.; Gupta, N.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Mason, A. F.; Hedrik, J. L.; Liao, Q.; Frank, C. W.; Kingsbury, K.; Hawker, C. J.; *Chem. Commun.* **2006**, 2774.
125. Díaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6056.
126. Liu, J. Y.; El-Khouly, M. E.; Fukuzumi, S.; Ng, D. K. P.; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1605.
127. Palacin, T.; Khanh, H. L.; Jousset, B.; Jegou, P.; Filoramo, A.; Ehli, C.; Galdi, D. M.; Campidelli, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15394.
128. Hizume, Y.; Tashiro, K.; Charvet, R.; Yamamoto, Y.; Saeki, A.; Seki, S.; Aida, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6628.
129. Freitas, R. P.; Iehl, J.; Delavaux-Nicot, B.; Nierengarten, J. F.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 11409.
130. Ryu, E. H.; Zhao, Y.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1035.
131. Bew, S. P.; Brimage, R. A.; L'Hermite, N.; Sharma, S. V.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3713.
132. Li, H.; Zhan, J.; Chen, M.; Tian, D.; Zou, Z.; *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* **2010**, *66*, 43.
133. Ni, X. L.; Wang, S.; Zeng, X.; Tao, Z.; Yamato, T.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 552.
134. Roice, M.; Johannsen, I.; Meldal, M.; *QSAR Comb. Sci.* **2004**, *23*, 662.
135. Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638.
136. Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4479.
137. Aucagne, V.; Berná, J.; Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z.; Viterisi, A.; Walker, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11950.
138. Aucagne, V.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186.
139. Collin, J. P.; Durola, F.; Frey, J.; Heitz, V.; Reviriego, F.; Sauvage, J. P.; Trolez, Y.; Rissanen, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6840.
140. Megiatto Jr., J. D.; Schuster, D. I.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12872.
141. Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Long, T.; McGonigal, P. R.; Symes, M. D.; Wu, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15924.
142. Megiatto Jr., J. D.; Schuster, D. I.; Abwander, S.; Miguel, G.; Galdi, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3847.
143. Morales-Sanfrutos, J.; Ortega-Muñoz, M.; Lopes-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzales, F.; *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7772.

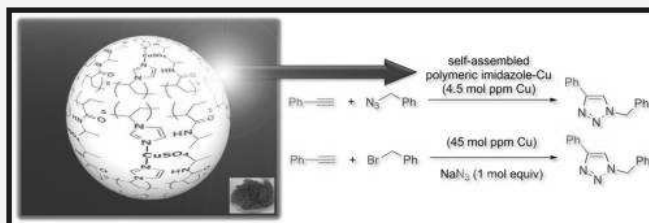
144. Niu, Y. N.; Yan, Z. Y.; Li, G. Q.; Wei, H. L.; Gao, G. L.; Wu, L. Y.; Liang, Y. M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 912.
145. Diallo, A. K.; Ornelas, C.; Salmon, L.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8644.
146. Detz, R. J.; Heras, S. A.; Gelder, R.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Hiemstra, H.; Reek, J. N. H.; van Maarseveen, J. H.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3227.
147. Gissibl, A.; Padié, C.; Hager, M.; Jaroschik, F.; Rasappan, R.; Yañez, E. C.; Turrin, C. O.; Caminade, A. M.; Majoral, J. P.; Reiser, O.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2895.
148. Zhang, Q.; Takacs, J. M.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 545.
149. Manetsch, R.; Krasinski, A.; Radic, Z.; Rauschel, J.; Taylor, P.; Sharpless, K. B.; Kolb, H. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809.
150. Gil, M. V.; Arévalo, M. J.; López, O.; *Synthesis* **2007**, *11*, 1589.
151. Holub, J. M.; Kirshenbaum, K.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1325.
152. Cho, S.; Oh, S.; Um, Y.; Jung, J. H.; Ham, J.; Shin, W. S.; Lee, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *19*, 382.
153. Vasilevsky, S. F.; Govdi, A. I.; Sorokina, I. V.; Tolstikova, T. G.; Baev, D. S.; Tolstikov, G. A.; Mamatuyk, V. I.; Alabugin, I. V.; *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *21*, 62.
154. Ferreira, S. B.; Sodero, A. C. R.; Cardoso, M. F. C.; Lima, E. S.; Kaiser, C. R.; Jr., F. P. S.; *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2364.
155. Brik, A.; Muldoon, J.; Lin, Y. C.; Elder, J. H.; Goodsell, D.; Olson, A. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C. H.; *ChemBioChem* **2003**, *4*, 1246.
156. Brik, A.; Alexandratos, J.; Lin, Y. C.; Elder, J. H.; Olson, A. J.; Wlodawer, A.; Goodsell, D. S.; Wong, C. H.; *ChemBioChem* **2005**, *6*, 1167.
157. Tornøe, C. W.; Sanderson, S. J.; Mottram, J. C.; Coombs, G. H.; Meldal, M.; *J. Comb. Chem.* **2004**, *6*, 312.
158. Srinivasachari, S.; Liu, Y.; Zhang, G.; Prevette, L.; Reineke, T. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8176.
159. Xie, J.; Seto, C. T.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 458.
160. Lahann, J.; *Click chemistry for biotechnology and materials science*, John Wiley & Sons Ltd: Chichester, 2009.
161. Kalia, J.; Raines, R. T.; *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 138.
162. Wang, T.; Guo, Z.; *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 525.
163. Moses, J. E.; Moorhouse, A. D.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1249.
164. Frank, G.; Kakkar, A. K.; *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1536.
165. Shirota, Y.; *J. Mater. Chem.* **2000**, *10*, 1.
166. Friend, R. H.; Gymer, R. W.; Holmes, A. B.; Burroughes, J. H.; Marks, R. N.; Taliani, C.; Bradley, D. D. C.; Dos Santos, D. A.; Brédas, J. L.; Logdlund, M.; Salaneck, W. R.; *Nature* **1999**, *397*, 121.
167. Yang, Y.; Turnbull, G. A.; Samuel, I. D. W.; *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *92*, 163306.
168. Jiang, Y.; Okamoto, T.; Becerril, H. A.; Hong, S.; Tang, M. L.; Mayer, A. C.; Parmer, J. A.; McGehee, M. D.; Bao, Z.; *Macromolecules* **2010**, *43*, 6361.
169. S'Heeren, G.; Derhaeg, L.; Verbiest, T.; Samyn, C.; Persoons, A.; *Macromol. Symp.* **1993**, *69*, 193.
170. Lutz, J. F.; Zarafshani, Z.; *Adv. Drug Delivery Rev.* **2008**, *60*, 958.

Amphiphilic Self-Assembled Polymeric Copper Catalyst to Parts per Million Levels: Click Chemistry

Yoichi M. A. Yamada,^{*,†} Shaheen M. Sarkar,[†] and Yasuhiro Uozumi^{*,†,‡}[†]RIKEN Advanced Science Institute, Wako, Saitama 351-0198, Japan[‡]Institute for Molecular Science, and the Graduate School for Advanced Studies, Okazaki, Aichi 444-8787, Japan

S Supporting Information

ABSTRACT: Self-assembly of copper sulfate and a poly-(imidazole–acrylamide) amphiphile provided a highly active, reusable, globular, solid-phase catalyst for click chemistry. The self-assembled polymeric Cu catalyst was readily prepared from poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-*N*-vinylimidazole) and CuSO₄ via coordinative convolution. The surface of the catalyst was covered with globular particles tens of nanometers in diameter, and those sheetlike composites were layered to build an aggregated structure. Moreover, the imidazole units in the polymeric ligand coordinate to CuSO₄ to give a self-assembled, layered, polymeric copper complex. The insoluble amphiphilic polymeric imidazole Cu catalyst with even 4.5–45 mol ppm drove the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of a variety of alkynes and organic azides, including the three-component cyclization of a variety of alkynes, organic halides, and sodium azide. The catalytic turnover number and frequency were up to 209000 and 6740 h^{−1}, respectively. The catalyst was readily reused without loss of catalytic activity to give the corresponding triazoles quantitatively.



■ INTRODUCTION

Copper metalloenzymes are supramolecular metal–organic hybrids of imidazole-containing polypeptides and copper ions, which are essential proteins in vital activity to promote high-efficiency enzymatic reactions.^{1,2} Complexation of polymeric imidazoles in histidine and copper species provides not only Lewis acidic–Brønsted basic catalytic sites but also a supramolecular tertiary structure. Therefore, to go even further and also ensure high catalytic activity, stability, and reusability, the development of self-assembled polymeric imidazole-supported copper catalysts is one of the most interesting topics in organic, organometallic, and supramolecular chemistry.^{3–5}

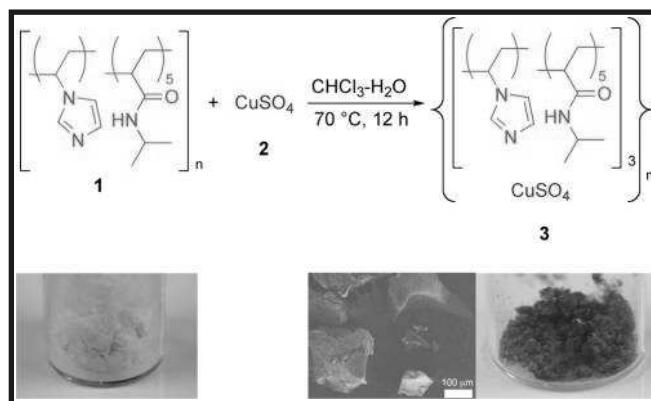
We envisaged that our concept for the preparation of convoluted polymeric imidazole–metal catalysts would offer high catalytic activities with reusability for click reactions.⁶ Amphiphilic polymeric imidazole units coordinate to Cu species through the self-assembly to provide the supramolecular polymeric metal composite with thermodynamic stability and insolubility. Here, we report the development of a novel self-assembled poly[(acrylamide–imidazole)–copper] catalyst. A catalyst in amounts of 0.00045 mol % (4.5 mol ppm) to 0.25 mol % promoted the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides and terminal alkynes efficiently with a TON of up to >200000, and it was reused without loss of catalytic activity or leaching of copper species.

■ RESULTS AND DISCUSSION

Preparation of a Self-Assembled Polymeric Imidazole–Copper Catalyst. A novel self-assembled polymeric imidazole–copper catalyst 3 was prepared from a linear amphiphilic polymer

poly(*N*-isopropylacrylamide-*co*-*N*-vinylimidazole) (1) and copper sulfate (2) via a molecular convolution method.⁷ Incorporation of an aqueous solution of 2 into a chloroform solution of 1 drove the self-assembly to provide a polymeric copper composite 3 (Scheme 1). The resulting precipitate 3 was

Scheme 1. Preparation of a Self-Assembled Polymeric Imidazole–Cu Catalyst 3, a Photographic Image of 1 (left) and 3 (right), and a SEM Image of 3 (center)



barely soluble in water, *tert*-butanol, ethyl acetate, toluene, and ether, whereas the starting polymer 1 was soluble in water, methanol, chloroform, tetrahydrofuran, and *N,N*-dimethylfor-

Received: February 7, 2012

Published: May 15, 2012

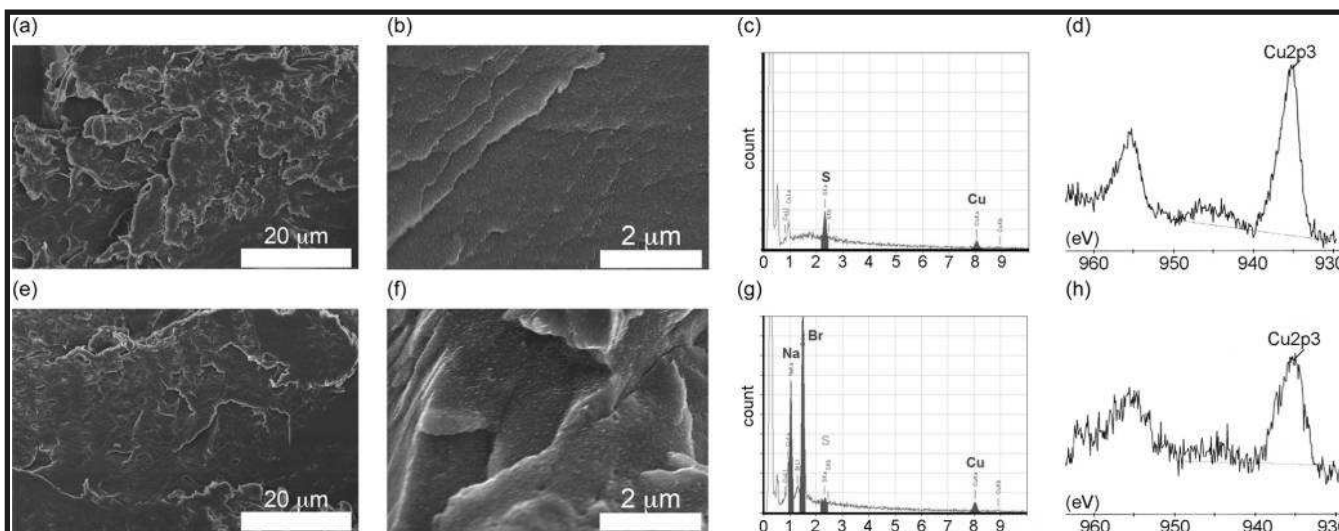


Figure 1. Images of **3** before and after use: SEM images of **3** before (a) and after use (e); HR-SEM images of **3** before (b) and after use (f); EDX/SEM images of **3** before (c) and after use (g); XPS images of **3** before (d) and after use (h).

namide. An SEM image showed that the composite **3** formed a macroaggregated lump several hundreds of micrometers thick (Figure 1). HR-SEM revealed that the surface of **3** was covered with globular particles tens of nanometers in diameter and that sheetlike composites were layered to build an aggregated structure. EDX/SEM analysis of the sheetlike composites showed the existence of copper and sulfur species. XPS analysis of Cu 2p_{3/2} and S 2p_{3/2} showed peaks at 934.8 and 167.9 eV, respectively; these are assigned to Cu(II) and S(IV) (CuSO₄). A UV-vis spectrum of **3** exhibited a new single absorption at 694 nm that was assigned as that of Cu-imidazole.⁸ These results suggest that the imidazole units in **1** coordinate to CuSO₄ to give a self-assembled, layered, polymeric copper complex. Elemental analysis and ICP-AES analysis of copper and sulfur supported the structure of **3**.

Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition of a Self-Assembled Polymeric Imidazole-Copper Catalyst. The amphiphilic polymeric imidazole-copper composite **3** was used in an investigation of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides and terminal alkynes (Table 1). A copper-catalyzed Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of organic azides and terminal alkynes, also known as a “click reaction”, has become one of the most important reactions for the preparation of 1,2,3-triazoles.^{9,10} High catalytic efficiency of immobilized catalysts for click reactions is important in terms of sustainable and process chemistries as well as in organic syntheses. There have been some pioneering reports on click chemistry with immobilized copper catalysts.³ Recently, Mizuno, Yus, Yamamoto, and Santoyo-Gonzalez developed heterogeneous Cu catalysts for this reaction with TONs of 800, 198, 990, and 746, respectively, as the highest TONs.⁴ The development of heterogeneous immobilized polymeric metal catalysts¹¹ with high efficiencies and reusabilities for this purpose still remains a major challenge.

When the cyclization of phenylacetylene (**4a**) and benzyl azide (**5a**) was carried out with **3** (0.25 mol % Cu) in a *t*-BuOH/H₂O solution of sodium ascorbate (10 mol %) at 50 °C for 1.5 h, **3** drove the reaction smoothly to afford 1-benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole (**6a**) in 99% yield (entry 1). All the triazoles **6** were isolated by crystallization. The color of the catalyst changed from blue to green during the reaction. The catalyst was recovered by

Table 1. Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition of Organic Azides and Terminal Alkynes with **3**

$\text{R}^1\text{C}\equiv\text{C} + \text{N}_3\text{CH}_2\text{R}^2 \xrightarrow[\text{50 } ^\circ\text{C, 1.5 h}]{\text{3 (0.25 mol \%), sodium ascorbate (10 mol \%), } t\text{-BuOH/H}_2\text{O (1:3)}} \text{R}^1\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_3\text{CH}_2\text{R}^2$			
entry ^a	4 (R ¹)	5 (R ²)	6 yield (%) ^b
1	4a (Ph)	5a (Ph)	6a 99
2 ^c	4a	5a	6a 99
3 ^d	4a	5a	6a 96
4 ^e	4a	5a	6a 99
5 ^f	4a	5a	6a 97
6	4a	5b (4-NO ₂ C ₆ H ₄)	6b 97
7	4a	5c (4-FC ₆ H ₄)	6c 96
8	4a	5d (4-MeC ₆ H ₄)	6d 97
9	4a	5e (4-MeOC ₆ H ₄)	6e 97
10	4a	5f (2-naph)	6f 94
11	4b (4-MeC ₆ H ₄)	5a	6g 97
12	4b	5g (PhCH ₂)	6h 96
13	4b	5h (<i>n</i> -C ₉ H ₁₉)	6i 97
14	4c (HO-(CH ₂) ₄)	5a	6j 97
15	4c	5b	6k 96
16	4c	5c	6l 96
17	4c	5d	6m 96
18	4c	5e	6n 96
19	4c	5f	6o 97
20	4c	5g	6p 95
21	4c	5h	6q 96
22	4d [<i>c</i> -(CH ₂) ₅ C]OH	5a	6r 98
23	4e ((EtO) ₂ CH)	5a	6s 97
24	4f (NMe ₂ CH ₂)	5a	6t 97
25	4g (Cl-(CH ₂) ₃)	5a	6u 96
26	4h (<i>n</i> -C ₄ H ₉)	5a	6v 96

^aConditions: **4** (0.50 mmol), **5** (0.50 mmol), **3** (0.25 mol %), sodium ascorbate (10 mol %), *t*-BuOH (0.5 mL), H₂O (1.5 mL), 50 °C, 1.5 h.

^bIsolated yield by crystallization. ^cFirst reuse. ^dSecond reuse. ^eThird reuse. ^fFourth reuse.

picking it up, and it was reused in the same reaction under similar conditions without loss of catalytic activity (second use 99%,

third use 96%, fourth use 99%, fifth use 97%) (entries 2–5). There was no leaching of Cu species in the reaction mixture in cyclizations with the reused catalyst (ICP-AES analysis) (entry 5). A hot filtration test was conducted to prove that the insoluble catalyst promotes the reaction under heterogeneous conditions and that no copper species were released out in the reaction mixture (Figure 2).¹² SEM observations of fresh and reused 3

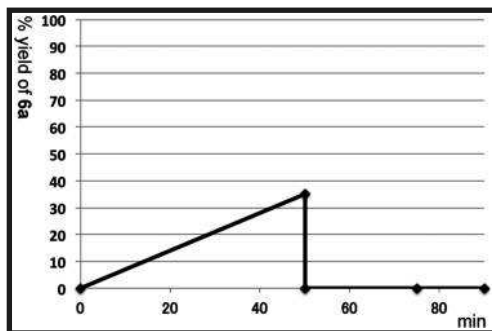


Figure 2. Hot filtration test in the reaction of **4a** and **5a**. The reaction mixture was filtered at 50 °C after 50 min, at which **3** and the precipitated product **6a** were readily removed. The resulting filtrate did not promote the reaction.

indicated that the morphology of the catalyst was undamaged and unchanged under the reaction conditions (Figure 1b, d, f, h). EDX/SEM analysis showed that the sulfur peak disappeared because Cu(II) was reduced by sodium ascorbate to a Cu(I) species. The sulfate should be washed away, and the ascorbate became the counterion of the Cu ions instead. In XPS analysis of Cu 2p_{3/2} of the catalyst before and after use, peaks were observed at 934.8 and 934.6 eV (Figure 1d and h).¹³ The UV–vis spectra of **3** before and after use exhibited a similar single absorption at 694–6 nm that should be assigned as that of Cu-imidazole. These results indicated that the catalyst **3** was intact and stable under the reaction conditions.

Electron-withdrawing- and electron-donating-group-substituted benzyl azides **5b–e** and 2-naphthylmethyl azide (**5f**) reacted efficiently with **4a** under similar conditions to afford the corresponding triazoles **6b–f** in yields of 94–97% (entries 6–10). The reactions of 4-tolylacetylene (**4b**) with benzyl azide (**5a**) and with the alkyl azides 1-azido-2-phenylethane (**5g**) and 1-azidodecane (**5h**) led to complete conversion, giving the cyclized products **6g–i** in yields of 96–97% (entries 11–13). An aliphatic alkynol, hex-5-yn-1-ol (**4c**), readily reacted with a variety of benzylic and aliphatic azides **5a–h** to give the corresponding triazoles **6j–q** in 95–97% yields (entries 14–21). The Cu catalyst **3** also promoted the reaction of alkynes bearing tertiary alcohol, acetal, amine, and chloro moieties (**4d–g**) and an unmodified aliphatic compound 1-pentyne (**4h**) with **5a** to give the corresponding products **6r–v** in 96–98% yields (entries 22–26). In these cyclization reactions, the alcohol, acetal, amine, and chloro groups remained intact and did not affect the reactivity.

Since **3** efficiently drove the click reaction of alkynes and organic azides, the three-component cyclization of alkyl halides, sodium azide, and alkynes was investigated (Table 2). The reaction of phenylacetylene (**4a**), benzyl bromide (**7a**), and sodium azide was carried out under similar conditions to those in Table 1, affording the triazole **6a** in 99% yield (entry 1). The polymeric imidazole Cu catalyst **3** was reused four times without loss of catalytic activity (entries 2–5). The reaction of benzyl chloride (**7b**) was completed within 2.5 h to give **6a** in 97% yield

Table 2. Three-Component Cyclization of Alkyl Halides, Sodium Azide, and Alkynes

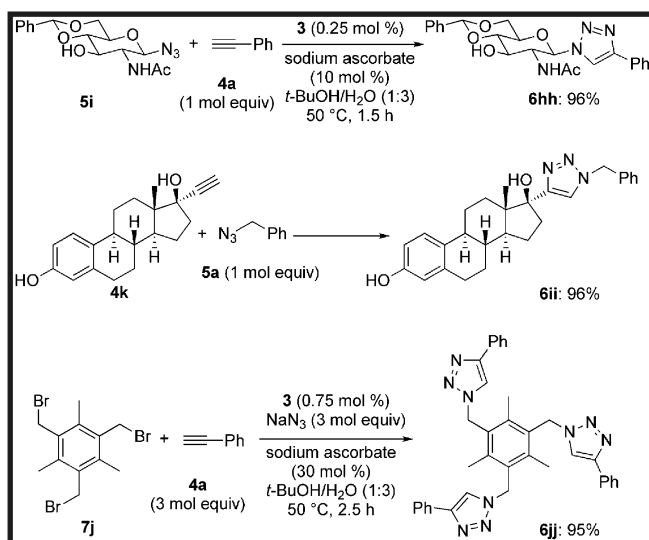
$\text{R}^1\text{—}\text{C}\equiv\text{C—} + \text{X—CH}_2\text{—R}^2 \xrightarrow[\text{50 } ^\circ\text{C, 2.5 h}]{\begin{array}{c} \text{3 (0.25 mol \%)} \\ \text{NaN}_3 \text{ (1 mol equiv)} \\ \text{sodium ascorbate} \\ \text{(10 mol \%)} \\ \text{t-BuOH/H}_2\text{O (1:3)} \end{array}} \text{R}^1\text{—C=N—N—CH(R}^2\text{)—} \\ \text{4} \qquad \qquad \qquad \text{7} \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \qquad \text{6}$			
entry ^a	4 (R ¹)	7 (R ² , X)	6 yield (%) ^b
1	4a (Ph)	7a (Ph, Br)	6a 99
2 ^c	4a	7a (Ph, Br)	6a 99
3 ^d	4a	7a (Ph, Br)	6a 98
4 ^e	4a	7a (Ph, Br)	6a 97
5 ^f	4a	7a (Ph, Br)	6a 96
6	4a	7b (Ph, Cl)	6a 97
7	4a	7c (4-NO ₂ C ₆ H ₄ , Br)	6b 97
8	4a	7d (4-NO ₂ C ₆ H ₄ , Cl)	6b 94
9	4a	7e (4-FC ₆ H ₄ , Br)	6c 96
10	4a	7f (4-MeC ₆ H ₄ , Br)	6d 98
11	4a	7g (2-naph, Br)	6f 95
12	4a	7h (CO ₂ Et, Br)	6w 97
13	4a	7i (<i>trans</i> -cinnamyl chloride)	6x 97
14	4b (4-MeC ₆ H ₄)	7a	6g 97
15	4b	7c	6y 94
16	4b	7f	6z 97
17	4b	7g	6aa 94
18	4b	7h	6bb 98
19	4i (6-MeO-2-naph)	7c	6cc 81
20	4i	7f	6dd 94
21	4i	7g	6ee 86
22	4i	7h	6ff 96
23	4c (HO-(CH ₂) ₄)	7a	6j 96
24	4c	7c	6k 97
25	4c	7d	6k 96
26	4c	7e	6l 97
27	4c	7f	6m 96
28	4c	7g	6o 95
29	4j (HO-CH ₂)	7a	6gg 96
30	4j	7b	6gg 94

^aConditions: **4** (0.50 mmol), **7** (0.50 mmol), **3** (0.25 mol %), sodium ascorbate (10 mol %), *t*-BuOH (0.5 mL), H₂O (1.5 mL), 50 °C, 2.5 h.

^bIsolated yield by crystallization. ^cFirst reuse. ^dSecond reuse. ^eThird reuse. ^fFourth reuse.

(entry 6). A variety of benzylic halides with substituents were also converted to the corresponding triazoles **6b–d** in yields of 94–98% (entries 7–10). The catalyst **3** promoted the cyclization with 2-naphthylmethyl bromide (**7g**), ethyl bromoacetate (**7h**), and cinnamyl chloride (**7i**) to afford 95–97% yields of the cyclized products **6f**, **6w**, and **6x** (entries 11–13). All the reactions of arylacetylenes, i.e., 4-tolylacetylene (**4b**) and 6-methoxynaphthylacetylene (**4i**), and aliphatic alkynes, i.e., hex-5-yn-1-ol (**4c**) and propargyl alcohol (**4j**), with a variety of halides **7a–h** proceeded smoothly under similar conditions to those above to give the corresponding triazoles **6g–gg** in 81–98% yields (entries 14–30). These results indicate that the catalytic systems can be readily applied to the combinatorial synthesis of triazole compounds.

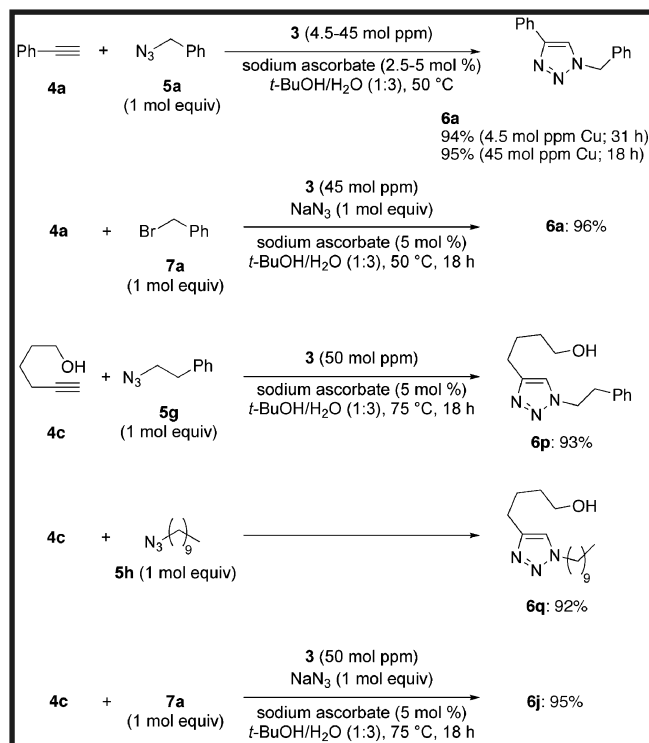
The catalyst **3** was used to prepare functional materials, namely a carbohydrate, a steroid, and a ligand (Scheme 2). The reaction of an *N*-acetylglucosamine derivative bearing an azide moiety **5i** with **4a** was performed with **3** under similar conditions to those previously described to afford the triazole-linked *N*-acetylglucos-

Scheme 2. Application of **3** to the Synthesis of Functional Materials

amine **6hh** in 96% yield. Ethynylestradiol (**4k**) reacted with **5a** to give the triazole-linked estradiol **6ii** in 96% yield. The multicyclization of **7j** with **4a** led to the formation of a tris(triazole) ligand **6jj** in 95% yield.

To investigate the highest catalytic activity obtainable for the cycloaddition, reactions with 4.5–45 mol ppm Cu were performed (Scheme 3). **3** (45 mol ppm Cu) promoted the reaction of **4a** with **5a** to give **6a** in 95% yield. The three-component reaction of **4a**, **7a**, and NaN_3 in the presence of 45 mol ppm, based on Cu, of **3** gave **6a** in 96% yield. We also found that 4.5 mol ppm, based on Cu, of **3** drove the cyclization of **4a** and **5a** to provide **6a** in 94% yield. The TON and the turnover

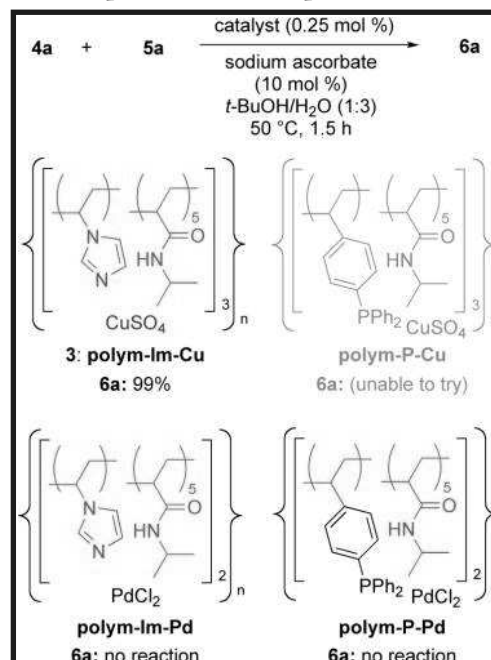
Scheme 3. Lower Catalytic Loadings (4.5–45 ppm) in the Huisgen Reaction



frequency (TOF) of the catalyst reached 209000 and 6740 h^{-1} , respectively; these are, as far as we know, the highest TON and TOF obtained for a heterogeneous-catalyst-promoted Huisgen cycloaddition. This catalytic system was readily applied to the reaction of aliphatic substrates and reactants

Moreover, ligand and metal effects for the Huisgen cycloaddition were evaluated (Scheme 4). Thus, the reaction of **4a** and

Scheme 4. Comparison of the Catalytic Activity of Polymeric Imidazole/Phosphine Cu/Pd Complexes



5a with **3** (0.25 mol %) at 50 °C for 1.5 h gave **6a** in 99% yield. In contrast, poly[(*N*-isopropylacrylamide-*co*-styryldiphenylphosphine)CuSO₄] could not be prepared as an insoluble composite but a soluble one. When the polymeric Pd catalysts polym-Im-Pd and polym-P-Pd were used for the reaction under similar conditions,⁶ no reactions took place. These results indicated that the use of both the polymeric imidazole ligand **1** and Cu species **2** in the catalytic composite was important to prepare a highly active and insoluble catalyst for the efficient Huisgen cycloaddition.

Plausible Catalytic Pathway. The plausible reaction pathway is as follows (Figure 3). The Cu(I) species reacts with an alkyne to give a copper acetylide. The 1,3-dipolar cyclization of the resulting Cu acetylide and an organic azide followed by the protonation provided the formation of a triazole and the regeneration of Cu(I) catalyst.¹⁴ To prove the formation of the Cu acetylide from the catalyst **3** and the alkyne **4** in the presence or absence of sodium ascorbate, the IR observation was conducted (Figures S-1–3 of the Supporting Information). Thus, the reaction of the catalyst **3** and **4a** in the presence of sodium ascorbate afforded a green-colored catalyst. Gratifyingly, the vibrational absorption of Cu—C≡C in the heterogeneous composite was observed at 1936 cm^{-1} . In contrast, a similar reaction in the absence of sodium ascorbate gave an unchanged blue-colored catalyst where no peaks of Cu—C≡C were observed. These results indicate that the heterogeneous Cu(II) catalyst was reduced by sodium ascorbate to give the Cu(I) catalyst. The resulting Cu(I) catalyst reacted with an alkyne **4a** to give the Cu acetylide.

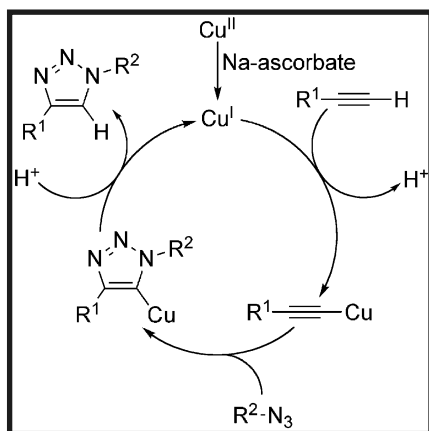


Figure 3. Plausible reaction pathway of the Huisgen cycloaddition.

CONCLUSION

In conclusion, we developed a reusable metalloprotein-inspired polymeric imidazole–copper catalyst, **3**, that formed sheetlike composites with globular polymeric particles. The catalyst **3** efficiently promoted the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition of a variety of alkynes and organic azides, including the three-component cyclization of a variety of alkynes, organic halides, and sodium azide. The catalyst **3** provides the highest TON and TOF so far obtained for a heterogeneous catalyst-promoted Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition.

EXPERIMENTAL SECTION

Preparation of Imidazole Polymer 1. A solution of *N*-vinylimidazole (1 g, 10.62 mmol) and *N*-isopropylacrylamide (6.01 g, 53.13 mmol) in toluene (40 mL) was degassed for 30 min under Ar atmosphere. AIBN (16.4 mg, 0.1 mmol) was added to the reaction mixture, which was then degassed for a further 30 min under Ar atmosphere. The solution was then heated at 70 °C for 12 h, during which colorless powders were precipitated out. They were filtered off through a glass filter and washed with toluene. The resulting colorless solid was dried under reduced pressure to give **1** in 83% yield. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 7.18–6.93 (m, 3 H), 4.12–3.81 (m, 5 H), 2.92 (m, 5 H), 2.09 (m, 5 H), 1.30–1.85 (m, 13 H), 1.12 (m, 30 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ = 174.2, 129.7, 129.0, 128.2, 42.5, 41.3, 27.5, 22.6; IR (KBr) 3294, 2971, 2932, 2878, 1650, 1543, 1458, 1386, 1367, 1228, 1173, 1131, 1079, 915, 816, 667 cm⁻¹; Anal. Calcd for C₃₅H₆₁N₇O₅·2H₂O: C, 60.40; H, 9.41; N, 14.09. Found: C, 60.73; H, 9.38; N, 13.55.

Preparation of 3. To a solution of the imidazole polymer **1** (1 g, 1.51 mmol) in chloroform (10 mL) was slowly added an aqueous solution of CuSO₄·5H₂O (**2**) (189.2 mg, 0.757 mmol; 10 mL) at 25 °C. The resulting blue suspension was heated at 70 °C for 12 h before the precipitates were filtered off through a glass filter. The precipitates were filtered off, washed with chloroform and water on the glass filter, and dried under reduced pressure to give **3** (950 mg, 80%). Anal. Calcd for C₁₀₅H₁₈₃N₂₁O₁₉CuS·2H₂O: C, 57.97; H, 8.66; N, 13.52; Cu, 2.92; S, 1.47. Found: C, 57.75; H, 8.59; N, 13.92; Cu, 2.66; S, 1.32. IR (KBr): 3303, 2971, 2940, 2873, 1645, 1537, 1457, 1387, 1367, 1234, 1172, 1131, 1037, 835, 667 cm⁻¹.

General Procedure for the Two-Component [3 + 2] Cycloaddition Reaction. A 2.5-mL glass vessel was charged with **3** (3 mg, 0.25 mol %), sodium ascorbate (10 mg, 10 mol %), an alkyne **4** (0.5 mmol), and an organic azide **5** (0.5 mmol) in water and *tert*-butyl alcohol (1.5/0.5 mL each). The reaction vessel was shaken using a PetiSzyer (HiPep Laboratories, Japan) at 50 °C for 1.5 h, during which a colorless triazole was precipitated out. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc. The Cu catalyst **3** was recovered by picking-up with a pair of tweezers. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 2 mL). The combined organic

layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the corresponding 1,2,3-triazole **6**. Purification of the obtained triazole was accomplished by a recrystallization process (EtOAc/hexane).

General Procedure for the Three-Component [3 + 2] Cycloaddition Reaction. A 2.5-mL glass vessel was charged with **3** (3 mg, 0.25 mol %), sodium ascorbate (10 mg, 10 mol %), an alkyne **4** (0.5 mmol), sodium azide (0.5 mmol), and an alkyl halide **7** (0.5 mmol) in water and *tert*-butyl alcohol (1.5/0.5 mL each). The reaction vessel was shaken using a PetiSzyer (HiPep Laboratories, Japan) at 50 °C for 2.5 h, during which a colorless triazole was precipitated out. The reaction mixture was diluted with water and EtOAc. The polymeric Cu catalyst **3** was recovered by picking-up with a pair of tweezers. The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc (3 × 2 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to give the corresponding 1,2,3-triazole **6**. Purification of the obtained triazole was accomplished by a recrystallization process (EtOAc/hexane).

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Experimental details, compound data, and NMR charts. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

ymayamada@riken.jp; uo@ims.ac.jp

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the RIKEN ASI Advanced Technology Support Division for elementary (Dr. Yoshio Sakaguchi), TEM (Ms. Tomoka Kikitsu), XPS (Dr. Aiko Nakao), and ICP (Dr. Yoshio Sakaguchi) analyses, respectively, and Ms. Aya Ohno (our team) for measurement of SEM and EDS. We gratefully acknowledge financial support from JSPS (Grant-in-Aid for Scientific Research #20655035; Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas #2105) and RIKEN ASI (Fund for Seeds of Collaborative Research). We also thank the CREST program.

REFERENCES

- (1) Karlin, K. D.; Cruse, R. W.; Gultneh, Y.; Farooq, A.; Hayes, J. C.; Zubietta, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2668.
- (2) Sadava, D.; Hillis, D. M.; Heller, H. C.; Berenbaum, M. R. *Life: The Science of Biology: Evolution, Diversity, and Ecology*; WH Freeman & Co.: New York, 2009.
- (3) (a) Coelho, A.; Diz, P.; Caamaño, O.; Sotelo, E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1179. (b) Girard, C.; Önen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689. (c) Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 497. (d) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235. (e) Chassaing, S.; Sido, A. S. S.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 6713. (f) Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883. (g) Namitharan, K.; Kumarraja, M.; Pitchumani, K. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 2755. (h) Wang, Y.; Liu, J.; Xia, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1534. (i) Liu, M.; Reiser, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1102.
- (4) (a) Yamaguchi, K.; Oishi, T.; Katayama, T.; Mizuno, N. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 10464. (b) Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3208. (c) Jin, T.; Yan, M.; Menggenbateer; Minato, T.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3095. (d) Megia-Fernandez, A.; Ortega-Muñoz, M.; Lopez-Jaramillo, J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3306.

- (5) (a) Chen, W.; Boven, G.; Challa, G. *Macromolecules* **1991**, *24*, 3982. (b) Zeidler, K.; Mager, I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1851. (c) Arai, T.; Mizukami, T.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1145. (d) Arai, T.; Yokoyama, N.; Yanagisawa, A. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 2052.
- (6) (a) Sarkar, S. M.; Uozumi, Y.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9437. (b) Yamada, Y. M. A.; Sarkar, S. M.; Uozumi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3190.
- (7) (a) Yamada, Y. M. A. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 723. For recent examples, see: (b) Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1375. (c) Uozumi, Y.; Yamada, Y. M. A.; Beppu, T.; Fukuyama, N.; Ueno, M.; Kitamori, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15994. (d) Yamada, Y. M. A.; Maeda, Y.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4259. (e) Yamada, Y. M. A.; Guo, H.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1501. (f) Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8492. (g) Yamada, Y. M. A.; Jin, C.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4540. (h) Yamada, Y. M. A.; Watanabe, T.; Torii, K.; Beppu, T.; Fukuyama, N.; Uozumi, Y. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 11311. (i) Ohta, H.; Uozumi, Y.; Yamada, Y. M. A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3892.
- (8) (a) Sarkar, B.; Wigfield, Y. *J. Biol. Chem.* **1967**, *242*, 5572. (b) Peral, F.; Gallego, E. *J. Mol. Struct.* **1997**, *415*, 187.
- (9) (a) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (c) Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1963**, *2*, 565. (d) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (e) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *51*. (f) Lutz, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018.
- (10) (a) Xiao, J. P.; Tolbert, T. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4144. (b) Mohapatra, D. K.; Maity, P. K.; Shabab, M.; Khan, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5241. (c) Pearson, D.; Downard, A. J.; Muscroft-Taylor, A.; Abel, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14862. (d) Aragão-Leoneti, V.; Campo, V. L.; Gomes, A. S.; Field, R. A.; Carvalho, I. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9475. (e) Iha, R. K.; Wooley, K. L.; Nyström, A. M.; Burke, D. J.; Kade, M. J.; Hawker, C. J. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5620. (f) Xia, Y.; Li, W.; Qu, F.; Fan, Z.; Liu, X.; Berro, C.; Rauzy, E.; Peng, L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1695. (g) Brik, A.; Wu, C. Y.; Wong, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1446. (h) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128. (i) Lee, S. M.; Chen, H.; O'Halloran, T. V.; Nguyen, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9311. (j) Chernykh, A.; Agag, T.; Ishida, H. *Polymer* **2009**, *50*, 382. (k) Li, B. L.; Liu, Z. T.; He, Y. M.; Pan, J.; Fan, Q. H. *Polymer* **2008**, *49*, 1527. (l) Whittaker, M. R.; Urbani, C. N.; Monteiro, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11360. (m) Lutz, J.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. (n) Sommer, S.; Weikart, N. D.; Brockmeyer, A.; Janning, P.; Mootz, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9888. (o) Lallana, E.; Riguer, R.; Fernandez-Megia, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8794. (p) Clavé, G.; Campidelli, S. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1887. (q) Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 15.
- (11) For reviews on polymer-supported metal catalysts, see: (a) Uozumi, Y.; Hayashi, T. Solid-Phase Palladium Catalysis for High-throughput Organic Synthesis. In *Handbook of Combinatorial Chemistry*; Nicolaou, K. C.; Hanko, R.; Hartwig, W., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2002. (b) Franzel, T.; Solodenko, W.; Kirschning, A. Solid-Phase Bound Catalysts: Properties and Applications. In *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*; Buchmeiser, M. R., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2003. (c) Uozumi, Y. *Top. Curr. Chem.* **2004**, *242*, 77. (d) Wennemers, H. Combinatorial Methods for the Discovery of Catalysts. In *Highlights in Bioorganic Chemistry*; Schmuck, C.; Wennemers, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p 436. (e) Wang, Z.; Chen, G.; Ding, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322. (f) Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815. (g) Baer, K.; Krausser, M.; Burda, E.; Hummel, W.; Berkessel, A.; Gröger, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9355. (h) Uozumi, Y.; Yamada, Y. M. A. *Chem. Rec.* **2009**, *9*, 51. (i) Lamblin, M.; Nassar-Hardy, L.; Hierso, J.-C.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 33. (j) Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, *69*, 542.
- (12) For a review, see: Phan, N. T. S.; Van Der Sluis, M.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609.
- (13) These peaks are both assigned as Cu(II) species. The resulting Cu(I) catalytic species could be oxidized to Cu(II) under atmospheric conditions.
- (14) (a) Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1587–1592. (b) Khairul, W. M.; Fox, M. A.; Zaitseva, N. N.; Gaudio, M.; Yufit, D. S.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Howard, J. A. K.; Bruce, M. I.; Low, P. J. *Dalton Trans.* **2009**, 610–620.

Copper(I)-Catalyzed Synthesis of Azoles. DFT Study Predicts Unprecedented Reactivity and Intermediates

Fahmi Himo,[†] Timothy Lovell,[†] Robert Hilgraf,[‡] Vsevolod V. Rostovtsev,[‡]
Louis Noodleman,^{*,†} K. Barry Sharpless,^{*,‡} and Valery V. Fokin^{*,‡}

*Contribution from the Department of Molecular Biology, and Department of Chemistry
and The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute,
10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, California 92037*

Received May 14, 2004; E-mail: fokin@scripps.edu; sharpless@scripps.edu; lou@scripps.edu

Abstract: Huisgen's 1,3-dipolar cycloadditions become nonconcerted when copper(I) acetylides react with azides and nitrile oxides, providing ready access to 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles and 3,4-disubstituted isoxazoles, respectively. The process is highly reliable and exhibits an unusually wide scope with respect to both components. Computational studies revealed a stepwise mechanism involving unprecedented metallacycle intermediates, which appear to be common for a variety of dipoles.

Introduction

The copper(I)-catalyzed union of terminal alkynes and organic azides to give 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles¹ exhibits remarkably broad scope and exquisite selectivity. The best click reaction² to date, it quickly found applications in chemistry, biology, and materials science. It has enabled demanding bioconjugations involving 60 steps (with >99.8% yield per step)³ and has been used in activity-based protein profiling (ABPP) of crude proteome homogenates,⁴ for selective labeling of modified bacterial cell walls,⁵ and in the synthesis of novel biologically active compounds⁶ and materials.⁷

The reaction performs best in aqueous systems (including serum and whole blood⁸), succeeds over a broad temperature range (0–160 °C), is remarkably insensitive to pH (at least over the range from ca. 4 to 12), and has succeeded in the presence of all functional groups tested to date. Redox interference, most likely from the oxidation side, is easily managed.^{1a} In summary, overall features of this catalytic system seem difficult to

rationalize on the basis of known precedents in catalysis, biological or abiological.

Thinking up mechanistic schemes that might explain such a robust process is an interesting but daunting challenge. While most “incredible” reactivity findings remain just that, on the rare occasion that important and unprecedented reactivity is proven bona fide, it is likely to represent the signature of a new intermediate and/or a pathway. This seems to be the case at hand, as proven by the fact that this regiospecific stepwise sequence is not limited to azides, but works as well with other dipoles, such as nitrile oxides (Scheme 1).

Experimental Section

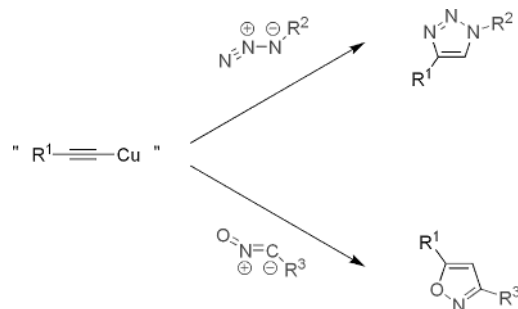
Unless stated otherwise, all reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and were used without further purification.

Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. General Procedure A, with a Reducing Agent, As Exemplified for the Synthesis of 2S-17-[1-(2,3-Dihydroxypropyl)-1H-[1,2,3]-triazol-4-yl]-estradiol. 17-Ethynyl estradiol (888 mg, 3 mmol) and (S)-3-azidopropane-1,2-diol (352 mg, 3 mmol) were suspended in 12 mL of a 1:1 water/*tert*-butanol mixture. Sodium ascorbate (0.3 mmol, 300 μ L of freshly prepared 1 M solution in water) was added, followed by copper(II) sulfate pentahydrate (7.5 mg, 0.03 mmol, in 100 μ L of water). The heterogeneous mixture was stirred vigorously overnight, at which point it cleared and TLC analysis indicated complete consumption of the reactants. The reaction mixture was diluted with 50 mL of water and cooled in ice, and the white precipitate was collected by filtration. After being washed with cold water (2 \times 25 mL), the precipitate was dried under vacuum to afford 1.17 g (94%) of pure product as an off-white powder. mp 228–230 °C. Anal. Calcd: C, 64.02; H, 7.71; N, 9.74. Found: C, 64.06; H, 7.36; N, 9.64. ¹H NMR ([*d*₆]DMSO): δ = 8.97 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.3 and 2.3 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.13 (m, 1H), 5.09 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.89–1.77 (m, 5H), 1.63 (m, 1H), 1.48–1.12 (m, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.74 (s, 1H). ¹³C NMR ([*d*₆]DMSO): δ = 154.8, 153.8, 137.2,

[†] Department of Molecular Biology.

[‡] Department of Chemistry and The Skaggs Institute for Chemical Biology.

- (1) (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
- (2) (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today* **2003**, *8*, 1128.
- (3) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192.
- (4) (a) Speers, A. E.; Cravatt, B. F. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 535. (b) Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686.
- (5) (a) Link, A. J.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164. (b) Deiters, A.; Cropp, T. A.; Mukherji, M.; Chin, J. W.; Anderson, J. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11782–11783.
- (6) Lee, L. V.; Mitchell, M. L.; Huang, S.-J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9588.
- (7) (a) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928–3932. (b) Díaz, D. D.; Punna, S.; Holzer, P.; McPherson, A. K.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Polym. Sci., Part A* **2004**, *42*, 4392–4403.
- (8) Fokin, V. V., unpublished.

Scheme 1. Copper-Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Isoxazoles

130.4, 126.0, 123.3, 114.9, 112.7, 81.1, 70.6, 70.4, 63.2, 52.6, 47.5, 46.7, 43.2, 37.2, 32.6, 29.3, 27.2, 26.1, 23.6, 14.4.

General Procedure B, with Copper Metal as a Source of Catalytic Species, As Exemplified for 2,2-Bis((4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)methyl)propane-1,3-diol. Phenylacetylene (2.04 g, 20 mmol) and 2,2-bis(azidomethyl)propane-1,3-diol (1.86 g, 10 mmol) were dissolved in a 1:2 *tert*-butyl alcohol/water mixture (50 mL). About 1 g of copper metal turnings was added, and the reaction mixture was stirred for 24 h, after which time TLC analysis indicated complete consumption of starting materials. Copper was removed, and the white product was filtered off, washed with water, and dried to yield 3.85 g (98%) of pure bis-triazole product. 1H NMR (399 MHz, $[d_6]DMSO$): δ = 3.24 (d, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, 4H, $-CH_2OH$), 4.50 (s, 4H, $-CH_2$ -triazole), 5.09 (t, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, 2H, $-CH_2OH$), 7.33 (pseudo t, J_{app} = 7.6 Hz, 2H, *p*-H in triazole- C_6H_5), 7.44 (pseudo t, J_{app} = 7.6 Hz, 4H, *m*-H in triazole- C_6H_5), 7.86 (pseudo d, J_{app} = 7.6 Hz, 4H, *o*-H in triazole- C_6H_5), 8.51 (s, 2H, triazole H). ^{13}C NMR (99.75 MHz, $[d_6]DMSO$): δ = 45.45, 49.76, 59.96, 123.25, 125.23, 127.89, 128.91, 130.67, 146.04. ES-MS m/z (ion): 391.2 ($M + H^+$), 413.2 ($M + Na^+$). mp 211–212 °C.

Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. General Procedure for Preparation of Imidoyl Chlorides. To a suspension of 10 mmol of aldehyde in a 1:1:2 mixture of $H_2O/EtOH/ice$ (10 mL) was added 10 mmol of hydroxylamine hydrochloride, followed by 25 mmol of NaOH (as a 50% solution in water), while keeping the temperature below 30 °C. After being stirred at room temperature for 1 h, the solution was extracted with diethyl ether. The aqueous phase was acidified to pH 6 by adding concentrated HCl while keeping the temperature below 30 °C and extracted with Et_2O . The organic phase was dried over $MgSO_4$, and the solvent was evaporated to give the oxime products in 85–95% yield, which were used directly in the next reaction.

To a solution of 10 mmol of oxime in DMF (10 mL) was added 1.8 mmol of *N*-chlorosuccinimide (NCS) in one portion. (The beginning of the reaction can be detected by a slight increase of the reaction temperature. If the reaction does not start, a small amount of HCl gas can be bubbled through the solution. With the electron-deficient oximes, the reaction mixture is heated to 45 °C.) The remaining 8.2 mmol of NCS was added in small portions while keeping the temperature below 35 °C (below 60 °C for electron-deficient oximes). The mixture was stirred at room temperature for 1 h, poured into water, and extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with brine and dried over $MgSO_4$, and the solvent was removed to give the imidoyl chloride products in 70–90% yield. They were used directly without further purification in the next reaction. Aromatic imidoyl chlorides can be stored over a long time without noticeable decomposition. However, most aliphatic imidoyl chlorides should be used soon after preparation to avoid decomposition.

General Procedure for the Synthesis of Isoxazoles from Nitrile Oxides and Alkynes, As Exemplified for 3-(4-Methoxyphenyl)-5-phenylisoxazole. *N*-Hydroxy-4-methoxy-benzenecarboximidoyl chloride (186 mg, 1 mmol) and phenylacetylene (102 mg, 1 mmol) were

dissolved in 6 mL of a 1:1 *tert*-BuOH/ H_2O mixture. While the mixture was being stirred, sodium ascorbate (1 M solution in water, 100 μL , 10 mol %) was added, followed by copper(II) sulfate pentahydrate (2.7 mg in 100 μL of H_2O , 2 mol %). The reaction mixture was then treated with $KHCO_3$ (4.33 mmol, 433 mg) and left stirring for 1 h at ambient temperature, after which time it was diluted with water, and the solid off-white isoxazole product was filtered off (231 mg, 92%). 1H NMR ($CDCl_3$): δ = 3.89 (s, 3H), 6.78 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.82 (m, 4H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ = 55.4, 97.3, 114.5, 120.7, 125.8, 127.3, 128.2, 129.0, 130.2, 157.3, 159.2, 160.6. mp 122 °C.

Computational Details

All geometries and energies presented in this study were computed using the B3LYP⁹ density functional theory method as implemented in the Gaussian 98 program package.¹⁰ Geometry optimizations were performed using the triple- ζ plus polarization basis set 6-311G(d,p), followed by single-point energy calculation using the larger basis set 6-311+G(2d,2p). Hessians were calculated at the B3LYP/6-311G(d,p) level of theory.

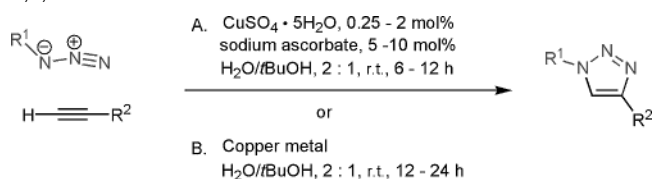
Solvation energies were added as single-point calculations using the conductor-like solvation model COSMO¹¹ at the B3LYP/6-311G(d,p) level. In this model, a cavity around the system is surrounded by a polarizable dielectric continuum. The dielectric constant was chosen as the standard value for water, ϵ = 80. Some experiments were performed in acetonitrile, which has a dielectric constant of ϵ = 35. As the solvation energy to a first approximation is proportional to $(1 - 3/2\epsilon)$ for large ϵ ,¹² the water and acetonitrile values give almost identical solvation energies. Because we are mainly interested in relative activation barriers (reactant \rightarrow transition state), the differences are not significant. All energies presented herein are enthalpies to which solvation energies are added. Zero-point energy (ZPE) effects are included.

The initial computational studies were performed with the simplest reactants, methyl azide (CH_3N_3) (or acetonitrile oxide) and propyne ($CH_3C\equiv CH$). The results should, however, be directly applicable to other azides, nitrile oxides, and alkynes.

Results and Discussion

(A) Experimental Evidence. Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles. Terminal alkynes and organic azides containing a wide range of functional groups are regiospecifically united to form the corresponding triazole products in excellent yields. Several key features set this transformation apart from most other catalytic processes: (1) it exhibits enormous scope regarding both alkynes and azides, and most functional groups do not need to be protected, (2) it proceeds well in a variety of solvent systems (while water without an organic cosolvent or water/alcohol mixtures have been used most commonly, such solvents as dimethyl sulfoxide, tetrahydrofuran, acetone, dimethylformamide, and acetonitrile have all been used success-

- (9) (a) Becke, A. D. *Phys. Rev.* **1988**, A38, 3098. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372. (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- (10) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*, revision A.9; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1998.
- (11) (a) Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem.* **1998**, 102, 1995. (b) Barone, B.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 404.
- (12) Orozco, M.; Luque, F. J. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4187.

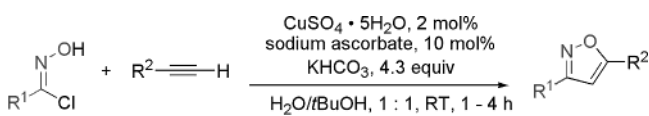
Scheme 2. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles**Table 1.** 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles Prepared by the Cu(I)-Catalyzed Synthesis

Entry	Product	Yield, %
1		92 ^a
2		98 ^b
3		84 ^a
4		88 ^a
5		94 ^a
6		88 ^b

^a Prepared by general procedure A. ^b Prepared by general procedure B.

fully), (3) it is tolerant of a wide range of pH values (although the optimal pH is usually in the range of 7–9, we have performed the reaction at pH values as low as 4 and as high as 12), (4) it performs equally well over a broad temperature range (as low as 0 °C and as high as 160 °C), and (5) pure products are usually isolated by simple filtration or extraction, without the need for chromatography or recrystallization.

Among several procedures that have been developed in our laboratories, two have emerged as the most convenient and reliable (Scheme 2). Both are performed in aqueous solvent systems at ambient temperature and do not require any special precautions.

Scheme 3. Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles**Table 2.** 3,5-Disubstituted Isoxazoles Prepared by the Cu(I)-Catalyzed Synthesis

Entry	Product	Yield, %
1		92
2		74
3		83
4		76
5		74 ^a
6		98

^a This reaction was performed with the sodium propionate; after completion, the reaction mixture was acidified with concentrated HCl and cooled to 0 °C, and the product was filtered off.

In procedure A, the “copper(II)/ascorbate system”, the active catalyst is generated in situ from the Cu(II) salts (0.25–2.0 mol %) via reduction with sodium ascorbate or ascorbic acid (5–10 mol %). In addition to generating the catalyst, a slight excess of ascorbate prevents formation of the oxidative coupling products that are often observed when a Cu(I) source is used directly.^{1b} In procedure B, the “copper metal system”, the catalyst is introduced in the form of the copper wire or shavings. The active Cu(I) catalyst is formed via comproportionation of the Cu(II)/Cu(0) couple.¹³ This procedure is especially convenient in parallel synthesis applications or when the substrates do not tolerate ascorbate or its oxidation products.

Selected examples that help to appreciate the scope of this process are presented in Table 1. All products were isolated by

(13) Ciavatta, L.; Ferri, D.; Palombi, R. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1980**, *42*, 593.

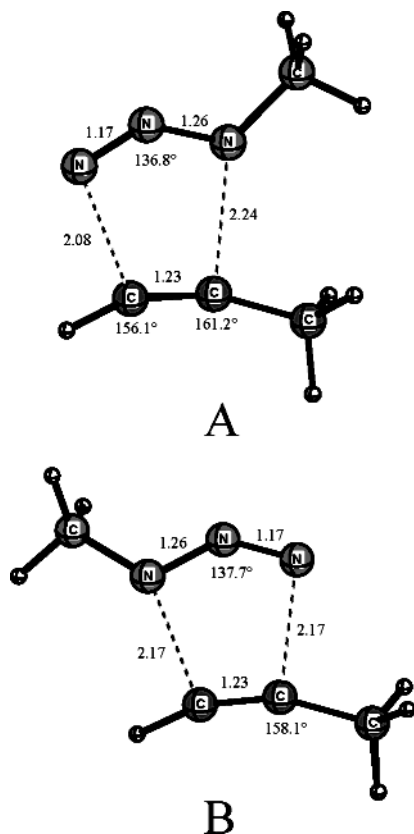


Figure 1. Optimized regioisomeric transition-state structures ((A) 1,5- and (B) 1,4-) for the uncatalyzed thermal cycloaddition reactions of methyl azide and propyne.

simple filtration as pure materials, usually as white to off-white solids, in the form they crystallized from the reaction mixture. No further purification was performed.

Synthesis of 3,5-Disubstituted Isoxazoles. Although many nitrile oxides react with alkynes at appreciable rates without a catalyst (reaction times vary widely, from several hours at 60–70 °C to several days at ambient temperature),¹⁴ both isoxazole regioisomers are usually obtained. Particularly with reactive nitrile oxides, one encounters significant formation of byproducts, and hence lowered yields and product isolations. We were, therefore, pleased to find that copper(I) is an efficient catalyst for this system. More importantly in the present context, it served to further substantiate our mechanistic hypothesis. In fact, this was a rare occasion when a computational study predicted a novel reactivity, both qualitatively and quantitatively (vide infra).

Nitrile oxides are best prepared from the corresponding aldoximes by oxidative halogenation/dehydrohalogenation¹⁵ (via imidoyl chlorides) immediately before they are used, because some of them, especially in the aliphatic series, cannot be stored for extended periods of time. Additionally, because the reaction is tolerant of different contaminants, the precursors can be used “as is” after preparation without purification. The catalyst is best prepared in situ by reduction of the copper(II) sulfate (1–2

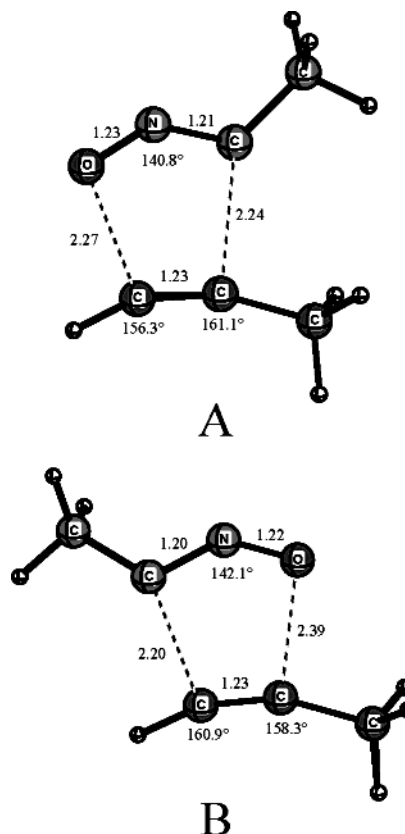


Figure 2. Optimized regioisomeric transition-state structures ((A) 3,4- and (B) 3,5-) for the uncatalyzed thermal cycloaddition reactions of acetonitrile oxide and propyne.

mol %) with ascorbate (10 mol %), and the products are isolated as pure materials by filtration or extraction (Scheme 3).

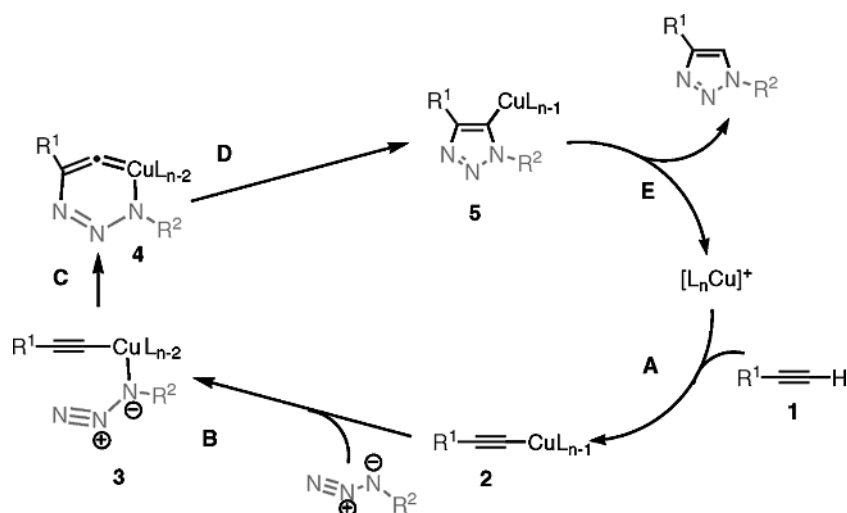
Nitrile oxides react with copper(I) acetylides much faster than similar azides¹⁶ (which is in good agreement with computational results, vide infra), and most reactions are complete in several hours. In general, electron-deficient nitrile oxides react slower than the electron-rich ones. Several isoxazole products obtained by the copper(I)-catalyzed synthesis are shown in Table 2.

The dramatic acceleration provided by the copper catalyst is best appreciated by comparison of the uncatalyzed cycloaddition to its copper-catalyzed counterpart. Thus, thermal cycloaddition of 4-methoxybenzonitrile oxide to phenylacetylene resulted, after 8 h at 60 °C, in a 4:1 mixture of regioisomers (in favor of the 3,5-isomer) in 62% combined yield, whereas (Table 2, entry 1) a single regioisomer in 92% yield was obtained after 1 h at ambient temperature when copper(I) catalyst was added.

(B) Computational Studies. The Uncatalyzed, Concerted Cycloadditions. The activation barriers for the concerted reaction leading to both 1,4- and 1,5-regioisomers of the 1,2,3-triazole were found to be very close, 25.7 and 26.0 kcal/mol, respectively. Experiment supports this prediction; an ca. 1:1 mixture of the two isomers is usually formed in the thermal process. The optimized transition-state structures are shown in Figure 1. Both reactions are highly exothermic, –60.8 and

- (14) (a) Huisgen, R. In *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwa, A., Ed.; Wiley: New York, 1984; Vol. 1, pp 1–176. (b) Jäger, V.; Colinas, P. A. In *Heterocyclic Compounds*; Padwa, A., Pearson, W. H., Eds.; Wiley: New York, 2002; Vol. 59, pp 363–461.
 (15) (a) Grundaman, C.; Richter, R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 476. (b) Liu, K.-C.; Shelton, B. R.; Howe, R. K. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3916. (c) Hallig, K.; Torssell, K. B. G.; Hazell, R. G. *Acta Chem. Scand.* **1991**, *45*, 736.

- (16) The uncatalyzed cycloaddition of nitrile oxides to alkynes displays a barrier of 20.2 kcal/mol (i.e., some 6 kcal/mol lower than for the azides, hence the faster thermal reaction). The copper catalyzed reaction barrier is calculated to be 13.2 kcal/mol, a difference of 7 kcal/mol, that is, almost 5 orders of magnitude faster.

Scheme 4. Proposed Reaction Mechanism

−60.6 kcal/mol, for the 1,4- and 1,5-regioisomers, respectively. Entropy effects (not included in the present work) will somewhat reduce these numbers. From vibrational frequency calculations, they are estimated at ca. 40 eu (15 kcal/mol) at the temperatures used for these reactions.

A similar set of calculations for cycloaddition of acetonitrile oxide and propyne (Scheme 3) resulted in a 2.8 kcal/mol difference in the computed activation barriers to form the 3,4- and 3,5-regioisomers of the parent isoxazole. This difference translates to an approximate ratio of about 100:1 in favor of the 3,5-regioisomer, which agrees well with experimental observations. The overall barrier for the reaction is 20.2 kcal/mol. As expected, the process is highly exothermic (−66 kcal/mol, not accounting for entropy effects). The optimized transition-state structures are shown in Figure 2.

The Cu(I)-Catalyzed Variant, Stepwise and Regiospecific.

Less than a week after the enormous reactivity between organic azides and the Cu(I) acetylides was found, DFT calculations by one of us (F.H.) revealed a unique qualitative and quantitative framework for understanding the mechanistic pathway outlined in Scheme 4. Despite the lack of precedent for some of its key steps and intermediates, it has become “the mechanism”, for the correspondence between these unexpected, yet precise, DFT calculations and experimental evidence is striking.

Most of the calculations described below were performed with azide as the dipole. Only those instances where nitrile oxides behaved differently are highlighted. Although acetonitrile was often used as the ligand for copper (L) (because many early experiments were performed in acetonitrile), similar results were obtained when water was used as the ligand.

The sequence begins with the coordination of the alkyne to the Cu(I) species (1), displacing one of the acetonitrile ligands. This step was calculated to be slightly endothermic, by ca. 0.6 kcal/mol. However, with water as a ligand, the displacement process becomes exothermic by 11.7 kcal/mol. This is in good agreement with the experimental observation that the reaction

proceeds much faster in aqueous solutions and does not require an amine base.

Conversion of the alkyne 1 to the acetylide 2 is well known to be involved in many C–C bond forming reactions in which Cu acetylide species are bona fide intermediates. However, present studies indicate that the initial coordination of acetylene to form π -complex 1b (Scheme 5) lowers the pK_a of alkyne C–H by up to 9.8 units. These appear to be the first calculations bearing on this dramatic pK_a effect. Nevertheless, the estimate seems reasonable: with the pK_a of propyne at ~ 25 , lowering

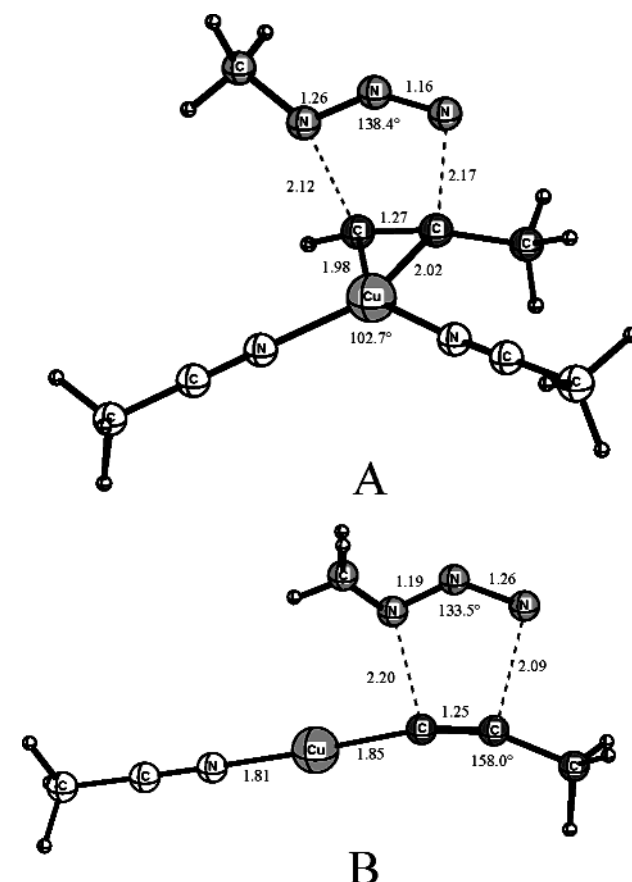
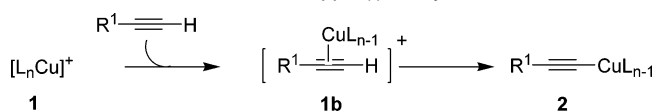
Scheme 5. Formation of the Copper(I) Acetylide**Figure 3.** Optimized transition-state structures for the concerted 1,3-dipolar cycloaddition reactions between methyl azide and (A) the π -complex of copper(I) and acetylene and (B) copper(I) acetylide.

Table 3. Optimized Structures of Transition States and Intermediates

	Dipole: Azide	Dipole: Nitrile Oxide
3		
TS_{3/4}		
4		
TS_{4/5}		
5		

by 10 pK_a units makes the second step (**1b** → **2**) accessible in aqueous systems used in these studies. Furthermore, the existence of copper(I) acetylides aqueous solutions, even at acidic pH, has been previously reported.¹⁷

Although one could envision a mechanism in which coordination of the acetylene to the copper(I) (without its deprotona-

tion) activates it toward a 1,3-dipolar cycloaddition, the calculated barrier for this process (optimized transition-state structure A in Figure 3) is 27.8 kcal/mol, which is even higher than that without the copper catalyst (ca. 26 kcal/mol, vide supra). In any case, among direct cycloaddition alternatives, that with the neutral acetylide **2** seems most likely. However, the barrier for this concerted process (transition structure B in Figure 3) is calculated at 23.7 kcal/mol. It is, therefore, clear that neither

(17) Mykhalichko, B. M.; Temkin, O. N.; Mys'kiv, M. G. *Russ. Chem. Rev.* **2001**, 69, 957.

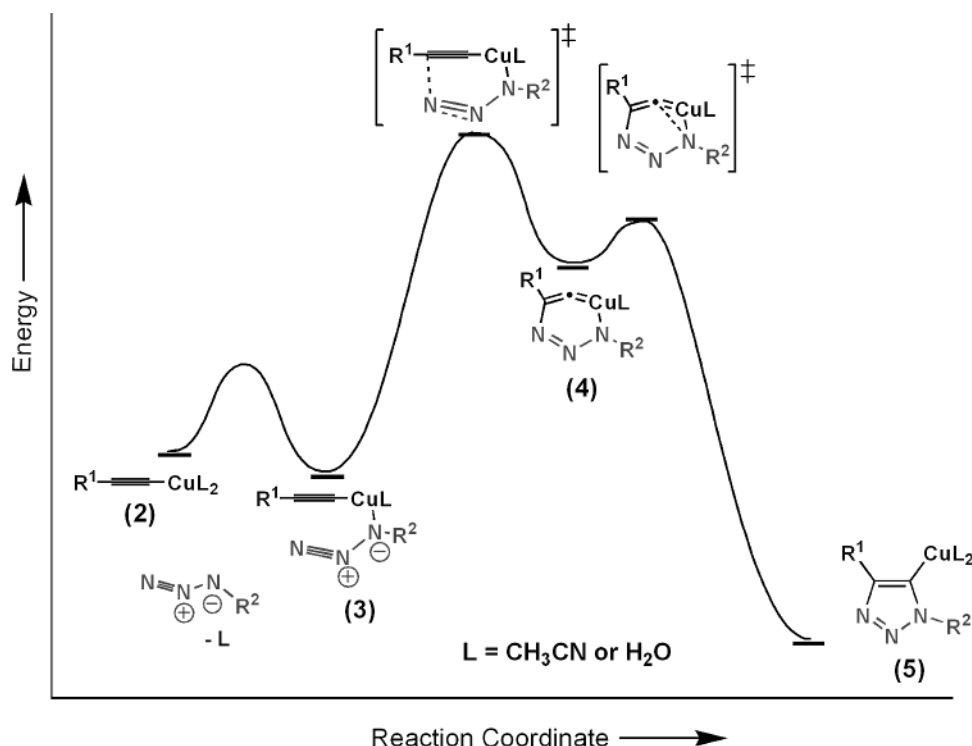


Figure 4. Schematic representation (energy vs reaction coordinate) of the reaction of copper(I) acetylides with organic azides.

of the direct cycloaddition options can explain the catalytic power of the copper observed experimentally.

Having the concerted pathways eliminated, we propose that in the next step (step B in Scheme 4) the azide replaces one of the ligands and binds to the copper atom via the nitrogen proximal to carbon, forming intermediate **3**. This is effectively a starting point for the stepwise sequence schematically represented in Figure 4. The energy of **3** is set to 0 kcal/mol. This ligand exchange step is slightly exothermic computationally (0.7 and 2.0 kcal/mol when L is acetonitrile and water, respectively). After that, the distal nitrogen of the azide in **3** attacks the C-2 carbon of the acetylide, forming the unusual six-membered copper(III) metallacycle **4**. This step is endothermic by 8.2 kcal/mol (12.6 kcal/mol when L is water), and the calculated barrier is 14.9 kcal/mol (18.7 kcal/mol when L is water), which is considerably lower than the barrier for the uncatalyzed reaction (25.7 and 26.0 kcal/mol). This explains the enormous rate acceleration of the copper(I)-catalyzed process, 7 to 8 orders of magnitude, as compared to the purely thermal cycloaddition. Similar calculations for nitrile oxides reveal that the barrier in the copper-catalyzed reaction is 13.2 kcal/mol, some 7 kcal/mol lower than for the thermal process, corresponding to a rate acceleration of 5 orders of magnitude. From classical transition-state theory, it can be deduced that a barrier of ca. 18 kcal/mol corresponds to a rate of ca. 1 per s at room temperature. An increase or decrease of the barrier by ca. 1.4 kcal/mol corresponds to a decrease or increase, correspondingly, in the rate by 1 order of magnitude. The calculated energy barriers for the stepwise reaction are therefore quite reasonable at room temperature.

From **4**, the barrier for ring contraction, which forms the triazolyl-copper derivative **5**, is very low. In fact, for the acetonitrile ligand, the transition state (TS_{4/5}, Table 3) is 0.2 kcal/mol lower in energy than the intermediate **4**, which is, of

course, an error of the method. With water as the ligand, the transition state is 3.2 kcal/mol higher than the intermediate. The optimized transition-state structures and intermediates are shown in Table 3. Proteolysis of **5** releases the triazole product, thereby completing the catalytic cycle.¹⁸

The proposed mechanism accounts for the key experimental observations. First, the dramatic rate increase observed in the copper-catalyzed synthesis of 1,2,3-triazoles is in excellent agreement with the computed activation barriers, which are as much as 11 kcal/mol lower than in the corresponding concerted cycloadditions. Second, the exclusive regioselectivity of the copper(I)-catalyzed processes is both predicted computationally and observed experimentally. Third, the proposed mechanism suggests that dipoles other than organic azide should engage in the analogous stepwise sequence with copper(I) acetylides. A 10⁵ rate acceleration and absolute regioselectivity of the reaction of nitrile oxides with alkynes has further reinforced the fact that computational studies described above are sound and quantitatively precise. Further mechanistic investigations are currently underway and will be reported in due course.

Acknowledgment. We thank the National Institute of General Medical Sciences, the National Institutes of Health (GM 28384), the National Science Foundation (CHE-9985553), and the W. M. Keck Foundation for financial support. F.H. also thanks the Wenner-Gren Foundations for a fellowship.

Supporting Information Available: Experimental and characterization data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JA0471525

(18) Triazolyl-copper intermediate **5** can be captured with electrophiles other than proton. In fact, incorporation of deuterium at the C-5 of the triazole product is almost quantitative when the reaction is performed in D₂O.