

Estudio comparativo de la síntesis de un triazol derivado de 3-azida 1,2:5,6-diisopropiliden- α -D-alofuranosa

Ojeda Sandoval Carlos Alberto, Vergara Arenas Blanca Ivonne, Lomas Romero Leticia*, Corona Sánchez Ricardo, Gutiérrez Carrillo Atilano, Lara Corona Víctor Hugo

Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Leyes de Reforma 1ra Secc., Ciudad de México, C.P. 09340, México.

*Autor para correspondencia: llr@xanum.uam.mx

ORCID : 0000-0002-0056-2105

Recibido:

30/junio/2022

Aceptado:

28/septiembre/2022

Palabras clave:

Triazol,
alofuranosa,
hidrotalcitas

Keywords:

Triazole,
allofuranose,
hydrotalcites

RESUMEN

En este trabajo, se reporta un estudio comparativo de la síntesis del 4-fenil-1,2,3-triazol derivado de la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden- α -D-alofuranosa, empleando condiciones de catálisis homogénea y heterogénea. Para este fin, se utilizaron tres hidrotalcitas de Co(II), Ni(II), y Cu(II) como catalizadores heterogéneos para la reacción de cicloadición [3+2] entre la azida orgánica derivada de alofuranosa y un alquino terminal como fenilacetileno. Del mismo modo, se utilizó un sistema catalítico homogéneo basado en CuI/ diisopropietilamina (DIPEA) con el mismo propósito, empleando en ambos casos calentamiento por microondas. Los resultados indican que para esta reacción las condiciones homogéneas son más adecuadas para llevar a cabo esta transformación.

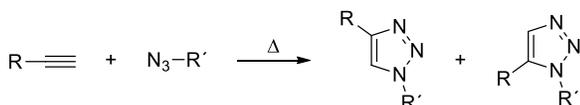
ABSTRACT

In this work, a comparative study of the synthesis of the 4-phenyl-1,2,3-triazole derived from 3-azide-1,2:5,6-diisopropylidene- α -D-allofuranose is reported by using homogeneous and heterogeneous catalytic conditions. For this purpose, three hydrotalcites of Co(II), Ni(II), and Cu(II) were used as heterogeneous catalysts for the [3+2] cycloaddition reaction between the organic azide derived from allofuranose and a terminal alkyne such as phenylacetylene. In the same way, a homogeneous catalytic system based on CuI/ diisopropylethylamine (DIPEA) was used for the same purpose, using microwave heating in both cases. The results indicate that for this reaction the homogeneous conditions are more suitable to carry out this transformation.

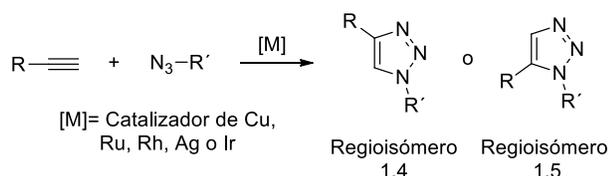
Introducción

Los 1,2,3-triazoles y sus derivados son una de las clases más importantes de compuestos heterocíclicos aromáticos que contienen nitrógeno y se han convertido en uno de los temas más relevantes de la química heterocíclica moderna (Lauria et al., 2014). La cicloadición [3+2] alquino-azida catalizada por Cu(I) (CuAAC) se ha convertido en un método líder para el ensamblaje covalente de moléculas grandes y pequeñas mediante el uso de 1,2,3-triazol como unidad conectora (Castro et al., 2016). Por tal motivo, se han realizado esfuerzos considerables para aumentar la eficiencia general del proceso de obtención de moléculas híbridas que contengan un anillo de 1,2,3-triazol (Chassaing et al., 2016). Una de las maneras más eficientes para la síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles es a través del uso de catalizadores con metales.

1) Cicloadición 1,3-dipolar de Huisgen



2) Cicloadición 1,3-dipolar catalizada por metales



Esquema 1. Estrategias para la síntesis de 1,2,3-triazoles.

Para el proceso CuAAC, casi cualquier catalizador de cobre capaz de proporcionar especies de Cu(I) en el medio de reacción puede usarse con éxito. En este contexto, los dos enfoques posibles son utilizar una fuente de Cu(I) directamente en reacción con la presencia de ligantes que lo estabilicen, o bien, generarla por reducción de sales de Cu(II) o por oxidación de Cu elemental. La obtención *in situ* de especies de Cu (I) utilizando sales de Cu(II) como sulfato de cobre o acetato de cobre es una de las formas más efectivas para catalizar esta reacción “click”, ya que estas condiciones permiten que las reacciones se lleven a cabo sin una atmósfera inerte y evita el uso de disolventes anhidros, soporta condiciones acuosas y al mismo tiempo mantiene una alta concentración de Cu(I) durante el curso de la reacción (Kushwaha et al., 2013). Sin embargo, la eliminación del catalizador de cobre de la mezcla de reacción sigue siendo un desafío debido a su toxicidad, que provoca serios problemas en la síntesis de moléculas bioactivas (Bhunja et al., 2017).

Por lo anterior, se ha puesto gran énfasis en el uso de catalizadores heterogéneos en lugar de catalizadores homogéneos a base de cobre (I) para facilitar la recuperación y el reciclaje de los catalizadores, manteniendo la actividad inherente del metal (Dervaux et al., 2012).

En este sentido, nuestro grupo de trabajo reportó recientemente la síntesis de una serie de derivados de 1,2,3-triazol unidos a carbohidratos a partir de los diacetónidos de glucofuranosa y alofuranosa usando como paso clave una cicloadición de azida-alquino 1,3-dipolar catalizada por un óxido mixto de Cu/Al (Corona et al., 2020). En esta reacción multicomponente, el sistema catalítico, compuesto por el óxido mixto Cu/Al y el ascorbato de sodio, sirve como un catalizador altamente reactivo, reciclable y eficiente para la síntesis regioselectiva de 1,2,3-triazoles 1,4-disustituídos. Con la finalidad de continuar con el estudio del uso de óxidos mixtos para su uso en la preparación de triazoles, en este trabajo presenta un estudio comparativo de la síntesis del 4-fenil-1,2,3-triazol derivado de la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden- α -D-alofuranosa empleando condiciones de catálisis homogénea, empleando el sistema CuI/diisopropietilamina (DIPEA); y en condiciones heterogéneas, mediante el uso de las hidrotalcitas de Cu/Al, Co/Al y Ni/Al.

Metodología

Todos los reactivos se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Se utilizó gel de sílice Merck (tipo 60, 0,063-0,200 mm) para la cromatografía en columna. Todos los compuestos se caracterizaron mediante espectros de IR, realizados en un espectrofotómetro FT-IR Bruker Tensor 27, mediante técnica ATR y todos los datos están expresados como números de onda (cm^{-1}). Los puntos de fusión se obtuvieron en un aparato Fisher-Johns y están sin corregir. Los espectros de RMN se realizaron en espectrómetro Bruker Avance DMX-500 (500 MHz) en cloroformo deuterado (CDCl_3) y los desplazamientos químicos se dan en ppm con TMS como referencia. Los experimentos de irradiación de microondas se realizaron usando un microondas Anton Paar Monowave 400. La difracción de rayos X de polvo (XRD) se realizó utilizando el equipo Philips X'Pert con radiación Cu-K α (45 kV, 40 mA).

Síntesis de hidrotalcita de Cu/Al y su óxido mixto

Se colocaron en un vaso de precipitado de 500 ml 11.6 g de nitrato de cobre ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2.5 \text{H}_2\text{O}$) y 9.37g de nitrato de aluminio ($\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$) disueltos en 90 ml de agua desionizada.

Por separado se preparó 100 ml de una solución de carbonato de sodio 0.5 M. La primera solución, se agregó a la segunda solución a 40°C, la adición fue lenta aproximadamente durante 2-3 horas. Se obtuvo un gel de color azul. Se dejó agitar el gel a 40°C, hasta que se observara de color verde. Posteriormente, se lavó 5 veces con agua desionizada y se secó en una estufa a 120°C durante 18 horas. El sólido obtenido de coloración verde fue calcinado a 540 °C por 6 horas.

Síntesis de hidrotalcita de Ni/Al y su óxido mixto.

Se preparó una solución de 21.8 g de Ni(NO₃)₂ y 9.37 g de Al(NO₃)₃ en 30 ml de agua desionizada, la solución fue adicionada gota a gota durante 3 horas a una solución acuosa de 7 g de NaOH y 3.67g de Na₂CO₃ en 35 ml de agua desionizada, agitando vigorosamente hasta obtener un gel de color gris-azul. El gel obtenido se colocó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas, se dejó enfriar y se efectuaron lavados con agua desionizada hasta pH=7, secando en una estufa durante 18 horas a 120°C. La muestra se calcinó a 550 °C durante 6 horas, con flujo de N₂ y rampa de 120°C por hora.

Síntesis de hidrotalcita de Co/Al y su óxido mixto

Se preparó una solución de 21.8 g Co(NO₃)₂ y 9.37 g de Al(NO₃)₃ en 30 ml de agua desionizada, la cual fue adicionada gota a gota durante 3 horas a una solución acuosa de 7g de NaOH y 3.67g de Na₂CO₃ en 35 ml de agua desionizada, agitando vigorosamente hasta obtener un gel de color gris-azul. El gel obtenido, se colocó en un baño de aceite a 60 °C durante 24 horas, se dejó enfriar y se efectuaron lavados con agua desionizada hasta pH=7, secando en una estufa durante 18 horas a 120°C. La muestra se calcinó a 550 °C durante 6 horas, con flujo de N₂ y rampa de 120 °C por hora.

Síntesis de la 3-azido-1,2:5,6-di-O-isopropilidene-α-D-aloofuranosa (5)

Parte A

La D-glucofuranosa **1** (1 g, 3,84 mmol) se disolvió en una mezcla de CH₂Cl₂/NaClO (4:4 ml) y luego se añadió TBAHS (0,260 g, 0,768 mmol) y TEMPO (0,090 g, 0,576 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 35°C durante 15 min. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción que contiene a la cetona intermediaria **2** se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (30 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0°C antes de la adición de NaBH₄ (0,290 g, 7,68 mmol) y posteriormente la mezcla se agitó 40 min a 25 °C.

Transcurrido este tiempo, la reacción se inactivó con 30 ml de agua y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto fue purificado por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano 2: 1) para generar el carbohidrato deseado **3**.

Parte B

Se disolvió la 1,2:5,6-Di-O-isopropilidene-α-D-glucofuranosa **3** (503 mg, 1.93 mmol) en DCM (20 ml) y piridina (1 ml), la mezcla de reacción se llevó a 0°C. Posteriormente, bajo atmósfera inerte, se añadió anhídrido triflico (1.4 ml, 8.34 mmol) y se dejó en agitación durante 15 min a temperatura ambiente. Se realizó extracción con HCl al 5% y la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, obteniendo un sólido naranja correspondiente al triflato **4**. Este triflato intermediario se disolvió en DMF (25ml) y se colocó en agitación a 0°C. Posteriormente se adicionó azida de sodio (NaN₃) (9.84 mmol) y se dejó durante 3h bajo agitación a temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con acetato de etilo y agua, posteriormente, la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio. Finalmente, se purificó el producto crudo en cromatografía por columna, empleando una mezcla de hexano y acetato de etilo (90:10).

Síntesis de triazol 6

Método A

En un tubo de microondas de vidrio de 10 ml se colocó la azida **5** (70 mg, 1 eq.) y fenilacetileno (26 mg, 1 eq.) y se disolvieron en 4 ml de una mezcla de EtOH- H₂O. A dicha solución se adicionaron yoduro de cobre (CuI) (9.27 mg, 0.2 eq) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) (0.016 mL, 0.4 eq). La mezcla se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. Al término de este tiempo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por una columna corta de sílica y el disolvente se evaporó a sequedad. La determinación de la actividad catalítica se llevó a cabo mediante el análisis por RMN-¹H de los crudos de reacción.

Método B

En un tubo de microondas de vidrio de 10 ml se colocó la azida **3** (70 mg, 1 eq.) y fenilacetileno (26 mg, 1 eq.) y se disolvieron en 4 ml de una mezcla de EtOH- H₂O. A dicha solución se adicionaron 10 mg de la correspondiente hidrotalcita calcinada y 10 mg de ascorbato de sodio. La mezcla se calentó con radiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos.

Al término de este tiempo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró por una columna corta de silica y el disolvente se evaporó a sequedad.

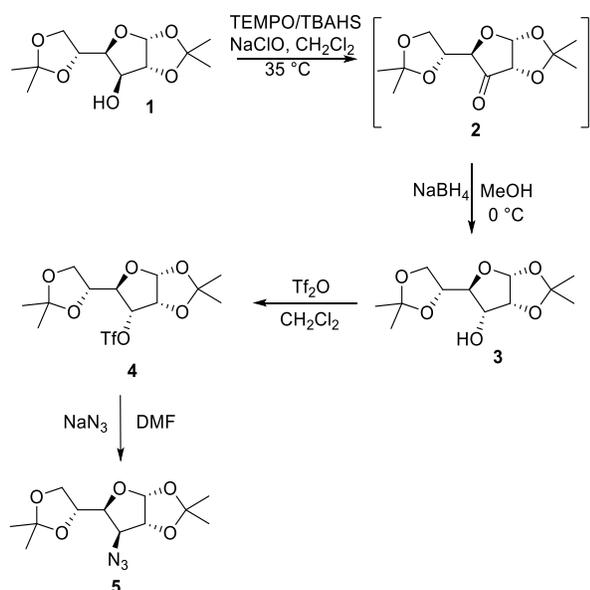
La determinación de la actividad catalítica se llevó a cabo mediante el análisis por RMN-¹H de los crudos de reacción.

Sólido blanco Pf: 155-157 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (s, 1H), 7.82 – 7.85 (m, 2H), 7.40 – 7.46 (m, 2H), 7.32-7.37 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.33-4.38 (m, 2H), 4.20 – 4.28 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.32 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 130.2, 128.7, 128.1, 125.6, 112.2, 109.4, 106.2, 104.9, 83.3, 80.4, 72.9, 67.5, 66.2, 26.7, 26.5, 26.0, 25.0.

Resultados y discusión

Dada la importancia y versatilidad que presentan actualmente los glicoconjugados, en este trabajo se preparó un triazol derivado de la 3-azida 1,2:5,6-diisopropilideno- α -D-alofuranosa y fenil acetileno, un alquino terminal comercial.

En primer lugar, fue necesario preparar a el acetónido de la alofuranosa, el cual fue sintetizado mediante una secuencia de dos pasos que implican una oxidación del alcohol de la glucofuranosa **1** con la subsecuente reducción estereoselectiva de la cetona intermediaria **2** (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de la 3-azida-1,2:5,6-diisopropilideno- β -D-alofuranosa **5**.

Cuando la glucofuranosa **1** se hace reaccionar con sulfato ácido de tetrabutilamonio (TBAHS) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidilloxi (TEMPO) en una solución de DCM e hipoclorito de sodio comercial al 5% (Cloralex), es posible oxidar el alcohol de la glucofuranosa a la respectiva cetona **2**, que se obtiene como un aceite de color amarillo es cual es tratado inmediatamente con borohidruro de sodio en metanol para reducir de manera estereoselectiva el compuesto **2** y obtener la alofuranosa **3** por la inversión del C-3. Este compuesto fue obtenido como un sólido blanco (pf=71-73 °C) después de su purificación por cromatografía en columna. Una vez obtenida la alofuranosa, el siguiente paso fue triflar el alcohol **3** empleando anhídrido trifluorometansulfónico en diclorometano a -10 °C. Después de 30 minutos y con el posterior tratamiento de la reacción es posible obtener un aceite de color naranja el cual fue inmediatamente disuelto en DMF y la solución resultante se hizo reaccionar con 2 equivalentes de azida de sodio a 80 °C durante toda la noche. Al término de este tiempo y después de su purificación por cromatografía en columna es posible aislar la correspondiente azida **5** en un 81% de rendimiento.

La identificación de esta glucosilazida fue corroborada por medio de RMN-¹H y su espectro se muestra en la figura 1.

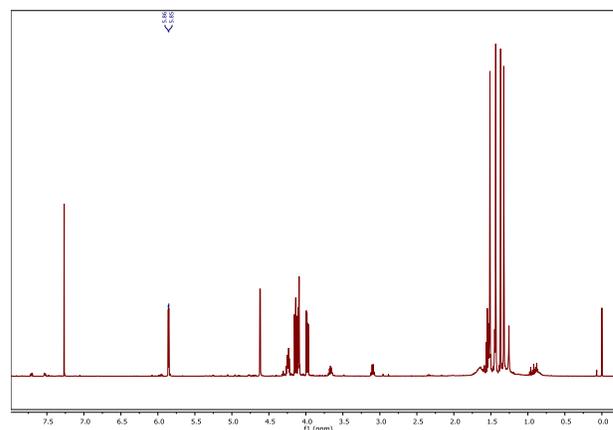


Figura 1. Espectro de RMN-¹H de la azida **5**.

Dentro de las señales más relevantes del espectro de RMN-¹H del compuesto compuesto **5**, está la señal del protón anomérico del fragmento carbohidrato que aparece como una señal doble en 5.86 ppm.

Por otro lado, los hidróxidos dobles laminares (HDL) de Co/Al, Ni/Al y Cu/Al se prepararon por el método de coprecipitación empleando una relación 3:1 de la sal del metal divalente con respecto a la sal del metal trivalente.

Posteriormente las hidrotalcitas preparadas por este método fueron calcinadas a 550°C durante 6 horas para formar los correspondientes óxidos mixtos. La identificación de la formación de los HDL y óxidos mixtos se realizó utilizando la técnica de difracción de rayos x de polvo. En todos los casos se observan las reflexiones características de los hidróxidos dobles laminares o de sus respectivos óxidos mixtos (Figura 2).

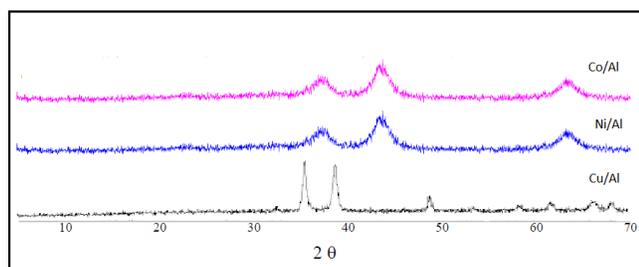


Figura 2. Difractogramas de rayos X de los óxidos mixtos de Co/Al, Ni/Al y Cu/Al.

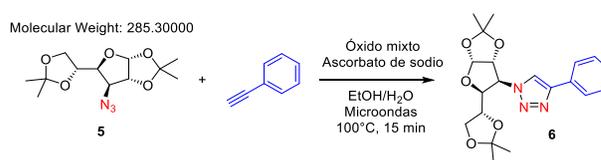
Una vez calcinadas la hidrotalcitas, estas se utilizaron como catalizadores heterogéneos en la reacción para la obtención de un triazol derivado de 3-azida 1,2:5,6-diisopropiliden- α -D-alofuranosa. Uno de los principales objetivos de este trabajo es comparar el uso de las hidrotalcitas calcinadas (catalizadores heterogéneos) con las condiciones homogéneas clásicas para la obtención de 1,2,3-triazoles.

Previamente en el grupo de trabajo se encontró que el óxido mixto de Cu/Al es un catalizador más eficiente y selectivo que el sistema CuI/DIPEA, cuando se compara su capacidad para catalizar la formación de 1,2,3-triazoles con un fragmento de gluco- y alofuranosa a través de una reacción multicomponente entre los alquinos terminales derivados de dichos carbohidratos, azida de sodio y diferentes bromuros de bencilo.

Para analizar si este tipo de materiales también pueden ser eficientes en una versión de solo dos componentes (cicloadiación [3+2] entre el alquino y la glucosilazida previamente formada), la síntesis del triazol **6** se realizó empleando como catalizador heterogéneo el correspondiente óxido mixto, ascorbato de sodio como agente reductor, una mezcla de etanol/agua (3:1) como disolvente y empleando microondas como fuente de calentamiento. Después de calentar la reacción 15 minutos a 100°C, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad.

La determinación de la actividad catalítica se llevó a cabo mediante el análisis por RMN- 1 H de los crudos de reacción (Tabla 1).

Tabla 1. Síntesis del 4-fenil-1,2,3-triazol con un fragmento de alofuranosa catalizada por óxidos mixtos.



Entrada	Catalizador	Azida 3	Triazol 5
1	Óxido mixto Co/Al	100 %	0 %
2	Óxido mixto Ni/Al	100 %	0 %
3	Óxido mixto Cu/Al	32 %	68 %
4	CuI/DIPEA	0 %	100%
5a	Óxido mixto Cu/Al	20 %	80 %

*Conversiones determinadas por RMN- 1 H del crudo de reacción.

^aEsta entrada corresponde a la reacción empleando la 3-azida-1,2:5,6-diisopropiliden- β -D-glucofuranosa.

Para la determinación del rendimiento de la reacción se utilizó la RMN- 1 H a través de la comparación de integración de las señales correspondientes a los protones anoméricos tanto en la azida de partida **5** como en el producto **6**. En el caso de la azida **5**, dicho protón anomérico aparece en 5.86 ppm mientras que en el triazol se localiza en 6.28 ppm. El espectro del producto crudo se muestra en la figura 3.

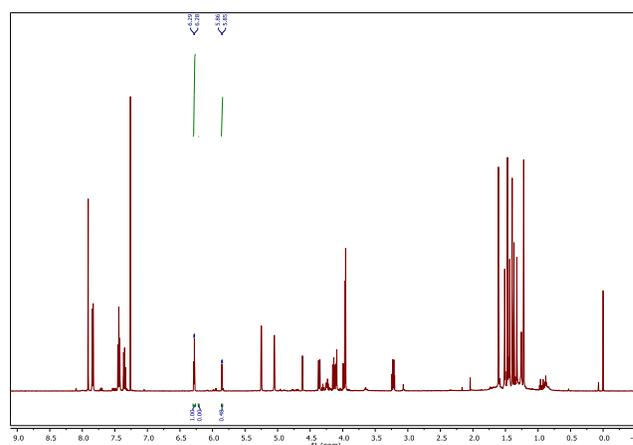
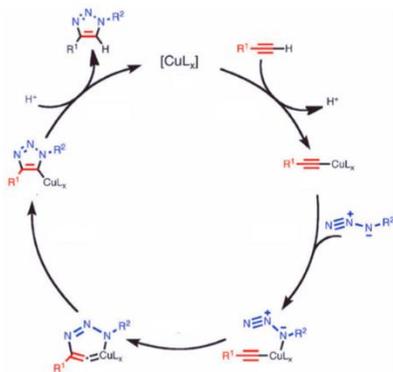


Figura 3. Crudo de reacción de la cicloadiación alquino-azida catalizada por la hidrotalcita calcinada de Cu/Al.

De los materiales analizados, solamente el óxido mixto de Cu/Al fue el único que resultó activo en las condiciones probadas, y desafortunadamente sus análogos de Co y Ni no resultaron activos.

Estas observaciones podrían explicarse tomando como punto de partida que se conoce que, en la formación de triazoles a través de cicloadiciones [3+2] catalizadas por Cu(I), se forma un acetiluro de cobre a partir del cual se lleva a cabo la interacción con la azida para formar un acetiluro de cobre-azida que es un intermediario clave en este ciclo catalítico (Esquema 3).



Esquema 3. Mecanismo de reacción CuAAC.

A pesar de que se ha propuesto que la formación de acetiluros de níquel y de cobalto es viable, parece que la formación de estos acetiluros metálicos depende en gran medida de los ligandos que se coordinen al metal, pues estos estabilizan a dicha especie. Debido a que en el sistema catalítico que se utilizó no se tienen ligandos adicionales que estabilicen al níquel o al cobalto, las hidrotalcitas calcinadas de estos metales resultan ineficientes en este proceso.

Posteriormente, la formación del mismo triazol se realizó empleando como catalizador las condiciones clásicas de CuI/DIPEA empleando el mismo disolvente y temperatura. Los resultados muestran que este proceso con catálisis homogénea es más eficiente para obtener el triazol derivado de alofuranosa, ya que se obtiene un 100 % de conversión en solo 15 min. La mayor eficiencia de este sistema homogéneo puede explicarse al analizar las especies metálicas que se utilizan en ambos procesos. En el caso del proceso homogéneo, la sal de cobre que se utiliza ya es una especie de Cu(I), la cual se sabe es justamente la especie catalíticamente activa. Por su parte, en el caso de la hidrotalcita de Cu/Al, en el material se encuentra el cobre en estado de oxidación 2+, el cual debe reducirse previamente por la acción del ascorbato de sodio para formar la especie catalíticamente activa de Cu(I), por lo que se espera que la reacción heterogénea sea un proceso más lento. Esto hecho se demostró fácilmente al incrementar el tiempo de reacción cuando se emplea el óxido mixto de Cu/Al, encontrando que, a los 30 min, hay un 100 % de conversión a la formación del triazol esperado.

Finalmente, es importante resaltar que al comparar la azida derivada de glucofuranosa con la 3-azida 1,2:5,6-diisopropilideno- α -D-alofuranosa **5** reportada en este trabajo, se encontró que, empleando las mismas condiciones, cuando se utiliza la α -azida el rendimiento del triazol es menor que cuando se emplea la β -azida (Entrada 5, Tabla 1), lo que indica que la estereoquímica de la azida de partida juega un papel importante en la formación del triazol.

Conclusiones

De los materiales probados, la hidrotalcita calcinada de Cu/Al es el catalizador más activo, mientras que sus análogos de cobalto y níquel resultaron inactivos. Las condiciones homogéneas con CuI/DIPEA representan una mejor alternativa para la síntesis del triazol objetivo. La estereoquímica de las azidas de partida juega un rol importante en la formación de los correspondientes triazoles.

Agradecimientos

A los laboratorios de Resonancia Magnética Nuclear, Difracción de rayos X de polvos y Espectrometría de masas de la UAM-Iztapalapa.

Referencias

- Bhunja, S.; Pawar, G.G.; Kumar, S.V.; Jiang, Y.; Ma, D. (2017). Selected Copper-Based Reactions for C-N, C-O, C-S, and C-C Bond Formation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 16136–16179
- Chassaing S, Benneteau V, Pale P. (2016). When CuAAC click chemistry' goes heterogeneous. *Catal. Sci. Technol.* 6, 923–957.
- Corona-Sánchez R, Sánchez-Eleuterio A, Negrón-Lomas C, Ruiz Almazan Y, Lomas-Romero L, Negrón-Silva GE, Rodríguez-Sánchez AC. (2020). Cu-Al mixed oxide-catalysed multi-component synthesis of gluco-andallofuranose-linked 1,2,3-triazole derivatives. *R. Soc. Open Sci.* 7: 200290.
- Dervaux B, Du Prez FE. (2012). Heterogeneous azide-alkyne click chemistry: towards metal-free end products. *Chem. Sci.* 3, 959–966.
- Kushwaha D, Dwivedi P, Kuanar SK, Tiwari VK. (2013). Click reaction in carbohydrate chemistry: recent developments and future perspective. *Curr. Org. Synth.* 10, 90–135.
- Lauria A, Delisi R, Mingoia F, Terenzi A, Martorana A, Barone G, Almerico AM. (2014). 1,2,3-Triazole in heterocyclic compounds with biological activity, through 1,3-dipolar cycloadditions. *Eur. J. Org. Chem.* 3289–3306.